

Kompleks Polielektrolit Kitosan-Xanthan sebagai Matriks Sediaan Mukoadhesif

Chitosan-Xanthan Polyelectrolyte Complex as Matrix of Mucoadhesive Dosage Form

Kurnia Sari Setio Putri^{1*}, Bambang Sulistomo¹, Silvia Surini¹

¹Fakultas Farmasi Universitas Indonesia, Depok. 16424

Email : kurnia.putri@farmasi.ui.ac.id; *corresponding author

Abstrak

Sediaan mukoadhesif merupakan bentuk sediaan farmasi dengan waktu tinggal di lambung yang lebih panjang sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat. Untuk membuat sediaan mukoadhesif ini diperlukan eksipien yang dapat menempel pada mukosa lambung dan memiliki daya mengembang yang sesuai untuk mengatur pelepasan obat dari sediaan. Berdasarkan studi pendahuluan diketahui bahwa kompleks polielektrolit kitosan-xanthan dengan perbandingan 1:1 memiliki daya mengembang yang sesuai untuk dikembangkan sebagai sediaan mukoadhesif. Penelitian ini bertujuan untuk meneliti kemampuan eksipien kompleks polielektrolit kitosan-gum xanthan (KPKX) sebagai matriks sediaan granul mukoadhesif tertahan di lambung. Pada penelitian ini KPKX 1:1 digunakan sebagai matriks pada granul mukoadhesif dengan perbandingan obat dengan KPKX (1:1, 1:2, dan 1:3), dengan diltiazem HCl sebagai model obat. Granul dibuat dengan metode granulasi basah, kemudian diuji kemampuan menempel secara *in vitro*, serta profil pelepasan obatnya. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa formula yang mengandung diltiazem HCl dengan KPKX 1:2 mampu tetap menempel di mukosa lambung hingga 8-12 jam dan menunjukkan profil pelepasan obat yang terkendali hingga 8 jam. Penelitian ini dapat disimpulkan bahwa KPKX dapat merupakan eksipien yang sesuai untuk digunakan sebagai matriks mukoadhesif.

Abstract

Mucoadhesive dosage form is a pharmaceutical dosage form with prolonged gastric residence time which can increase bioavailability of drugs. An excipient with suitable swelling and bioadhesive characteristics plays important role to obtain good mucoadhesive dosage form. Our pre-eliminatory study showed that chitosan-xanthan gum polyelectrolyte complex (CXPC) in ratio 1:1 exhibit suitable swelling index to be developed as mucoadhesive dosage forms. This research was performed to study CXPC characteristics as matrix for mucoadhesive granules dosage form matrix. In this study CXPC 1:1 was utilized as the matrix in the mucoadhesive granules with drug-CXPC ratio of 1:1, 1:2, and 1:3, using diltiazem HCl as a drug model. The granules were prepared by wet granulation method, and the *in vitro* bioadhesive properties of the granules, as well as the drug release profile, were evaluated. The results showed that formula containing diltiazem HCl and CXPC in ratio of 1:2 possessed a good bioadhesive ability up to 8-12 hours and showed controlled drug release profile up to 8 hours. The results can be concluded that the CXPC is a suitable excipient as a mucoadhesive matrix.

Keywords: xanthan gum; chitosan; polyelectrolyte complex; mucoadhesive; gastro-retentive dosage forms

PENDAHULUAN

Hingga saat ini sediaan obat oral tetap menjadi pilihan pasien karena kemudahan penggunaannya. Sediaan dengan pelepasan terkendali (*controlled release dosage forms*) dapat memperbaiki kekurangan pada sediaan oral konvensional dengan mengurangi frekuensi pemberian obat yang berulang dalam sehari. Namun demikian, sediaan dengan pelepasan terkendali ini belum dapat mengatasi masalah absorpsi obat yang terbatas dan bioavailabilitas obat di dalam tubuh yang tidak maksimal, terutama pada obat-obat yang memiliki jendela absorpsi pada daerah-daerah tertentu di saluran cerna, sehingga absorpsinya akan berkurang dan terganggu jika obat telah meninggalkan daerah absorpsi tersebut (Davis, 2005). Oleh karena itu, sistem penghantaran obat yang tertahan di lambung atau *gastro-retentive drug delivery system* menawarkan keuntungan karena dapat meningkatkan waktu tinggal sediaan pada lokasi absorpsi dan memfasilitasi kontak dari sediaan dengan permukaan absorpsi sehingga meningkatkan dan/atau memperbaiki efek terapi obat (Zate *et al.*, 2010). Sediaan mukoadhesif merupakan salah satu bentuk sediaan tertahan di lambung tersebut.

Untuk memformulasikan sediaan mukoadhesif tersebut diperlukan polimer khusus yang dapat melekat pada mukosa lambung dan mengendalikan pelepasan zat aktifnya. Kitosan merupakan salah satu

eksipien yang memiliki sifat adhesif yang baik pada permukaan mukosa sehingga prospektif untuk digunakan sebagai sediaan mukoadhesif, namun sangat mudah larut dalam larutan suasana asam sehingga tidak dapat menahan pelepasan obat dalam waktu lama di dalam lambung. Untuk mengatasi kendala tersebut maka kitosan dikombinasikan dengan gum xanthan. Menurut Tilak *dkk* (2000) gum xanthan tidak hanya memperlambat pelepasan obat dan menghasilkan kinetika pelepasan obat yang tidak tergantung terhadap waktu, tetapi juga menghasilkan kadar obat dalam plasma yang konstan (Rahman *et al.*, 2011). Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengembangkan eksipien kompleks polielektrolit kitosan-gum xanthan (KPKX) sebagai matriks sediaan granul mukoadhesif tertahan di lambung.

