

## **Formulasi *Patch* Bukal Mukoadhesif Isosorbide Dinitrate dengan Variasi Konsentrasi PVP-K29 dan CMC-Na**

### **Formulation of Buccal Patch Mucoadhesive Isosorbide Dinitrate with Variation Concentration PVP-K29 and CMC-Na**

AYU DIAH SUKMASIH<sup>1</sup>, MUFROD<sup>2</sup>, SITI AISIYAH<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi  
Jln. Letjen Sutoyo-Mojosongo Surakarta-57127 Telp. 0271-852518

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada  
Jln. Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia 55281 Telp 0274-6492662

\* Korespondensi: [mynanda.ais@gmail.com](mailto:mynanda.ais@gmail.com)

(Diterima 22 November 2013, disetujui 25 Januari 2014)

---

#### **ABSTRAK**

*Patch* bukal merupakan sediaan yang digunakan dengan meletakkan pada mukosa bukal sehingga menghilangkan kemungkinan first pass metabolisme, menghindari pre-eliminasi sistemik dalam saluran gastrointestinal. Isosorbide dinitrate adalah obat antiangina yang memiliki bioavailabilitas 29% pada pemberian oral dan waktu paruh 45-60 menit. Penelitian ini melakukan formulasi isosorbide dinitrate dalam bentuk *patch* bukal dengan variasi konsentrasi CMC-Na and PVP-K29 sebagai matriks dan menentukan sifat mutu fisik dan kinetika pelepasannya. Uji mutu fisik dilakukan terhadap keseragaman bobot, *folding endurance*, pH permukaan, *swelling* indeks, dan keseragaman kandungan. Uji pelepasan *in vitro* menggunakan metode USP Tipe II yaitu metode *paddle*. Kromatografi cair kinerja tinggi menggunakan detektor UV 220 nm, fase gerak metanol air (50:50). Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula optimum *patch* bukal isosorbide dinitrate yang menggunakan PVP-K29 dan CMC-Na (30:70) yang memiliki nilai pengembangan terbesar sebesar 326,268% dan disolusi pada menit ke-180 mencapai 90.625% dengan kinetika orde nol.

**Kata kunci :** *Patch*, isosorbide dinitrate, PVP-K29, CMC-Na, mutu fisik dan kinetika pelepasan.

---

#### **ABSTRACT**

Buccal patch is a preparation used to put on the buccal mucosa so that issues such as first-pass metabolism, avoid pre-elimination systemic GI tract can be overcome. Isosorbide dinitrate is nitrate which used for anti angina, inside of administration through the oral only have bioavailability 29% and overhauled in the liver, time half-life 45-60 minutes. This study used isosorbide dinitrate in buccal patch with various concentrations of CMC-Na and PVP-K29 as a matrix, to determine the physical properties and release kinetics of isosorbide dinitrate. Physical properties test were weight uniformity, folding endurance, surface pH, swelling index and uniformity of content. In vitro release using USP Type II method of rotating paddle speed of 50 rpm with the dissolution medium aqua bidestilata 500 ml. High performance liquid chromatography used UV detector 220 nm, mobile phase methanol pro HPLC and aqua (50:50). The results showed that the ratio of 30:70 showed the results of swelling index minutes of 180 326.268%, dissolution percent minutes 480 90.625% follow the kinetics of zero order by diffusion.

**Keywords :** Patch, isosorbide dinitrate, PVP-K29, CMC-Na, physical properties and the pattern of release.

---

## PENDAHULUAN

*Isosorbide dinitrate* adalah obat yang digunakan sebagai anti angina. Pada sediaan konvensional *isosorbide dinitrate* akan mengalami *first pass* metabolisme oleh proses denitrasi enzimatik dengan bioavailabilitas 29% dan dirombak pesat dalam hati dengan waktu paruh 45-60 menit (Doijad *et al.* 2006). Angina pectoris adalah nyeri episodik atau sensasi seperti ditekan / diremas pada dada yang disebabkan oleh iskemia miokard reversibel (Aaronson *and* Ward 2010).

Formulasi *patch* bukal menawarkan keuntungan yang berbeda untuk administrasi obat sistemik. Keuntungannya termasuk menghilangkan kemungkinan *first pass* metabolisme, menghindari pre-eliminasi sistemik dalam saluran gastrointestinal. Waktu tinggal untuk rute ini adalah kurang dari satu jam dan biasanya dihitung dalam hitungan menit, hal ini dapat ditingkatkan dengan penambahan polimer yang berguna untuk melokalisasi sistem pengiriman dan meningkatkan waktu kontak untuk penyerapan (Chaudhary *et al.* 2010).

