

Formulasi dan Evaluasi Hidrogel Mukoadhesif Metronidazol Menggunakan Kombinasi Kitosan dan Natrium Karboksimetilselulosa Menggunakan Desain Faktorial

Andhi Fahrurroji*, Agus Setyawan, Bambang Wijianto
Prodi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak

*Corresponding author: roji_apt@pharm.untan.ac.id

Submitted: 27 Februari 2019

Accepted: 25 Juni 2019

Published online: 31 juli 2019

Abstract

Background: Metronidazole is an antibiotic that is commonly used to treat *Helicobacter pylori* infection. Metronidazole is highly soluble in acid. In order to optimize the solubility, mucoadhesive hydrogels were formulated to maintain longer retention time in the stomach in order to optimize therapy for *H.pylori* infection. **Objective:** The purpose of this research was to obtain optimum formula of polymer hydrogels with combination of chitosan and sodium carboxymethylcellulose (Na-CMC) that could control in vitro release of metronidazole. **Methods:** Prediction of the optimum formula was conducted using a factorial design with Design Expert 7.0.0 Trial software. Initial formula that was used to predict the optimum formula consisted of four formulas with the ratio of chitosan and sodium carboxymethylcellulose polymer is 0.5:1.5; 1.0:1.5; 0.5:3.0; and 1.0:3.0 respectively. **Results:** Variations in the concentration of Na-CMC and chitosan could influence drug release, namely in formula 1 with drug release kinetics following Higuchi kinetics and release mechanism following Fickian diffusion mechanism. Whereas, in formula 4 the physical preparation was the highest mucoadhesive strength compared to the other formulas due to an increase in the concentration of chitosan and sodium carboxymethylcellulose. So that the combination between chitosan and Na-CMC can be a model of metronidazole release from the matrix hydrogel which ranges from 55.633% - 68.319% in 240 minutes. The observation results showed the optimum formula with a ratio of chitosan and sodium carboxymethylcellulose polymers of 1.0% (chitosan) and 3.0% (sodium carboxymethylcellulose), with a response to developing ability of 96.95%; mucoadhesive strength of 0.1911 N/cm²; drug release of 67.457%. Based on the independent test sample t-test on the SPSS 22 trial program explained that the formula of the observation results were not significantly different from the predicted results (p -value > 0.05). **Conclusion:** The results showed that the factorial design method can be used to determine the optimum formula for metronidazole mucoadhesive hydrogels.

Keywords: metronidazole, chitosan, sodium carboxymethylcellulose, hydrogels, factorial designs

Abstrak

Pendahuluan: Metronidazol merupakan suatu antibiotik yang biasa digunakan dalam mengobati infeksi *Helicobacter pylori*. Metronidazol mempunyai kelarutan yang tinggi dalam asam. Untuk mengoptimalkan kelarutan tersebut maka dibuatlah hidrogel mukoadhesif yang dapat mempertahankan waktu tinggal di lambung lebih lama sehingga terapi infeksi *H.pylori* lebih optimal. **Tujuan:** untuk mendapatkan formula optimum dari hidrogel dengan kombinasi polimer kitosan dan natrium karboksimetilselulosa yang dapat mengontrol pelepasan metronidazol secara *in vitro*. **Metode:** Metode yang digunakan untuk memprediksi formula optimum menggunakan desain faktorial. Rancangan formula awal untuk memprediksi formula optimum terdiri dari 4 formula dengan perbandingan polimer kitosan dan natrium karboksimetilselulosa berturut-turut 0,5:1,5; 1,0:1,5; 0,5:3,0; dan 1,0:3,0. **Hasil:** Variasi konsentrasi dari Na-CMC dan kitosan dapat mempengaruhi pelepasan obat, yakni pada formula I dengan kinetika pelepasan obat mengikuti kinetika Higuchi dan mekanisme pelepasan mengikuti mekanisme difusi Fickian. Sedangkan, pada formula 4 memiliki sediaan fisik yaitu kekuatan mukoadhesif yang paling tinggi dibandingkan formula yang lain karena adanya peningkatan konsentrasi kitosan

dan natrium karboksimetilselulosa (Na-CMC). Sehingga kombinasi antara kitosan dan Na-CMC dapat menjadi model pelepasan metronidazol dari matriks hidrogel yakni pada rentang 55,633% - 68,319% dalam waktu 240 menit. Hasil observasi menunjukkan formula optimum dengan perbandingan polimer kitosan dan natrium karboksimetilselulosa sebesar 1,0% (kitosan) dan 3,0% (natrium karboksimetilselulosa), dengan respon untuk kemampuan mengembang sebesar 96,95%; kekuatan mukoadhesif sebesar 0,1911 N/cm²; pelepasan obat sebesar 67,457%. Berdasarkan uji independent sampel t-test pada program SPSS 22 trial menjelaskan bahwa formula hasil observasi tidak berbeda signifikan dengan hasil prediksi (*p-value* > 0,05). **Kesimpulan:** Hasil menunjukkan bahwa metode desain faktorial dapat digunakan untuk menentukan formula optimum dari hidrogel mukoadhesif metronidazol.