Diltiazem HCl yang merupakan suatu obat anti hipertensi digunakan sebagai model obat pada penelitian ini karena memiliki waktu paruh yang singkat sehingga harus dikonsumsi 3 – 4 kali sehari, absorpsinya yang rendah di usus manusia (Gaikwad *et al.*, 2012) dan lebih optimal pada saluran cerna bagian atas, sehingga bioavailabilitasnya rendah (Iqbal *et al.*, 2011; Collin, 1991; Gattani *et al.*, 2008). Dengan memformulasi diltiazem HCl dalam sediaan mukoadhesif maka bioavailabilitas dan efektifitas diltiazem HCl dapat meningkat.

METODE

Bahan

Diltiazem HCl (Kimia Farma, Indonesia), kitosan (Biotech Surindo, Indonesia), gum xanthan (Cargill, Amerika), lambung tikus jantan galur *Sprague-Dawley* (IPB, Indonesia), asam asetat glasial (Bratachem, Indonesia), KBr (Merck, Jerman), HCl (Merck, Jerman), NaOH (Merck, Jerman), aqua demineralisata.

Pembuatan kompleks polielektrolit kitosan-gum xanthan

Metode ini diadaptasi dari penelitian Argin-Soysal, Kofinas dan Lo pada tahun 2007 yang telah dimodifikasi. Larutan gum xanthan (1,0% b/v dalam aqua demineralisata kitosan) diteteskan perlahan ke dalam larutan kitosan (1,0% b/v dalam asam asetat pH 4,3-4,5) sambil diaduk dengan *homogenizer*. Kadar perbandingan larutan kitosan dengan larutan gum xanthan 1:1. Setelah reaksi selesai, pengadukan dilanjutkan selama 24 jam. Hasil diendapkan lalu dicuci lima kali dengan aqua demineralisata, dan dilakukan pengeringan dengan oven 80°C.

Karakterisasi kompleks polielektrolit kitosan-gum xanthan

Serbuk KPKX yang diperoleh kemudian dikarakterisasi sifat fisik, kimia dan fungsionalnya. Uji dengan spektrofotometer IR pada bilangan gelombang 400 sampai 4000 cm^{-1} dilakukan untuk memastikan adanya pembentukan kompleks polielektrolit antara kitosan dengan gum xanthan maka dilakukan

pemeriksaan dengan spektrofotometer IR. Spektrum IR yang diperoleh dari kompleks polielektrolit kitosan-gum xanthan dibandingkan dengan masing-masing spektrum IR dari kitosan dan gum xanthan gum.

Karakterisasi fungsional dilakukan dengan melakukan uji indeks mengembang dan uji kekuatan gel. Indeks mengembang serbuk diuji dengan mengukur perubahan volume serbuk yang dimasukkan ke dalam gelas ukur 10 ml yang berisi medium pH 1,2. Kekuatan gel serbuk KPKX diukur dengan menggunakan *texture analyzer* (TA.XT2) terhadap sampel gel yang dibuat dengan cara membuat larutan sampel 1% lalu didinginkan pada suhu $\pm 4^\circ\text{C}$ selama 2 jam hingga membentuk gel padat. Lalu *probe* dicelupkan ke dalam sampel. *Texture analyzer* di set pada mode pengujian kekuatan gel dengan kecepatan 1,0 mm/detik dan gaya 4 g (Harish *et al.*, 2009).

Preparasi dan formulasi granul mukoadhesif

Granul mukoadhesif diltiazem HCl, dengan formula yang tercantum pada Tabel 1, dibuat dengan menggunakan metode granulasi basah dengan mencampurkan sejumlah kompleks polielektrolit kitosan-gum xanthan dengan diltiazem HCl hingga homogen. Selanjutnya ke dalam campuran massa tersebut ditambahkan larutan pengikat sampai terbentuk massa granul yang dapat dikepal. Massa tersebut diayak dengan ayakan 8 mesh kemudian dikeringkan menggunakan oven suhu 40°C selama 4 jam.

Tabel 1. Formulasi granul mukoadhesif diltiazem HCl

Komponen	Formula (gr)					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Diltiazem HCl	1	1	1	1	1	1
Kompleks polielektronik kitosan-xanthan	1	2	3	-	-	-
Kitosan	-	-	-	2	-	1
Gum xanthan	-	-	-	-	2	1
KPKX 1% sebagai binder	2	2	2	2	2	2

Evaluasi daya mengembang dan pelepasan obat dari granul mukoadhesif diltiazem HCl

Indeks mengembang granul di lambung diuji dengan mengukur kenaikan bobot granul kering dengan berat granul yang diletakkan dalam medium pH 1,2. Kenaikan bobot granul diukur pada 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10 dan 12 jam.

Profil pelepasan obat dari granul mukoadhesif ini dihitung dari uji pelepasan obat *in-vitro* yang dilakukan terhadap granul diltiazem HCl dengan menggunakan alat disolusi tipe I (keranjang) dalam medium HCl pH 1,2; volume medium 900 ml pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, dengan kecepatan putaran 100 rpm. Pengambilan aliquot sebanyak 5 mL dilakukan pada 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 4; 6; 8; 10 dan 12 jam. Sampel dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum dalam medium HCl pH 1,2 (United States Pharmacopeial Convention, 2008).