Dalam penelitian ini digunakan polimer polivinil pirolidon-K29 dan karboksimetil selulosa-Na yang digunakan sebagai matriks yang menjaga *patch* tetap stabil dalam pemakaiannya. Pada sediaan *patch* bukal, Na-CMC sebagai bahan tambahan yang berfungsi perlekatan produk dari jaringan mukosa.

Selain itu Na-CMC juga dapat meningkatkan viskositas sehingga dapat mempengaruhi pelepasan obat. Sehingga diperlukan polimer yang dapat menurunkan viskositas dan salah satunya adalah PVP-K29. Pada sediaan *patch*, PVP-K29 juga digunakan untuk meningkatkan pelepasan obat dengan cara mengembang karena PVP merupakan polimer hidrofilik yang mempunyai ikatan hidrogen yang dapat membuat PVP mudah berikatan dengan air (Patel *et al.* 2007).

## METODE PENELITIAN

### Bahan

Isosorbide dinitrate (Kimia Farma, Indonesia), karboksimetil selulosa-Na, propilenglikol, polivinil pirolidon-K29, etil selulosa, digunakan dapar pH 3,0 dan metanol pro HPLC.

### Alat

Kromatografi cair kinerja tinggi, dissolution apparatus tester (Erweka), neraca analitik, *magnetic stirrer*, gelas ukur, mortir dan stamper, pH meter, cawan penguap, cetakan *patch* yang dibuat di laboratorium teknologi Fakultas Farmasi UGM, pH stick, dan *waterbath*.

### Penentuan Formula

Penelitian ini menggunakan variasi konsentrasi PVP-K29 dan CMC-Na pada perbandingan (10:90; 20:80; 30:70; 0:100 dan formula kontrol tanpa zat aktif dengan perbandingan polimer 10:90).

Tabel 1. Formula dari sediaan *Patch* bukal isosorbid dinitrate dengan variasi konsentrasi PVP-K29 dan CMC-Na

Komponen	Formula				
	Kontrol	I (30:70)	II (20:80)	III (10:90)	IV (0:100)
Isosorbid dinitrate (mg)	-	32	32	32	32
Polivinil piroolidon (mg)	36,8	18	12	6	0
CMC-Na (mg)	55,2	42	48	54	60
Propilenglikol (µl)	60	60	60	60	60
Etil selulosa (mg)	3	3	3	3	3
Total (mg)	100	100	100	100	100

### Pembuatan *Patch* Bukal Mucoadhesif Isosorbid Dinitrate dengan Variasi Konsentrasi PVP-K29 dan CMC-Na

Pembuatan *patch* dibuat dengan cara *solvent casting*, yaitu dengan obat dilarutkan dalam suatu pelarut organik lalu dituang dalam suatu cetakan (*liner release*). Setelah pelarut menguap, sebuah lapisan tipis yang terbuat dari suatu bahan *backing protecting* dilaminasi pada lapisan *patch* yang telah dicetak tadi. *Patch* dibuat dengan polimer karboksimetil selulosa-Na dan polivinil piroolidon-K30 dilarutkan dalam air. Setiap *patch* mengandung 32 mg isosorbid dinitrate, dibasahi lalu ditambahkan propilen glikol, dicampur sampai homogen lalu dicampur dengan campuran polimer. Pada satu sisi permukaan *patch* ditetesi etil selulosa yang telah dilarutkan dalam aseton, ditunggu sampai aseton menguap semua pada suhu ruang.

### Evaluasi *Patch* Keseragaman bobot

Masing-masing 20 *patch* dari tiap formula diambil secara acak kemudian ditimbang satu per satu secara seksama.

### *Folding endurance*

Tiga *patch* dari masing-masing formulasi dilipat berulang kali pada satu *patch* di tempat yang sama hingga 300 kali apakah *patch* pecah atau tidak (Deshmane *et al.* 2009).

