

**STUDI KARAKTERISTIK FORMULA *PATCH*  
BUKAL MUKOADESIF KAPTOPRIL**



Skripsi

Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Meraih Gelar Sarjana Farmasi  
Jurusan Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan

UIN Alauddin Makassar  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI

**ALAUDDIN**  
MAKASSAR

Oleh:

**IKA LISMAYANI ILYAS**

**NIM: 70100110052**

**FAKULTAS ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI ALAUDDIN MAKASSAR  
2014**

## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Mahasiswa yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ika Lismayani Ilyas

NIM : 70100110052

Tempat/tanggal lahir : Tempe/29 April 1992

Jurusan : Farmasi

Fakultas : Ilmu Kesehatan

Alamat : Jl. Radiologi Blok.E/No.1 Kompleks Unhas, Antang

Judul : Studi Karakteristik Formula *Patch* Bukal Mukoadesif  
Kaptopril

Menyatakan bahwa skripsi ini benar adalah hasil karya sendiri. Jika di kemudian hari terbukti bahwa ia merupakan duplikat, tiruan, plagiat, atau di buat oleh orang lain, sebagian atau seluruhnya, maka skripsi dan gelar yang diperoleh karenanya batal demi hukum.

Makassar, September 2014

Penulis,



Ika Lismayani Ilyas  
70100110052

## PENGESAHAN SKRIPSI

Skripsi yang berjudul “Studi Karakteristik Formula *Patch* Bukal Mukoadesif Kaptopril” yang disusun oleh Ika Lismayani Ilyas, NIM: 70100110052, mahasiswa Jurusan Farmasi pada Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar, telah diuji dan dipertahankan dalam sidang munaqasyah yang diselenggarakan pada hari Jumat tanggal 5 September 2014 M yang bertepatan dengan 10 Dzulkaidah 1435 H dinyatakan telah dapat diterima sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana dalam Fakultas Ilmu Kesehatan, Jurusan Farmasi.

Makassar, 5 September 2014  
10 Dzulkaidah 1435 H

### DEWAN PENGUJI:

|                      |  |                |
|----------------------|--|----------------|
| <b>Ketua</b>         | <b>: Dr. dr. H. Andi Armyn Nurdin, M.Sc.</b>       | <b>(.....)</b> |
| <b>Sekretaris</b>    | <b>: Nursalam Hamzah, S.Si., M.Si., Apt.</b>       | <b>(.....)</b> |
| <b>Pembimbing I</b>  | <b>: Surya Ningsi, S.Si., M.Si., Apt.</b>          | <b>(.....)</b> |
| <b>Pembimbing II</b> | <b>: Dra. Hj. Faridha Yenny Nonci, M.Si., Apt.</b> | <b>(.....)</b> |
| <b>Penguji I</b>     | <b>: Dwi Wahyuni Leboe, S.Si., M.Si.</b>           | <b>(.....)</b> |
| <b>Penguji II</b>    | <b>: Dra. Hj. Fatimah Irfan Idris, M.Ag.</b>       | <b>(.....)</b> |

Diketahui oleh:  
Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan  
UIN Alauddin Makassar,

**Dr. dr. H. Andi Armyn Nurdin, M.Sc.**  
**NIP. 19550203 198312 1 001**

## KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrohim

Assalāmu ‘alaikum warahmatullāhi wabarakātuh

Syukur alhamdulillah penulis panjatkan kehadiran Allah subhānahu wata’āla karena berkat limpahan rahmat dan karunia Allah SWT sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Dan tak lupa pula kita panjatkan salam dan shalawat kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW yang telah mengorbankan jiwa, raga, dan lainnya untuk tegaknya syiar Islam yang pengaruh dan manfaatnya hingga kini masih terasa. Skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar.

Dengan skripsi ini berarti selangkah lagi penulis maju dalam bidang ilmu pengetahuan menuju ke arah perjuangan cita-cita hidup kelak di kemudian hari. Meskipun begitu penulis menyadari bahwa apa yang terurai sangat sederhana dan masih jauh dari kesempurnaan, namun bagi penulis merupakan suatu keberhasilan yang tidak lepas dari dukungan moral dan material dari semua pihak. Oleh karena itu sederetan nama yang tak terkira jumlahnya pantas mendapatkan ucapan terima kasih setulus-tulusnya karena membantu terselesainya mulai proses belajar sampai pada penulisan dan perampungan skripsi ini sebagai suatu kelengkapan studi untuk memperoleh gelar sarjana.

Pada kesempatan ini penulis menghaturkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada bapak/ibu:

1. Orang tua tercinta, Ayahanda Ilyas dan Ibunda Kasma serta adinda Sukma Ilyas dan Muh. Lutfi Ilyas maupun seluruh keluarga besar yang tiada henti-hentinya

mendoakan dengan penuh kesabaran, kasih sayang, nasehat, semangat, serta motivasi maupun materi selama menempuh pendidikan hingga selesainya penyusunan skripsi ini.

2. Prof. Dr. H. A. Qadir Gassing, HT., M.S. selaku Rektor UIN Alauddin Makassar.
3. Dr. dr. H. Armyn Nurdin, M.Sc. selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar.
4. Fatmawaty Mallapiang, S. KM., M.Kes. selaku Wakil Dekan I (Bidang akademik) Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar
5. Dra. Hj. Faridha Yenny Nonci, M.Si., Apt. selaku Wakil Dekan II (Bidang administrasi umum dan keuangan) Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar dan sekaligus pembimbing kedua penulis yang telah memberikan banyak masukan dalam penyusunan skripsi ini. Semoga segala bantuan dan bimbingannya selama penulis menempuh pendidikan dan melakukan penelitian mendapatkan rahmat dari Allah SWT. Amin.
6. Drs. Wahyudin G., M.Ag. selaku Wakil Dekan III (Bidang kemahasiswaan) Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar.
7. Nursalam Hamzah, S.Si., M.Si., Apt. selaku Ketua Jurusan Farmasi UIN Alauddin Makassar.
8. Surya Ningsi, S.Si.,M.Si., Apt. selaku Sekretaris Jurusan Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar dan sebagai pembimbing pertama. Terima kasih atas segala keikhlasannya memberikan bimbingan, motivasi serta meluangkan waktu, tenaga, pikiran kepada penulis sejak rencana penelitian sampai tersusunnya skripsi ini. Semoga bantuan dan bimbingannya selama penulis

menempuh pendidikan dan melakukan penelitian mendapatkan balasan yang setimpal dari Allah SWT. Amin.

9. Dra. Hj. Fatimah Irfan Idris, M.Ag. selaku penguji Agama yang telah banyak memberikan bantuan dan pengarahan serta meluangkan waktu dan pikirannya dalam mengoreksi dan memberikan saran pada skripsi penulis.
10. Dwi Wahyuni Leboe, S.Si., M.Si. selaku penguji kompetensi atas semua saran dan kritiknya demi perbaikan skripsi ini.
11. Dr. Nursamran, M. Si. selaku Kepala Laboratorium Forensik Kepolisian Negara Republik Indonesia Cabang Indonesia Timur dan seluruh staf Laboratorium Forensik Kepolisian Negara Republik Indonesia Cabang Indonesia Timur yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini.
12. Bapak dan Ibu dosen serta seluruh staf laboran Jurusan Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar atas curahan ilmu pengetahuan dan segala bantuan yang diberikan sejak menempuh pendidikan di Jurusan Farmasi hingga selesainya skripsi ini.
13. Teman-teman seperjuangan angkatan 2010, kakak-kakak angkatan 2009, 2008, 2007, 2006 dan 2005, serta adik-adik angkatan 2011, 2012 dan 2013 mahasiswa Jurusan Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar atas segala bantuan dan kerjasama yang diberikan sejak menempuh pendidikan di Jurusan Farmasi.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Namun besar harapan kiranya dapat bermanfaat bagi penelitian-penelitian selanjutnya,

khususnya di bidang farmasi dan semoga bernilai ibadah di sisi Allah subhānahu wata'āla. Amin.

Wassalāmu 'alaikum warahmatullāhi wabarakātuh

Gowa, September 2014

Penyusun,



**IKA LISMAYANI ILYAS**

**NIM. 70100110052**

## DAFTAR ISI

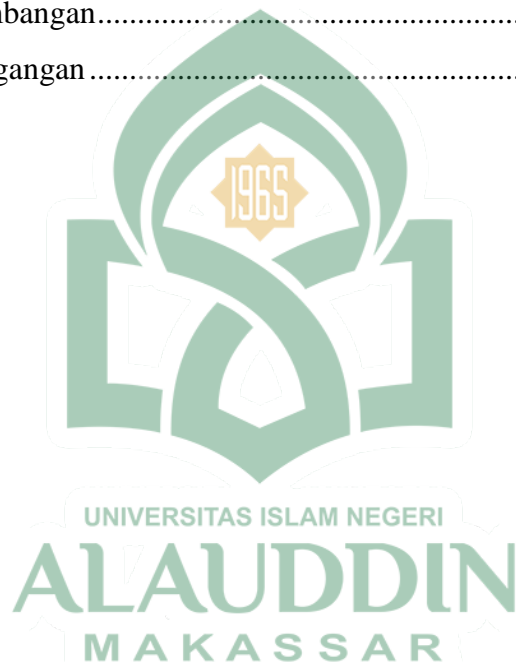
|  |      |
|--|------|
| JUDUL .....  | i    |
| PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....                     | ii   |
| PENGESAHAN .....                                     | iii  |
| KATA PENGANTAR .....                                 | iv   |
| DAFTAR ISI.....                                      | viii |
| DAFTAR TABEL.....                                    | x    |
| DAFTAR GAMBAR .....                                  | xi   |
| DAFTAR LAMPIRAN.....                                 | xii  |
| ABSTRAK .....  | xiii |
| ABSTRACT.....  | xiv  |
| <b>BAB I PENDAHULUAN</b>                             |      |
| A. Latar Belakang Masalah.....                       | 1    |
| B. Rumusan Masalah.....                              | 4    |
| C. Definisi Operasional dan Ruang Lingkup Penelitian |      |
| 1. Definisi Operasional.....                         | 4    |
| 2. Ruang Lingkup Penelitian.....                     | 5    |
| D. Kajian Pustaka.....                               | 5    |
| E. Tujuan dan Kegunaan.....                          | 6    |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>                       |      |
| A. Mukoadesif.....                                   | 8    |
| B. Mukosa Bukal .....                                | 11   |
| C. Patch Bukal Mukoadesif .....                      | 13   |
| D. Tinjauan Bahan                                    |      |
| 1. Kaptopril .....                                   | 16   |
| 2. Propilenglikol.....                               | 20   |
| 3. Poli Vinil Pirolidon .....                        | 21   |
| 4. Kitosan .....                                     | 22   |



|   |    |
|---|----|
| 5. Sukralosa.....   | 25 |
| 6. Vanilin.....   | 26 |
| E. Kromatografi Gas-Spektroskopi Massa .....  | 27 |
| F. Tinjauan Agama .....   | 30 |
| <b>BAB III METODE PENELITIAN</b>  |    |
| A. Jenis dan Lokasi Penelitian  |    |
| 1. Jenis Penelitian.....  | 37 |
| 2. Lokasi Penelitian.....   | 37 |
| B. Pendekatan Penelitian .....  | 37 |
| C. Metode Pengumpulan Data  |    |
| 1. Pembuatan Patch.....   | 37 |
| 2. Pemeriksaan Karakteristik Fisik sediaan <i>Patch</i> Bukal<br>Mukoadesif Kaptopril ..... | 38 |
| 3. Validasi dan Reabilitas Instrumen .....  | 40 |
| 4. Instrumen Penelitian.....  | 40 |
| <b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN</b>   |    |
| A. Hasil Penelitian .....   | 42 |
| B. Pembahasan.....  | 42 |
| <b>BAB V PENUTUP</b>  |    |
| A. Kesimpulan .....   | 48 |
| B. Implikasi Penelitian.....  | 48 |
| KEPUSTAKAAN .....   | 49 |
| LAMPIRAN-LAMPIRAN.....  | 53 |
| DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....   | 62 |

## DAFTAR TABEL

| Tabel  | Halaman |
|--|---------|
| 1. Bentuk sediaan bukal dirumuskan dengan menggunakan polimer alam ....    | 25      |
| 2. Rancangan Formula Sediaan <i>Patch</i> Bukal Mukoadesif Kaptopril ..... | 37      |
| 3. Karakteristik sifat Fisik <i>Patch</i> Bukal Mukoadesif Kaptopril.....  | 42      |
| 4. Keseragaman Kadar Kaptopril.....  | 54      |
| 5. Indeks Pengembangan.....  | 54      |
| 6. Kekuatan peregangan.....  | 55      |



## DAFTAR GAMBAR

| Gambar   | Halaman |
|--|---------|
| 1. Tahap kontak dan konsolidasi <i>patch</i> bukal .....                     | 11      |
| 2. <i>Patch</i> bukal tipe matriks.....                                      | 14      |
| 3. <i>Patch</i> bukal tipe reservoir .....                                   | 14      |
| 4. Struktur molekul kaptopril .....  | 19      |
| 5. Struktur molekul propilen glikol.....                                     | 20      |
| 6. Indeks mengembang <i>patch</i> dalam medium dapar fosfat pH 6,6.....      | 46      |
| 7. Skema Kerja Pembuatan <i>Patch</i> dan Uji <i>Patch</i> .....             | 53      |
| 8. Pembuatan <i>Patch</i> Bukal Mukoadesif Kaptopril.....                    | 56      |
| 9. Pengujian <i>Patch</i> Bukal Mukoadesif Kaptopril .....                   | 57      |
| 10. Kromatogram Kaptopril Baku 10 mg .....                                   | 58      |
| 11. Kromatogram GC-MS <i>Patch</i> Bukal Mukoadesif Kaptopril F.I (1:1)..... | 59      |
| 12. Kromatogram GC-MS <i>Patch</i> Bukal Mukoadesif Kaptopril F.II (1,5:1).  | 60      |
| 13. Kromatogram GC-MS <i>Patch</i> Bukal Mukoadesif Kaptopril F.III (2:1)..  | 61      |

## DAFTAR LAMPIRAN

| Lampiran                      | Halaman |
|-------------------------------|---------|
| 1. Skema kerja.....           | 53      |
| 2. Tabel Dan Perhitungan..... | 54      |
| 3. Gambar.....                | 56      |



## ABSTRAK

Nama Penyusun : Ika Lismayani Ilyas  
NIM : 70100110052  
Judul Skripsi : Studi Karakteristik Formula *Patch* Bukal Mukoadesif  
Kaptopril

---

Patch bukal merupakan alternatif sediaan konvensional yang membutuhkan polimer pembentuk film dengan sifat mekanik dan mukoadesif yang baik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dan perbandingan polimer kombinasi PVP K-30 dan kitosan pada pembentukan *patch* bukal mukoadesif kaptopril. *Patch* bukal mukoadesif kaptopril dibuat dengan menggunakan metode *solvent casting* dengan variasi kombinasi polimer kitosan : PVP K-30 yaitu 1:1, 1,5:1, dan 2:1. Parameter pengujian *patch* yaitu uji ketebalan, keseragaman kadar, pH permukaan, ketahanan lipat, kekuatan peregangan, dan indeks pengembangan. Hasil pengujian menunjukkan bahwa formula *patch* bukal mukoadesif kaptopril yang terbaik terlihat pada F.III (2:1) dengan kandungan obat 0,970 mg pada tiap *patch*-nya. Dari konsentrasi pembentuk polimer tersebut, diketahui bahwa kitosan memiliki kemampuan membentuk *patch* dengan baik.

Kata kunci : Patch bukal, mukoadesif, kaptopril



## ABSTRACT

Author : Ika Lismayani Ilyas

Student Reg. Number : 70100110052

Judul Skripsi : The Study of Formula Characteristics of Mucoadhesive Buccal Patches Captopril

---

Buccal patch was an alternative to conventional preparation that required film-forming polymers with mechanical and good mucoadhesive properties. This study aimed to determine the effect of the combination and comparison of polymer PVP K-30 and chitosan on the formation of mucoadhesive buccal patches captopril. Mucoadhesive buccal patch captopril was made using solvent casting method with a variation of the chitosan polymer combinations: PVP K-30, which are 1:1, 1.5: 1 and 2:1. Patch testing parameters were the thickness test, content uniformity, surface pH, folding endurance, strength stretching, and index development. The test results showed that the best mucoadhesive buccal patch captopril formula was seen in F.III (2:1) containing 0.970 mg of the drug in each its patch. In the concentration of polymer forming, it was known that chitosan has the ability to form patches well.

Keywords: *Buccal patch, mucoadhesive, captopril*



# BAB I

## PENDAHULUAN

### *A. Latar Belakang Masalah*

Kaptopril merupakan *angiotensin converting enzim inhibitor (ACE-Inhibitor)* oral pertama yang dikembangkan dan dipasarkan. Senyawa ini digunakan dalam pengobatan hipertensi, gagal jantung kongestif, dan infark miokard pasca disfungsi ventrikel kiri sebagai obat pilihan pertama karena tidak menimbulkan efek samping pada sebagian besar pasien dan toksisitasnya yang rendah. Namun kaptopril mengalami metabolisme lintas pertama di hati sebesar 50% dan bioavailabilitas oral yang rendah yakni 60-75% (Nur, 2000: 46; “Captopril”, 2014).

