

FORMULATION AND EVALUATION OF PHYSICAL CHARACTERISTICS AND STABILITY MUCOADHESIVE PATCH OF POMEGRANATE RIND (*Punica granatum* L.) EXTRACT

Noorlys Marfiana* Dian Purwita Sari,**
Undergraduated, Muhammadiyah University of Yogyakarta*
Lecturer, Muhammadiyah University of Yogyakarta**
farm10_sukses@yahoo.com

Mucoadhesive patch is a pharmaceutical preparation which is designed to attach on the mucosal lining and able to prolong the drug contact time during application. Ethanolic extract of pomegranate rind (*Punica granatum* L.) shows inhibition activity to the bacterial and fungal growth which is commonly involved in oral and dental problems, thus, is expected to be used as an alternative (Stomatitis Aphthous Recurent (SAR)) medication. This study is focusing in the development of patch containing pomegranate rind extract with HPMC (Hydroxy Propyl Methyl Cellulose), PVP (Polyvinylpyrrolidone) and chitosan. The purpose of this research is to gain a mucoadhesive patch pomegranate rind extract with HPMC polymer, PVP and chitosan, as well as to determine its physical characteristics and stability.

Extract of pomegranate rind was obtained by maceration method. Mucoadhesive patches containing pomegranate rind extract were prepared by solvent casting method. Formula was designed in six formula by varying the concentration of active substance the composition of HPMC, PVP and chitosan. Furthermore, the patches were physically evaluated including uniformity of weight, uniformity of dimensions, % swelling, weight loss at 30 minutes, weight loss at 60 minutes, pH of the patch surface, adhesion time and folding endurance. Data was were analyzed using SPSS .

The results showed that the ethanolic extract of pomegranate rind was able to be formulated into mucoadhesive patches with polymer HPMC, PVP and chitosan. The results of the physical characteristic test showed that F6 has the best characteristics compared to F1, F2, F3, F4, and F5 with uniformity of weight (21 ± 0.94 mg), uniformity of dimensions (0.44 ± 0.03 mm), value of % swelling ($97.91 \pm 23.80\%$), weight loss at 30 minutes (0.05 ± 0.09), weight loss at 60 minutes (0.32 ± 0.09), surface pH patch (3.25 ± 0.09), mucoadhesion time (59.57 ± 54.45 min) and folding endurance test (2 folds). All the results of characteristic test is ideal, unless the surface pH and folding endurance test. The results of the physical stability test and SPSS analysis showed patch changes during storage within 7 days of probability values $P < 0.05$.

Keywords : mucoadhesive patches, pomegranate rind, PVP, HPMC, chitosan

PENDAHULUAN

Salah satu penyakit gigi dan mulut yang sering dijumpai di masyarakat adalah Stomatitis Aftosa Recurent (SAR) atau yang lebih dikenal sebagai sariawan. Penyebab sariawan masih belum diketahui dengan pasti. Diduga faktor pendukung yang dapat

menimbulkan sariawan antara lain bakteri, kelainan imunitas, alergi, gangguan hormonal dan stress.¹ Karena tingginya resiko setiap orang untuk mengalami sariawan, maka banyak industri farmasi yang menciptakan produk obat yang berkhasiat mencegah maupun mengobati

sariawan, seperti: *chlorhexidine gluconate mouthwash*, salep (kortikosteroid) dan *lignocaine gel*. Pemakaian obat sariawan dengan bentuk sediaan *mouthwash* dirasa kurang efisien karena penggunaannya yang meliputi seluruh rongga mulut dan hanya mendukung masa kontak yang singkat antara obat/zat aktif dengan bagian yang mengalami sariawan, sehingga proses penyembuhan sariawan menjadi lama. Berdasarkan alasan tersebut, maka pengembangan bentuk sediaan lain masih sangat memungkinkan.

Seiring dengan berkembangnya teknologi farmasi, penggunaan obat secara umum yang melalui mukosa dapat dikembangkan menjadi penggunaan obat secara mukoadhesif, yaitu sistem yang dirancang untuk melekat pada lapisan mukosa dan dapat memperpanjang waktu kontak obat di tempat aplikasi,² sehingga diharapkan dapat meningkatkan efek terapeutik obat dan mempercepat penyembuhan. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa bentuk sediaan patch dapat menghasilkan sifat mukoadhesif yang memiliki kelebihan lain, yaitu fleksibilitas tinggi, mudah digunakan oleh pasien dan lebih akurat dalam muatan dosis pemakaian dibandingkan dengan sediaan gel ataupun salep.³ Berdasarkan penjelasan tersebut, maka obat-obat yang digunakan untuk mengobati sariawan dapat diubah atau dibuat dalam sediaan patch mukoadhesif yang dapat memperpanjang waktu kontak obat di tempat aplikasi. Persyaratan untuk sediaan mukoadhesif adalah harus dapat menempel dengan baik pada mukosa bukal, tidak terbawa saliva, tidak dipengaruhi gerakan lidah dan gerakan menelan dalam jangka waktu yang signifikan,^{4,5} serta sesuai dengan pH rongga mulut. Persyaratan tersebut perlu didukung oleh penggunaan material yang sesuai. *Chitosan* merupakan polimer kationik hasil

