

Formulasi dan Evaluasi Sediaan Granul Mukoadhesif Amoksisilin Trihidrat dengan Polimer Kitosan

Rosmawati¹, Eka Pebi Hartianty^{1*}, Ashfar Kurnia¹, Siti Mardiyanti¹

Artikel Penelitian

Abstract: Acute respiratory infection (ARI) is a respiratory infection that causes disruption of normal respiratory activities. Amoxicillin is the antibiotic of first choice that is generally given to patients with ARI. Compliance in the use of antibiotics for less than five days will determine the success of therapy so that the frequency of drug use also affects patient compliance in taking medication. Granule mucoadhesive amoxicillin trihydrate formula is designed with the addition of chitosan polymer is expected to keep the granule in the stomach longer, so as to reduce the frequency of taking the drug. Granule mucoadhesive amoxicillin trihydrate formula with the addition of chitosan polymer is formulated by wet granulation method. The evaluation results showed an increase in the concentration of chitosan in the formula indicating a longer drug release profile, in formula 6 with 40% chitosan concentration, it could maintain drug release by 41% for 6 hours of testing. Drug release kinetics from formulas 1, 3, 4, and 5 followed Higuchi release kinetics, formula 2 followed zero-order release kinetics and formula 6 followed first-order release kinetics.

Keywords: amoxicillin trihydrate, chitosan, granule, mucoadhesive

¹ Fakultas Ilmu Kesehatan dan Farmasi, Universitas Gunadarma

Korespondensi:

Eka Pebi Hartianty
ekapebi@staff.gunadarma.ac.id

Abstrak: Infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) merupakan infeksi saluran pernapasan yang mengakibatkan gangguan aktivitas pernapasan normal. Amoksisilin merupakan antibiotik pilihan pertama yang umumnya diberikan untuk pasien ISPA. Frekuensi penggunaan obat akan memengaruhi kepatuhan pasien dalam minum obat untuk mencapai keberhasilan terapi. Formulasi granul mukoadhesif Amoksisilin trihidrat dengan penambahan polimer kitosan diharapkan dapat mempertahankan sediaan obat agar tertahan berada lebih lama di lambung sehingga dapat memperkecil frekuensi harian penggunaan obat. Formulasi granul mukoadhesif Amoksisilin trihidrat dirancang dengan penambahan polimer kitosan yang diformulasikan dengan metode granulasi basah. Hasil evaluasi menunjukkan peningkatan konsentrasi kitosan dalam formula menunjukkan profil pelepasan obat yang semakin diperlama yaitu pada formula 6 dengan konsentrasi kitosan 40% dapat mempertahankan pelepasan obat sebesar 41% selama 6 jam pengujian. Kinetika pelepasan obat dari formula 1, 3, 4, dan 5 cenderung mengikuti kinetika pelepasan Higuchi, sedangkan pada formula 2 cenderung mengikuti kinetika pelepasan orde nol dan formula 6 cenderung mengikuti kinetika pelepasan orde satu. Peningkatan konsentrasi kitosan pada tiap formula menunjukkan daya mukoadhesif yang baik dan profil pelepasan obat yang semakin diperlama. Pelepasan yang paling baik diperoleh dari formula 5 yaitu mampu memperlambat pelepasan obat lebih dari 50% selama 6 jam pengujian dalam medium HCl 0,1N pH 1,2.

Kata kunci: amoksisilin trihidrat, granul, kitosan, mukoadhesif



Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International License

Pendahuluan

Penyakit ISPA (Infeksi Saluran Pernafasan Akut) merupakan salah satu masalah kesehatan di Indonesia dengan masih tingginya angka kejadian ISPA terutama pada anak – anak dan balita (1). Prevalensi nasional terjadi ISPA di Indonesia rata-rata mencapai 9,3% setiap tahunnya dan sebagian besar terjadi pada bayi dan balita (2). Amoksisilin masih menjadi antibiotik pilihan pertama yang digunakan dalam terapi ISPA. Amoksisilin merupakan salah satu antibiotik golongan β -laktam, berspektrum luas, dan memiliki waktu paruh sekitar 1-1,5 jam (3). Penggunaan antibiotik dalam terapi menjadi hal yang sangat diperhatikan salah satunya terkait kepatuhan pasien, ketidaknyamanan pasien dalam jadwal frekuensi minum obat yang terlalu sering dan ketika gejala sudah hilang pasien seringkali memutuskan untuk berhenti minum obat sangat mempengaruhi keberhasilan terapi yang diberikan.