Kata kunci: metronidazol, kitosan, natrium karboksimetilselulosa, hidrogel, desain faktorial

PENDAHULUAN

Ulkus peptik merupakan suatu keadaan dimana terjadi kerusakan pada lapisan mukosa sampai dengan lapisan otot saluran cerna yang disebabkan oleh adanya peningkatan bakteri *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) yang terdapat di dalam lambung (Aziz, 2002; Zhang dkk., 2005). Di negara berkembang *H. pylori* menginfeksi orang dewasa sebanyak 80 - 90% dari populasi dan sekitar 60 - 90% pasien yang mengalami tukak lambung terinfeksi oleh *H. Pylori* (Arora dkk., 2012; Farida dkk., 2009).

Pengobatan konvensional seperti sediaan tablet dan kapsul dalam mengatasi infeksi *H. Pylori* sering mengalami kegagalan yang disebabkan oleh permeabilitas obat yang kurang baik, kadar obat yang sedikit di dalam lambung dimana sediaan obat yang tepat untuk infeksi *H. pylori* sediaan yang dapat mempertahankan obatnya lebih lama di lambung karena *H. pylori* tinggal dalam sel epitel mukosa lambung (De la Torre dkk., 2003).

Metronidazol merupakan salah satu antibiotik yang digunakan untuk mengatasi infeksi *H. Pylori* (Lacy dkk., 2009; Redigueri dkk., 2011). Metronidazol mempunyai kelarutan yang tinggi pada pH asam, yaitu 30,6 mg/mL pada pH 1 dan kelarutan yang rendah pada pH basa yaitu 11,6 mg/mL pada pH 7 (Redigueri dkk., 2011). Untuk memaksimalkan kelarutan metronidazol yang tinggi di lambung dan waktu tinggal di lambung, maka dikembangkan sistem penghantaran obat gastroretentif dalam bentuk sediaan hidrogel. Hidrogel dapat meregulasi pelepasan obat melalui perubahan volume gel yang diinduksi oleh lingkungannya seperti kondisi pH, sehingga dapat diterapkan pada penghantaran metronidazol agar terlepas di lambung.

Selain itu, kitosan dan natrium karboksimetilselulosa merupakan polimer yang memiliki sifat mukoadhesif (Tangri & Madhav, 2011).

Penelitian sebelumnya membuat hidrogel dengan polimer kitosan, polivinil pirolidon, dan asam poliakrilat dengan bahan aktif klaritromisin ternyata dapat meningkatkan waktu tinggal obat tersebut di lambung sehingga untuk mengobati infeksi *H. pylori* pada ulkus peptik lebih optimal (Gupta dkk., 2010). Hidrogel yang disintesis dengan bahan dasar kitosan dengan penambahan polivinil alkohol sebagai agen penguat, diperoleh hidrogel yang dapat mengembang pada pH 1,2 dan menyusut pada pH 7 (Gupta dkk., 2010).

Penelitian menunjukkan bahwa kitosan dan natrium karboksimetilselulosa (Na-CMC) mempunyai sifat mukoadhesif yang baik. Hidrogel yang dibuat dari kitosan yang dikombinasikan dengan polivinil pirolidon dan asam poliakrilat ternyata dapat memperpanjang waktu tinggal klaritromisin dan dapat mengontrol pelepasan klaritromisin sehingga terapi infeksi *H. pylori* lebih optimal (Tangri & Madhav, 2011). Metronidazol yang didesain menjadi hidrogel mukoadhesif dapat meningkatkan waktu tinggalnya di lambung sehingga diharapkan terapi infeksi *H. pylori* dapat lebih optimal.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Metronidazol diperoleh dari Wuhan Wuyao Pharmaceutical dengan nomor batch: C04-W103023, kalsium klorida diperoleh dari Merck, kitosan dari Biotech Surindo dengan nomor batch 10A0215.F.HM.CHC, natrium karboksimetilselulosa (Na-CMC) dari Brataco, asam klorida dari Merck, serta natrium klorida diperoleh dari Merck.

Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan analitik (BEL model M254Ai), lemari asam (ESCO model EBC-4A0), *magnetic stirrer* (Schott model D-55122 Mainz), pH meter (HANNA

tipe HI98107), mikropipet (Socorex, Acura Manual Model 815.0010Y), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 2450 & Genesys 10s UV-Vis).

Metodologi

Pembuatan sediaan hidrogel metronidazol

Variasi konsentrasi dari natrium karboksimetilselulosa dan kitosan tertera pada Tabel 1. Larutan Na-CMC (Brataco) dipersiapkan dengan cara melarutkan Na-CMC dengan akuades dan dilanjutkan dengan melakukan pengadukan dengan *magnetic stirrer* (Schott model D-55122 Mainz) pada suhu ruang. Larutan kitosan dipersiapkan dengan cara melarutkan kitosan dalam asam asetat 1%, setelah itu dilakukan pengadukan dengan *magnetic stirrer* hingga kitosan terlarut sepenuhnya (Abu-Jdayil & Fara, 2013).