Uji daya lekat granul mukoadhesif diltiazem HCl

Untuk mengetahui kemampuan melekat granul pada mukosa lambung, maka dilakukan uji *wash-off* dan uji bioadhesif *in-vitro*. Lambung tikus diperoleh dari tikus jantan galur *Sprague-Dawley* yang sehat, dengan berat 250-300 gram, didapat dari IPB, Bogor. Tikus dikorbankan kemudian dibedah dan diambil lambungnya. Lambung yang didapatkan kemudian dicuci dengan larutan NaCl fisiologis. Lambung yang sudah bersih siap digunakan untuk evaluasi granul mukoadhesif yaitu uji *wash-off* dan uji mukoadhesif *in vitro*. Lambung harus digunakan dalam waktu tidak lebih dari 24 jam. Eksperimen dengan hewan pada penelitian ini telah disetujui oleh komisi etik FKUI.

Uji *wash off* dilakukan dengan menggunakan alat uji waktu hancur dengan modifikasi. Sebanyak 30 granul diletakkan pada jaringan lambung yang telah direkatkan pada kaca objek dan didiamkan berkontak selama 1 menit. Kaca objek tersebut kemudian

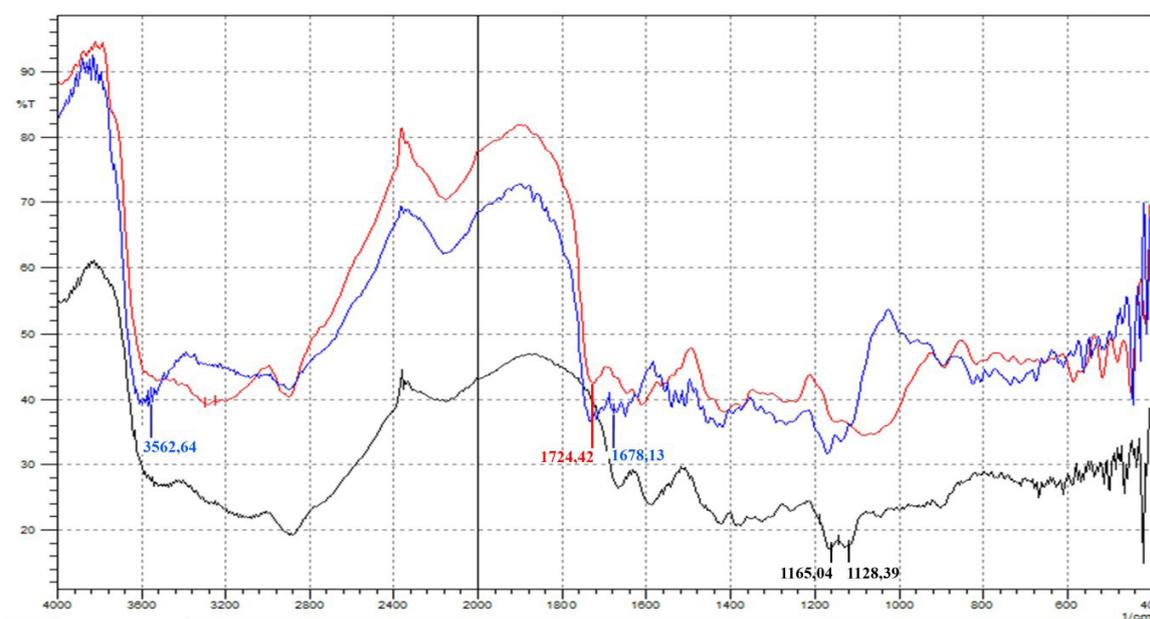
dimasukkan ke dalam alat uji waktu hancur kemudian alat digerakan naik turun 30 kali/ menit didalam media lambung buatan (dapar HCl pH 1,2) pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Jumlah granul yang masih melekat dihitung setiap 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 4; 6; 8; 10 dan 12 jam. Percobaan dilakukan sebanyak 3 kali untuk masing-masing formula (Anwar, 2011).

Pada uji bioadhesi *in vitro* jaringan lambung dibuka dan dibersihkan dengan larutan NaCl fisiologis, kemudian dilekatkan pada penyokong alumunium. Sejumlah 30 granul ditempelkan di atas jaringan tersebut dan kemudian ditempatkan pada sel silindris dengan kemiringan 45° . Kemudian dielusi dengan cairan lambung buatan (dapar HCl pH 1,2) pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan aliran 22 ml/menit. Jumlah granul yang masih melekat dihitung setiap 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10 dan 12 jam. Percobaan dilakukan sebanyak 3 kali (Komariah, 2012).