sintesis senyawa alami yang mempunyai daya lekat yang tinggi sebagai polimer mukoadhesif.⁶ Polivinilpirolidon (PVP) digunakan sebagai zat pengembang sehingga bermanfaat untuk meningkatkan pelepasan obat, meningkatkan elastisitas dan pembentuk lapisan film pada patch.³ HPMC (*Hydroxy Propyl Methyl Cellulose*) termasuk polimer mukoadhesif yang telah banyak dimanfaatkan dalam preparasi sediaan farmasetis dan formulasi sediaan obat dengan pelepasan terkontrol, serta memiliki karakteristik biokompatibilitas yang baik. Jika ketiga bahan tersebut dikombinasikan, diharapkan nantinya patch yang dihasilkan memiliki karakteristik yang bagus.

Selain pengembangan bentuk sediaan, eksplorasi zat aktif juga terus dilakukan. Penemuan alternatif obat baru sangat penting dilakukan, terutama bahan herbal. Salah satu sumber daya alam yang potensial dalam hal ini adalah buah delima. Buah delima (*Punica granatum L.*) merupakan buah asli negara Persia (Iran) yang tumbuh subur di Indonesia. Kulit buah delima memiliki kandungan metabolit, seperti alkaloid, flavonoid, dan tanin,^{7,8,9} senyawa fenolik, flavonoid, asam askorbat (Vitamin C)¹⁰ Kulit dan buah delima juga telah diteliti sebagai antioksidan,^{10,11} penghambat *Candida albicans* dibantu ketokonazol 2%,¹² sebagai antibakteri *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus mutans* dan antijamur *Aspergillus niger*,^{13,14} antibakteri *Escherichia coli*.¹⁵ Kulit buah delima juga mengandung punikalagin fenolik, asam gallat, katekin, quersetin, rutin, flavonol, flavon, flavonon dan antosianidin.¹⁶ Jenis *tannin* yang memiliki efek antibakteri tertinggi adalah asam gallat dengan mekanisme mendenaturasi protein dinding sel bakteri melalui gugus polifenol asam galat.¹⁷ Beberapa penelitian tersebut menunjukkan bahwa kandungan berbagai

senyawa aktif dalam kulit buah delima memiliki khasiat menghambat pertumbuhan bakteri dan jamur yang biasa terlibat dalam masalah gigi dan mulut sehingga diduga dapat dimanfaatkan sebagai alternatif obat sariawan.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mendapatkan patch mukoadhesif ekstrak kulit delima dengan polimer HPMC, PVP dan *chitosan* serta untuk mengetahui karakteristik dan stabilitas fisik patch ekstrak kulit buah delima yang dihasilkan.

METODE PENELITIAN

Alat. Pipet ukur, pipet tetes, blender (Sogo hx t26N), saringan (Corong Buchner), sarung tangan, masker, kamera digital, timbangan analitik, alat-alat gelas (Iwaki pyrex[®]) yang lazim digunakan (gelas beker, gelas ukur, labu takar, cawan petri, spatula, dan gelas arloji), *vacum rotary evaporator* (Ika HB10 Digital), cawan petri, batang pengaduk, kompor listrik, freezer, kertas label, kertas saring, aluminium foil, mikrometer scrub (Herma), cetakan patch, stirer magnetic (Cimarec), water bath (Memmert) dan pH meter (Mettler Toledo).

Bahan : Kulit buah delima (*Punica granatum* L.) yang diperoleh dari Sabila Farm; kebun buah naga dan delima, Jl. Kaliurang Km 18,5 Pakem, Sleman, Yogyakarta, etanol 70%, etanol 90%, PVP K-30 (*pharm grade*), HPMC (*pharm grade*), Gliserin (*pharm grade*), Tween 80 (*pharm grade*), NaOH (*pharm grade*), dan asam asetat (*pharm grade*) yang diperoleh dari Bratachem, *Pappermintoil* (*food grade*) diperoleh dari toko Paten Jaya, aquadest (general lab), NaCl (*pharm grade* dari PT. Widrata Bakti) dan *Chitosan* (*medical grade*) diperoleh dari Biotech Surindo, Cirebon-Indonesia.