Sebanyak 250 mg metronidazol dilarutkan dalam 10 mL dapar pH 1,2 kemudian ditambahkan ke dalam larutan Na-CMC dan diaduk selama 45 menit untuk memfasilitasi penetrasi molekul metronidazol ke dalam larutan Na-CMC. Selanjutnya, larutan Na-CMC-Metronidazol diteteskan ke dalam larutan kitosan yang telah mengandung kalsium klorida (CaCl₂) 2% menggunakan *hypodermic syringe* 5 mL dan campuran diaduk secara konstan dengan kecepatan 100 rpm untuk membentuk kompleks kitosan–metronidazol–Na-CMC (Santoso, 2013). Hidrogel yang terbentuk kemudian dikeringkan pada suhu kamar. Hidrogel yang telah kering selanjutnya dipersiapkan untuk analisis lebih lanjut.

Tabel 1. Hasil pengujian profil hidogel mukoadhesif metronidazol

Kode Formula	Variabel		Index	Kekuatan	Persentase kumulatif obat
	X ₁	X ₂	Pengembangan (%/jam)	Mukoadhesif (N/cm ²)	(t ₂₄₀) (%)
F1	-1	-1	60,691 ± 1,775	0,141 ± 0,007	68,319 ± 1,044
F2	1	-1	48,845 ± 1,186	0,164 ± 0,011	65,618 ± 2,307
F3	-1	1	139,667 ± 0,710	0,183 ± 0,005	55,633 ± 2,001
F4	1	1	96,583 ± 0,770	0,192 ± 0,006	66,672 ± 1,808
Level variabel			Konsentrasi rendah (-1)		Konsentrasi tinggi (1)
Kitosan (%)			0,5		1
Na Karboksimetilselulosa (%)			1,5		3

Keterangan: kitosan dilarutkan dalam 10 mL larutan asam asetat 1%; natrium karboksimetilselulosa dilarutkan dalam 10 mL Akuades. Metronidazol yang digunakan sebanyak 250 mg; larutan CaCl₂ 10 mL

Pembuatan larutan dapar pH 1,2

Pembuatan larutan dapar pada pH 1,2 merujuk pada ketentuan yang ditetapkan pada farmakope Indonesia edisi keempat dengan menggunakan HCl pekat sebanyak 7 mL dilarutkan dalam 500 mL akuades. NaCl sebanyak 2 g dilarutkan dalam 100 mL akuades. Larutan NaCl kemudian ditambahkan ke dalam larutan HCl dan ditepatkan dengan akuades hingga 1 L. Selanjutnya campuran tersebut diukur pHnya menggunakan pH meter (DepKes RI, 1995).

Pengukuran kadar metronidazol

Pengukuran kadar metronidazol dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 2450 & Genesys 10s UV-Vis double beam). Metronidazol sebanyak 100 mg yang ditimbang secara seksama terlebih dahulu dilarutkan kedalam larutan dapar asetat pH 1,2 dan diaduk selama 10 menit dengan kecepatan 500 rpm. Setelah terlarut seluruhnya larutan tersebut dibuat dalam berbagai seri konsentrasi yakni 6, 9, 12, 15, 18 dan 21 ppm. Pengukuran metronidazol menggunakan spektrofotometer berada pada panjang gelombang maksimum 276,8 nm. Proses

pembuatan seri larutan dan pengukuran untuk kurva baku dilakukan repitisi 6x yang dilakukan dari larutan baku yang tersedia. Metode penetapan kadar ditetapkan dengan melakukan verifikasi metode yang meliputi linearitas, akurasi dan presisi. Hasil yang diperoleh pada pengukuran tersebut nilai liniaritas 0,9997, nilai akurasi dan presisi berturut-turut adalah pada rentang 98,124 - 100,198 dan 0,915 - 1,963.

Uji kemampuan mengembang

Pengujian kemampuan mengembang hidrogel dilakukan dalam dapar pH 1,2 yang menggambarkan kondisi cairan lambung. Hidrogel yang telah dikeringkan ditimbang ± 5 mg dan ditempatkan dalam larutan dapar pada suhu kamar. Sampel di keluarkan dari larutan dapar pada interval waktu 1 jam selama 8 jam perendaman. Kelebihan air hidrogel dibersihkan dari permukaan sampel dengan menggunakan kertas saring, kemudian ditimbang bobot hidrogel basah. Rasio pengembangan hidrogel ditentukan dengan persamaan 1 (He, 2007).

$$\text{Rasio Pengembangan (\%)} = \left(\frac{\text{Bobot Hidrogel pada waktu } t - \text{Bobot Hidrogel mula-mula}}{\text{Bobot Hidrogel Mula-Mula}} \right) \times 100\% \dots (1)$$

Uji kekuatan mukoadhesif

Kekuatan mukoadhesif diukur dengan menggunakan modifikasi keseimbangan timbangan. Hidrogel yang diuji ditempatkan pada mukosa usus

$$\text{Daya Adhesi (N)} = \frac{\text{Berat air(g)}}{1000} \times 9,81 \dots (2)$$

$$\text{Kekuatan Mukoadhesif (N/cm}^2\text{)} = \frac{\text{Daya Adhesi (N)}}{\text{Luas Permukaan (cm}^2\text{)}} \dots (3)$$