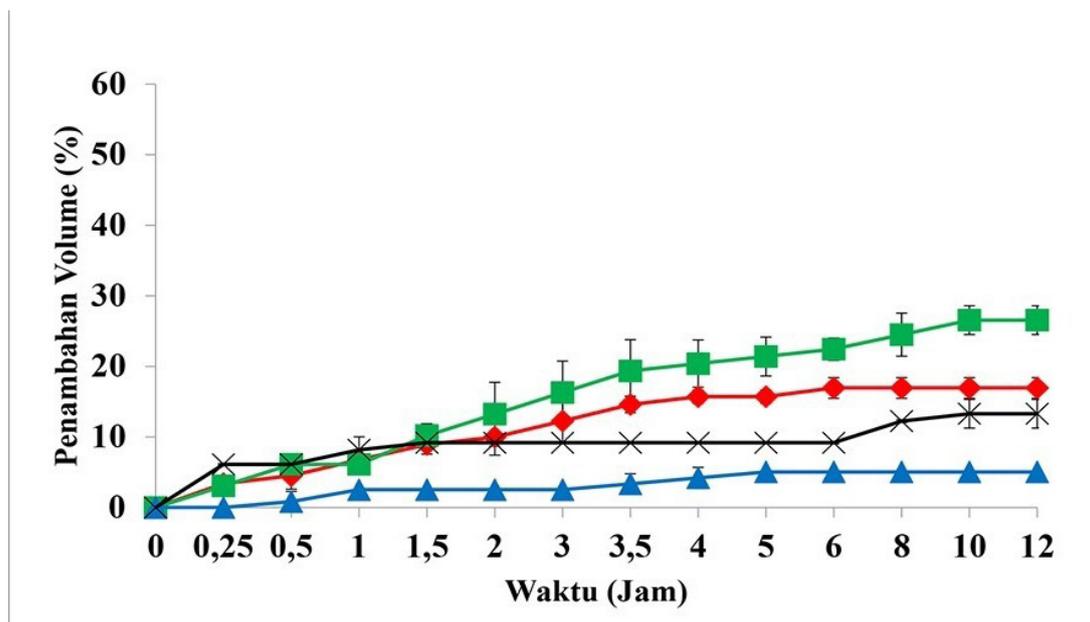
HASIL DAN PEMBAHASAN

Kombinasi kitosan dan gum xanthan menghasilkan senyawa kompleks polielektrolit

Analisis gugus fungsi pada serbuk KPKX, seperti terlihat pada Gambar 1, menunjukkan bahwa pada KPKX muncul serapan baru yang tidak terdapat pada kitosan maupun gum xanthan. Serapan tersebut muncul pada bilangan gelombang $1678,13\text{ cm}^{-1}$ yang menunjukkan terbentuknya ikatan ionik antara $-\text{NH}_3^+$ dengan $-\text{COO}^-$ (Argin-Soysal, Kofinas & Lo 2009). Hasil ini mengindikasikan bahwa terbentuk senyawa yang berbeda dengan kitosan maupun gum xanthan dan membuktikan terbentuknya eksipien baru berupa senyawa kompleks kitosan-xanthan. Perbedaan gugus fungsi pada eksipien dapat menyebabkan perbedaan sifat fungsional. Oleh karena itu, terbentuknya eksipien dengan gugus fungsi yang berbeda



Gambar 1. Spektrum Infra Merah dari (—) Gum xanthan, (—) KPKX, (—) Kitosan



Gambar 2. Indeks mengembang KPKX (♦), kitosan (■), gum xanthan (▲) dan campuran fisik kitosan-gum xanthan (x) selama 12 jam dalam medium pH 1,2

dari gugus fungsi masing-masing eksipien pembentuknya mengindikasikan perbedaan sifat fungsional eksipien baru (KPKX) tersebut dibanding eksipien pembentuknya (kitosan dan xanthan).

Kombinasi gum xanthan menurunkan indeks mengembang dan meningkatkan kekuatan gel kitosan

Uji indeks mengembang, seperti terlihat pada Gambar 2, menunjukkan bahwa KPKX memiliki indeks mengembang yang lebih rendah dibandingkan dengan kitosan dan lebih tinggi dibandingkan dengan gum xanthan pada medium pH 1,2. Perbedaan indeks mengembang KPKX, kitosan dan gum xanthan ini mengonfirmasi terjadinya perubahan sifat fungsional dari kitosan dan gum xanthan masing-masing sebelum disintesis menjadi kompleks polielektrolit. Kitosan memiliki gugus amin yang akan terionisasi pada suasana asam sehingga

menghasilkan gaya tolak elektrostatis yang memfasilitasi kemampuan mengembangnya dalam suasana asam. Sementara itu, gum xanthan mengandung gugus karboksil yang akan terionisasi pada suasana basa, dan menyebabkan gum xanthan mengembang lebih baik pada suasana basa. Dengan mengkombinasikan kitosan dengan xanthan, sebagian besar gugus karboksil dan amin sudah saling terhubung melalui ikatan ionik sehingga kemampuan mengembang kitosan pada suasana lambung (pH asam) akan mengalami penurunan karena menurunnya gaya elektrostatis (Berger *et al.*, 2004 ; Argin-Soysal *et al.*, 2009).