Bioavailabilitas yang rendah dan mengalami metabolisme lintas pertama merupakan salah satu masalah yang sering muncul pada bentuk sediaan konvensional, dimana hal ini dapat mengurangi efektivitas obat. Guna mengatasi masalah tersebut, digunakan rute alternatif *drug delivery system*, seperti transdermal, vesikel, dan mukoadesif.

Sistem mukoadesif dapat menghantarkan obat menuju sisi spesifik melalui ikatan antara polimer hidrofilik dengan bahan dalam formulasi suatu obat, polimer tersebut dapat melekat pada permukaan biologis dalam waktu yang lama. Sistem ini digunakan untuk sediaan lepas terkendali dengan tujuan memperpanjang waktu tinggal obat, mengatur kecepatan, serta jumlah obat yang dilepas (Ratnasari dan Shanty, 2013: 9).

Salah satu bentuk sediaan mukoadesif adalah *patch*. *Patch* menjamin dosis yang tepat dibandingkan gel dan salep. *Patch* merupakan aplikasi sederhana untuk

membantu meningkatkan kepatuhan pasien, meminimalkan kemungkinan overdosis, menghindari banyak masalah injeksi konvensional (menyakitkan, menghasilkan limbah berbahaya, dan menimbulkan resiko jarum digunakan kembali), serta rute oral (kerusakan obat akibat enzim pada saluran cerna dan mengalami metabolisme lintas pertama) (Patel et al., 2007: 58; Joshi, 2008: 3-5)

Obat yang mengalami metabolisme lintas pertama di hati dan dirusak oleh enzim pencernaan cocok diberikan dalam bentuk sediaan bukal. Mukosa bukal dipilih karena memiliki aliran darah yang cukup tinggi dari sublingual, kurang permeabel sehingga tidak menghasilkan absorpsi yang terlalu cepat, memiliki otot-otot yang lembut, dan tidak sering terkena air ludah seperti area sublingual. *Patch* bukal didesain untuk dapat melepaskan obat secara terkontrol sehingga dapat digunakan untuk pengobatan penyakit yang membutuhkan penanganan secara berkala dan lama seperti hipertensi (Shojaei, 1998: 1).

Syarat yang harus dimiliki obat untuk dibuat dalam bentuk sediaan *patch* bukal diantaranya adalah bobot atom kecil (kurang dari 500 Da), waktu paruh eliminasi tidak terlalu rendah, poten (dosis pemberian kecil) dan titik lebur kurang dari 200°C, pKa obat > 2 untuk asam serta < 10 untuk basa, stabil pada pH bukal. Kaptopril merupakan salah satu zat yang memenuhi syarat dalam pembuatan *patch* bukal mukoadesif karena memiliki bobot atom 217,29 Da, titik lebur 106°C, larut dalam air, nilai pKa 3,7, nilai logaritma koefisien partisi 0,34, waktu paruh eliminasi 2 jam, bioavailabilitas oral yang rendah (60-75%), dan mengalami metabolisme lintas pertama pada hati sebesar 50% (Baltimore, 2008: 1611; Shargel et al., 2005: 58; Bracht, 2007: 92; Rao, 2012: 2; Gotalia, 2012: 26; Sweetman, 2003: 1239; Bhattacharya, 2008: 355, "captopril", 2014).



Untuk merancang sediaan *patch* bukal mukoadesif dibutuhkan polimer pembentuk matriks. Polimer yang digunakan dalam penelitian ini adalah kitosan dan PVP K-30. Polivinil pirolidon (PVP) tidak memberikan rasa pada sediaan akhir. Dalam sediaan bukal mukoadesif, PVP K-30 digunakan sebagai zat pengembang sehingga bermanfaat untuk meningkatkan pelepasan obat, meningkatkan elastisitas dan pembentuk lapisan film *patch* (Banker dan Anderson, 1994: 645; Majid, 2009: 2).

Kitosan sering digunakan pada bukal adesif untuk pengontrol pelepasan obat karena terurai secara hayati, tidak toksik, merupakan matriks hidrogel yang tidak larut air tetapi menyerap air sehingga dapat melekat pada mukosa mulut, dan meningkatkan absorpsi obat. Kitosan dikombinasikan dengan peningkat pelepasan zat aktif dari dalam sediaan untuk meningkatkan efikasi. Gliserin, propilen glikol dan tween 80 merupakan bahan peningkat pelepasan zat aktif untuk bukal adesif (Rasool dan Khan, 2010; Akbar. 2013: 34).

Propilen glikol selain dapat meningkatkan pelepasan zat aktif, juga sebagai plastiser yang meningkatkan kekuatan mekanik, elastisitas *patch*, penambah kelarutan dengan membentuk pori. Pori inilah yang akan berkontribusi pada pelepasan obat melalui sediaan sehingga meningkatkan konsentrasi obat yang dilepaskan (Semalty et al., 2009; Alderborn. 2007: 9).

Untuk mendapatkan matriks yang baik, maka dilakukan variasi konsentrasi perbandingan polimer dan uji karakteristik dengan mengevaluasi ketebalan, keseragaman kadar, pengujian pH permukaan, ketahanan lipat, indeks pengembangan, dan kekuatan peregangannya dari *patch* yang dihasilkan.

## ***B. Rumusan Masalah***

Berdasarkan uraian tersebut di atas, maka penelitian ini diarahkan untuk menjawab permasalahan sebagai berikut :

1. Apakah kombinasi polimer PVP K-30 dan kitosan dapat digunakan untuk membentuk *patch* bukal mukoadesif tipe matriks dengan karakteristik yang baik?
2. Berapa perbandingan polimer yang dapat menghasilkan *patch* bukal mukoadesif kaptopril tipe matriks dengan karakteristik yang baik?

## ***C. Definisi Operasional dan Ruang Lingkup Penelitian***

### **1. Definisi operasional**

- a. Sistem penghantaran bukal merupakan suatu sistem penghantaran obat dimana obat diletakkan diantara gusi dan membran pipi bagian dalam.
- b. Mukoadesif adalah kekuatan berinteraksi polimer dengan lapisan lendir ketika diterapkan pada epitel mukosa.
- c. Polimer mukoadesif adalah makromolekul natural atau sintetis yang mampu bekerja pada permukaan mukosa.
- d. Bukal mukoadesif adalah suatu sistem penghantaran obat dimana obat tersebut diletakkan diantara gusi dan membran pipi bagian dalam dan menggunakan polimer untuk mengontrol pelepasan obat.
- e. Sediaan yang menggunakan polimer adalah *patch*.
- f. Kitosan merupakan polimer alam yang diperoleh dengan deasetilasi kitin pada kondisi alkali. Kitin merupakan suatu biopolimer alami yang berasal dari cangkang krustasea seperti kepiting, udang dan lobster.

- g. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode *solvent casting*, dimana lembar *patch* disiapkan dengan cara menuang larutan obat dan polimer ke cetakan, dan kemudian dibiarkan pelarut untuk menguap.
- h. Studi karakteristik dalam penelitian ini meliputi evaluasi ketebalan, keseragaman kadar, pengujian pH permukaan, ketahanan lipat, indeks pengembangan, dan kekuatan peregangannya.
- i. Kaptopril merupakan *angiotensin converting enzim inhibitor (ACE-Inhibitor)*. Senyawa ini digunakan dalam pengobatan hipertensi, gagal jantung kongestif, dan infark miokard pasca disfungsi ventrikel kiri dengan toksisitas yang rendah.

## 2. Ruang Lingkup Penelitian

Disiplin ilmu yang terkait dengan penelitian ini adalah formulasi Teknologi Sediaan Farmasi *patch* bukal mukoadesif dengan polimer kitosan dan PVP K-30 untuk sistem penghantaran obat modern.

### D. Kajian Pustaka

1. Vishnu M. Patel et al., *Design and characterization of kitosan-containing mucoadesive buccal patches of propranolol hydrochloride*. Polimer yang digunakan adalah kitosan dan PVP K-30 dengan berbagai perbandingan. Formula F4 menunjukkan bioadesif yang memuaskan dengan kekuatan  $96 \pm 20$  g, waktu mukoadesif in vivo 272 menit. Rata-rata pH permukaan sediaan pada 5,7-6,3 yang tidak mengiritasi mukosa. Formula yang mengandung 10 mg zat aktif menunjukkan pelepasan obat yang lebih baik dibanding formula yang mengandung 20 mg zat aktif.
2. Asnia Rahmawati, *Studi karakteristik formula patch bukal mukoadesif Nifedipin*. Patch bukal mukoadesif nifedipin ini dibuat dengan menggunakan

metode *solvent casting* dengan variasi kombinasi polimer kitosan : PVP K-30 yaitu 1:0; 1:0,150; 1:0,175; dan 1:1. Hasil pengujian menunjukkan bahwa formula *patch* bukal mukoadesif nifedipin yang terbaik terlihat pada FIV (1:1) dengan nilai indeks pengembangan yang tertinggi sebesar 825%. Dari konsentrasi pembentuk polimer tersebut, diketahui bahwa PVP K-30 memiliki kemampuan interpenetrasi yang baik. Semakin tinggi konsentrasi PVP K-30 yang digunakan, maka semakin besar kemampuan indeks mengembangnya. Dapat disimpulkan bahwa formulasi *patch* bukal nifedipin dapat digunakan untuk sistem penghantaran mukoadesif tipe matriks.

3. Oya Kerimoglu et al., *Matrix Type Transdermal Therapeutic System Containing Captopril: Formulation Optimization, In Vitro And Ex Vivo Characterization*. Kaptopril dikembangkan melalui sediaan *patch* transdermal dengan menggunakan polimer eudragit RL-100 dan eudragit RS-100 dalam berbagai perbandingan. Sistem terapeutik transdermal yang berisi kaptopril paling baik untuk digunakan ditunjukkan oleh formula F15 (eudragit RL-100 : 1,3 g; eudragit RS-100 : 0,7 g) dan F16 (eudragit RL-100 : 1,0 g; eudragit RS-100 : 0 g), dimana dianggap baik untuk menghantarkan kaptopril melalui kulit.

#### ***E. Tujuan dan Kegunaan***

Tujuan penelitian ini adalah untuk:

1. Mengetahui apakah kombinasi PVP K-30 dan Kitosan dapat membentuk *patch* bukal mukoadesif tipe matriks dengan karakteristik yang baik.
2. Mendapatkan perbandingan polimer yang dapat menghasilkan *patch* bukal mukoadesif kaptopril tipe matriks dengan karakteristik yang baik.

Adapun kegunaan yang diharapkan dari penelitian ini adalah:

1. Memberikan informasi tentang kombinasi PVP K-30 dan kitosan sebagai polimer dalam pembuatan sediaan *patch* bukal mukoadesif kaptopril tipe matriks.
2. Memberikan perbandingan polimer yang dapat menghasilkan *patch* bukal mukoadesif kaptopril tipe matriks dengan karakteristik yang baik.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### *A. Mukoadesif*

Bioadesif didefinisikan sebagai keterikatan makromolekul sintetik atau biologis ke jaringan biologis. Ketika diterapkan pada epitel mukosa interaksi bioadesif terjadi terutama dengan lapisan lendir dan fenomena ini disebut sebagai mukoadesif (Mathiowitz, 1999: 11).

Mukoadesif berasal dari kata mukosa dan adesi. Mukosa merupakan membran pada tubuh yang bersifat semipermeabel dan mengandung musin. Sedangkan adesi berarti gaya molekuler pada area kontak antar elemen yang berbeda agar dapat berikatan satu sama lain. Dalam mukoadesif, salah satu permukaan tempat perekatan adalah selaput lendir yang melapisi dinding berbagai rongga tubuh seperti saluran pencernaan dan pernapasan. Jadi, mukoadesif adalah sistem pelepasan obat dimana terjadi ikatan antara polimer alam atau sintetik dengan substrat biologi yaitu permukaan mukus (Ratnasari dan Shanty, 2013: 9).

Sistem mukoadesif dapat menghantarkan obat menuju sisi spesifik melalui ikatan antara polimer hidrofilik dengan bahan dalam formulasi suatu obat, dimana polimer tersebut dapat melekat pada permukaan biologis dalam waktu yang lama. Sistem penghantaran ini digunakan untuk memformulasikan sediaan lepas terkendali dengan tujuan memperpanjang waktu tinggal sediaan di lokasi aplikasi atau memperpanjang waktu absorpsi dan memfasilitasi kontak yang rapat antara sediaan dengan permukaan absorpsi sehingga dapat memperbaiki dan meningkatkan kinerja

terapi obat dan mengatur kecepatan serta jumlah obat yang dilepas (Anggraini, 2011: 1; Ratnasari dan Shanty, 2013: 9).

Yang menarik dari pemberian obat sistem mukoadesif:

1. Memungkinkan sistem pengiriman lokalisasi obat.
2. Pasien juga dapat beradaptasi dengan pemberian obat secara oral.
3. Penerimaan dan kepatuhan pasien lebih baik dibandingkan dengan sistem pengiriman obat lainnya.
4. Dapat dengan mudah dilepas dari lokasi pengobatan.
5. Memungkinkan berbagai formulasi yang dapat digunakan misalnya *patch* dan salep (Prajapati, 2012: 583).

Pengiriman obat mukoadesif menawarkan beberapa keunggulan seperti:

1. Obat mudah digunakan dan dihilangkan dari lokasi terapi dalam keadaan darurat.
2. Obat rilis untuk jangka waktu lama.
3. Dalam kondisi tidak sadar dan trauma, pasien tetap dapat diberikan obat.
4. Tidak melewati metabolisme lintas pertama, sehingga meningkatkan bioavailabilitas.
5. Beberapa obat yang tidak stabil dalam lingkungan asam lambung dapat diberikan dengan pengiriman bukal.
6. Penyerapan obat secara difusi pasif.
7. Fleksibilitas dalam keadaan fisik, bentuk, ukuran dan permukaan.
8. Tingkat penyerapan dimaksimalkan karena kontak langsung dengan membran penyerap.
9. Onset obat cepat (Prajapati, 2012: 583).

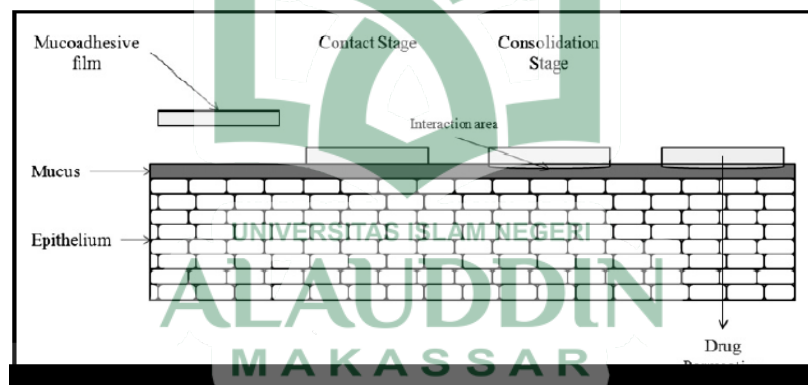
Mukoadesif dijelaskan oleh lima teori adesi bentuk sediaan dan substrak biologis. Teori tersebut adalah teori elektronik, adsorpsi, pembasahan, difusi dan teori fraktur. Karena film bukal mukoadesif meliputi interaksi matriks polimer kering yang mengalami hidrasi, pelepasan obat, dan terkadang erosi, fenomena menjadi sangat kompleks. Proses mukoadesi didasarkan pada keadaan hidrasi (pembasahan dan pengembangan) sediaan dan jumlah lapisan mukus yang tersedia untuk mukoadesi (Gotalia, 2012: 26).

Teori elektronik mengasumsikan perbedaan struktur elektronik bahan mukoadesif dan biologis menghasilkan transfer elektron selama berkontak. Hal ini menghasilkan adesi karena gaya tarik menarik. Teori pembasahan menggunakan tegangan antarmuka untuk memprediksi tingkat penyebaran dan mukoadesi dari sistem cairan dan melibatkan permukaan serta energi antarmuka. Teori fraktur menganalisis gaya yang diperlukan untuk memisahkan dua permukaan setelah adesi. Teori ini sering digunakan untuk menghitung kekuatan mematahkan ikatan adesi selama pelepasan. Hal ini mengasumsikan kegagalan ikatan adesi yang terjadi pada antarmuka (Gotalia, 2012: 26-27).

*Patch* bukal mukoadesif berupa substrat padat kering yang kontak dengan mukosa yang memiliki lapisan mukus tipis. Teori adesi yang sesuai dengan analisis mukoadesif film polimer pada mukosa bukal yaitu teori adsorpsi dan difusi. Teori adsorpsi mengatakan bahwa yang berperan utama dalam ikatan adesi adalah interaksi inter-polimer, seperti ikatan hidrogen dan gaya *van der Waal*. Teori difusi berasumsi bahwa rantai polimer dari substrat solid (film mukoadesif) dan substrat biologis (mucin pada lapisan mukosa), berinterdifusi melewati antarmuka (Gotalia, 2012: 26-27).