Uji pelepasan obat secara *in vitro*

Tiap formula hidrogel metronidazol dilakukan uji pelepasan metronidazol dari polimer hidrogel dengan metode uji disolusi. Digunakan 900 mL larutan dapar pH 1,2 dalam gelas beaker dan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 100 rpm pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Pengujian dalam medium pH 1,2 dilakukan selama 4 jam. Sampel larutan diambil pada menit ke-5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240 dan dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum metronidazol. Hasil uji disolusi dimasukkan ke dalam persamaan orde ke-nol, orde kesatu dan *Higuchi* untuk melihat kinetika reaksi obat serta persamaan Kosmeyer-Peppas untuk melihat mekanisme pelepasan obat (Déat-Lainé dkk., 2013; Lin dkk., 2005).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa panjang gelombang maksimum metronidazol yaitu 277 nm pada pelarut larutan dapar pH 1,2. Data panjang gelombang maksimum tersebut digunakan untuk membuat kurva baku dalam berbagai konsentrasi sehingga diperoleh persamaan yang akan digunakan untuk menghitung jumlah obat yang dilepaskan setiap satuan waktu tertentu.

Uji kemampuan mengembang

Pengujian kemampuan mengembang hidrogel dilakukan dalam medium dapar pH 1,2 yang menggambarkan kondisi medium lambung tanpa enzim. Pengujian ini bertujuan untuk mengetahui waktu pengembangan yang berkaitan dengan

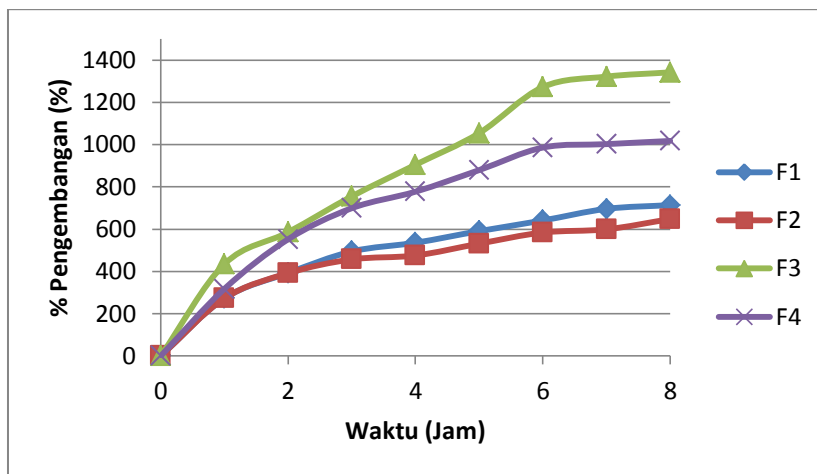
sapi yang terdapat didalam dapar. Kemudian, pada sisi yang lain tambahkan air perlahan dengan kecepatan 100 tetes per menit. Penambahan air dihentikan saat hidrogel terlepas dari mukosa usus sapi. Berat air yang menyebabkan terlepasnya hidrogel dihitung sebagai berat air (g) yang ditentukan berdasarkan persamaan 2 dan 3 (Rajput dkk., 2010).

kemampuan hidrogel dalam mengontrol pelepasan obat dari dalam matriks polimernya. Hasil pengujian (Gambar 1) menunjukkan bahwa lama pengembangan hidrogel berbanding lurus dengan kemampuan pengembangan hidrogel, semakin lama waktu pengembangan akan meningkatkan persen pengembangan dari hidrogel. Adanya penetrasi air secara bebas ke dalam hidrogel mengakibatkan air memenuhi pori-pori yang terdapat pada hidrogel sehingga akan memperbesar derajat pengembangannya (Meng dkk., 2011). Formula 3 dan 4 menunjukkan bahwa terjadi peningkatan yang signifikan pada 3 jam pertama yang selanjutnya diikuti dengan melambatnya pengembangan dan pengembangan stabil setelah pengujian memasuki jam ke-7. Peristiwa ini diawali dengan terjadinya proses hidrasi ke dalam rantai polimer (Hoffman, 2012). Adanya penetrasi medium asam ke dalam rangka polimer pada waktu awal pengujian yang secara langsung akan mengakibatkan protoniasasi gugus amin primer ($-\text{NH}_3^+$) pada kitosan sehingga terjadinya gaya tolak-menolak didalam rangka kitosan, muatan positif dari kitosan yang terbentuk dapat menyebabkan melemahnya interaksi dengan gugus karboksil Na-CMC, hal inilah yang menyebabkan terjadinya pengembangan yang cukup signifikan pada jam ke-3. Persamaan faktorial untuk respon kemampuan mengembang dapat di lihat pada persamaan 4. Berdasarkan persamaan 4 tersebut, Na-CMC mempunyai pengaruh yang lebih besar dalam menurunkan kemampuan mengembang dan interaksi antara kitosan dan Na-CMC dapat menurunkan kemampuan mengembang hidrogel.