### *Swelling index*

Tiga *patch* dari masing-masing formulasi diletakkan cawan petri dan dibiarkan membengkak dengan ditambah air, lalu disimpan dalam inkubator dan dipertahankan pada suhu  $37 \pm 2^{\circ}$  dengan waktu 3 jam. Peningkatan berat *patch* ( $n = 3$ ) dihitung menggunakan persen pembengkakan *patch* dengan % rumus :  $S = (X_t - X_0/X_0) \times 100$  (8).....(1)

### pH permukaan

Tiga *patch* dari masing-masing formulasi dibuat membengkak selama 2 jam pada permukaan cawan petri yang telah terisi air. pH permukaan diukur dengan menggunakan pH stick dan ditempatkan pada permukaan *patch* yang membengkak. Dilihat setelah 15 menit lalu dilihat rata-rata dari setiap formula yang terbaca (Chaudary *et al.* 2010).

### **Keseragaman kandungan**

Tiga *patch* dari tiap masing-masing formulasi diambil, lalu dimasukkan dalam 20 ml aqua bidestilata didiamkan selama 24 jam, larutan dipipet 0,5 ml lalu diencerkan dalam labu takar 50 ml dengan menggunakan aqua bidestilata. Larutan hasil pengenceran disaring lalu dibaca dengan menggunakan HPLC dengan volume injeksi 20  $\mu$ l.

### **Uji *In Vitro* Release**

Pemeriksaan laju disolusi *patch* bukal isosorbid dinitrate dilakukan menggunakan USP metode kedua (metode *paddle*). Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan media disolusi aqua bidestilata sebanyak 500,0 ml pada suhu  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . Satu sisi dari *patch* bukal dilekatkan pada dengan objek glass menggunakan perekat cyanoacrylat. Pengaduk diputar dengan kecepatan putaran 50 rpm, kemudian diambil 5 ml sampel secara berurutan pada menit yang ditentukan, lalu ditambah dengan 4 ml larutan dapar dalam air (1 dalam 10) dan fase gerak 1 ml kemudian dihomogenkan.

Kurva baku dibuat dengan melarutkan isosorbid dinitrate 120 mg dalam labu takar 50 ml, ditambahkan fase gerak metanol pro HPLC : air 30 ml dikocok selama 30 menit diencerkan dengan fase gerak sampai dengan

volume 50 ml. Larutan yang didapat kemudian dipipet 20 ml masukkan labu takar 25 ml ditambah dengan dapar pH 3,0 dalam air (1 dalam 10) buat 8 ml, ditambahkan 4 ml dapar asetat pada labu takar lalu encerkan dengan fase gerak sampai dengan 25 ml saring dengan kertas saring (Whatman). Seri pengenceran dibuat, dilanjutkan dengan menghitung harga *r* mendekati 1. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi dengan menggunakan kolom C18 (fase terbalik) dengan panjang gelombang  $\lambda = 220$  nm (Anonim 1994).

Masing-masing sampel dibaca dengan menggunakan HPLC dengan fase gerak campuran metanol pro HPLC dan dapar amonium sulfat-asam sulfat 1 N dengan pH 3,0. HPLC yang digunakan menggunakan detektor ultraviolet 220 nm dan kolom C18. Setiap kali pengambilan 5 ml cuplikan maka volume media disolusi dikembalikan menjadi 500 ml dengan cara menambahkan 5 ml media disolusi, uji disolusi dilakukan selama 8 jam (Alegantina *et al.* 2004). *Peak area* yang diperoleh dimasukkan dalam kurva baku sehingga diperoleh kadar isosorbid dinitrate dan dihitung *dissolution efficiency* DE480(%).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hasil uji sifat fisik *patch* bukal isosorbid dinitrate dengan formula variasi konsentrasi PVP-K29 dan CMC-Na

Sifat Fisik	Kontrol	I (30:70)	II (20:80)	III (10:90)	IV (0:100)
Keseragaman Bobot					
-SD	3,55	4,609	4,14	4,63	5,404
-CV(%)	3,646	4,538	4,086	4,536	5,342
Surface pH	6-7	6-7	6-7	6-7	6-7
<i>Folding Endurance</i>	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300
<i>Swelling</i> Indeks (menit 180)	158,804	326,268	227,875	207,039	125,677
Keseragaman kandungan	14,6985	30,8726	29,9976	29,0489	27,3818

### Hasil Uji Keseragaman Bobot

*Patch* dengan perbandingan CMC-Na : PVP-K29 (100 : 0) tidak memberikan bobot yang seragam dengan nilai CV sebesar karena adanya nilai CV yang melebihi 5%. Tidak seragamnya bobot pada formula dengan perbandingan CMC-Na : PVP-K29 (100 : 0) mungkin karena kurang tepatnya pengambilan volume cairan pada saat pencetakan *patch*, kekentalan akibat banyaknya CMC-Na berpengaruh pada sulitnya pembagian saat pencetakan *patch*.