Selain menurunkan daya mengembang kitosan, pembentukan kompleks polielektrolit dengan gum xanthan menyebabkan peningkatan kekuatan gel kitosan. Kekuatan gel menggambarkan daya tahan gel terhadap tekanan luar dan

sifat kohesivitas gel dalam mempertahankan bentuknya. Data pada Tabel 2 menunjukkan bahwa kekuatan gel kitosan yang sangat kecil (sehingga tidak dapat terukur) dapat meningkat setelah dikombinasikan dengan gum xanthan. Hal ini disebabkan oleh kontribusi gum xanthan yang memiliki banyak gugus hidrofilik sehingga dapat menjerap molekul air dan membentuk struktur gel yang rapat dan viskositas yang tinggi. Uji kekuatan gel ini juga membuktikan bahwa reaksi kompleks polielektrolit dapat memperbaiki dan meningkatkan kekuatan gel kitosan sehingga dapat diharapkan digunakan untuk

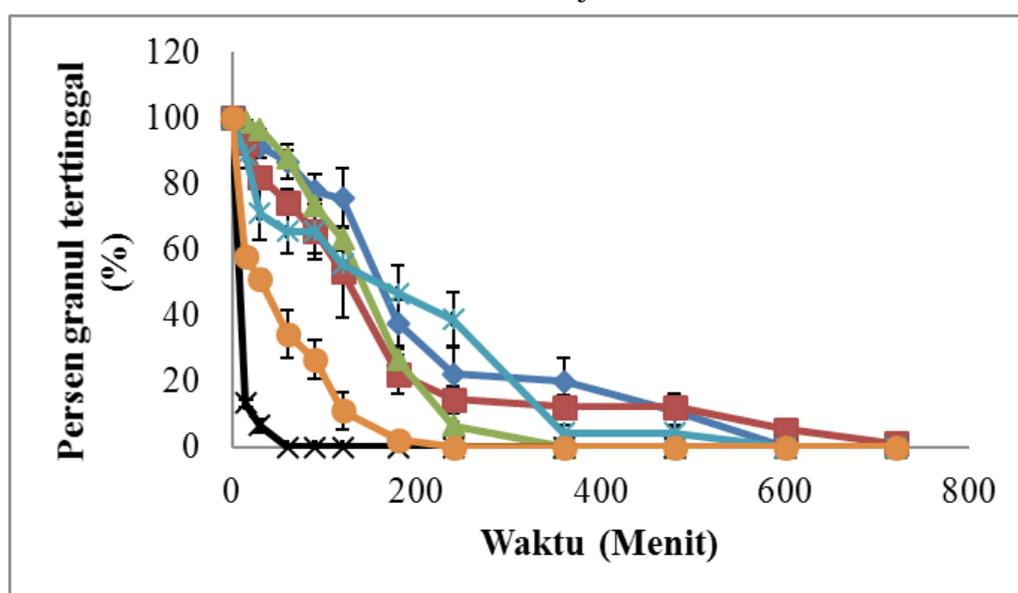
sediaan obat dengan profil pelepasan obat yang terkendali, terutama untuk menahan pelepasan obat di lambung.

Granul mukoadhesif dengan eksipien KPKX mampu tertahan di lambung selama lebih dari 8 jam

Uji *wash-off* dan uji bioadhesif *in vitro* dilakukan terhadap granul yang dihasilkan untuk menilai daya lekat/ adhesivitas granul pada mukosa lambung. Pada uji *wash-off*, seperti yang terlihat pada gambar 3, F4 yang mengandung kitosan menunjukkan waktu melekat yang paling singkat, yaitu kurang dari 1 jam. Secara teoritis, kitosan memiliki adhesivitas yang baik di mukosa lambung (Berger *et al.*, 2004; Hamman, 2010; Zatte *et al.*, 2010), namun karena kitosan sangat mudah larut pada suasana asam lambung (pH 1,2) maka granul yang diformulasi dengan kitosan lebih cepat larut dan tidak terdeteksi lagi pada mukosa lambung tikus setelah 1 jam.

Tabel 2. Data kekuatan gel kitosan 1%, gum xanthan 1%, dan KPKX 1%

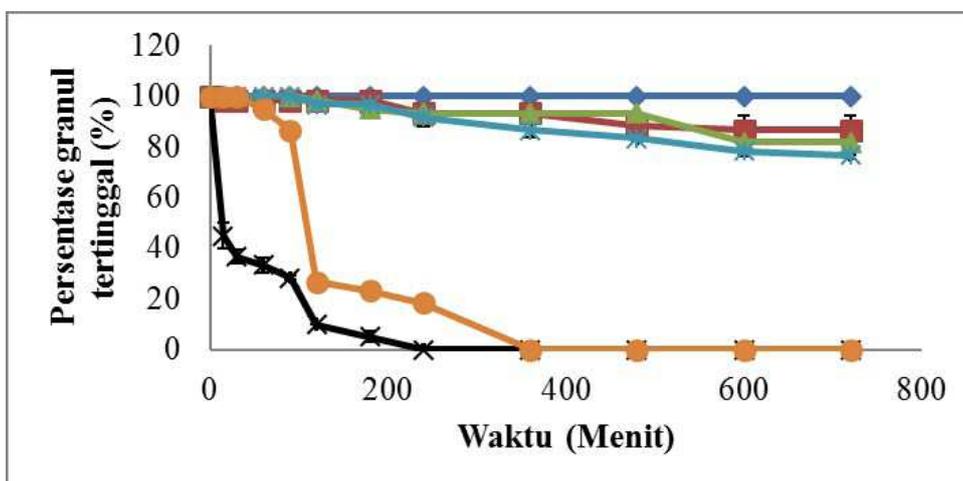
Sampel	Kekuatan Gel (gF)
Kitosan	Tidak Terukur
Xanthan	7,47 ± 1,026
KPKX	7,13 ± 0,451