$$\text{Kemampuan mengembang} = -0,710 + 3,141 A + 5,791 B - 3,209 A \dots (4)$$

Ket: A = Proporsi Kitosan

B = Proporsi Na-CMC



Gambar 1. Grafik hasil uji pengembangan hidrogel metronidazol dalam dapar asetat pH 1,2

Uji kekuatan mukoadhesif

Hasil pengujian memperlihatkan bahwa formula 4 mempunyai kekuatan mukoadhesif paling besar. Pada Gambar 2 memperlihatkan bahwa dengan adanya

peningkatan konsentrasi kitosan dan Na-CMC dapat meningkatkan kekuatan mukoadhesif. Persamaan faktorial respon kekuatan mukoadhesif dapat dilihat pada persamaan 5.

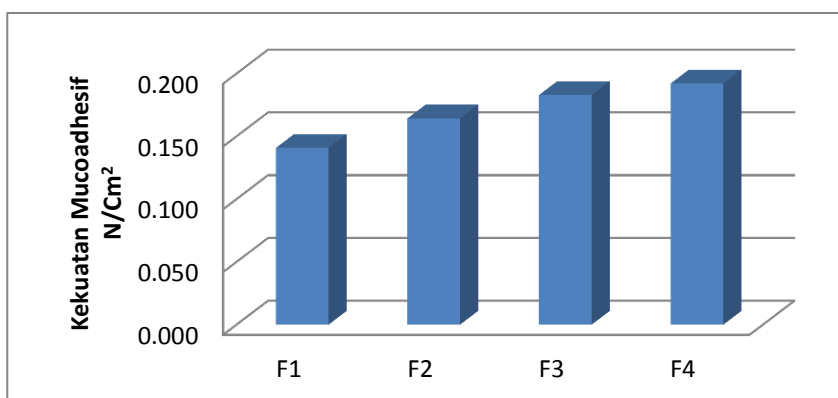
$$\text{Kekuatan Mukoadhesif} = +0,061 + 0,075 A + 0,037 B - 0,018 AB \dots\dots\dots(5)$$

Ket: A = Proporsi Kitosan

B = Proporsi Na-CMC

Berdasarkan persamaan 5 menunjukkan bahwa dengan adanya peningkatan konsentrasi kitosan dan Na-CMC dapat meningkatkan kekuatan mukoadhesif secara signifikan (*p-value* < 0,05). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian menggambarkan formula 4 lebih besar kekuatan mukoadhesif daripada formula 1, 2 dan 3. Hal ini terjadi karena kitosan bersifat kationik dan memiliki gugus -NH₂ yang mana pada kondisi asam akan terprotonasi membentuk -NH₃⁺ yang dapat berikatan dengan glikoprotein mukus yang bersifat anionik (asam sialat) serta permukaan sel mukosa yang bermuatan negatif sehingga membentuk ikatan ionik yang kuat. Kitosan juga berikatan hidrogen antara gugus hidrogel

pada kitosan dengan senyawa penyusun mukosa lainnya (Deacon dkk., 2000). Na-CMC memiliki gugus -COO- yang pada suasana asam akan berada dalam bentuk molekul sehingga ikatan yang terjadi antara Na-CMC dengan komponen mukosa adalah ikatan hidrogen (El Kamel dkk., 2002). Namun dengan adanya interaksi antara kedua polimer dapat menurunkan kekuatan mukoadhesif. Hal ini disebabkan oleh terbentuknya ikatan gaya elektrostastik antara kitosan dan Na-CMC yang akan mengurangi ikatan polimer dengan mukosa lambung (El Kamel dkk., 2002).

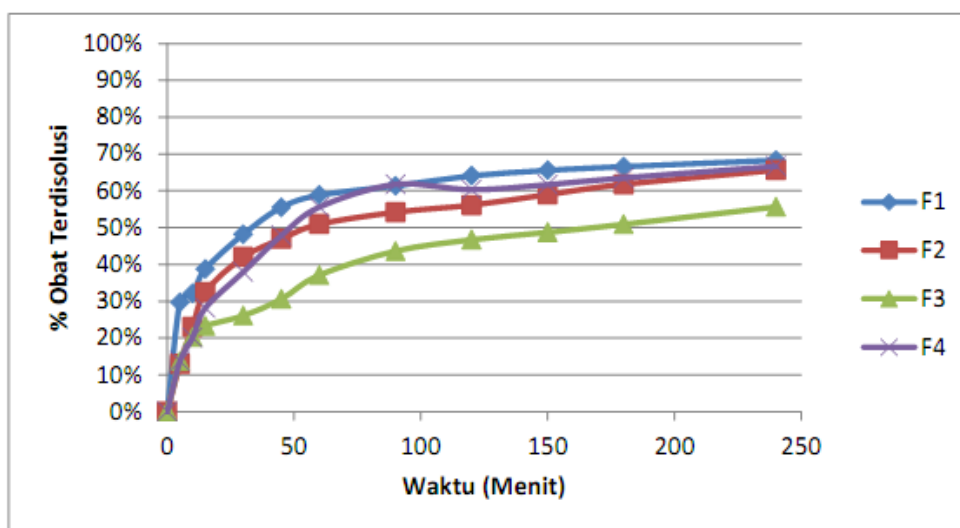


Gambar 2. Diagram hasil uji kekuatan mukoadhesif pada berbagai seri konsentrasi kitosan dan natrium karboksimetilselulosa pada berbagai formula