Mukoadesif terjadi dengan dua tahap yaitu tahap kontak dan tahap konsolidasi. Karena *patch* mukoadesif dibuat berkontak dengan membran mukosa oleh pasien, tahap kontak diinisiasi oleh pasien. Selama proses kontak, *patch* akan mulai mendehidrasi lapisan gel mukus dan akan menyebabkan dirinya sendiri terhidrasi, menginisiasi interpenetrasi rantai polimer ke dalam mukus. Tahap konsolidasi dijelaskan oleh teori dehidrasi, yaitu bahan yang mampu mengalami gelasi, seperti polimer mukoadesif pada *patch* bukal, kontak dengan koloid viskos berair, air akan berpindah sampai terjadi keseimbangan antara dua lapisan. Kekuatan ikatan mukoadesif ditentukan dengan peningkatan *intermixing* yang terjadi setelah air bermigrasi dan mencapai keseimbangan (Gotalia, 2012: 26-27).



Gambar 1. Tahap kontak dan konsolidasi *patch* bukal

### **B. Mukosa Bukal**

Di antara berbagai rute pemberian obat, rute oral mungkin merupakan rute yang paling disukai oleh pasien dan dokter. Namun, pemberian peroral dari obat memiliki kelemahan seperti metabolisme lintas pertama pada hati dan degradasi enzimatik dalam saluran pencernaan. Mukosa dianggap menjadi tempat penyerapan potensial untuk pemberian obat. Pemberian obat melalui rute transmukosa yaitu,

mukosa lapisan dari hidung, dubur, vagina, mata, dan rongga mulut yang menawarkan keuntungan berbeda dari pemberian peroral untuk penghantaran obat secara sistemik. Keuntungannya seperti, obat tidak melewati metabolisme lintas pertama, menghindari eliminasi presistemik dalam saluran pencernaan (Shojaei, 1998: 1).

Rongga hidung sebagai tempat penghantaran obat sistemik telah diteliti oleh banyak kelompok peneliti dan rute ini telah di komersialkan pada beberapa obat termasuk kalsitonin. Namun, dapat menyebabkan iritasi potensial dan kerusakan permanen pada silia dari rongga hidung akibat penggunaannya, serta besarnya variabilitas dalam sekresi lendir di mukosa hidung, secara signifikan dapat mempengaruhi penyerapan obat dari situs ini (Shojaei, 1998: 1).

Meskipun mukosa dubur, vagina, dan mata semua menawarkan keuntungan tertentu, kurangnya pengetahuan pasien tentang pemberian obat melalui mukosa yang dapat menghantarkan efek secara lokal dan sistemik menyebabkan rute ini menjadi pilihan kedua pada pemberian obat. Di sisi lain, rongga mulut sangat diterima oleh pasien, mukosa ini relatif permeabel dengan pasokan darah yang kaya, sehingga rute ini dapat menghantarkan obat dengan baik. Selain itu, obat pada transmukosa tidak mengalami metabolisme lintas pertama dan degradasi enzim pada saluran pencernaan. Faktor-faktor ini membuat rongga mukosa mulut sangat menarik dan layak untuk pengiriman obat secara sistemik (Shojaei, 1998: 1).

Dalam rongga mukosa mulut, pemberian obat-obatan dikelompokkan menjadi tiga kategori:

1. Pengiriman sublingual, yang merupakan pengiriman sistemik obat melalui membran mukosa yang melapisi dasar mulut.

2. Pengiriman bukal, yang merupakan pemberian obat melalui membran mukosa yang melapisi pipi (mukosa bukal).
3. Pengiriman lokal, yang merupakan obat pengiriman ke dalam rongga mulut (Shojaei, 1998: 1).

Mukosa bukal lebih dipilih karena tidak sering terkena air ludah seperti area sublingual sehingga merupakan area yang lebih cocok untuk penghantaran obat secara transmukosa melalui mulut (Nurwaini, 2009: 57).

Daerah bukal memiliki luas 10-15 cm<sup>2</sup>. Film bukal mukoadesif dengan luas area 1-3 cm<sup>2</sup> umum digunakan. Diperkirakan jumlah obat yang dapat dihantarkan melintasi mukosa bukal untuk luas area 2 cm<sup>2</sup> adalah 10-20 mg setiap harinya. Bentuk sediaan juga bervariasi, meskipun biasanya menggunakan bentuk bulat lonjong. Durasi maksimal dari retensi dan absorpsi obat bukal biasanya 4-6 jam (Mitra, Alur, dan Johnston, 2007: 24).

### ***C. Patch Bukal Mukoadesif***

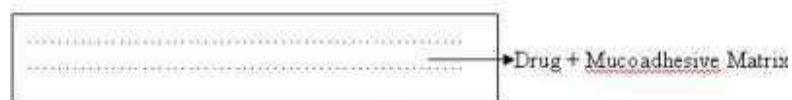
*Patch* merupakan alternatif yang menarik untuk formulasi konvensional. Ini merupakan metode non-invasif dan menghindari banyak masalah injeksi konvensional dan rute oral. Rute ini merupakan aplikasi sederhana untuk membantu meningkatkan kepatuhan pasien dan meminimalkan kemungkinan over dosis (Joshi, 2008: 5).

Pengiriman *patch* juga memiliki keunggulan dibandingkan suntikan, yang menyakitkan, menghasilkan limbah berbahaya, dan menimbulkan resiko dengan jarum digunakan kembali (Joshi, 2008: 3).

Terdapat dua tipe *patch*, yakni :

1. Tipe matriks:

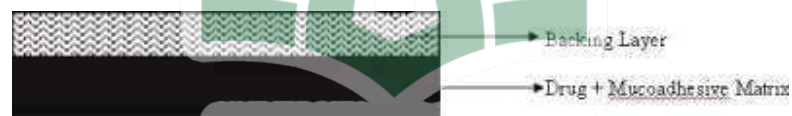
*Patch* bukal ini dirancang dalam sebuah matriks yang berisi campuran zat aktif, polimer mukoadesif dan zat tambahan lainnya (Harshad, et.al., 2010: 179).



Gambar 2. *Patch bukal tipe matriks*(Harshad, et.al., 2010: 179)

2. Tipe reservoir:

*Patch* bukal ini didesain dengan sistem reservoir, dimana terdapat 2 bagian *patch*. Bagian pertama berupa lapisan tipis impermeable dan bagian kedua berupa campuran zat aktif, polimer mukoadesif, dan zat tambahan lainnya (Harshad, et.al., 2010: 178).



Gambar 3. *Patch bukal tipe reservoir* (Harshad, et.al., 2010: 179)

Adapun komposisi dari *patch* bukal mukoadesif ini adalah zat aktif, polimer, pemanis, perasa, dan plastiser. Komposisi tersebut mendukung *patch* agar fleksibel, elastis, lembut, nyaman digunakan dan kuat untuk menahan kerusakan akibat kegiatan mulut. *Patch* bukal juga harus menunjukkan kekuatan melekat baik pada bukal sehingga dapat dipertahankan dalam mulut untuk durasi yang diinginkan. Untuk mendukung hal tersebut, dibutuhkan polimer. (Harshad, et.al., 2010: 178; Prajapati, 2012: 583).

Berbagai polimer mukoadesif secara luas dapat dikategorikan sebagai berikut:

a. Polimer sintetis :

1. Turunan selulosa (Metil selulosa, etil selulosa, hidroksi etil selulosa, hidroksi propil selulosa, hidroksi metil propil selulosa, sodium karboksi metil selulosa).
2. Poli (asam akrilat) polimer (karbomer, polikarbopol).
3. Poli hidroksi etil metil akrilat.
4. Poli etilen oksida.
5. Poli vinil pirolidon.
6. Poli vinil alkohol.

b. Polimer alami :

1. Tragakan
2. Natrium alginat
3. Gum guar
4. Xantan
5. Pati terlarut
6. Agar-agar
7. Kitosan (Prajapati, 2012: 583).



Metode pembuatan *patch* bukal mukoadesif terbagi atas dua metode:

1. Solvent casting

Pada metode ini, semua zat tambahan dan zat aktif dilarutkan dengan pelarut yang sesuai. Larutan yang dihasilkan dicetak sebagai film dan dibiarkan mengering, kemudian dipotong-potong menjadi lembaran dengan ukuran yang diinginkan (Harshad, et.al., 2010: 179).

## 2. Direct milling

Pada metode ini, *patch* dibuat tanpa menggunakan pelarut (bebas pelarut). Zat aktif dan zat tambahan dicampur secara mekanik menggunakan alat penggiling atau dengan diremas, umumnya tanpa bahan cair. Setelah proses pencampuran, bahan yang dihasilkan diratakan pada cetakan dengan bantuan mesin sesuai ketebalan yang diinginkan. Kemudian ditambahkan lapisan penopang (Harshad, et.al., 2010: 179).

Terdapat pengujian dari *patch* bukal seperti mukoadesif, sifat pengembangan dan mekanik properti (Prajapati, 2012: 583).

## D. Tinjauan Bahan

### 1. Kaptopril

Hipertensi merupakan suatu keadaan seseorang ketika terjadi peningkatan tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg atau tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mmHg, penderita memiliki resiko penyakit jantung, stroke, dan gagal ginjal (Iskandar. 2007: 24; Yusuf. 2000: 145).

Tekanan dalam suatu pembuluh darah merupakan tekanan yang bekerja terhadap dinding pembuluh darah. Tekanan tersebut berusaha melebarkan pembuluh darah karena semua pembuluh darah memang dapat dilebarkan. Pembuluh vena dapat dilebarkan delapan kali lipat pembuluh arteri. Selain itu tekanan menyebabkan darah keluar dari pembuluh melalui setiap lubang, yang berarti tekanan darah normal yang cukup tinggi dalam arteri akan memaksa darah mengalir dalam arteri kecil, kemudian melalui kapiler dan akhirnya masuk ke dalam vena. Oleh karena itu tekanan darah penting untuk mengalirkan darah dalam lingkaran sirkulasi (Guyton, 1994: 8; Campbell, et al. 2004: 52).

Tekanan darah dari suatu tempat peredaran darah ditentukan oleh tiga macam faktor yaitu jumlah darah yang ada di dalam peredaran yang dapat membesarkan pembuluh darah, aktivitas memompa jantung, yaitu mendorong darah sepanjang pembuluh darah, tahanan perifer terhadap aliran darah. Selanjutnya faktor-faktor yang mempengaruhi tahanan perifer yaitu viskositas darah, tahanan pembuluh darah (jenis pembuluh darah, panjang, dan diameter), serta turbulence (kecepatan aliran darah, penyempitan pembuluh darah, dan ketuhan jaringan) (Hernawati. 2007: 9-10).

Upaya menjaga agar aliran darah dalam sirkulasi sistemik tidak naik atau turun disebabkan oleh tekanan darah yang berubah-ubah, maka penting untuk mempertahankan tekanan arteri rata-rata dalam batas konstan. Hal tersebut dapat dicapai melalui serangkaian mekanisme yang meliputi susunan saraf, ginjal, dan beberapa mekanisme hormonal. Hal tersebut dapat dijelaskan sebagai berikut:

### 3. Pengaturan melalui saraf

Pengaturan tekanan arteri dalam jangka waktu yang waktu pendek, yaitu selama beberapa detik atau menit, hampir seluruhnya dicapai melalui refleks saraf. Salah satu yang paling penting ialah refleks baroreseptor. Bila tekanan darah menjadi terlalu tinggi, reseptor khusus yang disebut baroreseptor akan diaktifkan. Reseptor tersebut terletak di dinding aorta dan arteri karotis interna. Baroreseptor kemudian mengirimkan sinyal ke medula oblongata di batang otak. Dari media dikirimkan sinyal melalui susunan saraf otonom yang menyebabkan pelambatan jantung, pengurangan kekuatan kontraksi jantung, dilatasi arteriol, dan dilatasi vena besar. Kesemuanya bekerja bersama untuk menurunkan tekanan arteri ke arah normal. Efek sebaliknya terjadi bila tekanan terlalu rendah baroreseptor menghilangkan ransangannya (Guyton 1994: 8-9).

#### 4. Pengaturan melalui ginjal

Tanggung jawab terhadap pengaturan tekanan darah arteri jangka panjang hampir seluruhnya dipegang oleh ginjal. Dalam hal ini ginjal berfungsi melalui dua mekanisme penting, yaitu mekanisme hemodinamik dan mekanisme hormonal. Mekanisme hemodinamik sangat sederhana. Bila tekanan arteri naik melewati batas normal, tekanan yang besar dalam arteri renalis akan menyebabkan lebih banyak cairan yang disaring sehingga air dan garam yang dikeluarkan dari tubuh juga meningkat. Hilangnya air dan garam akan mengurangi volume darah, dan sekaligus menurunkan tekanan darah kembali normal. Sebaliknya bila tekanan turun di bawah normal, ginjal akan menahan air dan garam sampai tekanan naik kembali menjadi normal (Guyton 1994: 8-9).

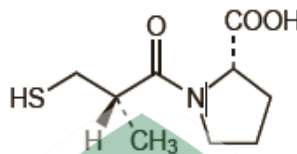
#### 5. Pengaturan melalui hormon

Beberapa hormon memainkan peranan penting dalam pengaturan tekanan, tetapi yang terpenting adalah sistem hormon renin-angiotensin dari ginjal. Bila tekanan darah terlalu rendah sehingga aliran darah dalam ginjal tidak dapat dipertahankan normal, ginjal akan mensekresikan renin yang akan membentuk angiotensin. Selanjutnya angiotensin akan menimbulkan konstiksi arteriol diseluruh tubuh, sehingga dapat meningkatkan kembali tekanan darah ke tingkat normal (Guyton 1994: 8-9).

Salah satu obat dari golongan *angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor* adalah kaptopril. Digunakan dalam pengelolaan hipertensi baik sendiri atau dalam kombinasi dengan antihipertensi kelas lain. Digunakan untuk pasien dengan diabetes melitus tipe 1 untuk memperlambat perkembangan nefropati diabetik (Orlando Regional Healthcare, Education and Development. 2005: 30-31).



Kaptopril merupakan serbuk kristal berwarna putih atau hampir putih yang memiliki bau khas sulfida, mudah larut dalam air, alkohol, kloroform, dan metil alkohol. Penyimpanan pada tempat yang kedap udara. Kaptopril terikat dengan protein plasma sebesar 30% (Martindale, 2003: 1239-1240).



Gambar 4. Struktur molekul kaptopril

*Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor* adalah obat yang digunakan untuk mengobati hipertensi dengan mencegah tubuh membuat hormon angiotensin II, hormon ini menyebabkan pembuluh darah menyempit, yang dapat menaikkan tekanan darah. Nama “renin” pertama kali diberikan oleh Tigerstedt dan Bergman (1898) untuk suatu zat presor yang diekstraksi dari ginjal kelinci. Pada tahun 1975 Page dan Helmer mengemukakan bahwa renin merupakan enzim yang bekerja pada suatu protein, angiotensinogen untuk melepaskan angiotensin. Baru pada tahun 1991 Rosivsil dan kawan-kawan mengemukakan bahwa renin dihipunkan dan disekresi oleh sel juxtaglomerular yang terdapat pada dinding arteri afferen ginjal, sebagai kesatuan dari bagian macula densa satu unit nefron (Basso dan Norberto, 2001: 1246; Laragh. 1992: 267).

Menurut Guyton dan Hall (1997), renin adalah enzim dengan protein kecil yang dilepaskan oleh ginjal bila tekanan arteri turun sangat rendah. Pengeluaran renin dapat disebabkan aktivasi saraf simpatis (pengaktifannya melalui  $\beta$ 1-adrenoceptor), penurunan tekanan arteri ginjal (disebabkan oleh penurunan tekanan sistemik atau stenosis arteri ginjal), dan penurunan asupan garam ke tubulus distal. *ACE inhibitor*

membiarkan pembuluh darah melebar dan membiarkan lebih banyak darah mengalir ke jantung, sehingga menurunkan tekanan darah. Obat-obat ini juga digunakan untuk mengobati gagal jantung kongestif, untuk melindungi ginjal pada pasien dengan diabetes, dan untuk mengobati pasien yang telah terkena serangan jantung. Dapat juga digunakan untuk membantu mencegah serangan jantung dan stroke pada pasien dengan resiko tinggi (Hernawati. 2007: 9; Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik. 2006: 9)

## 2. Propilenglikol

Propilen glikol memiliki rumus kimia  $C_3H_8O_2$  dengan berat molekul 76,09. Sinonim propilen glikol adalah 1,2-dihidroksipropane, E1520, 2-hidroksipropanol, metil etilene glycol, metil glycol, propane-1,2-diol. Nama kimianya adalah 1,2-Propanediol. Propilen glikol memiliki struktur seperti pada gambar 5. (Rowe dkk, 2006: ).



Gambar 5. Struktur molekul propilen glikol

Propilen glikol umum digunakan sebagai perservatif antimikroba, desinfektan, humektan, plastiser, pelarut, penstabil pada vitamin, dan peningkat kelarutan yang dapat bercampur dengan air. Propilen glikol adalah larutan jernih, tidak berwarna, kental, dan tidak berbau dengan rasa manis yang sedikit tajam yang menyerupai gliserin. Propilen glikol larut dalam aseton, kloroform, etanol 95%, gliserin dan air, larut dengan perbandingan 1:6 dalam eter, tidak campur dengan minyak mineral tetapi larut dalam minyak esensial (Rowe dkk, 2006: ).