Gambar 3. Grafik persentase rata-rata jumlah granul F1-F6 terhadap waktu pada uji wash-off selama 12 jam dalam medium pH 1,2
 (◆) F1 (■) F2 (▲) F3 (X) F4 (X) F5 (●) F6

Granul yang dibuat dari campuran fisik kitosan dan gum xanthan (F6) menunjukkan waktu lekat yang lebih lama dibanding granul dengan kitosan saja (F4), namun semua granul dari sediaan tersebut tidak terdeteksi lagi di mukosa lambung tikus setelah 3 jam. Granul dibuat dengan menggunakan KPKX (F1, F2 dan F3) dapat melekat pada mukosa lambung lebih lama (Gambar 3). Berdasarkan uji student t-test, tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada hasil uji *wash-off* sediaan F1 dan F2 yang mengandung obat-KPKX 1:1 dan 1:2. Pada kedua formulasi jumlah granul yang tersisa berturut-turut adalah 11,11% dan 7,78% pada jam ke-8. Hasil ini mirip dengan uji *wash-off* sediaan yang mengandung gum xanthan saja (F5), dimana granul dapat bertahan 4,44%. Secara mengejutkan, pada sediaan F3 (obat-KPKX 1:3) granul sudah tidak terdeteksi di mukosa lambung tikus kurang dari 6 jam. Hal ini menjelaskan bahwa tidak ada korelasi antara jumlah eksipien dalam formula dengan daya lekat granul tersebut.

Selain uji *wash-off*, dilakukan juga uji bioadhesif untuk mengkonfirmasi kemampuan granul tersebut untuk melekat di mukosa lambung. Uji bioadhesif, seperti terlihat pada Gambar 4, menunjukkan bahwa ketiga formula yang menggunakan KPKX (F1, F2 dan F3) sebagai matriks memiliki persentase jumlah granul yang tersisa setelah 12 jam lebih banyak dibandingkan formula lain yang tidak menggunakan KPKX. Pada jam ke-12, seluruh granul F1 (100%) masih bertahan di mukosa lambung tikus, sementara granul F2 dan F3 yang secara berturut turut yang bertahan sejumlah 86,67% dan 81,67%. Hal ini membuktikan pembentukan kompleks polielektrolit meningkatkan kemampuan mukoadhesifitas sediaan dibanding eksipien tunggal. Secara teoritis proses diatas berlangsung melalui dua tahapan. Tahap pertama adanya kontak erat antara polimer bioadhesi dengan mukus akibat pembasahan permukaan atau pengembangan polimer bioadhesif. Tahap kedua berpenetrasinya polimer bioadhesif ke



Gambar 4. Grafik persentase rata-rata jumlah granul F1-F6 terhadap waktu pada uji bioadhesif in-vitro selama 12 jam dalam medium pH 1,2
 (♦) F1 (■) F2 (▲) F3 (X) F4 (×) F5 (●) F6

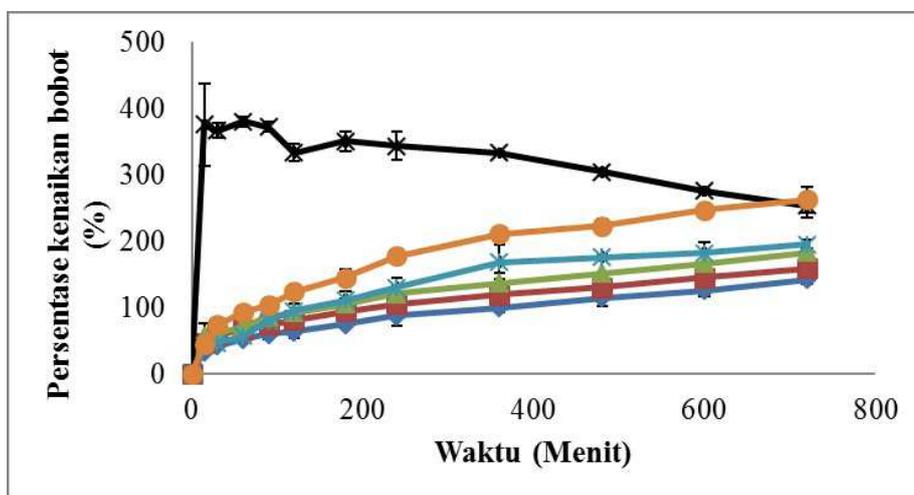
dalam celah permukaan jaringan atau rantai bahan bioadhesif berpenetrasi ke dalam celah mukus jaringan (Smart, 2005). Ikatan ini diperkuat dengan adanya ikatan hidrogen antara gugus karboksilat KPKX dengan mukus dan ikatan ionik antara gugus amin KPKX dengan mukus.

KPKX mampu menahan pelepasan Diltiazem HCl dari granul pada kondisi lambung selama lebih dari 8 jam

Daya mengembang dan kekuatan gel dari suatu eksipien merupakan pertimbangan penting untuk memilih eksipien sebagai matriks untuk sediaan mukoadhesif. Kedua karakteristik ini mempengaruhi karakteristik sediaan yang dihasilkan. Penelitian ini menunjukkan bahwa sifat KPKX sebagai eksipien mempengaruhi sifat granul yang dihasilkan. Granul yang menggunakan KPKX (F1, F2 dan F3) sebagai matriks memiliki indeks mengembang yang lebih rendah dibandingkan dengan formulasi dengan kitosan (F4) dan campuran fisik kitosan dan xanthan (F6) (Gambar 5).

