

# Formulasi dan Evaluasi Granul Gastroretentive Mukoadhesif Amoksisilin

Hamsinah<sup>1</sup>, Jufri<sup>1</sup>, Ermina Pakki<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Indonesia Makassar

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin

[Hamsinah.hamsinah@umi.ac.id](mailto:Hamsinah.hamsinah@umi.ac.id)

## ABSTRACT

Amoxicillin is a semisynthetic antibiotic, belonging to the  $\beta$ -Lactam family, which is effective for bacterial infection treatment, especially for *Helicobacter pylori* infection. In this research, Amoxicillin was formulated as mucoadhesive granules dosage form to improve their effectivenesses by increasing the residence time of dosage form in the stomach. Mucoadhesive granules were prepared by wet granulation method in ten formulas using HidroxypropylMethyl cellulose, Methyl cellulose and Ethyl cellulose as mucoadhesive polymers. Granules were evaluated for moisture content, flow rate, angle of repose, density, mucoadhesive strength with wash off test, and dissolution.

The results of this research showed that formula IB with 50% HPMC has best mucoadhesive strength with percentage of mucoadhesion 20% in 90 minutes of wash off test, and also formula IB is slowest formula in releasing of drug, with percentage of drug released is 55,76% in 15 minutes and 104,01% in 180 minutes.

**Keywords :** Granule, Gastroretentive, Mucoadhesive, Amoxicillin

## Pendahuluan

Amoksisilin ( $\alpha$ -aminohidroksil penisilin) merupakan antibiotik semi sintetik golongan  $\beta$ -Lactam yang efektif untuk pengobatan infeksi bakteri khususnya untuk infeksi *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori* berada dalam lapisan mukus lambung dan permukaan sel epitel (Pandit, 2010). Dalam jangka waktu yang lama kolonisasi bakteri *Helicobacter pylori* dapat menyebabkan bukan hanya penyakit-penyakit seperti dispepsia, gastritis, tukak usus atau lambung, tetapi juga kanker lambung dan limfoma MALT (Lakshmi, 2012).

Amoksisilin dalam bentuk sediaan konvensional memiliki waktu tinggal yang singkat di lambung sehingga konsentrasinya lebih rendah di dalam

lambung. Waktu tinggal yang diperpanjang dari bahan antimikroba merupakan hal yang diinginkan untuk memberikan pemberantasan yang lebih efektif terhadap *Helicobacter pylori* (Pandit, 2010). Untuk mengatasi masalah tersebut dan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat, sistem penghantaran obat yang diperlambat dengan waktu tinggal yang diperpanjang di dalam lambung dapat digunakan. Bentuk sediaan *gastroretentive* (GRDFs) dirancang untuk dipertahankan di lambung untuk waktu yang diperpanjang dan untuk melepaskan zat aktifnya, sehingga memungkinkan obat dipertahankan dan diperpanjang pada bagian atas saluran pencernaan (Lakshmi, 2012).

*Gastroretentive Drug Delivery System* (GRDDS) merupakan sediaan lepas lambat. Salah satu bentuk *Gastroretentive Drug Delivery System* adalah sistem mukoadhesif, sediaan dapat terikat pada permukaan sel epitel lambung atau mukosa dan menyebabkan waktu tinggal obat lebih lama di tempat absorpsi (Irawan, 2011). Sediaan mukoadhesif dapat dibuat menggunakan polimer alam, semi sintesis maupun sintesis.

Berdasarkan uraian di atas, maka dilakukan formulasi sediaan granul *gastroretentive* mukoadhesif dari amoksisilin dengan tujuan mendapatkan formula granul *gastroretentive* mukoadhesif amoksisilin yang lebih efektif memberantas *Helicobacter pylori*. Amoksisilin diformulasikan menjadi granul *gastroretentive* mukoadhesif dengan menggunakan metode granulasi basah, karena metode granulasi basah telah dilaporkan lebih efisien untuk formulasi sediaan lepas lambat dibandingkan dengan metode granulasi kering (Lakshmi, 2012). Selain itu, pada formulasi granul *gastroretentive* mukoadhesif ini dibuat dengan menggunakan beberapa polimer seperti Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC), Metil Selulosa (MC) dan Etil Selulosa (EC). Bahan-bahan polimer ini merupakan bahan-bahan yang tidak toksik dan tidak mengiritasi (Rowe dkk, 2009). Penggunaan polimer-polimer ini dimaksudkan untuk melihat daya

mukoadhesif pada lambung dari beberapa polimer dengan berbagai konsentrasi.

Adapun jenis evaluasi yang akan dilakukan pada sediaan granul *gastroretentive* mukoadhesif ini adalah uji *wash off*. Di mana uji *wash off* bertujuan untuk melihat kemampuan granul melekat pada mukosa lambung selama 2 jam.