Untuk memberikan rasa nyaman kepada pasien, *patch* harus bersifat fleksibel

agar dapat digunakan pada waktu makan dan berbicara. Fungsi propilen glikol sebagai plastiser dapat meningkatkan kekuatan mekanik dan elastisitas *patch*.

Dalam penelitian zat yang digunakan untuk meningkatkan pelepasan obat adalah propilen glikol. Menurut persamaan Noyes-Whitney, disolusi atau pelepasan obat dipengaruhi oleh luas permukaan efektif dari padatan. Porositas partikel-partikel padatan dapat mempengaruhi luas permukaan efektif sehingga meningkatkan kecepatan pelepasan obat. Menurut Alderborn (2007) karakteristik dari sistem pori dapat terpengaruh oleh penambahan pelarut. Propilen glikol yang bersifat higroskopis kemungkinan akan berperan dalam meningkatkan pembasahan dan absorpsi air ke dalam matriks sehingga propilen glikol yang larut ke dalam medium disolusi akan menyebabkan terbentuknya pori-pori atau rongga pada matriks yang tidak larut air. Pori-pori yang terbentuk pada polimer inilah yang kemudian akan berkontribusi pada pelepasan obat melalui sediaan sehingga meningkatkan konsentrasi obat yang dilepaskan.

### 3. Poli vinil pirolidon

Polimer mukoadesif dapat dibagi menjadi dua kelas besar yaitu polimer hidrofilik dan hidrogel. Polimer hidrofilik antara lain: polivinil pirolidon (PVP), metil selulosa (MC), natrium karboksi metil selulosa (Na. CMC), hidroksi propil selulosa (HPC) dan turunan selulosa yang lain (Irawan, 2011: 2).

Povidon mempunyai nama kimia 1-ethenyl-2 pyrrolidone homopolymer. Dijelaskan pula, PVP mempunyai beberapa sinonim antara lain sebagai berikut: kollidon, Plasdone, poly (1-(2-oxo-1-pyrrolidinyl) ethylene), polyvidone, polyvinilpyrrolidone, PVP, 1-vynil-2-pyrrolidine polymer. Povidon adalah hasil polimerisasi 1-vinilpirolid-2-on dalam berbagai bentuk polimer dengan rumus

molekul  $(C_6H_9NO)_n$  (Dirjen POM, 1979: 510; Rowe et al., 2003: 611).

Povidon memiliki pemerian berupa serbuk putih atau putih kekuningan, berbau lemah atau tidak berbau, dan bersifat higroskopik. Sedangkan untuk kelarutan, povidon mudah larut dalam air, etanol (95%)P, kloroform P dan praktis tidak larut dalam eter P. Povidon memiliki bobot molekul berkisar antara 10.000 hingga 700.000, kelarutan povidon tergantung dari bobot molekul rata-rata (Dirjen POM, 1979: 510).

Poli vinil pirolidon (PVP) digunakan dalam bermacam-macam penerapan bidang farmasi seperti bahan pengikat tablet, pembentuk granul, bahan pengental. Ko-polimer dari vinil pirolidon digunakan sebagai bahan penghancur tablet.

Berbagai jenis povidon ditandai dengan viskositas yang dinyatakan sebagai nilai K. PVP K-15 mempunyai derajat viskositas 13-19, PVP K-30 derajat viskositas 27- 33, PVP K- 60 derajat viskositas 50 – 62, PVP K -90 derajat viskositasnya 80-100. Dan PVP K-120 derajat viskositasnya 108-130 (Bahaudin, 2012: 24).

Povidon memiliki sifat hidrofilik dan mudah larut dalam air sehingga ia mampu menarik air disekitarnya. Semakin cepat dan semakin banyak jumlah air yang ditarik, semakin cepat pula matriksnya terbasahi sehingga membentuk gel akan cepat, kemudian adanya gugus hidrofilik melalui ikatan hidrogen sehingga akan melekat pada membran mukus. Tetapi kemampuan mukoadhesif dari Povidon kurang begitu baik, biasanya dikombinasikan dengan polimer lain (Bahaudin, 2012: 20).

#### **4. Kitosan**

Formulasi mukoadesif sebaiknya berkomponen polimer dengan berat molekul tinggi dan bergugus polar (misal  $-COOH$  dan  $-OH$ ) dalam konsentrasi tinggi agar memberi ikatan yang kuat (Nuniek, 2008: 1).

Kitosan hasil dari deasetilasi kitin, larut dalam asam encer seperti asam asetat dan asam formiat. Memiliki berat molekul 10.000-100.000. Sifat fisik yang khas dari kitosan yaitu mudah dibentuk menjadi spons, larutan, gel, pasta, membran dan serat yang sangat bermanfaat dalam aplikasinya (Kaban, 2007: 5). Kitosan merupakan matriks hidrogel, matriks yang tidak larut air tetapi menyerap air sehingga cocok sebagai matriks pengontrol pelepasan obat (Akbar. 2013: 34; Rowe. 2009: 159).

Kitosan merupakan salah satu polimer alam, yang sedang banyak digunakan. Salah satunya dalam pembuatan bukal adesif karena bersifat *biodegradable*, non-toksik, dapat melekat pada mukosa mulut, dan dapat meningkatkan absorpsi obat (Rasool dan Khan, 2010).

Kitosan terdiri dari glukosamin dan N-asetil glukosamin yang juga penyusun jaringan mamalia. Ini tidak beracun, *biokompatibel* dan polimer yang dapat terbiodegradasi. Polimer ini digunakan sebagai film serta mampu membentuk matriks (Prajapati, 2012: 583)

Kitosan bentuk turunan dari kitin alami yang mengalami biopolimer. Kitosan adalah linear polisakarida terdiri dari distribusi acak  $\beta$ -(1-4)-terikat D-glukosamin (unit deasetilasi) dan N-acetyl-D-glukosamin (unit asetat). Kitosan berasal dari cangkang udang dan krustasea laut lainnya, termasuk *Pandalus borealis*. Sifat kitosan:

1. Digunakan dalam pemberian obat transdermal.
2. Bersifat mukoadesif.
3. Kitosan mampu menghasilkan banyak bentuk yang berbeda.
4. Bermuatan positif di bawah kondisi asam.
5. Kitosan tidak larut dalam suasana netral.

6. Kitosan dapat membentuk banyak ion logam transisi.
7. Mampu menempelkan dirinya ke molekul lain.
8. Dapat beraksi secara spesifik dalam menghantarkan obat.
9. Memiliki efek bakterostatik dan fungistatik. (Prajapati, 2012: 583-584)

Keuntungan dari kitosan yaitu memiliki biokompatibilitas baik dan toksisitas rendah yang membuatnya menjadi eksipien farmasi yang baik.

Berbagai aplikasi kitosan dan turunannya di bidang farmasi:

1. Pengencer yang baik untuk formulasi tablet kompresi langsung.
2. Digunakan sebagai pengikat untuk granulasi basah.
3. Kitosan mampu mengendalikan pelepasan obat tablet, butiran dan dalam film.
4. Meningkatkan viskositas larutan hidrogel selama pembuatan.
5. Kitosan meningkatkan kelarutan obat dan meningkatkan penyerapan obat dalam sistem pengiriman obat melalui hidung dan mulut.
6. Sebuah polimer mukoadesif baru yang digunakan untuk sistem pengiriman obat transmukosa.
7. Mikrokristalin kitosan memiliki kapasitas tinggi untuk menahan air sehingga hal ini menguntungkan dalam pengembangan formulasi *slow release*, formulasi gel yang mengontrol pelepasan obat.
8. Sifat hidrofilik mikrokristalin kitosan membantu dalam mengendalikan laju pelepasan obat untuk formulasi mukoadesif dalam perut.
9. Bentuk kationik polimer kitosan memiliki potensi kompleksasi DNA dan bisa berguna untuk vektor non viral untuk terapi gen. Kitosan melindungi DNA terhadap DNAase degradasi. (Prajapati, 2012: 584)

Kitosan yang merupakan matriks hidrofilik digunakan untuk mengontrol

pelepasan obat. Mekanisme pelepasan obat lepas terkontrol dengan matriks hidrofilik merupakan kombinasi dari hidrasi dan pengembangan, difusi dan erosi matriks pada permukaan. Permukaan yang kontak dengan medium akan membentuk lapisan kental terhidrasi di sekeliling bentuk sediaan dan beraksi sebagai penghalang lepasnya obat secara cepat. Air yang terserap kedalam matriks akan mengembangkan lapisan gel. Lapisan gel yang sudah jenuh dengan air atau terhidrasi sempurna akan mengalami erosi permukaan (Aulton, 2002: 18).

Tabel 1. *Bentuk sediaan bukal dirumuskan dengan menggunakan polimer alam*

| No. | Polimer Alam   | Obat  | Sediaan   |
|-----|----------------|---|---|
| 1.  | Kitosan        | Propranolol HCl<br>Metoprolol tartrat<br>Cetilpyridinium klorida<br>Curcumin<br>Resperidon<br>Salbutamol sulfat<br>Verapamil HCl<br>Lornoxica | Film bukal,<br><i>Patch</i> bukal mukoadesif<br><i>Patch</i> bioadesif bilayered<br><i>Patch</i> bukal mukoadesif<br><i>Patch</i> bukal mukoadesif<br><i>Patch</i> bukal mukoadesif<br><i>Patch</i> bukal mukoadesif<br><i>Patch</i> bukal mukoadesif<br><i>Patch</i> bukal |
| 2.  | Gelatin        | Sumatriptan suksinat<br>Aceclofenac   | <i>Patch</i> mukoadesif bilayered<br>Mukoadesif <i>Patch</i> bukal  |
| 3.  | Gum guar       | Diltiazem HCl   | Mukoadesif tablet bukal   |
| 4.  | Sodium alginat | Diltiazem HCl<br>Metotreksat  | Tablet bukal mukoadesif<br><i>Patch</i> mukoadesif bukal  |
| 5.  | Gum            | Tizanidine HCl  | Mukoadesif tablet bukal   |

### 5. Sukralosa

Sukralosa berupa bubuk kristal berwarna putih atau hampir putih, mudah mengalir, tidak berbau, mudah larut dalam etanol (95%), metanol, air, dan sedikit larut dalam etil asetat. Sukralosa digunakan sebagai pemanis dalam minuman, makanan, dan sediaan farmasi. Sukralosa memiliki kekuatan pemanis sekitar 300-1000 kali dari sukrosa dan tidak menyisahkan rasa. Penggunaan sukralosa sebagai

pemanis pada produk farmasi sebesar 0,03-0,24% (Rowe, 2009: 702).

Pemanis ini tanpa kalori, tidak memberi respon glikemik. Sukralosa tidak digunakan sebagai sumber energi oleh tubuh karena tidak terurai sebagaimana halnya dengan sukrosa. Sukralosa tidak dapat dicerna, dan langsung dikeluarkan oleh tubuh tanpa perubahan. Hal tersebut menempatkan sukralosa dalam golongan GRAS (Generally Recognized As Safe) yaitu pernyataan aman bagi bahan tambahan pangan, sehingga aman dikonsumsi wanita hamil dan menyusui serta anak-anak segala usia. Sukralosa teruji tidak menyebabkan karies gigi, perubahan genetik, cacat bawaan, dan kanker. Selanjutnya sukralosa tidak pula berpengaruh terhadap perubahan genetik, metabolisme karbohidrat, reproduksi pria dan wanita serta terhadap sistem kekebalan.

Sukralosa adalah bahan yang relatif stabil. Tetapi pada larutan berair, dengan kondisi yang sangat asam ( $\text{pH} < 3$ ), dan pada suhu tinggi ( $435^{\circ}\text{C}$ ) dapat terhidrolisis sampai batas tertentu, menghasilkan 4-chloro-4-deoxygalactose dan 1,6-dichloro-1,6-dideoxyfructose. Dalam produk makanan, sukralosa tetap stabil sepanjang periode penyimpanan diperpanjang, bahkan pada pH rendah. Namun, sukralosa sangat stabil pada pH 5-6. Sukralosa harus disimpan dalam wadah tertutup baik di tempat yang sejuk dan kering, pada suhu tidak melebihi  $218^{\circ}\text{C}$ . Sukralosa, bila dipanaskan pada suhu yang tinggi, dapat rusak dengan melepaskan karbon dioksida, karbon monoksida, dan sejumlah kecil hidrogen klorida (Rowe, 2009: 702).

### **6. Vanilin**

Vanilin banyak digunakan sebagai bahan tambahan dalam farmasetik, makanan, minuman, dan produk permen, yang menambah rasa khas dan bau vanili alami. Berbentuk jarum kristal atau serbuk berwarna putih atau krem dengan karakteristik bau vanili dan rasa yang manis. Larut dalam aseton, larutan hidroksi



alkali, kloroform, etanol 95%, etanol 70%, eter, gliserin, metanol, minyak, 1 bagian dalam 100 bagian air dan 1 bagian dalam 16 bagian air suhu 80°C (Rowe, 2009: 760).

Vanilin ini juga digunakan dalam pembuatan parfum, reagen analisis dan perantara dalam sintesis sejumlah obat-obatan, terutama metildopa. Selain itu, telah diteliti sebagai agen terapi yang potensial pada anemia sel sabit dan dinyatakan memiliki beberapa sifat antijamur. Dalam makanan, vanilin telah diteliti sebagai pengawet. Vanili digunakan pada tablet sebagai bahan tambahan farmasetik, juga digunakan pada larutan dengan konsentrasi 0,01-0,02% b/v, sebagai tambahan sirup, untuk menutupi rasa dan bau khas yang tidak menyenangkan pada formulasi, seperti pada tablet kafein dan tablet politiazid. Bahan ini juga digunakan sebagai penyalut untuk menutupi rasa dan bau pada tablet vitamin. Vanilin juga telah diteliti sebagai stabiliser pada furosemid injeksi 1% b/v, haloperidol injeksi 0,5% b/v, dan thiotixin injeksi 0,2% b/v (Rowe, 2009: 760).

Vanilin tidak kompatibel dengan aseton, membentuk senyawa berwarna cerah. Senyawa ini praktis tidak larut dalam etanol yang bercampur dengan gliserin (Rowe, 2009: 761).

#### **E. Kromatografi Gas-Spektroskopi Massa**

GC-MS (*Gas Chromatography-Mass Spectroscopy*) merupakan perpaduan instrumen dari kromatografi gas dan spektroskopi massa. Senyawa yang telah dipisahkan oleh kromatografi gas, selanjutnya dideteksi atau dianalisis menggunakan spektroskopi massa. Spektroskopi massa menyediakan informasi struktur lengkap untuk hampir semua komponen yang dapat diidentifikasi secara tepat, namun tidak dapat memisahkannya. Pada aplikasinya, spektrum komponen diterima oleh MS

setelah keluar dari kolom GC, dan kemudian terfragmentasi menjadi bentuk ionnya (Skoog et al. 1998).

Kombinasi 2 teknik ini berkembang setelah perkembangan GC pada pertengahan 1950. GCMS digunakan untuk analisis kualitatif maupun kuantitatif. Analisis kualitatif dapat dilakukan dengan menganalisis kromatogram GC dan spektrum massa dari masing-masing puncak kromatogram tersebut. Analisis kuantitatif dapat dilakukan berdasarkan area puncak atau dari pemantauan ion selektif.

Pada GCMS aliran dari kolom terhubung secara langsung pada ruang ionisasi spektrometer massa. Pada ruang ionisasi semua molekul (termasuk gas pembawa, pelarut, dan solut) akan terionisasi, dan ion dipisahkan berdasarkan massa dan rasio muatannya. Setiap solut mengalami fragmentasi yang khas (karakteristik) menjadi ion yang lebih kecil, sehingga spektra massa yang terbentuk dapat digunakan untuk mengidentifikasi solut (Harvey, 2000: 571).

Pada kromatografi gas (GC) sampel dapat berupa gas atau cairan, yang diinjeksi pada aliran fasa gerak yang berupa gas inert (juga disebut sebagai gas pembawa). Sampel dibawa melalui kolom kapiler dan komponen sampel akan terpisah berdasarkan kemampuannya untuk terdistribusi dalam fasa gerak dan fasa diam (Harvey, 2000: 563).

Fasa gerak yang paling umum digunakan untuk GC adalah He, Ne, Ar, dan N<sub>2</sub>, yang memiliki keuntungan inert terhadap sampel maupun terhadap fasa diam. Sedangkan kolom yang digunakan biasanya terbuat dari kaca, stainless steel, tembaga, atau aluminium dan mempunyai panjang sekitar 2-6 m, dan diameter 2-4

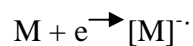
mm. Kolom diisi dengan suatu fasa diam dengan kisaran diameter 37-44  $\mu\text{m}$  sampai 250-354  $\mu\text{m}$  (Harvey, 2000: 564).