Penelitian dan pengembangan obat ke dalam formulasi pelepasan terkontrol akan melepaskan obat secara perlahan ke dalam saluran cerna sehingga akan mempertahankan konsentrasi obat yang efektif dalam sirkulasi sistemik untuk jangka waktu yang lebih lama (4). Mukoadhesif adalah perlekatan suatu zat dengan mukus pada permukaan jaringan biologis (5). Agen mukoadhesif dapat berupa polimer alami atau sintesis. Polimer mukoadhesif yang umum digunakan antara lain karbopol, kitosan, natrium alginat, HPMC, polietilen glikol, dan asam poliakrilat (6). Polimer mukoadhesif membantu mengikat zat obat ke permukaan mukosa dan memperpanjang waktu tinggal obat di tempat aplikasi. Sifat mukoadhesif dan kekuatan interaksi polimer bergantung pada berat molekul, struktur, fleksibilitas rantai polimer, kapasitas ikatan hidrogen, kerapatan ikatan silang, muatan, konsentrasi, atau derajat hidrasi polimer (7). Pengukuran mukoadhesivitas berperan penting dalam pengembangan sistem mukoadhesif, berbagai jenis jaringan mukosa *ex vivo* digunakan untuk mengevaluasi sifat mukoadhesif (sifat mukoadhesivitas, kekuatan pelepasan sistem, persentase mukoadhesif) dari bentuk sediaan (8). Pengukuran mukoadhesivitas dapat dilakukan dengan berbagai metode secara *in vitro* salah satunya

metode *agar plate* yaitu menggunakan media agar 1-2% sebagai alternatif model untuk representasi jaringan mukosa yang dilapisi oleh mucus (9). Media agar mengandung sejumlah besar muatan negatif karboksil dan gugus sulfat sehingga memiliki banyak muatan negatif yang sama dengan yang dimiliki mucus (10).

Penggunaan bahan polimer alami aman, tidak toksik, dapat terurai secara hayati, dan mampu memodifikasi kimia dengan sifat pembentuk gel. Kitosan memiliki kelarutan sedikit larut dalam air dan mudah larut dalam larutan encer dan pekat dari sebagian besar asam organik dan sampai batas tertentu dalam asam anorganik mineral. Kitosan adalah basa lemah yang memiliki nilai pKa sekitar 6,2 - 7,0 untuk residu D-glukosamin oleh karena itu tidak larut pada nilai pH netral dan basa. Dalam lingkungan asam, gugus amina terprotonasi yang menghasilkan polisakarida bermuatan positif dan larut yang memiliki tingkat kepadatan muatan yang tinggi (11).

Amoksisilin trihidrat merupakan salah satu bentuk hidrat dari amoksisilin yang memiliki stabilitas lebih baik dibanding bentuk monohidrat dan dihidrat (12). Pemerianaanya berbentuk serbuk kristal putih atau hampir putih dengan kelarutan agak larut dalam air, agak sukar larut dalam alkohol, praktis tidak larut dalam minyak lemak, larut dalam asam encer, dan dalam larutan encer alkali hidroksida. Bentuk amoksisilin trihidrat digunakan dalam bentuk sediaan padat penggunaan oral karena memiliki struktur kristal tunggal dan tidak menunjukkan polimorfisme sehingga memiliki stabilitas yang baik (13).

Bahan dan Metode

Alat

Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1280, Japan), alat-alat gelas, *dissolution tester* (Biobase BK-RC3, China), *disintegration tester* (Copley scientific DTG 3000, UK), *tap density tester* (Dubang), *Oven* (Mettler UN110, Germany), pH universal (Supelco), *Flowmeter*, timbangan analitik (Precisa XB 220A), ayakan 20 *mesh*, *moisture balance* (BEL i-Thermo 163L, Italy).

Bahan

Amoksisilin trihidrat (Henan Lvyuan Pharmaceutical), Kitosan (Himedia Laboratories), *Amylum maydis*, Laktosa, Aquadestilata, Kalium Klorida, Hidrogen klorida.