Uji Pelepasan Obat

Uji pelepasan obat ini menggunakan alat disolusi yang dimodifikasi dan medium disolusi yang digunakan adalah dapar pH 1,2 yang menggambarkan

kondisi cairan lambung. Data profil pelepasan metronidazol dari matriks hidrogel terhadap waktu ditunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Grafik hubungan antara profil obat terdisolusi dengan lama uji disolusi

Hasil penelitian (pada Tabel 1) menunjukkan bahwa pelepasan obat paling tinggi yaitu pada formula 1 sebesar 68,31% dan paling rendah pada formula 3 sebesar 55,63% selama 4 jam pengujian. Perbedaan yang terjadi antar formula dapat dikarenakan adanya variasi rasio konsentrasi polimer yang digunakan. Semakin kecil konsentrasi kitosan dan Na-CMC semakin besar obat yang akan terlepas dari matriks hidrogel. Pelepasan metronidazol dari matriks hidrogel dikendalikan oleh kinetika Higuchi. Hal ini dapat dilihat nilai r^2 pada Tabel 2 yang mendekati 1 pada formula 1 sampai formula 4. Kinetika Higuchi menggambarkan bahwa jumlah obat yang terlepas sebanding dengan akar waktu dengan mekanisme pelepasan secara difusi Fickian (Komariah, 2012).

Matriks hidrogel yang digunakan juga termasuk matriks hidrofilik yang dapat mengembang pada medium asam, membentuk lapisan gel yang memungkinkan obat dapat berdifusi keluar melalui lapisan tersebut. Semakin lama kecepatan pelepasan obat semakin menurun, hal ini disebabkan karena jarak difusi obat dalam pori-pori sediaan semakin besar, sehingga membutuhkan waktu yang lebih lama untuk membawa obat keluar dari matriks (Banakar, 1992). Nilai eksponen pelepasan obat (n) pada persamaan Korsmeyer-Peppas menggambarkan mekanisme pelepasan obat yang dialami oleh sediaan tersebut. Tabel 3 memperlihatkan bahwa mekanisme pelepasan obat pada sediaan dikendalikan oleh difusi Fick karena nilai $n < 0,5$.

Tabel 2. Parameter pelepasan obat dari hidrogel ; n=3

Formula	Orde Nol		Orde Satu		Higuchi	
	k (menit ⁻¹)	r ²	k (menit ⁻¹)	r ²	k (menit ⁻¹)	r ²
1	0,154 ± 0,001	0,715 ± 0,034	0,003 ± 0,000	0,641 ± 0,031	3,0050 ± 0,0185	0,8741 ± 0,0257
2	0,864 ± 0,612	0,717 ± 0,093	0,004 ± 0,001	0,545 ± 0,081	3,5562 ± 0,3636	0,8651 ± 0,0766
3	0,169 ± 0,007	0,876 ± 0,035	0,005 ± 0,000	0,753 ± 0,068	3,1390 ± 0,1242	0,9684 ± 0,0199
4	0,203 ± 0,008	0,692 ± 0,031	0,005 ± 0,000	0,756 ± 0,020	3,9887 ± 0,1610	0,8549 ± 0,0278

Keterangan: n: jumlah data; r²: koefisien determinasi; k: konstanta pelepasan obat

Tabel 3. Hasil perhitungan model pelepasan berdasarkan persamaan kosmeyer peppas; n=3

Formula	Kosmeyer Peppas		
	k (menit ⁻¹)	r ²	n ^b
1	0,0014 ± 0,0000	0,9538 ± 0,0106	0,2226 ± 0,0007
2	0,0021 ± 0,0004	0,8916 ± 0,0619	0,3653 ± 0,0515
3	0,0022 ± 0,0001	0,9736 ± 0,0259	0,3437 ± 0,0072
4	0,0023 ± 0,0001	0,927 ± 0,014	0,4023 ± 0,0000

Keterangan: n: jumlah data; nb: koefisien difusi; r²: koefisien determinasi; k: konstanta pelepasan

Dengan demikian, pelepasan obat terjadi melalui difusi medium disolusi ke dalam matriks hidrogel (Setiastuti, 2011). Ketika medium disolusi berpenetrasi ke dalam matriks hidrogel, jaringan tiga dimensi hidrogel mengalami relaksasi, selanjutnya hidrogel akan mengembang sehingga medium yang masuk ke dalam matriks dapat membawa obat keluar melalui pori-pori matriks hidrogel secara difusi.