Determinasi Tanaman. Determinasi buah delima dilakukan di laboratorium biologi farmasi, Fakultas Farmasi UGM.

Ekstraksi Kulit Buah Delima (*Punica granatum* L.). Pembuatan ekstrak ini menggunakan cara maserasi, yaitu dengan merendam serbuk simplisia buah delima dalam etanol 70% selama 5 hari dengan pengadukan 1 kali per hari, kemudian disaring, ampas dan filtrat dipisahkan. Filtrat jernih yang diperoleh diuapkan dengan *vacum rotary evaporator*, dilanjutkan dengan penguapan diatas waterbath suhu 100°C.

Formulasi Patch Mukoadesif.

Formulasi sediaan patch mukoadesif menggunakan ekstrak kulit buah delima (*Punica granatum* L.) sebagai zat aktif utama. Sebagai polimer digunakan HPMC, PVP dan *chitosan*. Bahan tambahan lainnya adalah tween 80 sebagai emulgator/surfaktan, gliserin sebagai *plasticizer*, dan *pappermint oil* sebagai penambah rasa. Metode yang digunakan dalam pembuatan formulasi ini adalah metode *solvent casting*. *Chitosan* terlebih dahulu dilarutkan kedalam buffer asetat pH 4, dan ekstrak kental kulit buah delima dilarutkan dengan menggunakan aquades. Pada cawan yang berbeda, HPMC dilarutkan menggunakan etanol 96% secukupnya, setelah larut ditambahkan PVP, campur hingga homogen, kemudian ditambah larutan ekstrak kulit buah delima dan larutan *chitosan* diaduk sampai homogen dan membentuk musilago. Setelah homogen, campuran tersebut ditambah dengan gliserin, tween, dan *pappermint oil*. Selanjutnya, semua bahan dicampur menjadi satu hingga homogen. Bahan yang sudah homogen dituangkan diatas cawan petri dan dikeringkan sampai terbentuk film. Setelah terbentuk film, dibuat lapisan atas patch yang berbahan HPMC : PVP (3:1) yang juga

dilakukan dengan metode *solvent casting*. Kemudian dibiarkan sampai kering. Secara lengkap rancangan formulasi sediaan patch dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Rancangan Formula Patch Mukoadhesif Dari Ekstrak Kulit Delima (*Punica granatum L.*)

F ^a	ZA ^b (%b/v)	HPMC (% b/v)	PVP (% b/v)	C ^c (% b/v)	T 80 ^d (% v/v)	G ^e (% v/v)	PO ^f (% v/v)
F1	5	28	28	14	2,8	19,4	2,8
F2	10	26	26	13	2,8	19,4	2,8
F3	5	35	23,2	11,8	2,8	19,4	2,8
F4	10	32,5	21,6	10,9	2,8	19,4	2,8
F5	5	38,2	19	12,8	2,8	19,4	2,8
F6	10	35,4	17,8	11,8	2,8	19,4	2,8

Keterangan:^aformula,^bEkstrak Kulit Buah Delima,^cchitosan,^dtween 80,^egliserin,^fPappermint oil

UJI KARAKTERISTIK DAN STABILITAS FISIK PATCH

Dari hasil uji karakteristik, nantinya akan dievaluasi satu patch terbaik yang selanjutnya akan diuji stabilitas fisiknya selama 7 hari dengan parameter yang sama dengan uji karakteristik patch.

Uji Keseragaman Bobot. Tiap patch dicetak dengan diameter 0,5 cm menggunakan cetakan patch sebanyak 20 lembar, dan ditimbang satu per satu menggunakan timbangan analitik. Kemudian keseragaman bobot ditentukan sebagai representasi dari keseragaman kadar obat dan keseragaman dosis yang dimuat dalam tiap lembar patch. Referensi metode uji mengacu pada metode uji keseragaman bobot tablet¹⁸ yaitu patch dinyatakan seragam jika 20 patch ditimbang satu persatu tidak boleh lebih dari 2 patch yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga 15-30% untuk bobot rata-rata 25 mg atau kurang.