Dengan kemampuan mengembang yang tidak terlalu tinggi, KPKX memiliki potensi sebagai matriks sediaan lepas lambat dalam suasana asam. Granul yang mengandung KPKX menunjukkan daya mengembang dan kekuatan gel yang berbeda dengan granul yang mengandung campuran fisik kitosan-xanthan. Hal ini membuktikan bahwa reaksi polielektrolit antara kitosan dan xanthan menghasilkan eksipien dengan sifat yang berbeda dari eksipien penyusunnya.

Kemampuan suatu sediaan untuk mengembang akan mempengaruhi kemampuan sediaan melepaskan obat. Seperti terlihat pada Gambar 6, formula dengan kitosan (F4) dengan indeks mengembang yang paling besar (Gambar 5) melepaskan obat dari sediaan lebih cepat daripada granul formula lainnya (100% dalam 4 jam). Hal ini karena mengembangnya suatu sediaan akan memfasilitasi masuknya cairan disolusi ke dalam sediaan dan memfasilitasi proses difusi obat keluar sediaan. Sediaan dengan pembawa campuran fisik kitosan dan xanthan

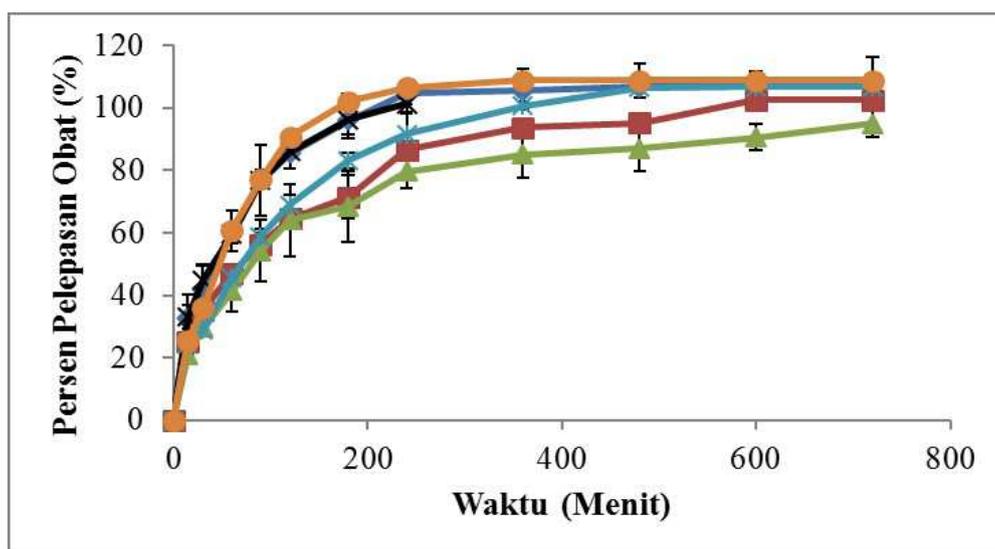


Gambar 5. Grafik persentase rata-rata indeks mengembang granul F1-F6 dalam medium pH 1,2 selama 12 jam (◆) F1 (■) F2 (▲) F3 (X) F4 (X) F5 (●) F6

(F6) yang menunjukkan indeks mengembang terbesar setelah F4, melepaskan obat dari sediaan dengan cepat (100% dalam 6 jam). Namun demikian, tidak terlihat korelasi yang jelas antara daya mengembang sediaan dengan kecepatan pelepasan obat dari sediaan yang mengandung KPKX dan xanthan. Pada Gambar 5 indeks mengembang F1, F2, F3 dan F5 menunjukkan hasil serupa, tapi menunjukkan profil pelepasan obat dari sediaan yang berbeda (Gambar 6). Gambar 6 menunjukkan bahwa xanthan dapat menahan pelepasan obat dari sediaan lebih lama dibanding F1 (obat- KPKX 1:1), namun F2 (obat-KPKX 1:2) dan F3 (obat-KPKX 1:3) lebih baik menahan pelepasan obat dalam medium asam lambung dibanding xanthan saja. Hasil ini menunjukkan bahwa makin banyak eksipien KPKX yang digunakan dalam formula, pelepasan obat dari sediaan tersebut makin lambat. Hal ini dikarenakan kekuatan gel dari sediaan yang akan semakin

tinggi seiring dengan kenaikan konsentrasi KPKX dalam sediaan. Kekuatan gel yang tinggi menyebabkan laju difusi semakin berkurang sehingga pelepasan obat juga berkurang.