Komponen yang telah dipisahkan dengan kromatografi gas selanjutnya dapat dideteksi dengan spektrometer massa. Menurut Silverstein et.al (2005: 1) konsep dari spektrometri massa adalah sederhana, yaitu suatu senyawa akan diionisasi, ion akan dipisahkan berdasarkan massa/rasio muatan dan beberapa ion akan menunjukkan masing-masing unit massa/muatan yang terekam sebagai spektrum massa.

Metode ionisasi yang paling umum adalah yang melibatkan tabrakan elektron (electron impact, EI) dan terdapat dua kemungkinan yang terjadi ketika suatu molekul M ditembak dengan elektron e. Tetapi kemungkinan yang paling besar adalah terbentuknya radikal kation  $[M]^+$  yang mempunyai massa sama dengan molekul M. Proses terjadinya radikal kation adalah sebagai berikut.



Radikal kation yang dihasilkan disebut juga sebagai ion molekuler dan massanya menunjukkan berat dari molekul yang terion itu sendiri. Alternatif lain yang mungkin adalah terbentuknya radikal anion  $[M]^{\cdot-}$ . Spektrometer massa dengan penembakan elektron secara umum didesain hanya untuk mendeteksi ion positif, walaupun tidak menutup kemungkinan untuk didesain untuk mendeteksi ion negatif (Field et.al, 2008: 21).



Besar energi dari elektron yang berhubungan dengan proses ionisasi bisa bervariasi. Energi yang digunakan harus bisa mendorong sebuah elektron untuk keluar, biasanya membutuhkan 10-12 eV. Tetapi pada prakteknya harus digunakan

energi yang lebih tinggi (70 eV) dan pelepasan energi yang besar ini ( $1 \text{ eV} = 95 \text{ kJ mol}$ ) menyebabkan fragmentasi lanjut terhadap ion molekuler (Field et.al, 2008: 22).

Pemindai magnetik akan mencatat pada sumbu x dari spektra sebagai nomor massa ( $m/z$ ), dan pengumpul ion memberikan kelimpahan relatif pada sumbu y. Puncak yang mempunyai kelimpahan 100% akan dijadikan sebagai puncak dasar (base peak) yang relatif terhadap puncak lain.

#### **F. Tinjauan Agama**

Allah swt. menciptakan manusia dengan sebaik-baiknya bentuk (kejadian), diberinya akal, agar dia dapat memikirkan mana yang baik dan mana yang buruk, mana yang dapat mendatangkan manfaat atau mudarat, dan apa yang menjadi tugas manusia diciptakan.

Dalam melaksanakan tugasnya, manusia tidak akan merugi karena melakukan segala bentuk kebaikan, sekecil apapun kebaikan tersebut akan bernilai pahala.

Sebagaimana firman Allah swt. pada QS Al Zalzalah/99: 7



Terjemahnya:

Barangsiapa yang mengerjakan kebaikan seberat dzarrahpun, niscaya Dia akan melihat (balasan)nya (Departemen Agama, 2002: 600).

Kata *dzarrah* ada yang memahami dalam arti semut kecil pada awal kehidupannya atau kepala semut. Ada juga yang mengatakan bahwa debu yang beterbangan di celah matahari yang masuk melalui lubang atau jendela. Sebenarnya kata ini digunakan untuk menggambarkan sesuatu terkecil sehingga menegaskan bahwa manusia akan melihat amal perbuatannya sekecil apapun amal itu (Shihab, 2009: 531).



perintah tersebut tidak mengharuskan adanya suatu teks tertulis sebagai objek bacaan, tidak pula harus diucapkan sehingga terdengar oleh orang lain. Karenanya, dalam kamus ditemukan aneka ragam arti dari kata tersebut. Antara lain: *menyampaikan, menelaah, membaca, mendalami, meneliti, mengetahui ciri-ciri sesuatu*, dan sebagainya yang kesemuanya bermuara pada arti *menghimpun* (Shihab, 2009: 454).

Ayat di atas tidak menyebutkan objek bacaan—dan Jibril as. ketika itu tidak juga membaca satu teks tertulis—dan karena itu dalam satu riwayat dinyatakan bahwa Nabi saw. bertanya: *ma aqra'* | *apakah yang saya harus baca?* (Shihab, 2009: 454).

Beraneka ragam pendapat ahli tafsir tentang objek bacaan yang dimaksud. Ada yang berpendapat bahwa itu wahyu-wahyu al-Qur'an sehingga perintah itu dalam arti *bacalah wahyu-wahyu al-Qur'an ketika dia turun nanti*. Ada juga yang berpendapat objeknya adalah *ismi Rabbika* sambil menilai huruf *ba'* yang menyertai kata *ismi* adalah sisipan sehingga ia berarti bacalah nama Tuhanmu atau berzikirlah. Tapi jika demikian, mengapa Nabi saw. menjawab: "Saya tidak dapat membaca". Seandainya yang dimaksud adalah perintah berzikir tentu beliau tidak menjawab demikian karena jauh sebelum datang wahyu beliau telah senantiasa melakukannya (Shihab, 2009: 455).

Huruf *ba'* pada kata *bismi* ada juga yang memahaminya sebagai berfungsi *penyertaan* atau *mulabasah* sehingga dengan demikian ayat tersebut berarti "*bacalah disertai dengan nama Tuhanmu*" (Shihab, 2009: 455).

Kata *rabb* seakar dengan kata *tarbiyah/pendidikan*. Kata ini memiliki arti yang berbeda-beda namun pada akhirnya arti-arti itu mengacu pada pengembangan, peningkatan, ketinggian, kelebihan, serta perbaikan. Kata *rabb* maupun *tarbiyah*

berasal dari kata *raba-yarbu* yang dari segi pengertian kebahasaan adalah *kelebihan* (Shihab, 2009: 456-457).

Kata *Rabb* apabila berdiri sendiri maka yang dimaksud adalah “Tuhan” yang tentunya antara lain karena Dia-lah yang melakukan *tarbiyah* (pendidikan) yang pada hakikatnya adalah pengembangan, peningkatan, serta perbaikan makhluk ciptaan-Nya (Shihab, 2009: 457).

Kata *khalafa* dari segi pengertian kebahasaan memiliki sekian banyak arti, antara lain *menciptakan (dari tiada)*, *menciptakan (tanpa satu contoh terlebih dahulu)*, *mengukur*, *memperhalus*, *mengatur*, *membuat*, dan sebagainya. Kata ini biasanya memberikan tekanan tentang kehebatan dan kebesaran Allah dalam ciptaan-Nya (Shihab, 2009: 458).

Setelah memerintahkan membaca dengan meningkatkan motivasinya, yakni dengan nama Allah, kini ayat ketiga memerintahkan membaca dengan menyampaikan janji Allah atas manfaat membaca itu. Allah berfirman: *Bacalah berulang-ulang dan Tuhan Pemelihara dan Pendidik-mu Maha Pemurah* sehingga akan melimpahkan aneka karunia (Shihab, 2009: 460).

Ayat tiga di atas mengulangi perintah membaca. Ulama berpendapat tentang tujuan pengulangan itu. Ada yang menyatakan bahwa perintah pertama ditujukan kepada pribadi Muhammad saw., sedang yang kedua kepada umatnya, atau yang pertama untuk membaca dalam shalat, sedang yang kedua di luar shalat. Pendapat ketiga menyatakan yang pertama perintah belajar, sedang yang kedua adalah perintah mengajar orang lain. Ada lagi yang menyatakan bahwa perintah kedua berfungsi mengukuhkan guna menanamkan rasa “percaya diri” kepada Nabi Muhammad saw.,

tentang kemampuan beliau membaca—karena tadinya beliau tidak pernah membaca (Shihab, 2009: 460).

Kata *al-akram* biasa diterjemahkan dengan *yang mahal/paling pemurah* atau *semulia-mulia*. Kata ini terambil dari kata *karama* yang antara lain berarti: *memberikan dengan mudah dan tanpa pamrih, bernilai tinggi, terhormat, mulia, setia, dan sifat kebangsawanan* (Shihab, 2009: 461).

“Bacalah, wahai Nabi Muhammad, Tuhanmu akan menganugerahkan dengan *sifat kemurahan-Nya* pengetahuan tentang apa yang tidak engkau ketahui. Bacalah dan ulangi bacaan tersebut walaupun objek bacaannya sama, niscaya Tuhanmu akan memberikan pandangan serta pengertian baru yang tadinya belum engkau peroleh pada bacaan pertama dalam objek tersebut.” “Bacalah dan ulangi bacaan, Tuhanmu akan memberikan manfaat kepadamu, manfaat yang tidak terhingga karena Dia *Akram*, memiliki segala macam kesempurnaan (Shihab, 2009: 462).

Disini kita dapat melihat perbedaan antara perintah membaca pada ayat pertama dan perintah membaca pada ayat ketiga, yakni yang pertama menjelaskan syarat yang harus dipenuhi seseorang ketika membaca. (dalam segala pengertian), yaitu membaca demi karena Allah, sedang perintah yang kedua menggambarkan manfaat yang diperoleh dari bacaan bahkan pengulangan bacaan tersebut (Shihab, 2009: 462).

Dalam ayat ketiga ini, Allah menjanjikan bahwa pada saat seseorang membaca dengan ikhlas karena Allah, Allah akan menganugerahkan kepadanya ilmu pengetahuan, pemahaman-pemahaman, wawasan-wawasan baru walaupun yang dibacanya itu-itu juga. Apa yang dijanjikan ini terbukti secara sangat jelas. Kegiatan “membaca” ayat al-Qur’an menimbulkan penafsiran-penafsiran baru atau



pengembangan dari pendapat-pendapat yang telah ada. Demikian juga, kegiatan “membaca” alam raya ini telah menimbulkan penemuan-penemuan baru yang membuka rahasia-rahasia alam, walaupun objek bacaannya itu-itu juga. Ayat al-Qur’an yang dibaca oleh generasi terdahulu dan alam raya yang mereka huni, adalah sama tidak berbeda, namun pemahaman mereka serta penemuan rahasianya terus berkembang (Shihab, 2009: 463).

Ayat-ayat yang lalu menegaskan kemurahan Allah swt. Ayat selanjutnya memberi contoh sebagian dari kemurahan-Nya itu dengan menyatakan bahwa: Dia Yang Maha Pemurah itu yang mengajar manusia dengan pena, yakni dengan sarana dan usaha mereka, dan Dia juga yang mengajar manusia tanpa alat dan usaha mereka apa yang belum diketahuinya (Shihab, 2009: 463).

Salah satu bentuk pengobatan yang telah dikembangkan untuk meningkatkan bioavailabilitas, menghindari metabolisme lintas pertama, dan meningkatkan kepatuhan pengguna obat yakni *patch* bukal mukoadesif.

*Patch* bukal ini di harapkan menjadi salah satu pilihan dalam pencarian obat yang sesuai dengan penyakit yang di derita, karena sesungguhnya kesembuhan itu datangnya dari Allah swt. seperti dalam surat Asy-syura` (26): 80 berikut ini.

وَإِذَا مَرَضْتُ فَبُهِدْتُ

Terjemahnya:

Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan Aku (Departemen Agama, 2002: 370).

Pada ayat dan hadist ini tampak dengan jelas bahwa sakit (*maradl*) terkait dengan manusia, sedangkan kesembuhan (*syifa'*) merupakan sesuatu yang diberikan kepada manusia, dan bersandar kepada Allah swt., kandungan makna ini

mengantarkan kita kepada sebuah pemahaman bahwa setiap penyakit pasti ada obatnya.

Sebagaimana Rasulullah saw. juga menegaskan dalam sabda-Nya yang berbunyi:

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

Artinya :

Dari Jabir ra. Rasulullah Sallallahu Alaihi Wasallam bersabda, “Setiap penyakit pasti ada obatnya. Apabila didapatkan obat yang cocok untuk menyembuhkan suatu penyakit maka penyakit itu akan hilang seizin Allah Azza Wa Jalla.” (HR. Muslim No. 5705)

Apabila obatnya sesuai dengan penyakitnya, kesembuhan akan terjadi, dan atas izin dari Allah swt. (Muntaha, 2012: 23).





## BAB III

### METODE PENELITIAN

#### A. Jenis dan Lokasi Penelitian

##### 1. Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian ekperimental laboratorik.

##### 2. Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Kimia Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar dan Laboratorium Forensik POLRI Cabang Indonesia Timur.

#### B. Pendekatan Penelitian

Pendekatan penelitian ini adalah pendekatan eksperimentatif yaitu pengumpulan data berdasarkan hasil dari eksperimen yang dilakukan.

#### C. Metode Pengumpulan Data

##### 1. Pembuatan Patch

##### a. Rancangan Formula

Tabel 2. Rancangan Formula Sediaan Patch Bukal Mukoadesif Kaptopril

| Bahan              | Kegunaan                          | Formulasi |       |       |
|--------------------|-----------------------------------|-----------|-------|-------|
|                    |                                   | F I       | F II  | F III |
| Kaptopril (mg)     | Zat aktif                         | 300       | 300   | 300   |
| Kitosan* (mg)      | Polimer                           | 200       | 300   | 400   |
| PVP K-30 (mg)      | Polimer                           | 200       | 200   | 200   |
| Propilenglikol (%) | Peningkat pelepasan dan plastiser | 5         | 5     | 5     |
| Sukralosa (%)      | Pemanis                           | 0,1       | 0,1   | 0,1   |
| Vanilin (%)        | Pengaroma                         | 0,015     | 0,015 | 0,015 |

Keterangan :

\* larutan kitosan dibuat dalam larutan asam asetat 1,5%

FI : Perbandingan kitosan & PVP K-30 (1:1)

FII : Perbandingan kitosan & PVP K-30 (1,5:1)

FIII : Perbandingan kitosan & PVP K-30 (2:1)

b. Pembuatan *Patch* Bukal Kaptopril Dengan Metode Casting Solven

Sejumlah kaptopril dilarutkan dalam alkohol. Polimer kitosan didispersikan dalam asam asetat 1,5% dengan bantuan pengadukan magnetik. PVP K-30, sukralosa, dan vanilin masing-masing dilarutkan dengan etanol secukupnya pada wadah yang berbeda. Setelah larut, seluruh bahan dicampurkan. Lalu ditambahkan propilenglikol dan diaduk dengan pengaduk magnetik hingga homogen. Campuran dituang ke dalam cawan petri berdiameter 8 cm, ditutup dengan corong gelas dan dikeringkan hingga film fleksibel terbentuk. Film dikeluarkan dari wadah dengan hati-hati dan dipotong menjadi *patch* (diameter 5 mm) dengan menggunakan *punch* buatan.

*Patch* yang mengandung 300 mg kaptopril itu dikemas dalam aluminium foil dan disimpan dalam wadah kaca kedap udara untuk menjaga keutuhan dan elastisitas *patch*.

## **2. Pemeriksaan Karakteristik Fisik Sediaan *Patch* Bukal Mukoadesif Kaptopril**

a. Ketebalan

Pengujian ketebalan dipilih secara acak dari setiap *patch* kemudian diukur dengan menggunakan mikrometer sekrup.

b. Keseragaman kadar

Keseragaman kadar obat ditentukan dengan melarutkan *patch* (diameter 5 mm) ke dalam 1 ml metanol p.a selama 8 jam sesekali dilakukan pengocokan. Kemudian diambil larutan tersebut sebanyak 1 µl. Kandungan obat ditentukan pada kromatografi gas-spektrofotometri massa.

c. Pengujian pH permukaan

*Patch* dibuat berkontak dengan pH 1 ml air suling selama 1 jam pada suhu kamar. pH permukaan diukur dengan cara menyentuhkan elektroda pH meter ke permukaan *patch*, ditunggu hingga terjadi keseimbangan pH selama 1 menit.

d. Ketahanan lipat

Ketahanan pelipatan *patch* ditentukan dengan pengulangan pelipatan *patch* dari tiap formulasi pada lokasi yang sama hingga *patch* tersebut sobek. Jumlah pelipatan *patch* dapat dilipat pada tempat yang sama tanpa mengalami sobek merupakan nilai ketahanan pelipatan.

e. Indeks pengembangan

Setiap *patch* yang berdiameter 5 mm masing-masing ditimbang beratnya. *Patch* yang telah ditimbang ditempatkan dalam cawan petri dan kertas mm blok diletakkan di bawah cawan petri untuk mengukur peningkatan area karena pengembangan film. Dapar fosfat pH 6,6 sebanyak 10 ml dituang ke dalam cawan petri. Peningkatan area dan bobot film dicatat pada menit ke 15, 30, 45, 60, 120, dan 240.

Indeks Pengembangan (swelling index) dihitung menurut rumus berikut:

$$\% \text{ SI} = \frac{W_t - W_o}{W_o} \times 100$$

Keterangan:

% SI : Indeks mengembang

Wt : Berat *patch* yang mengalami pengembangan setelah waktu t menit

Wo : Berat awal *patch* pada t = 0

f. Kekuatan peregangan

Potongan bukal sapi dibersihkan dengan aquadest dan direndam dengan dapar fosfat pH 6,6 (37°C). Mukosa bukal tersebut dilem dengan sianokrilat pada lempeng kaca (lempeng diam). Kemudian *patch* ditempelkan pada bukal. Selanjutnya, lempeng kaca lainnya (lempeng yang dapat bergerak) diberikan beban. Dimana kekuatan peregangan yang diperoleh dihitung dengan melihat berat beban yang dapat melepaskan kekuatan *patch* yang menempel pada bukal sapi tersebut.