Uji Keseragaman Dimensi. Tiap patch dicetak sebanyak 10 lembar selanjutnya tebal dan dimensi patch diukur menggunakan mikrometer scrup. Patch dinyatakan seragam dimensinya jika CVnya tidak lebih dari 10% dari dimensi rata-rata.¹⁹

Swelling Test (% swelling). Patch yang sudah dicetak ditimbang sebagai berat kering (*dry weight* atau W_d). Gelas arloji dikondisikan agar suhunya 37°C dengan cara diinkubasi dengan air hangat di dalam beaker gelas, dan dicek suhunya dengan menggunakan termometer. Patch dimasukkan ke dalam gelas arloji yang berisi 1,0 mL NaCl fisiologis pada suhu 37°C selama 1 menit. Setelah 1 menit, patch diambil dan dibilas menggunakan akuades, kemudian diletakkan di atas kertas saring untuk menghilangkan air yang menempel pada patch. Selanjutnya, patch ditimbang sebagai berat basah (*wet weight* atau W_w) dan dilakukan replikasi 3 kali. Besarnya % *swelling* dapat dihitung menggunakan persamaan berikut:

$$\% S = \frac{W_w - W_d}{W_d} \times 100$$

Weight Loss Test (Weight Loss). Berat kering (W_d) patch pada saat $t=0$ ditimbang, kemudian patch diinkubasi di dalam NaCl fisiologis suhu 37°C dengan interval waktu 30 sampai 60 menit. Setelah itu, patch dikeringkan pada suhu kamar sesuai waktu patch kering pada saat formulasi dan ditimbang sebagai berat kering (W_d) dengan $t=n$, selanjutnya dilakukan replikasi sebanyak 3 kali. Besarnya *weight loss* dihitung menggunakan persamaan berikut :

$$Weight\ loss = \frac{W_{d,t=0} - W_{d,t=n}}{W_{d,t=0}}$$

Uji pH Permukaan. Patch dibiarkan mengembang selama 1 jam dalam cawan petri yang berisi aquades sebanyak 1 mL. Permukaan patch diukur pHnya dengan menggunakan pH meter.

Uji Waktu Lekat. Usus tikus segar (bagian usus halus) dibedah dan dibersihkan dengan menggunakan alat bedah, selanjutnya usus tikus dililitkan pada gelas beker ukuran 100 mL, yang diikat tali pada sisi kiri dan kanannya. Patch ditempel di

usus tikus yang sudah dilekatkan di gelas beaker. Gelas beaker dimasukan ke dalam wadah yang berisi cairan fisiologi (NaCl 0,9%), dan diputar dengan menggunakan magnetic stirer pada suhu 35⁰C dan kecepatan 4-6 rpm, selanjutnya diamati waktu berapa lama patch masih bertahan melekat pada mukosa usus. Penggunaan magnetic stirer suhu 35⁰C dengan kecepatan 4-6 rpm merupakan representasi dari kondisi temperatur dan pergerakan mekanik di dalam rongga mulut, contohnya mengunyah ataupun berbicara.

Folding Endurance Test. Untuk mengetahui folding endurance, patch dilipat pada tempat yang sama. Jika lebih dari 250 lipatan di tempat yang sama patch tidak rusak atau pecah, berarti patch memiliki folding endurance yang baik.²⁰

ANALISIS DATA

Analisis data dilakukan secara kuantitatif dengan metode statistik uji analisis SPSS parametrik (*one way ANOVA*, *Repeated ANOVA* dan *Paired sample T Test*) dan non parametrik (*Kruskal Wallis Test*, *Friedman* dan *Wilcoxon*).

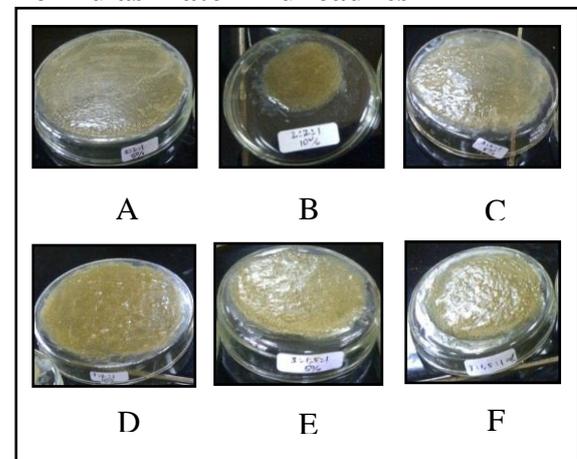
HASIL DAN PEMBAHASAN

Determinasi Tanaman. Determinasi bertujuan untuk menetapkan kebenaran yang berkaitan dengan ciri morfologi secara makroskopis tanaman buah delima (*Punica granatum* L.) terhadap kepustakaan. Determinasi dilakukan untuk menghindari kesalahan dalam pengumpulan bahan utama. Berdasarkan hasil determinasi, tanaman tersebut sesuai dengan bahan utama yang digunakan pada penelitian ini yaitu buah delima (*Punica granatum* L.).