Kinetika pelepasan obat dari masing-masing formula dapat diketahui dengan membuat kurva antara jumlah kumulatif pelepasan diltiazem HCl terhadap waktu. Selanjutnya hasil pelepasan obat dihubungkan dengan persamaan Higuchi, orde nol, dan orde satu. Berdasarkan linearitas, yaitu nilai r yang paling mendekati satu, maka dapat diketahui kinetika pelepasan diltiazem hidroklorida dari matriks granul (Tabel 3). Pelepasan diltiazem HCl dari keenam formulasi cenderung mengikuti persamaan Higuchi. Pelepasan zat aktif yang mengikuti persamaan Higuchi menunjukkan bahwa jumlah obat yang terlepas sebanding dengan akar waktu. Kinetika ini menjelaskan kecepatan



Gambar 6. Grafik persentase rata-rata pelepasan obat kumulatif F1-F6 terhadap waktu selama 12 jam di dalam medium pH 1,2
 (♦) F1 (■) F2 (▲) F3 (×) F4 (×) F5 (●) F6

Tabel 3. Linieritas pelepasan obat terhadap persamaan orde nol, orde satu dan Higuchi

Formula	Linieritas terhadap persamaan		
	Orde nol	Orde satu	Higuchi
F1	0,7414 ± 0,0654	0,5005 ± 0,0430	0,8890 ± 0,0452
F2	0,8535 ± 0,0157	0,5601 ± 0,0091	0,9579 ± 0,0070
F3	0,8402 ± 0,0535	0,5688 ± 0,0376	0,9479 ± 0,0278
F4	0,9004 ± 0,0164	0,6294 ± 0,0177	0,9851 ± 0,0058
F5	0,8470 ± 0,0108	0,4942 ± 0,1535	0,9540 ± 0,0054
F6	0,7151 ± 0,0177	0,5196 ± 0,0217	0,8279 ± 3,8643

pelepasan obat yang semakin lambat seiring waktu disebabkan oleh bertambahnya jarak obat di dalam matriks dari permukaan disolusi sehingga waktu yang dibutuhkan untuk terlarut dan diabsorpsi meningkat.

Berdasarkan semua hasil evaluasi diatas, formulasi granul F2 (obat : KPKX 1:2) dinilai sebagai formula terbaik sebagai matriks mukoadhesif karena melekat pada mukosa lambung selama 8 jam pada uji *wash-off* dan 12 jam pada uji bioadhesif *in vitro*, serta mampu menahan pelepasan obat hingga 10 jam ($102,5 \pm 2,3\%$). Hasil ini membuktikan bahwa hasil modifikasi kitosan dan xanthan berupa eksipien polielektrolit dapat dimanfaatkan sebagai eksipien untuk sediaan mukoadhesif yang dapat meningkatkan bioavailabilitas dan efektifitas obat yang memiliki jendela absorpsi sempit.

KESIMPULAN

Kitosan dan gum xanthan dapat direaksikan membentuk kompleks polielektrolit kitosan-gum xanthan pada pH 4,3-4,5 dengan perbandingan kitosan dengan gum xanthan 1:1, dan menghasilkan kompleks polielektrolit yang memiliki indeks mengembang pada pH 1,2 sebesar 16,94% pada jam ke-12. Sediaan granul mukoadhesif F2 (obat-KPKX 1:2) yang mengandung KPKX dapat melekat pada mukosa lambung selama 8 jam pada uji *wash-off* dan 12 jam pada uji bioadhesif *in vitro*, serta mampu menahan pelepasan obat hingga 10 jam ($102,5 \pm 2,3\%$).

DAFTAR ACUAN

- Argin-Soysal, S., Kofinas, P., & Lo, Y.M. (2009). Effect of complexation conditions on gum xanthan - chitosan polyelectrolyte complex gels. *Food Hydrocolloids*, 23, 202-209
- Anwar, E., Komariah, E., Junaedi. (2011). Preparation and characterization of co-processed excipient carrageenan- pregelatinized cassava starch propionate as a matrix in the gastroretentive dosage form. *Makara Sains*, 15 (2), 148 - 154
- Berger, J., Reist, M., Mayer, J.M, Felt, O., Peppas, N.A., & Gurny, R. (2004). Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57, 19-34

- Chime, S.A., Onunkwo G.C., & Onyishi I.I. (2013). Kinetics and mechanism of drug release from swellable and non-swellable matrices: A Review. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 4(2), 97-103
- Davis, S.S. (2005). Formulation strategies for absorption windows. *Drug Discovery Today*
- Hamman, J.H. (2010). Chitosan based polyelectrolyte complexes as potential carrier materials in drug delivery systems. *Marine Drugs*, 8, 1305-1322
- Harish, N.M., Prabhu, P., Charyulu, R.N., Gulzar, M.A., dan Subrahmanyam, E.V.S. (2009). Formulation and evaluation of *in situ* gels containing clotrimazole for oral candidiasis. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71(4), 421-427
- Lankalapalli, S. & Kolapalli, V.R.M. (2009). Polyelectrolyte Complexes: A Review of Their Applicability in Drug Delivery Technology. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71(5), 481-487
- Rahman, Md.M., Khalipha, A.B.R., Rishikesh, Opu, Md.B., Fakhruddin. (2011). Formulation and in-vitro evaluation of ketotifen fumarate sustained release matrix tablets using HPMC 4000 cps (Methocel K4M CR) and Gum xanthan Gum (3:1). *International Journal of Drug Delivery*, 3, 513-524
- Shelma, R., Sharma, Chandra P. (2010). Acyl modified chitosan derivatives for oral delivery of insulin and curcumin. *Journal of Materials Science*, 21, 2133-2140
- United States Pharmacopeial Convention. (2008). *United States Pharmacopeia (USP 32 NF 27)*. Rockville: United States Pharmacopeia
- Zate, S.U., Kothawade, P.I., Mahale, G.H., Kapse K.P., & Anantwar S.P. (2010). Gastro retentive bioadhesive drug delivery system: A Review. *International Journal of PharmTech Research*, Vol.2, No.2, pp 1227-1235