### Hasil Uji *Folding Endurance*

Keempat *patch* memberikan hasil *folding endurance* >300 yang berarti tidak mengalami kerusakan setelah dilakukan lipatan di tempat yang sama sebanyak 300 kali.

### Hasil Uji Surface pH

Dari hasil penelitian ini dapat diketahui bahwa pH antar perbandingan formula tidak menunjukkan perbedaan. Hal ini menunjukkan perbedaan perbandingan CMC-Na dan PVP-K29 tidak berpengaruh pada *surface* pH pada masing – masing formula *patch*.

### Hasil Uji *Swelling* Indeks

Hasil penelitian ini dapat dilihat bahwa perbandingan CMC-Na dan PVP-K29 (30:70) dari awal telah memberi presentasi pengembangan yang sangat besar dan memberikan perbedaan pada formula lain dengan signifikan. Sesuai yang di kemukakan oleh Patel *et al.* (2007) bahwa penambahan PVP dapat meningkatkan pengembangan *patch* dikarenakan PVP merupakan senyawa hidrofilik yang mempunyai ikatan hidrogen yang dapat membuat PVP mudah berikatan dengan air dan menyebabkan peningkatan presentasi pengembangan *patch* dengan naiknya konsentrasi PVP. Selain itu, jumlah CMC-Na yang tidak terlalu besar dalam formula dengan perbandingan 30:70 menjadikan formula dengan perbandingan ini tidak mempunyai viskositas yang tinggi sehingga obat mudah terlepas dari sediaan karena banyaknya air yang masuk kedalam *patch* sehingga *patch* mengalami

pengembangan yang sangat besar. Pada perbandingan lain dalam formula, semakin besar jumlah CMC-Na maka akan semakin sedikit presentasi pengembangannya karena sifat CMC-Na pada saat bertemu air akan mengembang dan setelah mengembang menjadikan CMC-Na menjadi sulit ditembus oleh air.

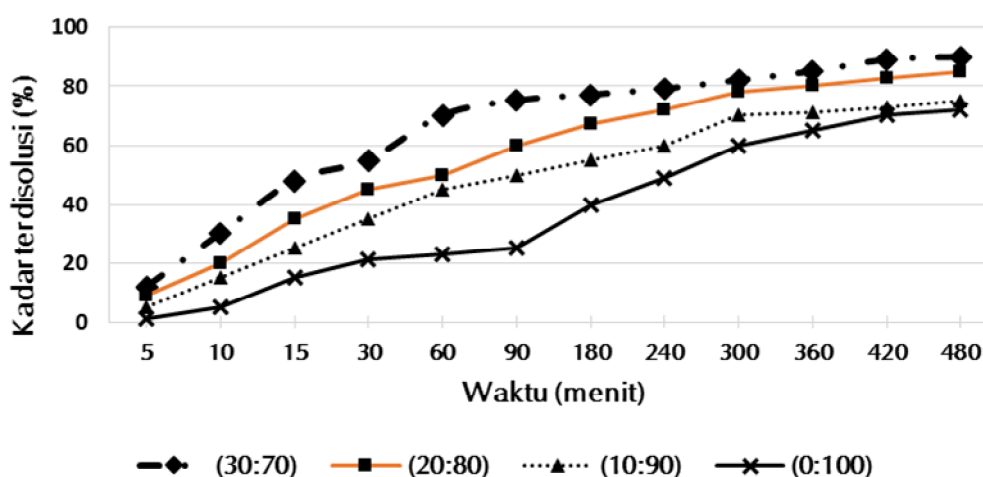
### Hasil Uji Keseragaman Kandungan

Pada penelitian ini, perbandingan CMC-Na dan PVP-K29 (10:1) hanya terdapat isosorbid dinitrate sebesar 27,3818 mg (85,56%). Hasil ini juga sejalan dengan hasil dari keseragaman bobot dimana perbandingan CMC-Na dan PVP-K29 (10:1) mempunyai CV melebihi  $\pm 5\%$ .