Persamaan faktorial untuk respon % pelepasan obat ditunjukkan pada persamaan 6. Berdasarkan persamaan 6 tersebut, adanya penurunan konsentrasi kitosan dan Na-CMC dapat meningkatkan % pelepasan obat, akan tetapi adanya interaksi kedua polimer tersebut dapat menurunkan % pelepasan obat secara signifikan (*p-value* < 0,05).

$$\text{Pelepasan obat} = 97,44536 - 32,88108 A - 17,61726 B + 18,31983 AB \dots\dots\dots(6)$$

Keterangan : A = Proporsi kitosan
B = proporsi Na-CMC

Penentuan dan pengujian formula optimum

Hasil analisis regresi desain faktorial (Tabel 4) pada parameter uji indeks pengembangan, kekuatan mukoadhesif, dan persentase pengembangan (t₂₄₀)

menunjukkan bahwa persamaan memiliki hubungan yang linear dengan perubahan konsentrasi dari polimer yang digunakan ditunjukkan dengan nilai r² ≤ 0,9.

Tabel 4. Hasil analisis regresi desain faktorial

Koefisien	B0	b1	b2	b12	R2
Indeks Pengembangan (%/Jam)	-0,710	3,141	5,791	-3,209	0,999
Kekuatan Mukoadhesif (N/Cm ²)	0,061	0,075	0,037	-0,018	0,912
pelepasan Obat t ₂₄₀ (%)	97,44536	32,88108	-17,61726	18,31983	0,915

Data-data hasil pengujian respon kemudian diolah dengan menggunakan program *Desain Expert 7.0.0*. Program ini akan memprediksikan kombinasi terbaik dari komponen-komponen yang dioptimasi yaitu kitosan dan Na-CMC. Formula optimum yang disarankan oleh desain adalah kitosan 1%: Na-CMC 3%. Pengujian parameter formula hidrogel optimum

bertujuan untuk mengetahui apakah hasil parameter uji meliputi kemampuan mengembang, kekuatan mukoadhesif, dan pelepasan obat yang diperoleh sesuai dengan hasil prediksi dari program. Hasil pengujian dan analisis parameter hidrogel optimum dengan perbandingan polimer kitosan – Na-CMC = 1% : 3% dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil pengujian dan analisis parameter formula optimum; n = 3 ± SD

Parameter	Hasil Prediksi	95% PI low	95% PI high	Hasil Uji	Signifikansi
Kemampuan Mengembang (%)	96,582	95,42	97,74	96,562 ± 0,047	p > 0,05
Kekuatan mukoadhesif (N/cm ²)	0,192	0,18	0,20	0,190 ± 0,004	p > 0,05
Pelepasan obat (%)	66,672	3,71	4,27	67,457 ± 2,427	p > 0,05

Keterangan: n: jumlah data; PI: *prediction interval*

Berdasarkan hasil uji beda menggunakan *independent sample t-test* pada Tabel 4. menunjukkan bahwa nilai aktual dan nilai prediksi dari setiap parameter uji yang dihasilkan oleh formula optimum

tidak berbeda signifikan dikarenakan nilai *p-value* > 0,05. Hal ini mengindikasikan bahwa persamaan yang disarankan oleh program dengan metode desain faktorial dapat memprediksi nilai-nilai yang akan

dihasilkan oleh setiap respon pada formula optimum hidrogel.

KESIMPULAN

Variasi konsentrasi dari natrium karboksimetilselulosa dan kitosan dapat mempengaruhi profil fisikokimia dari sediaan hidrogel mukoadhesif metronidazol. Variasi tersebut dapat mempengaruhi pelepasan obat yakni pada formula I dengan kinetika pelepasan obat mengikuti kinetika Higuchi dan mekanisme pelepasan mengikuti mekanisme difusi fickian. Sedangkan, pada formula 4 memiliki sifat fisik yaitu kekuatan mukoadhesif yang paling tinggi dibandingkan formula yang lain karena adanya peningkatan konsentrasi kitosan dan natrium karboksimetilselulosa. Kombinasi antara kitosan dan Na-CMC dapat mengontrol pelepasan metronidazol dari matriks hidrogel yakni pada rentang 55,633% - 68,319% dalam waktu 240 menit. Formula optimum hidrogel memiliki nilai respon yang tidak berbeda signifikan dengan nilai observasi ($p \geq 0,05$) dengan komposisi optimum kombinasi formula berturut-turut kitosan dan Na karboksimetilselulosa adalah 1% serta 3%. Hasil tersebut menunjukkan bahwa metode desain faktorial dapat digunakan untuk menentukan formula optimum dari hidrogel mukoadhesif metronidazol.