Kekuatan Peregangan dihitung berdasarkan rumus berikut:

$$TS \text{ (g/cm}^2\text{)} = \frac{\text{Daya melepaskan (g)}}{\text{Area yang terlepas dari patch (cm}^2\text{)}}$$

### 3. Validasi dan Reabilitas Instrumen

Alat ukur yang digunakan untuk penentuan kadar adalah kromatografi gas-spektrofotometri massa. Validasi dijaga dengan cara menggunakan instrumen yang terkalibrasi. Reabilitas dijaga dengan melakukan pengulangan hingga tiga kali pengukuran untuk konsentrasi yang sama.

### 4. Instrumen Penelitian

a. Alat-alat yang Digunakan

Alat-alat yang digunakan yaitu batang pengaduk, buret (Pyrex®), cawan petri, cetakan *patch* yang dimodifikasi, corong gelas, gelas kimia (Pyrex®), klem, kromatografi gas-spektrofotometri massa (Shimadzu®), labu tentukur, mangkuk,

magnetik stirer (*Heidolph*®), mikrometer sekrup, neraca ohaus, pH meter, pipet volume, statif, sendok tanduk, tabung eppendorf, tabung reaksi (*Pyrex*®), dan timbangan analitik (*Kern*®).

b. Bahan-bahan yang Digunakan

Bahan-bahan yang digunakan yaitu air suling, alkohol, alumunium foil, asam asetat 1,5%, dapar fosfat pH 6,6, kaptopril (Kimia farma), kitosan (PT. Biotech Surindo), kertas saring, metanol P.A. (*Merk*®), propilen glikol, PVP K-30 (Quadrant), sukralosa, dan vanilin (Sari Kimia Raya).





## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### A. Hasil Penelitian

Tabel 3. Karakteristik Patch Bukal Mukoadesif Kaptopril

| Pengujian                                | Karakteristik patch |         |         |
|--|---------------------|---------|---------|
|  | F.I                 | F.II    | F.III   |
| Ketebalan (mm)                           | 0,51                | 0,58    | 0,66    |
| Keseragaman kadar (mg)                   | 0,529               | 0,806   | 0,970   |
| pH permukaan                             | 6,7                 | 6,6     | 6,6     |
| Ketahanan lipat                          | >300                | >300    | >300    |
| Indeks pengembangan (%)                  | 462,069             | 546,875 | 342,222 |
| Kekuatan peregangan (g/cm <sup>2</sup> ) | 486                 | 476,67  | 462     |

Keterangan :

FI : Perbandingan kitosan & PVP K-30 (1:1)

FII : Perbandingan kitosan & PVP K-30 (1,5:1)

FIII : Perbandingan kitosan & PVP K-30 (2:1)

#### B. Pembahasan

Kaptopril merupakan *angiotensin converting enzim inhibitor (ACE-Inhibitor)* oral pertama yang dikembangkan dan dipasarkan. Senyawa ini digunakan dalam pengobatan hipertensi, gagal jantung kongestif, dan infark miokard pasca disfungsi ventrikel kiri sebagai obat pilihan pertama karena tidak menimbulkan efek samping pada sebagian besar pasien dan toksisitasnya yang rendah. Namun kaptopril mengalami metabolisme lintas pertama di hati sebesar 50% dan bioavailabilitas oral yang rendah yakni 60-75% (Nur, 2000: 46; "Captopril", 2014). Guna mengatasi

masalah tersebut, digunakan rute alternatif *drug delivery system*, seperti transdermal, vesikel, dan mukoadesif.

Sistem mukoadesif dapat menghantarkan obat menuju sisi spesifik melalui ikatan antara polimer hidrofilik dengan bahan dalam formulasi suatu obat, polimer tersebut dapat melekat pada permukaan biologis dalam waktu yang lama. (Ratnasari dan Shanty, 2013: 9).

Salah satu bentuk sediaan mukoadesif adalah *patch*. *Patch* menjamin dosis yang tepat dibandingkan gel dan salep, dapat membantu meningkatkan kepatuhan pasien, meminimalkan kemungkinan overdosis, menghindari banyak masalah injeksi konvensional (menyakitkan, menghasilkan limbah berbahaya, dan menimbulkan resiko jarum digunakan kembali), serta rute oral (kerusakan obat akibat enzim pada saluran cerna dan mengalami metabolisme lintas pertama) (Patel et al., 2007: 58; Joshi, 2008: 3-5).

Pada penelitian ini, *patch* bukal mukoadesif dibuat dengan menggunakan dua jenis polimer yaitu kitosan dan PVP K-30. *Patch* yang dibuat dari biopolimer sering terlalu rapuh dalam penanganan, misalnya pada saat pelipatan atau peregangan. Oleh karena itu, biopolimer perlu diberi tambahan plastiser karena proses plastisasi, pembentukan *patch* yang lebih fleksibel akan diperoleh, sedangkan sifat lain seperti penyerapan air, permeabilitas gas, dan sifat mekanik akan melemah (Talja. 2007: (Gotalia).

*Patch* bukal mukoadesif dibuat dalam tiga formulasi, yaitu dengan menggunakan kitosan 200 mg (F.I), kitosan 300 mg (F.II), kitosan 400 mg (F.III). Sediaan *patch* bukal mukoadesif dibuat dengan teknik *solvent casting*. *Solvent casting* adalah teknik pencetakan *patch* yang setiap komponen di dalam *patch* tersebut

dilarutkan terlebih dahulu dalam pelarutnya, kemudian dicampurkan dan dicetak. *Patch* bukal dibuat dengan mencampurkan larutan polimer, larutan kaptopril, larutan sukralosa, larutan vanilin, dan propilenglikol, kemudian diaduk dengan pengaduk magnetik. Setelah terlihat homogen, campuran didiamkan sekitar 2 jam untuk menghilangkan gelembung udaranya. Setelah gelembung udara hilang, campuran dicetak dalam cawan petri dan dikeringkan. *Patch* kemudian dicetak dengan diameter 0,5 cm yang mengandung kaptopril 1,17 mg/*patch*.

*Patch* bukal mukoadesif yang dihasilkan berwarna putih bening, berbentuk tipis, lunak, agak lembab. Permukaan atas *patch* yang dihasilkan secara kasat mata terlihat halus. Permukaan bawah *patch* dari ketiga formula tidak memiliki perbedaan tekstur, hal ini mungkin disebabkan terjadi keseragaman bentuk permukaan yang berkontak langsung dengan wadah cetakan *patch*. Seluruh *patch* yang dihasilkan memiliki kelenturan yang baik dan ketahanan pelipatan hingga 300 kali. Hal ini disebabkan karena adanya propilenglikol yang berfungsi sebagai plastiser pada tiap formula.

Keseragaman ketebalan *patch* mempengaruhi kemudahan dalam penggunaan *patch*. Seperti yang dijelaskan oleh Mathiowitz et. al. (1999) ukuran ketebalan *patch* bukal sebaiknya antara 0,5-1,0 mm. Apabila lebih kecil akan menyulitkan dalam pemakaiannya. Dari hasil pengujian menggunakan alat mikrometer sekrup, diketahui bahwa formula *patch* F.I (0,51 mm) memiliki ketebalan terkecil bila dibandingkan dengan *patch* F.II (0,58 mm) dan F.III (0,66 mm) karena penggunaan jumlah polimer pembentuk *patch*nya paling sedikit dibandingkan formula lainnya, yaitu 200 mg sedangkan F.II sebanyak 300 mg dan F.III sebanyak 400 mg. Tingginya konsentrasi polimer dalam larutan *patch* memiliki nilai viskositas yang lebih besar pula, sehingga

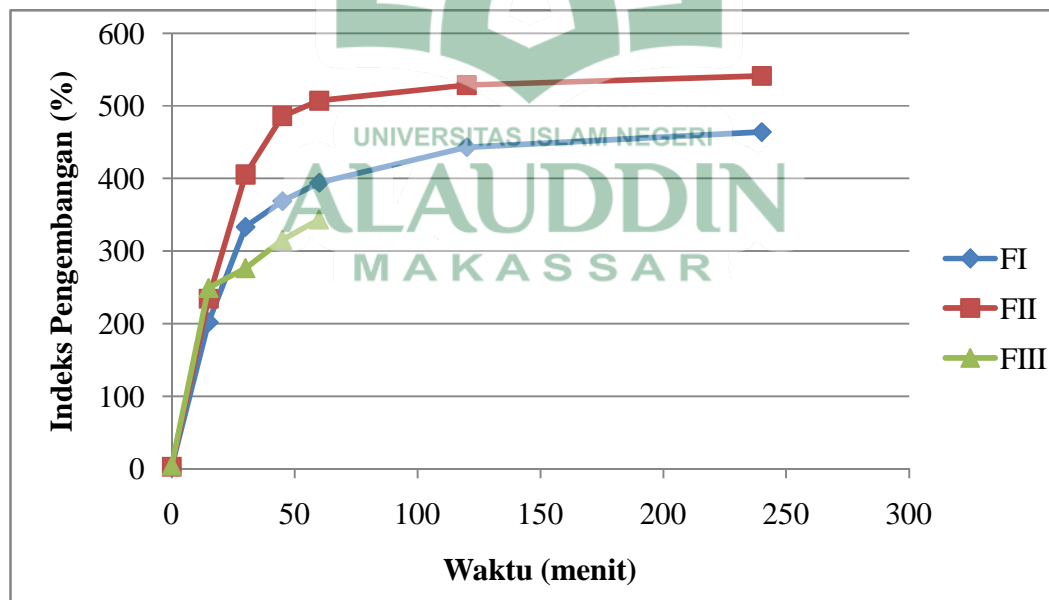
pada proses pengeringan air lebih besar tertahan dalam *patch*. Ukuran ketebalan *patch* pada formulasi ini dianggap tidak terlalu tebal yang membuat pemakaian tidak nyaman, serta tidak terlalu tipis yang akan menyulitkan pemakaian.

pH permukaan *patch* diukur dengan cara menempatkan *patch* dalam wadah berisi 1 ml aquadest, kemudian dilakukan perendaman selama 1 jam. Setelah 1 jam, pH diukur dengan cara menyentuhkan elektroda pH meter ke permukaan *patch* dan ditunggu hingga terjadi keseimbangan pH selama 1 menit. Dari hasil evaluasi, diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna dari pH *patch* F.I, F.II, dan F.III. Adanya sedikit perbedaan ini mungkin disebabkan oleh perbedaan jumlah asam asetat yang digunakan untuk melarutkan kitosan saat formulasi sediaan. Hal penting dari uji ini adalah untuk mengetahui keamanan *patch* apabila ditempatkan pada daerah bukal manusia. pH *patch* F.I 6,7, F.II 6,6, F.III 6,6, sehingga disimpulkan seluruh sediaan *patch* tidak mengiritasi permukaan mukosa bukal karena masih dalam kisaran pH saliva normal manusia yaitu pH 5,6-7.

Pengukuran kemampuan mengembang suatu *patch* digunakan parameter yang disebut *swelling index*. Parameter tersebut merupakan persentase antara berat sebelum perlakuan dengan berat setelah perlakuan. Indeks mengembang *patch* diukur dengan mengamati besarnya peningkatan bobot *patch* bukal yang dibiarkan dalam larutan dapar fosfat pH 6,6 selama 240 menit. Peningkatan bobot *patch* menggambarkan jumlah air yang diserap atau peningkatan hidratisasi yang terjadi. Indeks mengembang dari *patch* bukal merupakan parameter penting untuk fenomena mukoadesi dan memprediksikan pelepasan obat dari *patch*, yaitu bila indeks mengembang besar, maka pelepasan obat akan lebih terfasilitasi, terutama bagi obat yang mudah larut dalam air, seperti kaptopril. Pelepasan obat akan terjadi lebih cepat

bila polimer lebih cepat terhidrasi dan mengalami *swelling*. Pemberian perlakuan dengan penambahan PVP pada formula diharapkan dapat membantu penetrasi air ke dalam matriks, sehingga obat dapat dilepaskan dari matriks.

Diketahui bahwa pada menit ke- 60, semua *patch* masih memiliki bentuk film yang baik. Di atas waktu tersebut, F.III mulai mengalami kehancuran bentuk (terjadi erosi), sementara *patch* F.I dan F.II masih tetap berbentuk akan tetapi juga mengalami pengikisan yang teramati dari sedikit penurunan bobot. Indeks mengembang *patch* F.III setelah menit ke-120 tidak diperhitungkan karena *patch* mengalami kehancuran fisik dan menyebabkan kesulitan teknis dalam menimbang bobot akhir film. Dari hasil ini, diketahui bahwa *patch* F.III yang mengandung polimer kitosan lebih besar (400 mg), akan menarik air dengan jumlah lebih besar dibandingkan F.I dengan jumlah polimer lebih sedikit (200 mg).



Gambar 6. Indeks mengembang *patch* dalam medium dapar fosfat pH 6,6

*Patch* F.III memiliki profil pengembangan dan pelepasan obat paling baik. Hal ini disebabkan kelarutan model obat yang sangat larut air dan juga pengaruh

plastiser yang juga memiliki sifat peningkat kelarutan, sehingga zat aktif dapat berdifusi keluar dari sediaan *patch* dengan baik.

Kekuatan peregang *patch* didefinisikan sebagai ketahanan suatu bahan terhadap gaya yang diberikan guna mengetahui seberapa kuat *patch* yang dihasilkan mampu menempel pada mukosa. Mukoadesif dapat didefinisikan sebagai perlekatan antara polimer dan mukosa. Kelekatan waktu mukoadesi dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain massa molekul dari polimer, waktu kontak antara polimer dan mukosa, rata-rata indeks pengembangan polimer dan membran biologi yang digunakan. Kekuatan peregang yang didapatkan dari formula F.I, F. II, F.III adalah  $486 \text{ g/cm}^2$ ,  $476,67 \text{ g/cm}^2$ ,  $462 \text{ g/cm}^2$ . Dimana dapat diketahui bahwa formula F.I memiliki kekuatan mukoadesif yang lebih besar dari F.II dan F.III.

Penetapan jumlah obat dalam *patch* merupakan evaluasi yang dilakukan untuk menilai cara kerja pembuatan sediaan sehingga dirasa cukup untuk menghasilkan sediaan yang dapat diaplikasikan. Jumlah obat dalam *patch* bukal dihitung dengan menggunakan kromatografi gas-spektrofotometri massa. Dari perhitungan jumlah obat tiap lembar *patch*, diketahui bahwa jumlah obat per *patch* seragam dan tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Kisaran kandungan obat adalah 0,529 mg untuk F.I, 0,806 mg untuk F.II, dan 0,970 mg untuk F.III.

## BAB V

### PENUTUP

#### A. Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Kombinasi polimer PVP K-30 dan kitosan dapat digunakan untuk membentuk *patch* bukal mukoadesif tipe matriks dengan karakteristik yang baik.
2. Perbandingan polimer yang dapat menghasilkan *patch* bukal mukoadesif kaptopril tipe matriks dengan karakteristik yang baik adalah F. III (2:1).

#### B. Implikasi Penelitian

Perlu diadakan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh penambahan plastiser dan PVP K-30 terhadap sediaan *patch* bukal mukoadesif kaptopril.



## KEPUSTAKAAN

- Adhikari., et al. *Formulation and Evaluation of Buccal Patches for Delivery of Atenolol*. Amerika: American Association of Pharmaceutical Scientists, 2010.
- Akbar, Nikmatul. *Formulasi dan Evaluasi Buccal Patch Mukoadhesif Carvedilol : Pengaruh Perbedaan Penggunaan Matriks Terhadap Sifat Fisik Patch*. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada, 2012.
- Alderborn, G., *Tablets and Compaction dalam Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*, New York: Churchill Livingstone. 2007.
- Anggraini, Deni. *Formulasi dan uji in vitro granul mukoadesif salbutamol sulfat menggunakan kombinasi polimer karbopol 940p dan hidroksipropil selulosa*. Padang: Universitas Andalas, 2011.
- Aulton, M.E. Drying, in Aulton, M.E., *Pharmaceutics: the Science of Dosage Form Design. Second edition*. Edinburg: Churchill Livingstone, 2002.
- Bahaudin, Agus et al. *Polimer Mukoadesif*. Jakarta : Universitas Indonesia, 2012.
- Baltimore. *US Pharmacopoeia 30-NF25*. Arab: Official Compendia of Standard, 2007.
- Banker, G. S. dan N. R. Anderson. 1994. Dalam L. Lachman, H. A. Lieberman, dan J. L. Kanig. *Teori dan Praktek Farmasi Industri. Terjemahan oleh Siti Suyatmi. Jilid II*. Edisi Jakarta : UI Press.
- Basso N, Terragno dan Norberto A. *History about the discovery of the renin angiotensin system. Hypertension*, 2001.
- Bhattacharya M.L., Alper S. *Pharmacology of Volume Regulation. In Principles of Pharmacology*. Golan DE. Ed., pp. 345-365, China: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008.
- Bnf. Org. *British National Formulary*. London : BMJ Group and RPS Publishing, 2009.
- Bracht, S. *Transdermal Therapeutic System: A Review, Innovation in Pharmaceutical Technology*. 2007



Campbell, et al, *Australian Parents View on Their 5-6-year-old Children's Food Choices*. Health Promotion International, Vol. 22, No. 1, 2006

“Captopril”. *Situs Resmi Medscape*. <http://reference.medscape.com/drug/capoten-captoril-captopril-342315#0> (23 Januari 2014).