Ekstraksi Kulit Buah Delima (*Punica granatum* L.). Pembuatan ekstrak kulit buah delima dalam penelitian ini menggunakan cara maserasi, yaitu proses ekstraksi yang

didasarkan pada kelarutan komponen terhadap komponen yang lain dalam campuran. Penyarian menggunakan etanol 70% karena bersifat semipolar sehingga dapat melarutkan senyawa yang bersifat polar dan non polar.²¹ Ekstrak kental yang diperoleh dari simplisia kulit delima yaitu 95,415 gram dengan rendemen ekstrak 63,61%. Hal ini menunjukkan bahwa proses ekstraksi memberikan efisiensi yang cukup memadai.

Formulasi Patch Mukoadhesif



Gambar 1. Patch Mukoadhesif Ekstrak Kulit Buah Delima (A) Formula 1, HPMC:PVP:Chitosan (2:2:1) ekstrak 5%, (B) Formula 2, HPMC:PVP:Chitosan (2:2:1) ekstrak 10%, (C) Formula 3, HPMC:PVP:Chitosan (3:2:1) ekstrak 5%, (D) Formula 4, HPMC:PVP:Chitosan (3:2:1) ekstrak 10%, (E) Formula 5, HPMC:PVP:Chitosan (6:3:2) ekstrak 5%, dan (F) Formula 6, HPMC:PVP:Chitosan (6:3:2) ekstrak 10%.

Secara organoleptik, patch berbentuk film, tidak berbau dan berwarna kuning. Warna kuning ini diperoleh dari ekstrak kulit buah delima. Patch dengan konsentrasi ekstrak 10% berwarna lebih pekat dibandingkan patch dengan konsentrasi ekstrak 5%. Dari keenam formula, F5 dan F6 merupakan formula yang memiliki penampilan fisik yang lebih menarik dan mudah dilepas dari cetakan.

Formulasi patch mukoadhesif dibuat dengan metode *solvent casting*, yaitu metode pembuatan patch yang setiap komponen di dalam patch dilarutkan terlebih dahulu

dalam pelarutnya, kemudian dicampurkan dan dicetak.

Pada penelitian ini patch diperkirakan terbentuk karena adanya pembentukan gel dan ikatan hidrogen antara HPMC, PVP, *chitosan* dan zat aktif ekstrak kulit buah delima. HPMC dan PVP membentuk gel yang jernih ketika dilarutkan dengan etanol 96%. *Chitosan* membentuk gel ketika dilarutkan dalam buffer asetat pH 4 dan gugus $-NH_2$ *chitosan* akan terionisasi menjadi $-NH^{3+}$. Penambahan tween 80 berfungsi sebagai surfaktan yang dapat menurunkan tegangan antarmuka ketika penambahan *peppermint oil*, dan gliserin sebagai *plasticizer* untuk peningkatan sifat elastisitas patch. Selain itu, tween 80 dan gliserin juga berfungsi sebagai *release enhancer substances* untuk meningkatkan pelepasan zat aktif dari dalam sediaan.²²

Interaksi pembentukan ikatan hidrogen antara PVP, HPMC, *chitosan* dan komponen ekstrak kulit buah delima (asam gallat) diperkirakan diperantarai oleh adanya gugus hidroksil ($-OH$) dari polimer HPMC, *chitosan* dan asam gallat serta gugus karbonil ($C=O$) dari polimer PVP dan asam gallat. Semakin banyak ikatan hidrogen yang terjadi, semakin kuat ikatan yang terbentuk sehingga patch tidak mudah rapuh dan elastis.

Sifat mukoadhesif pada patch diperkirakan terbentuk karena adanya interaksi pembentukan ikatan hidrogen antara PVP, HPMC, *chitosan* dan komponen ekstrak kulit buah delima (asam gallat) dengan komponen-komponen pembentuk mukus. Ketika patch kontak dengan mukosa akan terjadi penetrasi dari basis rantai polimer patch dan asam gallat kedalam permukaan jaringan atau interpenetrasi rantai polimer dan mukosa, selanjutnya terbentuklah ikatan hidrogen antara rantai (gugus fungsional) polimer dan asam gallat

dengan komponen-komponen pembentuk mukus, seperti asam sialat, L-fruktosa, N-asetil-D-galaktosamin, dan D-galaktosa yang akan mempertahankan perlekatan polimer ke mukosa. Semakin banyak ikatan hidrogen yang terjadi, semakin kuat ikatan yang terbentuk sehingga menurunkan tegangan permukaan dan mengakibatkan waktu lekat patch pada mukosa bertahan lama.