Metode

Pembuatan Granul Mukoadhesif

Metode yang digunakan untuk membuat granul lepas lambat mukoadhesif adalah granulasi basah. Semua komponen dalam formula ditimbang sebanyak yang ditentukan pada masing-masing formula. Masukkan polimer yang digunakan yaitu kitosan berdasarkan masing-masing formula ke dalam wadah pencampuran, lalu tambahkan zat aktif amoksisilin trihidrat dan aduk hingga tercampur homogen, kemudian tambahkan zat pengikat yaitu pasta *amylum* 10% sedikit demi sedikit sambil terus dicampurkan hingga diperoleh massa yang dapat dikepal. Selanjutnya, massa tersebut diayak dengan ayakan 20 mesh dan dikeringkan pada temperatur 40°C. Granul hasil pengeringan diayak kembali dengan ayakan 20 mesh.

Evaluasi Granul

Pemeriksaan Kadar Air Granul

Pengujian dilakukan dengan alat *moisture balance*. Alat dipanaskan selama ± 10 menit. Parameter temperatur alat diatur pada 105°C. Kurang lebih 2 gram granul ditimbang dan diletakkan di atas alumunium sebagai alas pada alat. Lakukan pengukuran hingga proses selesai setelah tercapai kadar air yang konstan. Kadar air yang terbaca pada alat kemudian dicatat.

Uji Kompresibilitas Granul

Pengujian dilakukan dengan alat *Tapped density tester*, sejumlah massa granul dimasukkan ke dalam gelas ukur kemudian dicatat volume awal (V1), kemudian dimulai proses pengukuran hingga granul dimampatkan sebanyak 300 ketukan dan dicatat volume yang terbaca (V2).

Uji Laju Alir Granul

Laju alir ditentukan dengan menggunakan alat *flowmeter*. Sejumlah massa granul dimasukkan ke dalam corong lalu diratakan.

Katup alat dibuka sehingga granul mengalir keluar dari corong dan ditampung di atas bidang datar pada kertas grafik milimeter. Waktu yang dibutuhkan oleh seluruh granul untuk mengalir dicatat.

Uji daya mengembang granul (*Swelling test*)

Granul ditimbang 200 mg dan ditambahkan pelarut HCl 0,1N pH 1,2 sebanyak 10 ml. granul dibiarkan mengembang dan ditimbang setiap menit ke 15, 30, 60, dan 120 menit.

Uji Bioadhesif *in vitro*/wash off (14)

Uji bioadhesif *in vitro* dilakukan menggunakan alat *disintegration tester* yang dimodifikasi. Sejumlah 50 butir granul disebarkan di atas media agar 2% secara merata dan dibiarkan terjadi kontak selama 10 menit, kemudian dimasukkan ke dalam alat disintegrasi termodifikasi. Alat tersebut dinaik turunkan kecepatan 30 kali/menit dalam larutan HCl 0,1N pH 1,2 pada suhu 37°C selama 60 menit. Jumlah granul yang masih menempel pada permukaan media agar dihitung dibandingkan dengan jumlah granul awal.

Uji Disolusi Granul

Uji pelepasan amoksisilin trihidrat secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan alat disolusi. Timbang 600 mg granul masing-masing formula diletakkan dalam kantong menyerupai kantong teh yang dapat dibuat dari kertas saring, dimaksudkan agar seluruh permukaan granul dapat terbasahi, tetapi tidak mengganggu pengamatan. Kondisi percobaan adalah pada suhu 37°C, disertai pengadukan yang kontinu dengan kecepatan 50 rpm. Medium disolusi yang digunakan berupa medium larutan HCl 0,1N pH 1,2. Selanjutnya, proses sampling dalam larutan HCl 0,1N pH 1,2 dilakukan pada menit ke-5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, dan 360 sebanyak 5 ml dan segera digantikan dengan 5 ml larutan HCl 0,1N pH 1,2. Tiap 5 ml sampel dianalisis menggunakan *spektrofotometer UV-Vis* pada panjang gelombang maksimum amoksisilin trihidrat yang telah diperoleh.

Hasil dan Diskusi

Perolehan Kembali Berat Granul Amoksisilin trihidrat

Dari hasil proses granulasi basah masing-masing formula diperoleh massa granul sebesar 59-64% dari bobot tiap formula granul seperti pada **Tabel 2**. Hasil pengujian kadar air diperoleh kadar air dari enam formula yaitu 5-7% tidak sesuai dengan kadar air yang dipersyaratkan dalam sediaan granul yang baik yaitu memiliki kandungan air 2-4%(15). Konsentrasi kitosan mempengaruhi bobot granul yang terbentuk, semakin besar konsentrasi kitosan dalam formula maka semakin rendah pula bobot perolehan kembali granul. Faktor lainnya yaitu kitosan merupakan zat yang bersifat higroskopis sehingga massa yang terbentuk dari proses granulasi basah akan lebih lembab dan memengaruhi kadar air tiap formula dikeringkan pada suhu dan waktu yang sama.