### Hasil Uji In Vitro Release Profil pelepasan

Gambar 1 menunjukkan hubungan antara persen pelepasan isosorbid dinitrate yang terdisolusi terhadap waktu

(menit) dari formula I sampai IV. Gambar 1 terlihat bahwa pada keempat formula menunjukkan profil pelepasan yang hampir sama. Hasil uji disolusi diperoleh pelepasan maksimum *patch* selama 8 jam yaitu formula dengan perbandingan 30:70 sebesar 90,625%. Hasil disolusi yang besar dikarenakan adanya PVP dalam jumlah besar pada formula tersebut. PVP merupakan zat hidrofilik yang mampu membuat lingkungan sekitar obat yang hidrofobik menjadi lebih hidrofilik sehingga kecepatan pelepasan obat lebih besar. Adanya pelepasan obat zat aktif yang besar akan membuat jumlah obat dalam darah tercukupi dan dengan adanya pelepasan yang lebih besar maka akan membuat obat juga lebih cepat memberikan dosis yang cukup untuk mencapai indeks terapi.



Gambar 1. Kurva hubungan isosorbid dinitrate terdisolusi (%) terhadap waktu per menit dengan formula variasi konsentrasi PVP-K29 dan CMC-Na.

Tabel 2. Nilai koefisien korelasi berdasarkan mekanisme pelepasan obat isosorbid dinitrate pada formula variasi konsentrasi PVP-K29 dan CMC-Na.

Model Pelepasan		Kontrol	I (30:70)	II (20:80)	III (10:90)	IV (0:100)
Orde nol	r	0,943	0,899	0,919	0,814	0,976
Orde Satu	r	0,810	0,771	0,768	0,705	0,793
Higuchi	r	0,928	0,963	0,973	0,925	0,992
Korsmayer -pepps	r	0,895	0,915	0,944	0,908	0,959
	n	0,302	0,509	0,403	0,301	0,818

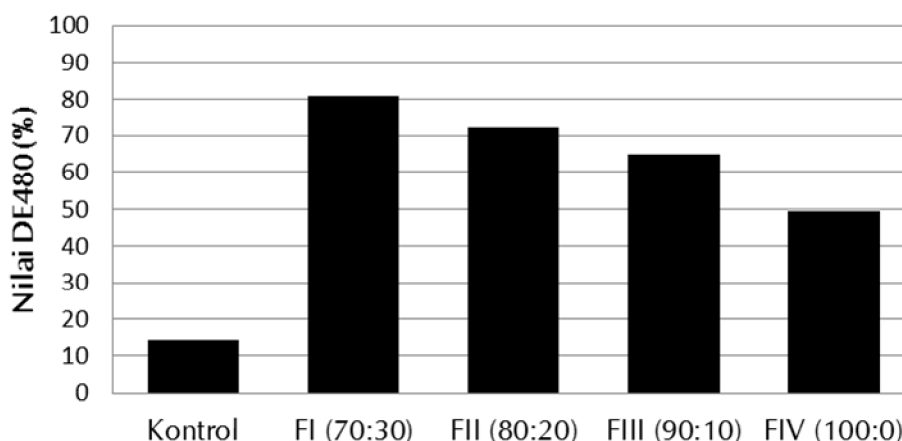
### Kinetika pelepasan isosorbid dinitrate

Berdasarkan Tabel 2, pada penelitian ini didapati pelepasan isosorbid dinitrate mengikuti orde nol. Untuk menjelaskan tentang mekanisme terjadinya proses difusi obat yang terdispersi dalam matriks yang tidak larut dalam medium disolusi digunakan model higuchi berdasarkan nilai koefisien korelasi (r) dengan cara mengplotkan persen jumlah obat yang terdisolusi vs waktu dan persamaan orde nol. Hubungan antara banyaknya obat yang terlepas dan waktu adalah linear apabila mekanisme pelepasan obat dikontrol erosi matriks, sedangkan hubungan antara antara banyaknya obat yang terlepas dari matriks dan waktu adalah linear apabila mekanisme pelepasan obat itu dikontrol oleh difusi melewati matriks (Lapidus dan Lordi 1968).

Nilai pelepasan juga ditinjau dari nilai n pada model persamaan Korsmayer-Pepps. Persamaan Korsmayer-Pepps digunakan untuk menentukan mekanisme pelepasan yang dominan dalam pelepasan obat berdasarkan nilai eksponensial difusi (n). Untuk sediaan berbentuk silinder dijelaskan bahwa  $n \leq 0,45$  termasuk difusi Fick, untuk nilai antara 0,45 hingga 0,89 atau  $0,45 < n < 0,89$  dinyatakan dalam *anomalous transport*,  $n = 0,89$  termasuk dalam case II *transport*, sedangkan untuk nilai  $n > 0,89$  dinyatakan dalam super case transport (Colombo *et al.* 2000). Pada penelitian kali ini formula dengan perbandingan PVP-K29 dan CMC-Na 30:70 dan 20:80 mengikuti difusi Fick, sedangkan untuk formula 10:90 dan 0:100 mengikuti *anomalous transport*.