Uji Karakteristik Fisik Patch

Keseragaman bobot yang dihasilkan dari keenam formula memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia yang mengacu pada keseragaman bobot tablet tidak bersalut, yaitu dinyatakan seragam jika 20 tablet ditimbang satu persatu tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga 15-30% untuk bobot rata-rata 25 mg atau kurang.¹⁸ Hasil uji keseragaman bobot dan dimensi patch mukoadhesif memiliki nilai CV yang baik, yaitu kurang dari 7% dan kurang dari 10%, sehingga semua formula mempunyai keseragaman bobot dan dimensi yang baik. Dimensi (ketebalan) patch mempengaruhi kemudahan dalam penggunaan patch. Ukuran ketipisan patch bukal antara 0,5-1,0 mm,²³ apabila kurang akan menyulitkan proses pemakaiannya. Hasil penelitian dari enam formula menunjukkan bahwa F6 yang mendekati nilai rentang ukuran ketebalan patch, yaitu 0,44 mm (tabel 2). Ukuran ini dianggap tidak terlalu tipis, yang akan menyulitkan pemakaian patch. Keseragaman bobot dan keseragaman dimensi ini menunjukkan bahwa metode pembuatan patch cukup baik dan *reproducible*.

Kemampuan mengembang suatu patch (% *swelling*) merupakan syarat penting dari suatu sediaan patch. Mengembangnya patch berkaitan dengan kemampuan matriks dalam melepaskan obat dan keefektifan patch

melekat pada mukosa. Uji waktu lekat secara *in vitro* digunakan untuk mengetahui kemampuan dan berapa lama patch dapat menempel pada mukosa. Hasil uji % *swelling* dan uji waktu lekat tidak menghasilkan sebuah pola (tabel 2) sehingga perlu dipelajari melalui penelitian lebih lanjut. Pola ini tidak terbentuk kemungkinan karena lama, waktu, kecepatan dan suhu pengadukan masing-masing formula tidak dikendalikan yang memungkinkan interaksi ikatan antar polimer terbentuk secara acak atau random. Hasil penelitian menunjukkan bahwa F2 mempunyai % *swelling* paling tinggi, yaitu 115,08% dan F6 mempunyai % *swelling* tertinggi kedua, yaitu 97,91% , Formula 5 mempunyai waktu lekat paling lama yaitu 96,50 menit dibanding F6 (59,57 menit) (tabel 2).

Hasil uji *weight loss* 30' menunjukkan sebuah pola (F1>F2, F3>F4, dan F5>F6) (tabel 2) yang berarti bahwa formula yang mengandung ekstrak 10% lebih sedikit terdegradasi dibanding formula yang mengandung ekstrak 5%. Hal ini kemungkinan karena banyaknya jumlah konsentrasi ekstrak dan polimer yang memungkinkan peningkatan ikatan hidrogen sehingga air sulit berdifusi ke dalam patch, dan patch sulit terdegradasi. Nilai *weight loss* 30' terbaik yaitu F6 dengan nilai 0,05 yang menunjukkan fraksi massa membran patch yang terdegradasi dalam waktu 30 menit. Nilai ini dianggap ideal, karena apabila patch akan digunakan setiap 12 jam sehari, maka patch mampu bertahan selama 10 jam di dalam mukosa rongga mulut. Nilai *weight loss* 60 tidak menunjukkan pola seperti nilai *weight loss* 30' (tabel 2). Hal ini kemungkinan dikarenakan pada waktu 60' proses pembahasan patch sudah optimal sehingga kecepatan erosinya menjadi sama antara patch dengan konsentrasi ekstrak 5% dan 10% pada waktu diatas 30'. Nilai *weight*

loss 60' terbaik yaitu F3 dengan nilai 0,28 dan F6 0,32. Jika dilihat dari bobot rata-rata F6 memiliki nilai *weight loss* terbaik, karena lebih berat dari F3 (tabel 2).

Tingkat keasaman dari patch diuji untuk mengetahui adanya efek samping *in vivo*. Kondisi yang terlalu asam atau basa dapat menyebabkan iritasi pada mukosa bukal, oleh karena itu pH formulasi dijaga agar mendekati pH netral.³ Hasil penelitian menunjukkan bahwa pH dari F1–F6 adalah 3,23–3,25 (tabel 2). Rentang pH tersebut merupakan rentang pH yang sangat asam, dan apabila diaplikasikan akan mengiritasi mukosa. Hal ini kemungkinan dipengaruhi oleh polimer-polimer patch, eksipien dan suhu ketika melakukan uji pH. *Chitosan* dilarutkan dengan buffer asetat pH 4, HPMC memiliki pH 4-6 (dalam 1% larutan), PVP memiliki pH 3-7 (dalam 1% larutan),²⁴ gliserin memiliki rentang pH 4-5²⁵ dan peningkatan dan penurunan pH buffer asetat dipengaruhi oleh suhu.²⁶