## **METODE PENELITIAN**

### **Alat dan Bahan**

Alat-alat yang digunakan adalah alat uji disolusi (Labindia), alat uji *wash-off* (alat uji desintegrasi, Labindia), ayakan (MBT) mesh 10 dan 16, cawan porselin, corong, gelas kimia (Pyrex® Iwaki) 50 mL, 100 mL, gelas ukur (Pyrex® Iwaki) 10 mL, labu ukur (Pyrex® Iwaki) 10 mL, 20 mL, 100 mL, 1000 mL, mikropipet (Dragonlab), mortir dan stamper, objek gelas, oven (Immert), piknometer (Pyrex® Iwaki), Spektrofotometer UV-VIS dan timbangan analitik (OHAUS®).

Bahan-bahan yang digunakan adalah Alkohol 96%, Amoksisilin (PT. Intraco), Amoksisilin trihidrat (Kimia Farma), HCl, Hidroksi Propil Metil Selulosa (Metolose 60SH 10000. ShinEtsu), Metil Selulosa (Metolose SM 4000. ShinEtsu) dan Etil Selulosa (Ethocel N-10. ShinEtsu), Lem sianokrilat, lambung kambing, paraffin film (Parafilm®) dan tissue.

## PELAKSANAAN PENELITIAN

### Pembuatan Formula Granul

Granul dibuat menggunakan metode granulasi basah. Untuk setiap formula, ditimbang bahan-bahan untuk pembuatan setiap 700 mg granul dengan dosis Amoksisilin 250 mg. Amoksisilin dicampur dengan hidroksi propil metil selulosa, dan laktosa. Digerus hingga homogen, ditambahkan pelarut campur alkohol 96% dan aquadest (1:1) hingga

terbentuk massa yang dapat dikepal. Massa yang diperoleh diayak menggunakan ayakan no. 10. Dikeringkan dalam oven pada suhu 60° selama 4 jam. Granul kering diayak lagi menggunakan ayakan no. 16. Granul yang diperoleh dilakukan evaluasi. Dilakukan hal yang sama dengan menggunakan polimer metil selulosa dan etil selulosa.

**Tabel 1.** Formula granul mukoadhesif

Bahan	Konsentrasi (%) / (mg)									
	FIA	FIB	FIC	FIIA	FIIB	FIIC	FIIIA	FIIBB	FIICC	FIV
Amoksisilin	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg
HPMC	40	50	60							
Metil Selulosa				40	50	60				
Etil Selulosa							40	50	60	
Laktosa	24,28	14,28	4,28	24,28	14,28	4,28	24,28	14,28	4,28	64,28

### Evaluasi Granul Gastriretentive Mukoadesif Amoksisilin

Evaluasi granul meliputi uji sifat alir, uji sudut diam, uji kerapatan sejati, uji kerapatan nyata, uji kompresibilitas, uji disolusi, penentuan panjang gelombang maksimum, uji laju alir dan uji wash off.

## HASIL DAN DISKUSI

Granul *gastroretentive* mukoadhesif amoksisilin dibuat dalam sepuluh formula. Formula IA, IB, IC dibuat menggunakan hidroksi propil metil selulosa (HPMC) sebagai polimer

mukoadhesif dengan konsentrasi 40%, 50% dan 60% secara berturut-turut. Formula IIA, IIB, IIC dibuat menggunakan Metil Selulosa (MC) sebagai polimer mukoadhesif dengan konsentrasi 40%, 50% dan 60% secara berturut-turut. Formula IIIA, IIIB, IIIC dibuat menggunakan Etil Selulosa (EC) sebagai polimer mukoadhesif dengan konsentrasi 40%, 50% dan 60% secara berturut-turut. Formula IV dibuat tanpa menggunakan polimer mukoadhesif, di mana formula IV merupakan formula yang dijadikan sebagai pembanding. Seluruh formula

dibuat dengan metode granulasi basah. Granul dibuat dengan metode granulasi basah karena lebih mudah dan dapat menghasilkan granul yang lebih kompak. Granul yang dihasilkan dari seluruh formulasi berwarna kuning.

Dari hasil uji kadar air diperoleh persentase kadar air dari kesepuluh formula granul mukoadhesif yakni antara 3,00%-9,55%. Dari sepuluh formula, hanya formula IV yang memenuhi persyaratan uji kadar air, yakni tidak lebih dari 3%. Kadar air terendah dimiliki oleh granul FIV, sedangkan kadar air tertinggi dimiliki oleh granul FIIC. Dimana kadar air yang kecil menandakan formula tersebut cenderung akan lebih stabil dalam penyimpanan. Sedangkan kadar air yang besar merupakan media yang baik untuk pertumbuhan mikroorganisme.