Laju Alir Granul

Pada hasil pengujian pada **Tabel 2** diperoleh semua formula menunjukkan laju alir <10 g/detik yaitu 4-9 g/detik sehingga belum memenuhi persyaratan laju alir yang baik. Hal tersebut dipengaruhi kandungan air pada tiap formula granul. Formula 5 mengandung kadar air 7,07% sehingga laju alir granul menjadi rendah sedangkan formula 6 tanpa kitosan dan formula 1 dengan kitosan 5% memiliki kadar air yang lebih rendah sehingga memiliki laju alir yang lebih baik dari formula 5.

Uji Kompresibilitas Granul

Pengujian dilakukan untuk mengetahui kekompakan granul pada tiap formulasi. Indeks kompresibilitas sediaan granul dihitung dengan metode *Neumann* dan *Carr*, dimana nilai indeks kompresibilitas antara 1-10% menunjukkan kompresibilitas yang sangat baik, dan nilai 10-15% menunjukkan kompresibilitas yang baik. Hasil pengujian seperti yang tertera pada **Tabel 2** diperoleh semua formula termasuk indeks kompresibilitas yang sangat baik yaitu antara 6-13%. Peningkatan konsentrasi kitosan pada tiap formula tidak mempengaruhi indeks kompresibilitas granul.

Penetapan Kadar granul amoxicillin pada λ_{max} 227,5 nm

Dari pengukuran tersebut diperoleh hasil seperti pada **Tabel 2** dimana kadar amoksisilin trihidrat yang terkandung pada masing-masing formula yaitu mengandung 39-40% kadar zat aktif amoksisilin trihidrat pada tiap formula dimana kadar amoksisilin trihidrat yang tertera pada formula yaitu sebesar 41,66%. Dari hasil tersebut diketahui metode granulasi basah yang digunakan termasuk metode yang baik dalam pembuatan sediaan granul dimana tidak menyebabkan banyak zat aktif amoksisilin trihidrat terbuang saat proses granulasi.

Tabel 1. Formulasi Granul Mukoadhesif Amoksisilin Trihidrat

Nama Bahan	Formulasi					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Amoksisilin trihidrat	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg
Kitosan	5%	15%	25%	35%	40%	-
Pasta <i>amylum</i> 10%	16,7%	16,7%	16,7%	16,7%	16,7%	16,7%
Laktosa	Ad	Ad	Ad	Ad	Ad	Ad
	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg

Tabel 2. Hasil Evaluasi Granul

Formula	Perolehan kembali (%)	Kadar air (%)	Laju alir (g/s)	Indeks kompresibilitas (%)	Kadar Amoksisilin trihidrat (%)
F1	61,7333	5,02±0,007	8,011±0,221	6,9912±0,152	39,978±0,475
F2	63,8286	5,56±0,254	5,689±0,074	10,6954±0,057	39,753±0,158
F3	65,9813	6,03±0,127	5,849±0,141	12,7943±2,59	39,417±0,01
F4	67,493	6,95±0,07	4,870±0,938	13,3333±0,052	39,193±0,02
F5	66,3513	7,07±0,254	4,362±0,07	7,74038±1,490	39,305±0,158
F6	64,61	5,37±0,226	9,048±0,185	12,9347±2,065	40,202±0,158