Folding endurance adalah uji untuk mengetahui ketahanan patch yang menunjukkan bahwa patch tidak akan pecah dan akan mempertahankan integritasnya.²⁷ Hasil penelitian menunjukkan patch pecah pada 1 sampai 4 kali lipatan (tabel 2). Nilai ini jauh dari persyaratan yang telah ditentukan yaitu lebih dari 250 lipatan.²⁰ Hal ini mungkin dikarenakan kurangnya komposisi *plasticizer* yang berfungsi meningkatkan kelenturan (elastisitas) patch sehingga patch tidak rapuh dan mudah patah. Pada enam formula, hasil lipatan tertinggi ditunjukkan pada F1 dan F2 dengan perbandingan HPMC : PVP sama, yaitu 2:2 (tabel 3).

Dari hasil penelitian tersebut, dipilih F6 untuk dilakukan uji stabilitas fisik patch selama tujuh hari, karena F6 mempunyai karakteristik hampir sesuai dengan persyaratan patch yang telah ditentukan. F6

memiliki keseimbangan antara % *swelling*, *weight loss* dan waktu lekat. Syarat ini merupakan syarat penting yang harus dimiliki patch mukoadhesif. Persen *swelling* yang tidak terlalu tinggi menyebabkan patch lama bertahan melekat pada mukosa sehingga zat aktif dapat dilepaskan dengan perlahan dan didukung nilai *weight loss* yang seimbang mengakibatkan tidak terlalu cepat terdegradasi sampai obat dilepaskan sempurna dari sediaan.

Tabel 2. Hasil Uji Karakteristik Patch Mukoadhesif

No	Karakteristik	Formula (rata-rata ± SD)					
		F1	F2	F3	F4	F5	F6
1	Keseragaman Bobot (mg) ^a	17 ± 1,06	21 ± 0,83	10 ± 0,47	16 ± 0,79	17 ± 0,67	21 ± 0,94
2	Keseragaman Dimensi (mm) ^b	0,347 ± 0,024	0,335 ± 0,008	0,169 ± 0,007	0,284 ± 0,007	0,239 ± 0,019	0,44 ± 0,03
3	% <i>swelling</i> (%) ^c	56,41 ± 36,72	115,08 ± 43,27	81,41 ± 5,55	59,43 ± 30,10	77,72 ± 4,03	97,91 ± 23,80
4	Rasio Weight Loss 30' ^c	0,70 ± 0,05	0,50 ± 0,12	0,52 ± 0,09	0,24 ± 0,03	0,33 ± 0,03	0,05 ± 0,09
5	Rasio Weight Loss 60' ^c	0,63 ± 0,03	0,78 ± 0,14	0,28 ± 0,02	0,33 ± 0,12	0,40 ± 0,04	0,32 ± 0,09
6	pH Permukaan ^c	3,23 ± 0,12	2,93 ± 0,56	3,18 ± 0,12	3,24 ± 0,09	3,14 ± 0,01	3,25 ± 0,09
7	Waktu lekat (menit) ^c	19,58 ± 7,78	68,20 ± 21,65	25,22 ± 14,43	68,28 ± 28,52	96,50 ± 51,67	59,57 ± 54,45
8	Folding Endurance (kali) ^c	4 lipatan	4 lipatan	2 lipatan	1 lipatan	1 lipatan	2 lipatan

Keterangan : ^an=20, ^bn=10 dan ^cn=3

Uji Stabilitas Fisik Patch dan Analisis Data

Hasil uji keseragaman bobot patch selama satu minggu menunjukkan bobot patch masih memenuhi acuan persyaratan keseragaman bobot tablet berdasarkan Farmakope Indonesia. Hasil pengamatan patch pada hari 1, 3, 5 dan 7 terlihat bobot patch relatif stabil walaupun terjadi perubahan bobot (tabel 3). Untuk mengetahui stabilitas bobot patch yang terjadi pada hari pertama sampai ketujuh, dilakukan analisis data statistik menggunakan analisis SPSS non parametrik

dengan uji *Friedman* karena data tidak terdistribusi normal ($P < 0,05$). Hasil analisis uji *Friedman* menunjukkan bahwa nilai hitung chi kuadrat sebesar 17,212 dengan probabilitas 0,001 ($P < 0,05$), maka ada perubahan bobot pada hari 1, 3, 5 dan 7. Untuk mengetahui kapan bobot patch mulai berubah, dilanjutkan dengan menggunakan uji *Wilcoxon*. Hasilnya menunjukkan pada hari 1, 5 dan 7 probabilitasnya lebih dari 0,05 sedangkan pada hari ketiga nilai probabilitasnya 0,001 ($P < 0,05$). Hal ini berarti bobot berubah pada hari 3 dan kembali stabil pada hari 5 dan 7. Hasil analisis ini dapat disimpulkan bahwa patch masih stabil pada hari 1-7. Perubahan bobot pada hari 3 kemungkinan dikarenakan pengaruh sensitivitas penimbangan.