Tabel 3. Nilai disolusi efisiensi pada formula patch isosorbid dinitrate dengan variasi konsentrasi PVP-K29 dan CMC-Na.

Formula Patch	Nilai DE480(%)
Kontrol	14,436
FI (30:70)	80,978
FII (20:80)	72,183
FIII (10:90)	64,814
FIV (0:100)	49,512



Gambar 2. Nilai disolusi efisiensi pada formula isosorbid dinitrate dengan variasi konsentrasi PVP-K29 dan CMC-Na.

#### Hasil Dissolusi Efisiensi (DE480%)

Disolusi efisiensi (DE) merupakan parameter yang menggambarkan pelepasan obat dari bentuk sediaan pada rentang waktu tertentu. Perhitungan DE dimulai dari menit 60 sampai menit 480.

Seperti yang terlihat pada Tabel 3, formula dengan perbandingan PVP-K29 dan CMC-Na 30:70 memiliki nilai DE yang lebih besar dari formula yang lainnya. Hal ini sesuai bila dilihat kurva disolusinya. Nilai DE (%) semakin meningkat pada formula dengan perbandingan PVP-29 yang besar dan jumlah CMC-Na yang lebih kecil dari formula lainnya. Hal ini dikarenakan semakin sedikitnya jumlah CMC-Na dalam formula menjadikan formula tersebut mempunyai viskositas yang lebih rendah. Selain itu penambahan PVP-K29 sebagai matriks dengan jumlah yang lebih besar dari formula lainnya menjadikan lebih mudahnya air masuk ke dalam sediaan karena sifat PVP yang hidrofilik sehingga mudah mengikat air.

#### KESIMPULAN

Dari penelitian ini diketahui bahwa penurunan konsentrasi CMC-Na dan peningkatan konsentrasi PVP-K29 dapat mempengaruhi sifat fisik dari *patch*. Nilai pengembangan terbesar terdapat pada formula 30:70 sebesar 326,268% pada menit ke 180. Presentasi pengembangan yang besar berpengaruh pada pola pelepasan dari zat aktif, dalam penelitian ini formula 30:70 mempunyai nilai sebesar 90,625%. Dari hasil nilai koefisien korelasi ( $r$ ) diketahui formula 30:70 dan 20:80 mengikuti kinetika pelepasan orde nol dengan cara difusi dan formula 10:90 dan 0:100 mengikuti kinetika pelepasan orde nol dengan cara difusi erosi dengan dominan pada difusi.



**DAFTAR PUSTAKA**

- Aaronson IP, Ward JPT. 2010. *The Cardiovascular System at a Glance*. Jakarta: Erlangga.
- Chaudhary R, Qureshi S, Patel J, Panigrahi PU. 2010. Formulation, development and in vitro evaluation of mucoadhesive buccal patches of metotrexate. *International Journal of Pharma Sciences and Reserch* 1 (9): 357-365.
- Deshmane SV, Channawar MA, Chandewar AV, Joshi UM, Biyani KR. 2009. Chitosan based sustained release mucoadhesive buccal patches containing verapamil HCl. *Int J Pharm Pharm Sci* 1(1): 216-229.
- Doijad RC, Manvi FV, Rao VSNM, Patel PS. 2006. Buccoadhesive drug delivery system of isosorbide dinitrate: formulation and evaluation. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 68(6): 744-748.
- Lapidus dan Lordi. 1968. Drug release from compressed hydrophilic matrices. *J. Pharm. Sci.* 57 (8): 1292-1301.
- Patel V, Prajapati BG, Patel MM. 2007. Design and characterization of chitosan-containing mucoadhesive buccal patches of propranolol hydrochloride. *Acta Pharm.* 57(1): 61-72.
- Patel HJ, Trivadi DG, Bhandari AK dan Shah DA. 2011. Penetration enhancers for transdermal drug delivery system: a review. *Journal of Pharmaceutics and Cosmetology*. 1(2): 1-7.