Departemen Agama RI. *Al Qur'an dan Terjemahan*. Bandung: CV. Penerbit Diponegoro, 2002.

Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Hipertensi*. Jakarta: Departemen Kesehatan, 2006.

Gotalia, Fungi. *Formulasi Film Bukal Mukoadesif dengan Pregelatinisasi Pati Singkong Ftalat sebagai Polimer Film*. Jakarta: Universitas Indonesia, 2012.

Guyton, A. C. dan Hall, J. E., 1997, *Buku Ajar Fisiologi kedokteran, Ed.9*, diterjemahkan oleh Irawati setiawan, LMA Ken Ariata Tengadi dan Alex Santoso. Jakarta: EGC, 2004.

Hernawati. *Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron: Perannya Dalam Pengaturan Tekanan Darah dan Hipertensi*. Bandung: FPMIPA Universitas Pendidikan Indonesia, 2007.

Irawan, Eka Deddy dan Farhana. *Optimasi Kitosan Dan Natrium Karboksimetilselulosa Sebagai Sistem MucoAdesive Pada Tablet Teofilin*. Jember: Universitas Jember, 2011.

Iskandar, Y. *Tanaman Obat yang Berkhasiat Sebagai Anti hipertensi*. Bandung: Universitas Padjadjaran. 2007.

Joshi, Kasturi. *Transdermal Drug Delivery Systems And Their Use Of Polimers*, 2008.

Kaban, J., *Studi Karakteristik dan Aplikasi Film Pelapis Kelat Logam Alkali Tanah Alginat-Kitosan*. Program Doktor Ilmu Kimia Pascasarjana: USU, 2007.

Laragh JH. *The Renin system and Four lines of hypertension research. Nephron heterogeneity, the calcium conection, the proRenin vasodilator limb and plasma Renin and heart attack. Hypertension*, 1992.

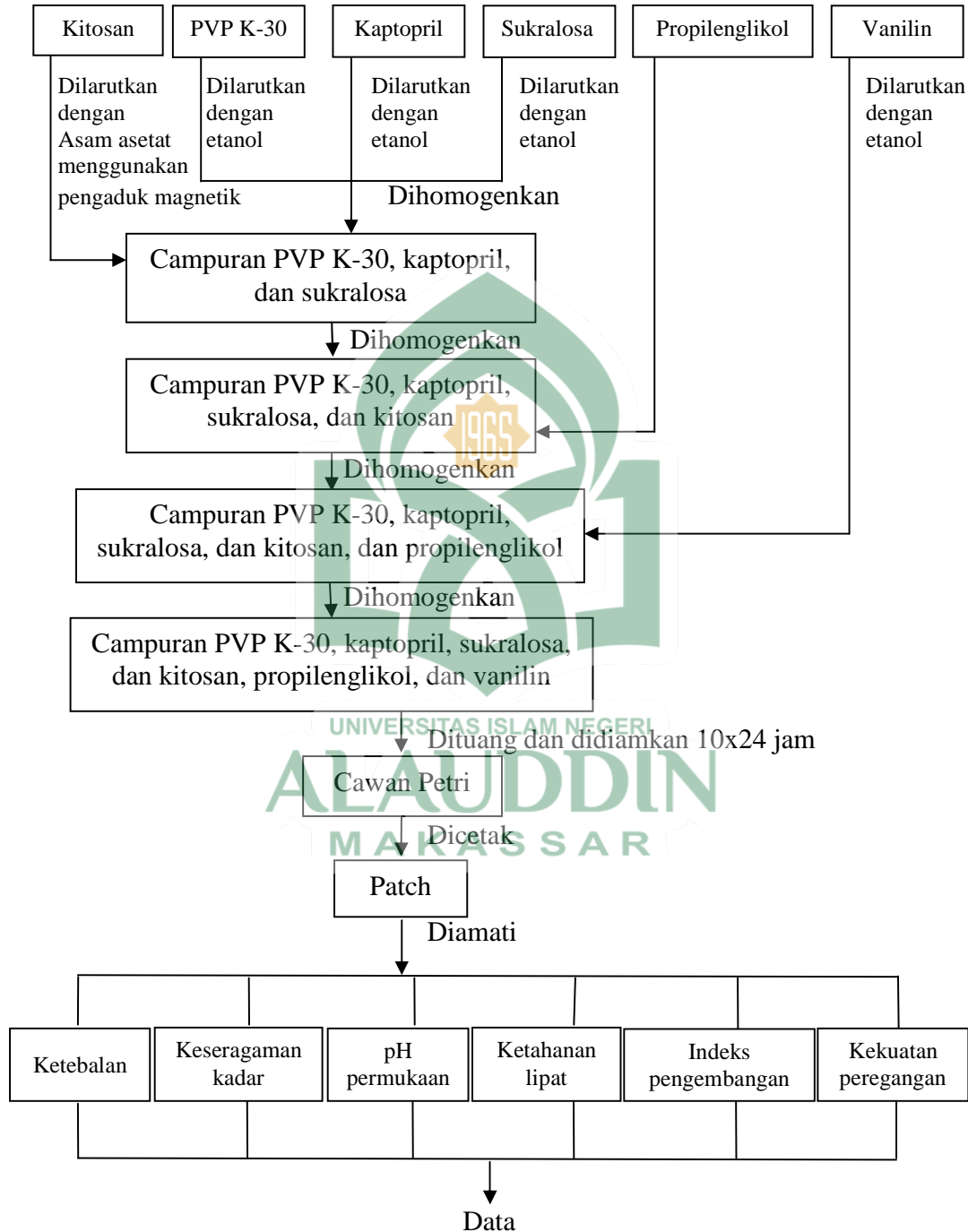
Majid, Febrind Chandikya Nuria, *Formulasi Patch Mukoadhesif propranolol hidroklorida: Pengaruh Perbandingan Konsentrasi Natrium Karboksi metil*

*selulosa Dan Polivinil Piroolidon Terhadap Sifat Fisik Patch Dan Pelepasan Obat.* Surakarta: Univerversitas Muhammadiyah, 2009.

- Mathiowitz, et al. *Bioadesif Drug Delivery Systems Fundamentals, Novel approaches, and Development.* New York: United States of America, 1999.
- Mitra, A.K, Alur, K.H., dan Johnston, T.P. *peptides and proteins: Buccal absorption.* In J. Swarbrick (Ed). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.* New York dan London: Informa Healthcare, 2007.
- Muntaha, Ismail. *Sehat Cara Al-Quran.* Jakarta: Al Maghfirah, 2012.
- Nuniek., et al. *Daya Mukoadesi Dan Pelepasan Obat In Vitro Tablet Vaginal Mukoadesif Metronidazol Menggunakan Polimer Karbopol 940.* Surabaya: Universitas Airlangga, 2008.
- Nur AO, Zhang JS. *Recent progress in sustained/controlled oral delivery of captopril: An overview.* Int. J. Pharm: 194(2):139-46, 2000.
- Nurwaini, et al. *Formulasi patch bukal mukoadesif propranolol HCl.* Surakarta : Pharmacon, 2009.
- Orlando Regional Healthcare, Education and Development. *Introduction to Cardiovascular Pharmacology.* Orlando: CV. Pharmacology, 2005.
- Pandey, Shubhra. *Formulation and Evaluation of Buccal Patches of Diclofenac Sodium.* International Journal of Scientific & Engineering Research, 2012.
- Patel, V. M., Prajapati, B.G., Patel M. M., *Effect of hydrophilic polymers on buccoadhesive Eudragit patches of Propranolol hydrochloride using factorial design.* AAPS PharmSciTech, 2007.
- Prajapati, et al. *MucoAdesive Buccal Patches and Use of Natural Polimer in Its Preparation.* India : Pharm Tech Research, 2012.
- Rahmawati, Asnia. *Studi Karakteristik Formula Patch Bukal Mukoadesif Nipfedipin.* Makassar : Universitas Islam Negeri Alauddin, 2013.
- Rao, N. G. Raghavendra dan Keyur Patel. *Formulation and Evaluation of Ropinirole Buccal Patches Using Different MucoAdesive Polimers.* India : RGUHS J Pharm Sci, 2013.

- Rasool, B. K. A, dan Khan, S. A, *In vitro Evaluation of Miconazole mucoadhesive Buccal Films*, Int. J. Appl. Pharmaceutics, 2(4), 2010.
- Ratnasari, Desy dan Shanty. *Pengembangan Sediaan Dengan Pelepasan Dimodifikasi Mengandung Furosemid Sebagai Model Zat Aktif Menggunakan Sistem Mukoadhesif*. Pontianak: Universitas Tanjungpura, 2013.
- Rowe R. C., Sheskey P. J., dan Quinn M. E., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed., 61-63. London: Pharmaceutical Press, 2009.
- Semalty, M., Ajay, S., and Ganesh, K., *Development of Mucoadhesive Buccal films of Glipizide*. International J. of Pharm. Sci. and Nanotech, 2008.
- Shargel, L., Wu-Pong, S., Yu, A.B.C. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics 5th Ed.* 97-113, 132, 735, Appleton dan Lange: United States, 2005.
- Shojaei, Amir H. *Buccal Mucosa As A Route For Systemic Drug Delivery*. Canada: University of Alberta, 1998.
- Shojaei, Amir H. and Li, X., *In vitro permeation of acyclovir through porcine buccal mucosa*. Proceedings of International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials, 23:507-508, 1996.
- Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. New York: John Willey & Sons, 2005.
- Skoog, D.A. and Leary, J.J., *Principles of Instrumental Analysis Fourt Edition*, USA: Sauder Colledge Publishing, 1992.
- Soesilo, Diana. et al. *Peranan sorbitol dalam mempertahankan kestabilan pH saliva pada proses pencegahan karies*. Surabaya : Universitas Airlangga, 2005.
- Sweetman, Sean C. *Martindale The Complete Drugs*. London : Pharmaceutical Press, 2009.
- Yusuf. S et al. *Effects Of An Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor,Ramipril On Cardiovascular Events In High-Risk Patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*. N Eng J Med. 2000.

**Lampiran 1. Skema Kerja**



Gambar 7. Skema Kerja Pembuatan dan Uji Patch

## Lampiran 2. Tabel dan Perhitungan

Tabel 3. Karakteristik Sifat Patch Bukal Mukoadesif Kaptopril

| Pengujian                                | Karakteristik patch |         |         |
|--|---------------------|---------|---------|
|  | F.I                 | F.II    | F.III   |
| Ketebalan (mm)                           | 0,51                | 0,58    | 0,66    |
| Keseragaman kadar (mg)                   | 0,529               | 0,806   | 0,970   |
| pH permukaan                             | 6,7                 | 6,6     | 6,6     |
| Ketahanan lipat                          | >300                | >300    | >300    |
| Indeks pengembangan                      | 462,069             | 546,875 | 342,222 |
| Kekuatan peregangan (g/cm <sup>2</sup> ) | 486                 | 476,67  | 462     |

Keterangan :

FI : Perbandingan kitosan & PVP K-30 (1:1)

FII : Perbandingan kitosan & PVP K-30 (1,5:1)

FIII : Perbandingan kitosan & PVP K-30 (2:1)

Tabel 4. Keseragaman Kadar Kaptopril

| Sampel     | Persentasi Luas Area (%) | Kadar kaptopril (mg) |
|------------|--------------------------|----------------------|
| Pembanding | 82,261                   | 10                   |
| F.I        | 43,581                   | 0,529                |
| F.II       | 66,314                   | 0,806                |
| F.III      | 79,863                   | 0,970                |

Tabel 5. Indeks Pengembangan

| Formula | Peningkatan area |                | Swelling index (%) |
|---------|------------------|----------------|--------------------|
|         | T <sub>0</sub>   | T <sub>t</sub> |                    |
| I       | 2,7              | 16,3           | 462,069            |
| II      | 3,2              | 20,7           | 546,875            |
| III     | 4,5              | 19,9           | 342,222            |

Indeks Pengembangan (swelling index) dihitung menurut rumus berikut:

$$\% \text{ SI} = \frac{W_t - W_o}{W_o} \times 100$$

Keterangan:

Wt: Berat *patch* setelah mengembang selama 6 jam

Wo: Berat awal *patch*

Tabel 6. *Kekuatan Peregangan*

| Formula | Luas area <i>patch</i> (cm <sup>2</sup> ) | Daya melepaskan (g) | TS (g/cm <sup>2</sup> ) |
|---------|---|---------------------|-------------------------|
| I       | 0,113825                                  | 243                 | 2.134,856               |
| II      | 0,113825                                  | 238                 | 2.090,929               |
| III     | 0,113825                                  | 231                 | 2.029,431               |

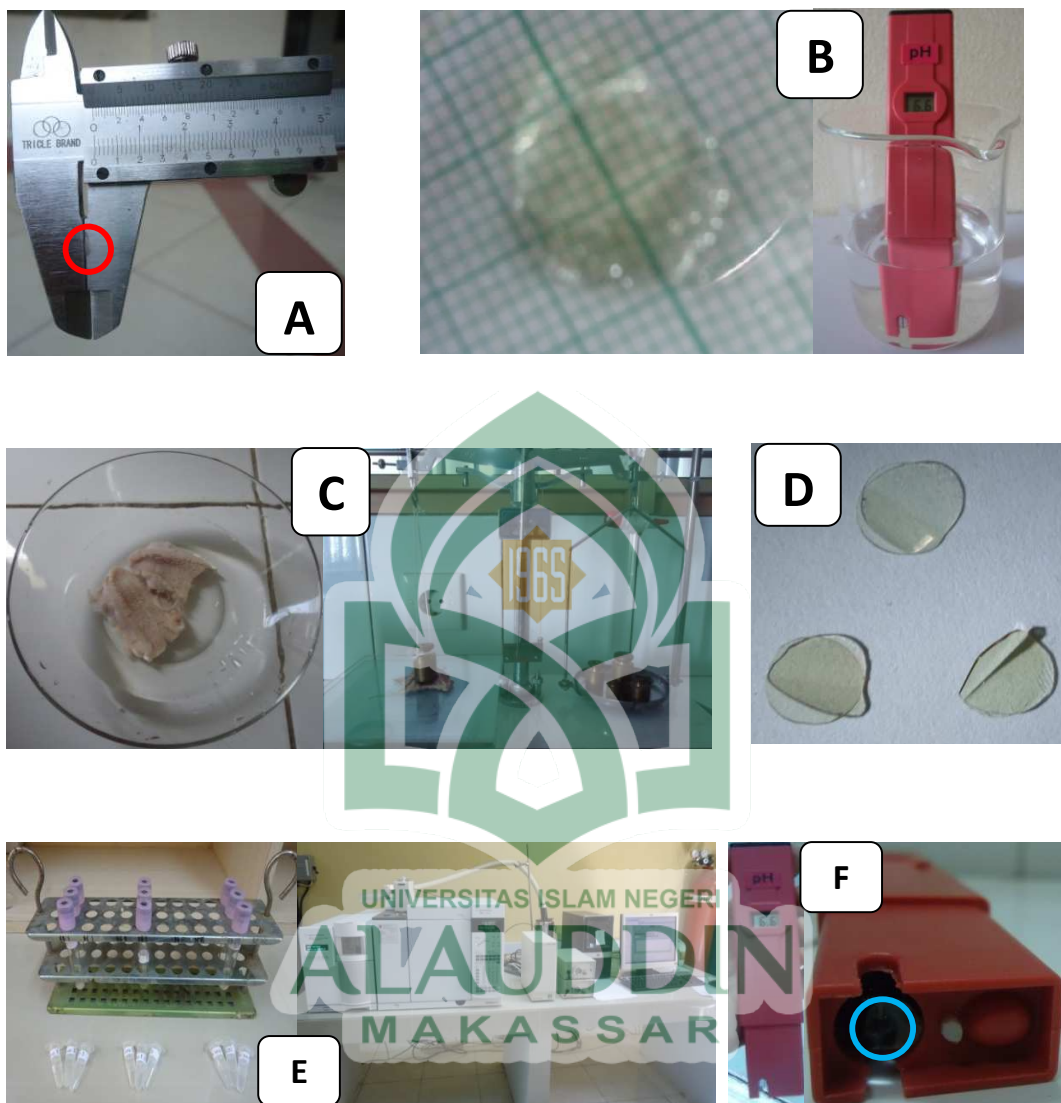
Kekuatan Peregangan dihitung berdasarkan rumus berikut:

$$\text{TS (g/cm}^2\text{)} = \frac{\text{Daya melepaskan (g)}}{\text{Area yang terlepas dari patch (cm}^2\text{)}}$$