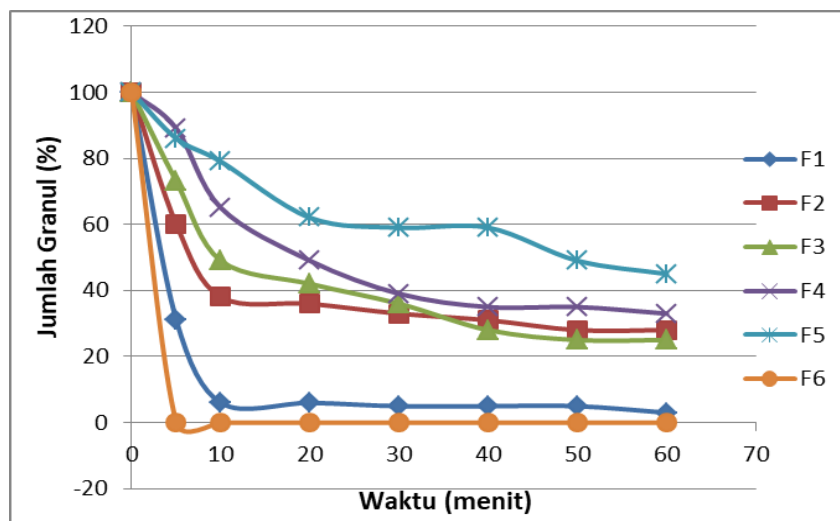
Uji Bioadhesif *in vitro*

Pengujian bioadhesif *in vitro* dilakukan dengan media agar mengandung sejumlah besar gugus karboksil dan sulfat yang bermuatan negatif seperti epitel membran mukosa mengandung mukus yang tersusun oleh glikoprotein yang bermuatan negatif oleh karena itu media agar juga dapat digunakan untuk uji bioadhesif/mukoadhesif seperti membran mukosa. Kitosan dalam lingkungan asam gugus amina terprotonasi yang menghasilkan polisakarida bermuatan positif bila bertemu dengan mukus atau dalam hal ini digunakan media agar yang bermuatan positif akan terjadi gaya tarik-menarik elektrostatik sehingga granul dapat menempel pada permukaannya. Dari pengujian seperti pada **Gambar 1**, enam formula granul selama 60 menit diperoleh jumlah granul

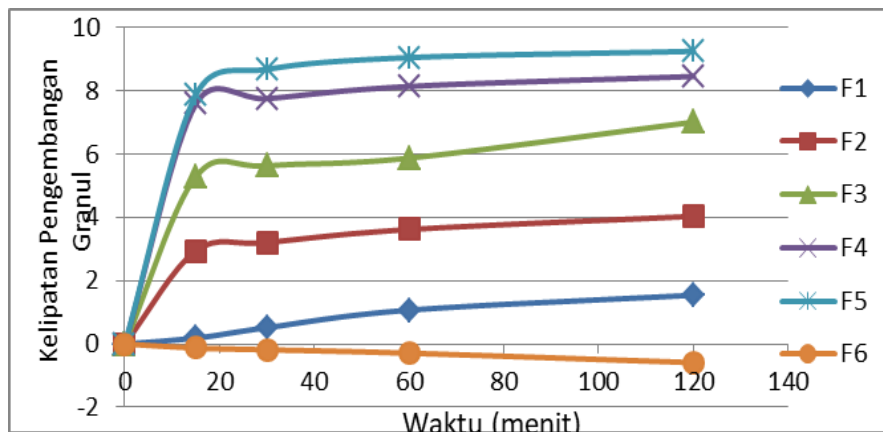
yang masih melekat pada permukaan media agar yaitu 4-40%.

Uji Swelling

Kitosan merupakan biopolimer hidrofilik yang tersusun atas gugus-gugus hidroksil yang dapat menyerap air sehingga dapat mengembang membentuk massa gel yang berperan sebagai penghambat pelepasan obat. Dari data tersebut diketahui kemampuan daya mengembang granul sangat dipengaruhi oleh besarnya konsentrasi kitosan pada formula menyebabkan semakin banyaknya gugus hidroksi yang akan berikatan dengan air setelah sediaan terbasahi sehingga meningkatkan kemampuan granul dalam menyerap air disekelilingnya.



Gambar 1. Grafik Daya Perlekatan Granul



Gambar 2. Grafik Daya Pengembangan Granul

Uji Disolusi Granul

Hasil pengujian diperoleh profil pelepasan amoksisilin trihidrat dari enam formula setelah 6 jam pada formula 2 sebanyak 78,7%, pada formula 3 terdisolusi sebanyak 51,3%, kemudian pada formula 4 terdisolusi sebanyak 48,3%, dan pada formula 5 terdisolusi sebanyak 46,1%. Sedangkan, pada formula 1 setelah 5 jam pengujian terdisolusi sebanyak >90% dan pada formula 6 telah terdisolusi sebanyak >90% setelah 3 jam pengujian. Meningkatnya konsentrasi polimer kitosan dalam formula pelepasan obat akan semakin diperlama. Semakin banyak polimer kitosan yang terkandung dalam formula, massa gel yang terbentuk ketika granul mengembang akan semakin tebal, dimana massa gel tersebut berfungsi sebagai matriks penghalang yang dapat menahan pelepasan obat. Semakin tebal massa gel yang terbentuk akibat tingginya konsentrasi kitosan maka pelepasan obat akan dapat semakin diperlambat. Kinetika pelepasan obat dapat dilihat dari nilai koefisien determinasi (R^2) yang paling mendekati satu masing-masing persamaan. Pada formula 2 diperoleh hasil nilai R^2 menunjukkan pelepasan obat mengikuti orde nol dimana pelepasan obat tidak dipengaruhi konsentrasi melainkan cenderung konstan terhadap waktu. Sedangkan, pada formula 1, formula 3, formula 4, dan formula 5 menunjukkan kinetika pelepasan obat mengikuti kinetika pelepasan *higuchi* yaitu pelepasan obat dipengaruhi oleh waktu dimana semakin lama maka pelepasan obat akan menurun. Kinetika pelepasan *higuchi* merupakan kinetika pelepasan obat yang umum pada obat dengan matriks polimer dimana semakin lama waktu maka jarak difusi zat aktif melewati matriks polimer akan semakin jauh.

Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan yaitu peningkatan konsentrasi kitosan pada tiap formula menunjukkan daya mukoadhesif yang baik. Formula granul dengan polimer kitosan 40% menunjukkan daya mukoadhesif yang baik dengan mempertahankan granul sebanyak 45% selama 1 jam pengujian. Peningkatan konsentrasi kitosan dalam formula menunjukkan

profil pelepasan obat yang semakin diperlama, pelepasan yang paling baik diperoleh dari formula 5 yang mengandung kitosan sebanyak 40% mampu memperlambat pelepasan obat <50% selama 6 jam pengujian dalam medium HCl 0,1N pH 1,2.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada seluruh pihak yang telah membantu selama proses penelitian.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan pada pihak manapun dalam penelitian ini.

Referensi

1. Sugiharta S. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Balita Dengan Diagnosa Ispa Bukan Pneumonia Di Puskesmas Bogor Timur. *Jurnal Inkofar*. 2018;1(1):91-100.
2. Laporan Nasional Riset Kesehatan. *Laporan_Nasional_RKD2018_FINAL.pdf* [Internet]. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2018. p. 198.
3. Sweetman SC. *Martindale: the complete drug reference*. Pharmaceutical Press; 2009. 3694 p.
4. Nayak A, Malakar J, Sen K. Gastroretentive drug delivery technologies: Current approaches and future potential. *Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2010;1(2):1.
5. Vasir JK, Tambwekar K, Garg S. Bioadhesive microspheres as a controlled drug delivery system. *Int J Pharm*. 2003;255(1-2):13-32.
6. Bardonnat PL, Faivre V, Pugh WJ, Piffaretti JC, Falson F. Gastroretentive dosage forms: Overview and special case of *Helicobacter pylori*. *Journal of Controlled Release*. 2006;111(1-2):1-18.
7. Shtenberg Y, Goldfeder M, Prinz H, Shainsky J, Ghantous Y, Abu El-Naaj I, et al. Mucoadhesive alginate pastes with embedded liposomes for local oral drug delivery. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2018;111:62-9.

8. Nappinnai M, Sivaneswari S. Formulation optimization and characterization of gastroretentive cefpodoxime proxetil mucoadhesive microspheres using 32 factorial design. *J Pharm Res* [Internet]. 2013;7(4):304–9.
9. Semwal R, Semwal RB, Semwal DK. Mucoadhesive assessment – An encyclopedic review Mucoadhesive assessment – An encyclopedic review. 2018;(August).
10. Tadros MI. Controlled-release effervescent floating matrix tablets of ciprofloxacin hydrochloride: Development, optimization and in vitro-in vivo evaluation in healthy human volunteers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [Internet]. 2010;74(2):332–9.
11. Patel VR, Amiji MM. Preparation and characterization of freeze-dried chitosan-poly(ethylene oxide) hydrogels for site-specific antibiotic delivery in the stomach. Vol. 13, *Pharmaceutical Research*. 1996. p. 588–93.
12. Shahhet L, Al-Raghiban A, Chehna DMF. Improvement of the physicochemical properties of amoxicillin trihydrate powder by recrystallization at different pH values. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2011;3(SUPPL. 3):92–100.
13. Thambavita D, Galappatthy P, Mannapperuma U, Jayakody L, Cristofolletti R, Abrahamsson B, et al. Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Amoxicillin Trihydrate. *J Pharm Sci* [Internet]. 2017;106(10):2930–45.
14. Hooda A, Nanda A, Jain M, Kumar V, Rathee P. Optimization and evaluation of gastroretentive ranitidine HCl microspheres by using design expert software. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2012;51(5):691–700.
15. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. eds. *Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger. 1994.