DAFTAR PUSTAKA

- Abu-Jdayil, B. & Fara, D. A. (2013). Modification of the Rheological Behaviour of Sodium Alginate by Chitosan and Multivalent Electrolytes. *Italian Journal of Food Science*; 25; 196–201.
- Arora, S., Bisen, G. & Budhiraja, R. (2012). Mucoadhesive and Muco-penetrating Delivery Systems for Eradication of *Helicobacter Pylori*. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*; 6; 18-30.
- Aziz, N. (2002). Peran Antagonis Reseptor H-2 Dalam Pengobatan Ulkus Peptikum. *Sari Pediatri*; 3, 222-226.
- Banakar, U. V. (1992). Pharmaceutical Dissolution Testing. New York: Marcel Decker Inc.
- De La Torre, P. M., Enobakhare, Y., Torrado, G. & Torrado, S. (2003). Release of Amoxicillin from Polyionic Complexes of Chitosan and Poly(Acrylic Acid). Study of Polymer/Polymer and Polymer/Drug Interactions within the Network Structure. *Biomaterials*; 24; 1499–1506.
- Deacon, M. P., McGurk, S., Roberts, C. J., Williams, P. M., Tendler, S. J., Davies, M. C., Davis, S. S. & Harding, S. E. (2000). Atomic Force Microscopy of Gastric Mucin and Chitosan Mucoadhesive Systems. *Biochemical Journal*; 348; 557-563.
- Déat-Lainé, E., Hoffart, V., Garrait, G., Jarrige, J. F., Cardot, J. M., Subirade, M., & Beyssac, E. (2013). Efficacy of Mucoadhesive Hydrogel Microparticles of Whey Protein and Alginate for Oral Insulin Delivery. *Pharmaceutical Research*; 30; 721-734.
- El Kamel, A. H., Sokar, M. S., Naggar, V. F. & Gamal, S.A. (2002). Bioadhesive Controlled Release Metronidazol Vaginal Tablets. *Acta Pharmaceutica*; 52; 171–179.
- Farida, A., Unita, M., Yulianita, F., Azhar, M. B. & Yuwono. (2009). Sensitifitas dan Spesifisitas Pemeriksaan *Helicobacter Pylori* pada Saliva Penderita Gastritis Kronik dengan PCR. *Majalah Patologi Indonesia*; 17; 17-20.
- Gupta, A. K., Maurya, S. D., Dhakar & Singh, R. D., (2010). pH-Sensitive Interpenetrating Hydrogel for Eradication of *Helicobacter Pylori*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*; 3; 924-932.
- He, X. S., Liao, Z. W., Huang, P. Z., Duan, J. X., Ge, R. S., Li, H. B. & Geng, Z. C. (2007). Characteristics and Performance of Novel Water-Absorbent Slow Release Nitrogen Fertilizers. *Agricultural Sciences in China*; 6; 338-346.
- Hoffman, A. S. (2012). Hydrogels for Biomedical Applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*; 64; 18-23.
- Komariah, E. (2012). Pengembangan Granul Mukoadhesif Diltiazem Tertahan Di Lambung Menggunakan Eksiipen Koproses Karagenan dan Pragelatinasi Pati Singkong Propionat. *Tesis*; Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia, Jakarta.
- Lacy, C. F., Armstrong, L. L., Goldman, M. P. & Lance, L. L. (2009). Drug Information Handbook, 1st ed, Lexi Comp's Drug Information Handbooks. USA: Lexi-Comp Inc.
- Lin, Y. H., Liang, H. F., Chung, C. K., Chen, M. C. & Sung, H. W. (2005). Physically Crosslinked Alginate/N,O-carboxymethyl Chitosan Hydrogels with Calcium for Oral Delivery of Protein Drugs. *Biomaterials*; 26; 2105–2113.

- Meng, X., Li, P., Wei, Q., Zhang, H.-X. (2011). pH Sensitive Alginate-chitosan Hydrogel Beads for Carvedilol Delivery. *Pharmaceutical Development and Technology*; 16; 22–28.
- Rajput, G. C., Dr. Majmudar, F. D., Dr. Patel, J. K., Patel, K. N., Thakor, R. S., Patel, B. P. & Rajgor, N. B. (2010). Stomach Specific Mucoadhesive Tablets as Controlled Drug Delivery System - A Review Work. *International Journal on Pharmaceutical and Biological Research*; 1; 30–41.
- Redigueri, C. F., Porta, V. G., Nunes, D. S., Nunes, T. M., Junginger, H. E., Kopp, S., Midha, K. K., Shah, V. P., Stavchansky, S., Dressman, J. B. & Barends, D. M. (2011). Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Metronidazole. *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 100; 1618–1627.
- Depkes RI. (1995). Farmakope Indonesia, 4th ed. Jakarta: Depkes RI.
- Santoso, I. L. (2013). Preparasi dan Evaluasi Hidrogel Natrium Diklofenak dengan Kitosan dan Natrium Alginat. *Skripsi*; Fakultas Farmasi Universitas Widya Mandala, Surabaya.
- Setiastuti, A. D. (2011). Preparasi dan Karakterisasi Kitosan Suksinat sebagai Matriks pada Granul Lepas Lambat Mukoadhesif. *Skripsi*; Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia, Jakarta.
- Tangri, P. & Madhav, N. V. S. (2011). Oral Mucoadhesive Drug Delivery Systems. *International Journal of Biopharmaceutics*; 2; 36-46.
- Zhang, Y., Argent, R. H., Letley, D. P., Thomas, R. J. & Atherton, J. C. (2005). Tyrosine Phosphorylation of CagA from Chinese *Helicobacter Pylori* Isolates in AGS Gastric Epithelial Cells. *Journal of Clinical Microbiology*; 43, 786-790.