**Lampiran 3. Gambar**

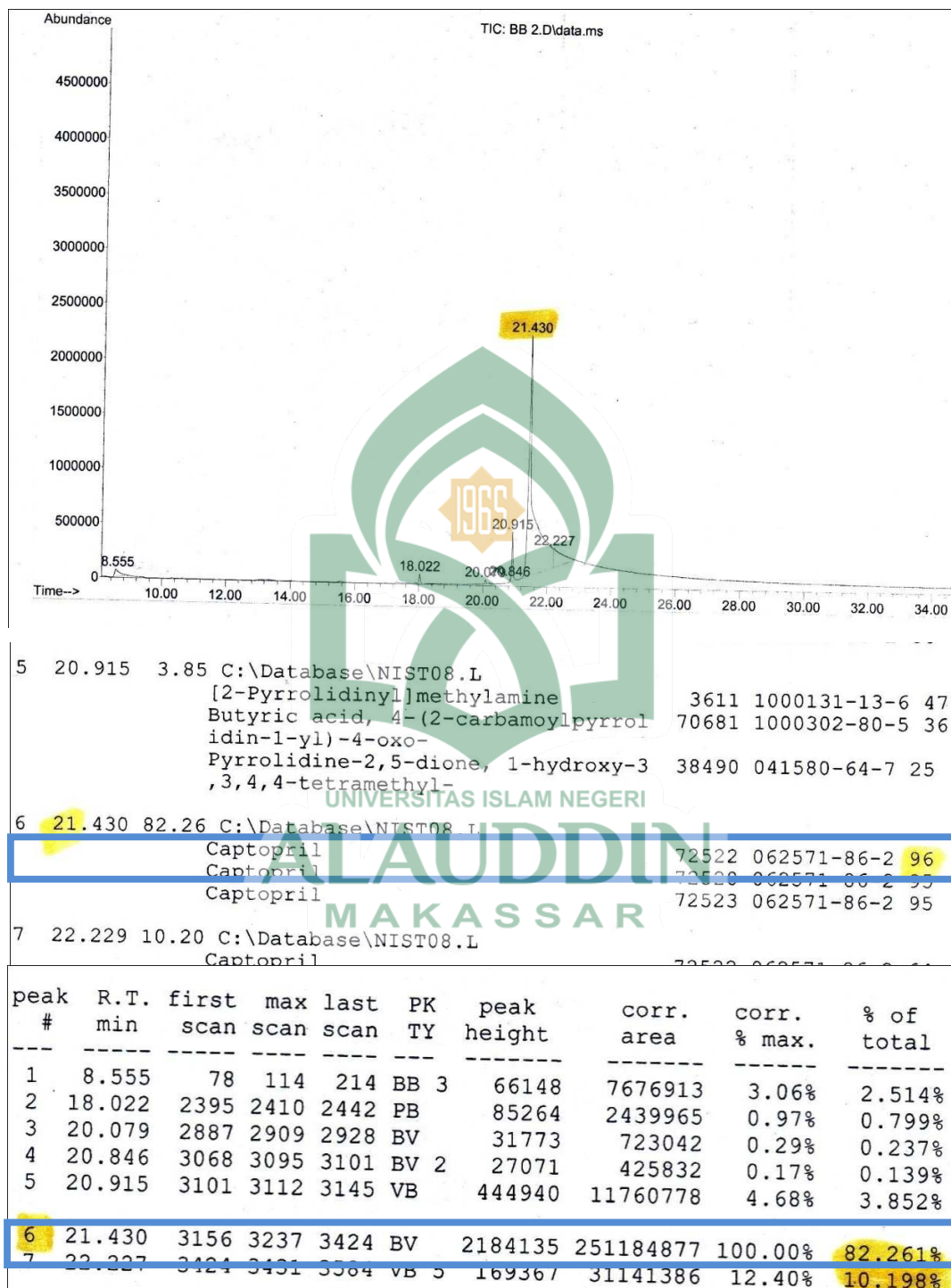
*Gambar 8. Pembuatan Patch Bukal Mukoadesif Kaptopril*



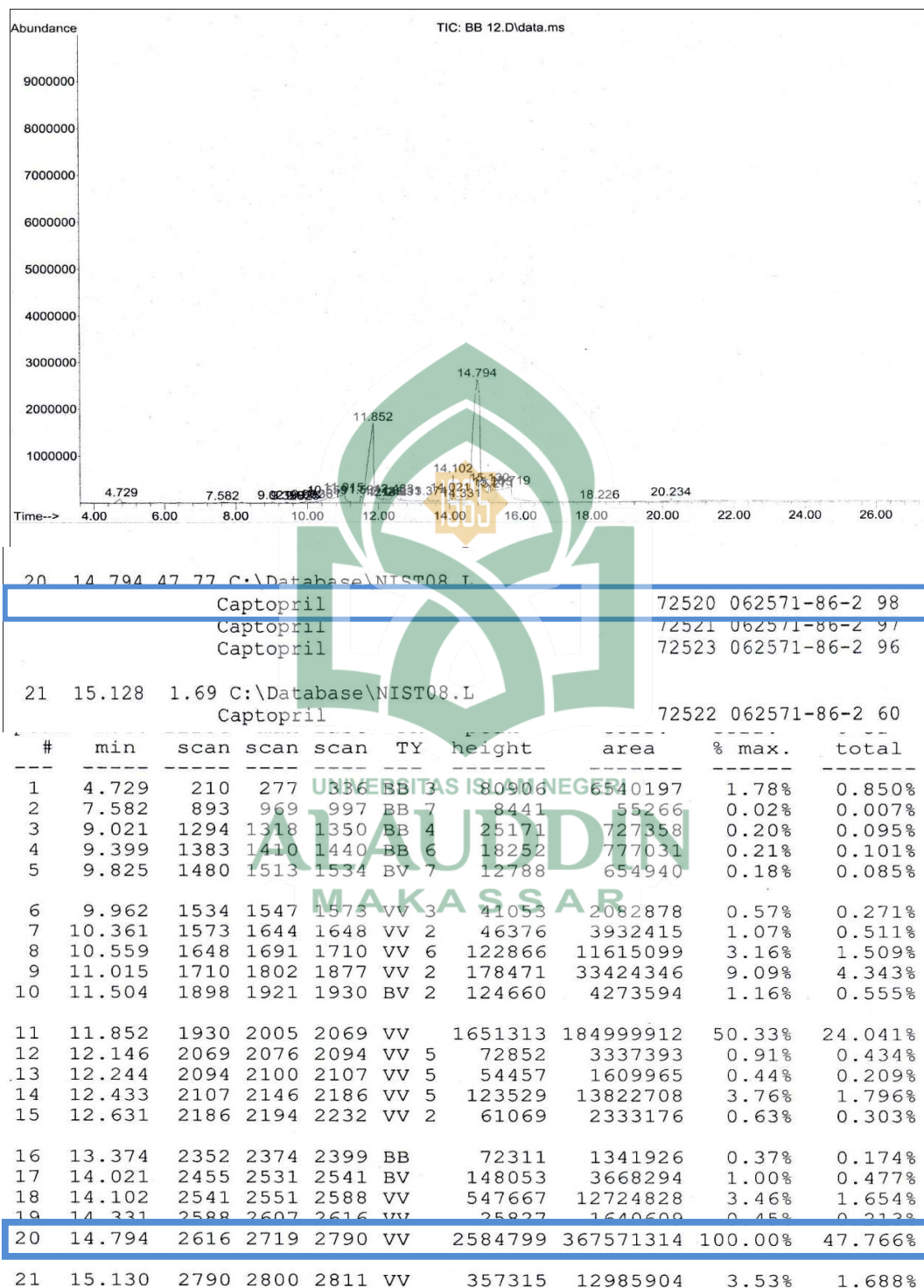


*Gambar 9. Pengujian Patch Bukal Mukoadesif Kaptopril  
 Pengujian ketebalan (A), Pengujian indeks mengembang (B),  
 Pengujian kekuatan peregangan (C), Pengujian ketahanan lipat  
 (D), Penentuan kadar (E), Pengukuran pH permukaan (F).*

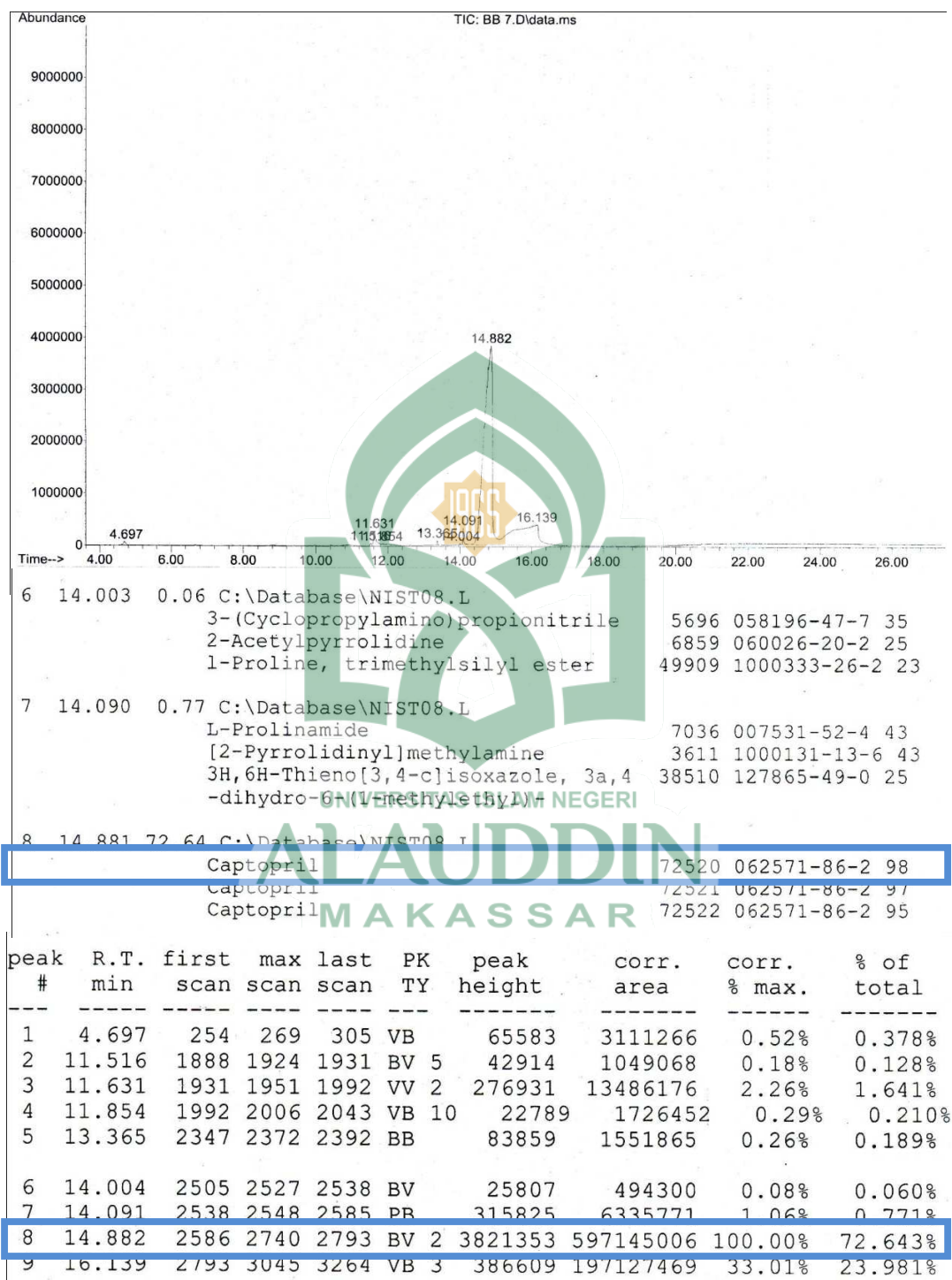




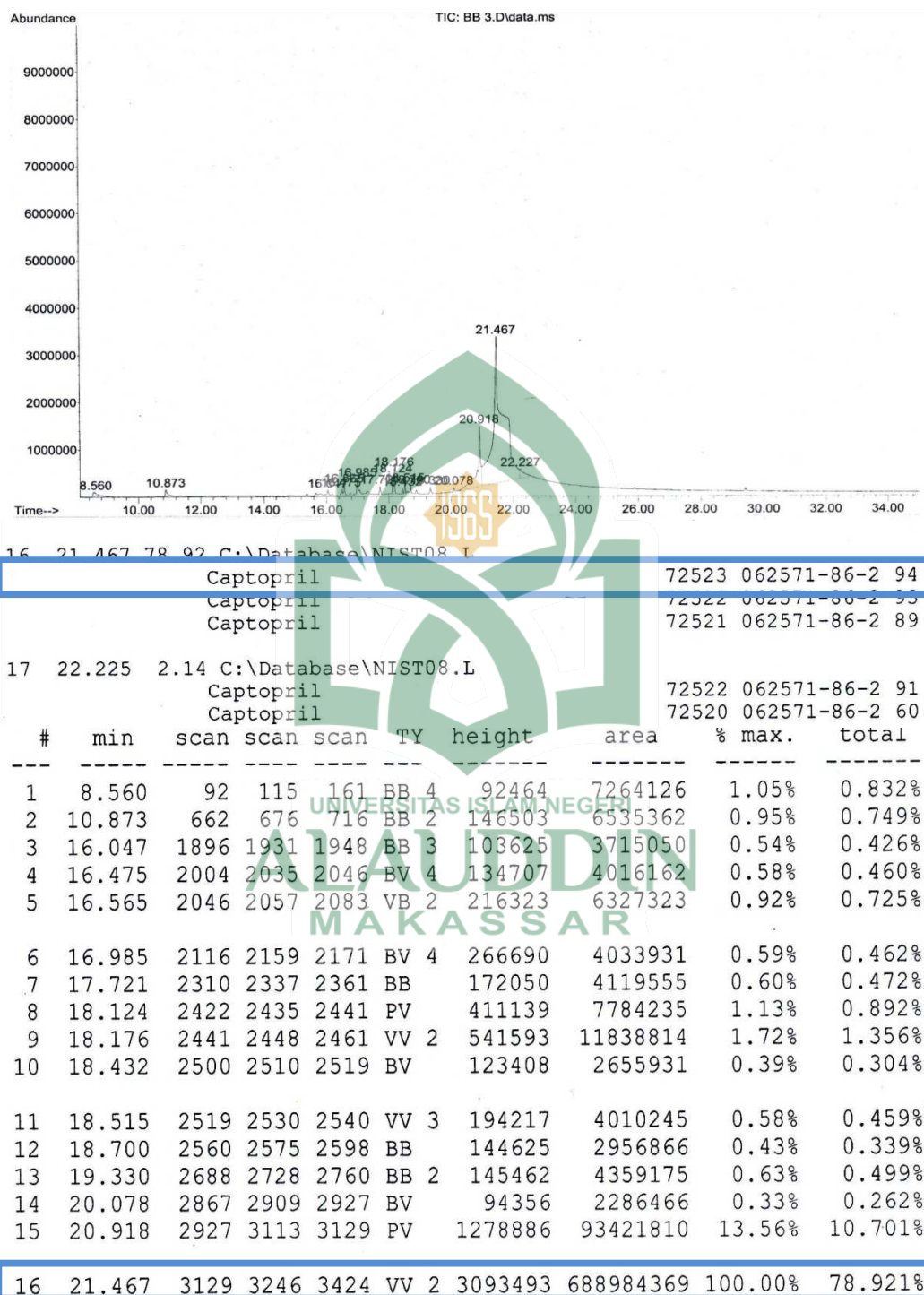
Gambar 10. Kromatogram Kaptopril Baku 10 mg



Gambar 11. Kromatogram GC-MS Patch Bukal Mukoadesif Kaptopril F.I (1:1)5



Gambar 12. Kromatogram GC-MS Patch Bukal Mukoadesif Kaptopril F.II (1,5:1)



Gambar 13. Kromatogram GC-MS Patch Bukal Mukoadesif Kaptopril F.III  
(2:1)

## BIOGRAFI



Ika Lismayani Ilyas, lahir sebagai anak pertama dari tiga bersaudara pasangan Ilyas dan Kasma pada tanggal 29 April 1992 di Tempe, Kab. Wajo.

Kata Ika merupakan nama sapaan dan gabungan nama dari Ilyas dan Kasma yang berarti “satu”, simbol untuk kelahirannya sebagai anak pertama.

Memulai pendidikan pada bangku TK Dharma Wanita Anabanua pada tahun 1997 selama dua tahun. Kemudian melanjutkan pendidikan ke SD Negeri 205 Anabanua yang kemudian berubah nama menjadi SD Negeri 202 Anabanua. Lalu melanjutkan ke jenjang menengah di SMP Negeri 1 Maniangepajo selama 3 tahun.

Setelah tamat SMP, lanjut kembali di SMA Negeri 1 Maniangepajo dengan mengambil jurusan IPA dan tamat pada tahun 2010.

Pada tahun yang sama pula dia mengenyam pendidikan ke jenjang yang lebih tinggi yaitu Strata 1 di Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar pada jurusan Farmasi.

Di tempatkan pada kelas B, nama angkatan adalah “Corrigensia” yang berarti “zat tambahan” dalam dunia farmasi. Dengan nomor induk mahasiswa 70100110052.