Tinggi rendahnya kadar air dipengaruhi oleh lama pengeringan. Lama pengeringan dipengaruhi oleh kebasahan granul saat dikeringkan. Pada penelitian ini granul dikeringkan dalam oven selama 4 jam pada suhu 60°C. Selain itu, kondisi alat pengering (oven) yang sering dibuka juga mempengaruhi hasil.

Uji daya mukoadhesif granul dilakukan dengan metode uji *wash off*, di mana uji *wash off* ini dilakukan untuk melihat kemampuan granul melekat pada mukosa selama 2 jam. Uji tersebut dilakukan dengan menggunakan jaringan mukosa lambung dan HCl 0,1 N sebagai medium karena granul yang dibuat ditujukan sebagai sediaan mukoadhesif di lambung.

Dari hasil uji *wash off*, tidak ada satupun formula yang melekat pada mukosa lambung sampai 2 jam, hanya ada beberapa formula yang melekat sampai 90 menit. Perlekatan tertinggi sampai pada menit 90 dimiliki oleh Formula IB yakni 20%, kemudian Formula IC 7,5%, Formula IA 5% dan Formula IIB dan Formula IIC 2,5%. Seluruh formula yang dibuat dengan menggunakan polimer mukoadhesif memiliki perlekatan yang lebih baik dibanding dengan formula yang dibuat tanpa menggunakan polimer mukoadhesif. Ini menunjukkan bahwa hidroksi propil metil selulosa (HPMC), metil selulosa (MC) dan etil selulosa (EC) merupakan bahan polimer yang memiliki daya mukoadhesif.

**Tabel 2.** Hasil Uji *Wash off* Granul *Gastroretentive* Mukoadhesif Amoksisilin pada Mukosa Lambung Kambing

Formula	Jumlah granul yang masih melekat (%)				
	0 menit	30 menit	60 menit	90 menit	120 menit
FIA	100%	77,5%	20,0%	5%	0%
FIB	100%	82,5%	27,5%	20%	0%
FIC	100%	62,5%	17,5%	7,5%	0%
FIIA	100%	22,5%	12,5%	0%	0%
FIIB	100%	12,5%	7,5%	0%	0%
FIIC	100%	35,0%	10,0%	2,5%	0%
FIIIA	100%	25,0%	0%	0%	0%
FIIBB	100%	2,50%	0%	0%	0%
FIIBC	100%	10%	0%	0%	0%
FIV	100%	0%	0%	0%	0%

Keterangan : Pengujian ini dilakukan secara duplo

Formula granul yang dibuat dengan menggunakan HPMC sebagai polimer memiliki daya mukoadhesif yang lebih baik dibanding dengan formula granul yang dibuat dengan menggunakan metil selulosa dan etil selulosa sebagai polimer. Hal itu disebabkan HPMC memiliki kecepatan hidrasi yang lebih terkontrol sehingga hidrasi yang berlebihan dan pembentukan mucilago licin yang dapat dengan formula yang dibuat tanpa menggunakan polimer mukoadhesif. Ini menunjukkan bahwa hidroksi propel metil selulosa (HPMC), metil selulosa (MC) dan etil selulosa (EC) merupakan bahan polimer yang memiliki daya mukoadhesif.

Formula granul yang dibuat dengan menggunakan HPMC sebagai polimer memiliki daya mukoadhesif yang

lebih baik dibanding dengan formula granul yang dibuat dengan menggunakan metil selulosa dan etil selulosa sebagai polimer. Hal itu disebabkan HPMC memiliki kecepatan hidrasi yang lebih terkontrol sehingga hidrasi yang berlebihan dan pembentukan mucilago licin yang dapat membuat granul mudah lepas dari mukosa dapat dicegah (Majithya, *et al*, 2008).

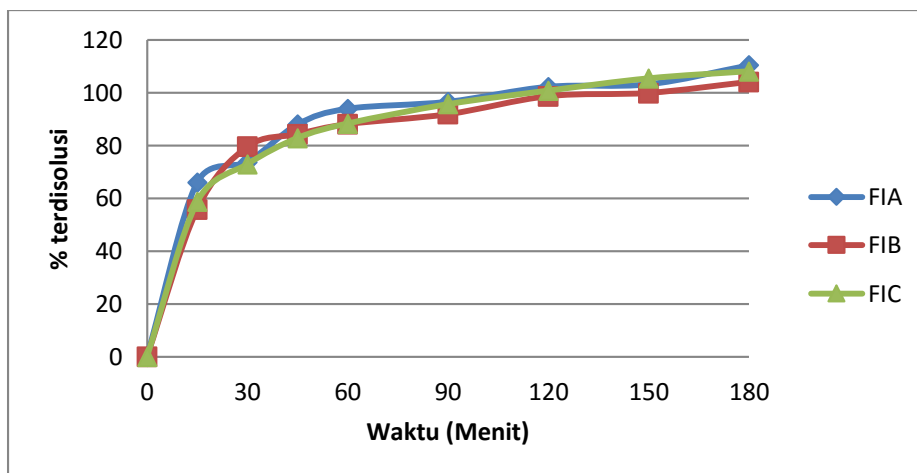
Uji disolusi dilakukan untuk semua formula menggunakan alat disolusi tipe 2 (tipe dayung) dengan kecepatan 50 rpm. Medium yang digunakan adalah larutan HCl 0,1 N, karena uji *in vitro* yang dilakukan disesuaikan dengan pH di mana obat tersebut diharapkan terlepas dengan suhu medium yang dipertahankan pada  $37 \pm 0,5^{\circ}$  C, disesuaikan dengan suhu tubuh manusia.

Untuk menghitung jumlah amoksisilin yang terdisolusi, dibuat kurva baku amoksisilin dalam medium disolusi yang digunakan. Larutan amoksisilin yang dibuat dalam medium disolusi memberikan nilai panjang gelombang maksimum yakni 272 nm. Persamaan kurva baku yang diperoleh yakni  $y = 0,0032x - 0,0039$  dengan nilai  $r = 0,998$ .

Hasil uji disolusi memperlihatkan bahwa dari kesepuluh formula yang dibuat hanya ada tiga formula yang menunjukkan pelepasan obat secara lambat (yakni FIA, FIB dan FIC), sementara tujuh formula lainnya (yakni FIIA, FIIB, FIIC, FIIIA, FIIIB, FIIC dan FIV) tidak memperlihatkan pelepasan obat secara lambat karena pada menit 15 obat yang terlepas berkisar antara 92% - 105%, di mana pada kisaran

konsentrasi tersebut obat hampir terlepas semua atau bahkan sudah terlepas semua.

Tiga formula yang menunjukkan pelepasan obat secara lambat (yakni FIA, FIB dan FIC), merupakan formula yang dibuat dengan menggunakan HPMC 40%, 50% dan 60% secara berturut-turut. Formula IA melepaskan obat sebanyak 66,02 % pada menit 15 dan 110,40% pada 3 jam atau 180 menit. Formula IB melepaskan obat sebanyak 55,77 % pada menit 15 dan 104,01% pada 3 jam atau 180 menit. Formula IC melepaskan obat sebanyak 58,65 % pada menit 15 dan 108,14% pada 3 jam atau 180 menit. Formula IB merupakan formula yang paling lambat melepaskan obat dibanding formula IC dan formula IA.



Gambar 1. Grafik Hasil Disolusi Formula IA, Formula IB, dan Formula IC

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Berdasarkan daya mukoadhesif melalui uji *wash off*, tidak ada formula granul yang melekat sampai 2 jam, hanya formula IA, IB, IC dan IIC yang masih melekat sampai pada menit 90.
2. Formula IB dibuat dengan HPMC 50% sebagai polimer merupakan formula dengan daya mukoadhesif yang paling baik dibanding formula yang lain.
3. Berdasarkan hasil uji disolusi, hanya formula IA, IB dan IC yang menunjukkan pelepasan obat yang lambat.
4. Formula yang paling lambat dalam melepaskan obat adalah formula IB dengan HPMC 50% sebagai polimer, di mana obat terlepas sebanyak 55,76 % dalam 15 menit dan 104,01% pada 3 jam atau 180 menit.

## DAFTAR PUSTAKA

- Irawan, E.D, dan Farhana. *Optimasi Chitosan dan Natrium Karboksimetilselulosa sebagai Sistem Mucoadhesive pada Tablet Teofilin*. Majalah Farmasi Indonesia: Fakultas Farmasi Universitas Jember. 2001
- Laksmhi. M.S. *et al. Formulation and Evaluation of Gastroretentive Mucoadhesive Granules of Amoxicillin Trihydrate Against H.pylori*. Journal of Pharmacy Research, 5(6), 3692-3705. 2012
- Majithya, R.J, *et al*, Enhancement of Mucoadhesion by Blending Anionic, Kationic and Nonionic Polymers. 2008
- Pandit, Vinay, *et al. Gastroretentive Drug Delivery System of Amoxicillin: Formulation and In Vitro Evaluation*. Dept. of Pharmaceutics, Al- Ameen College of Pharmacy, Bengalooru: India. 2010
- Rowe, RC, dkk. *Handbook of Pharmaceutical Excipient. Fifth edition*. Pharmaceutical Press. London. 2006