Hasil uji keseragaman dimensi patch menunjukkan bahwa ketebalan patch berkurang dan berubah selama 7 hari (tabel 3). Untuk melihat perubahan tersebut, dilakukan uji analisis menggunakan uji *Paired Sample T-Test* dengan membandingkan 2 data. Hasilnya menunjukkan nilai probabilitas dari hari 1-7 adalah 0,00 ($P < 0,05$). Hal ini berarti terjadi perubahan ketebalan patch selama 7 hari, dan dapat disimpulkan keseragaman dimensi patch tidak stabil dalam penyimpanan selama 7 hari. Hal ini kemungkinan terjadi karena adanya peningkatan intensitas ikatan hidrogen selama penyimpanan sehingga terjadi pemampatan *density*, yang mengakibatkan tebal patch berkurang.

Hasil uji % *swelling* menunjukkan semakin hari, semakin berkurang nilainya (tabel 3). Hal ini kemungkinan dikarenakan oleh adanya interaksi antar polimer selama penyimpanan yaitu peningkatan *cross linking* melalui ikatan hidrogen sehingga menghalangi air masuk dalam patch akibat ikatan hidrogen yang sangat kuat dan intensif. Hasil penelitian ini selanjutnya

dianalisis dengan menggunakan analisis data *One Way Anova* karena data terdistribusi normal. Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan nilai F hitung adalah 4,424 dengan probabilitas 0,041 ($<0,05$), yang berarti nilai % *swelling* pada hari 1-7 ada perbedaan. Untuk mengetahui diantara keempat kelompok, mana saja kelompok yang berbeda, dan mana saja kelompok yang tidak berbeda, dilakukan analisis LSD dalam *Post Hoc Test*. Hasilnya menunjukkan nilai probabilitas pada hari 1 dan 3 adalah lebih dari 0,05 yang berarti perbedaan *mean* diantara keempat kelompok tersebut tidak benar-benar nyata. Sedangkan nilai probabilitas pada hari 5 dan 7 kurang dari 0,05 yang berarti perbedaan *mean* diantara keempat kelompok tersebut benar-benar nyata. Hal ini dapat disimpulkan bahwa jika dilihat dari nilai % *swelling*, patch masih stabil pada penyimpanan hari 1 dan 3, tetapi patch mulai tidak stabil pada penyimpanan hari 5 dan 7.

Hasil uji nilai *weight loss* dalam waktu 30 menit menunjukkan bahwa patch mengalami perubahan selama 7 hari. Untuk mengetahui perubahan tersebut, dilakukan uji analisis menggunakan analisis *Kruskal Wallis Test*, karena data tidak terdistribusi normal. Hasilnya menunjukkan nilai $P < 0,05$ (0,048) dan nilai chi kuadrat hitung lebih besar dari nilai chi kuadrat tabel ($7,916 > 5,991$). Hal ini berarti ada perbedaan atau perubahan nilai *weight loss* 30 menit pada hari 1-7. Untuk melihat perbedaan atau perubahan tersebut, dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*. Uji *Mann-Whitney* pada hari 1-3, nilai probabilitasnya 0,046 ($P < 0,05$), pada hari 1-5 nilai probabilitasnya 0,814 ($P > 0,05$), dan pada hari 1-7 nilai probabilitasnya 0,480 ($P > 0,05$). Hal ini dapat disimpulkan bahwa perubahan patch terjadi pada 1-3, selanjutnya patch kembali stabil pada hari 5 dan 7. Pada hari 3 patch mengalami

peningkatan kehilangan bobot yang tinggi (*burst erosion*). Hal ini perlu dipelajari melalui penelitian lebih lanjut.

Hasil uji *weight loss* pada waktu 60 menit menunjukkan semakin hari nilai *weight loss* semakin berkurang (berubah) (tabel 4). Untuk mengetahui perubahan tersebut, dilakukan uji analisis *Kruskal Wallis* karena data tidak terdistribusi normal. Hasil analisis menunjukkan bahwa nilai probabilitasnya adalah 0,077 ($P > 0,05$), yang berarti tidak ada perbedaan yang signifikan nilai *weight loss* pada waktu 60 menit selama 7 hari walaupun nilainya cenderung turun. Penurunan nilai *weight loss* ini mungkin disebabkan karena adanya peningkatan intensitas ikatan hidrogen pada saat penyimpanan sehingga patch sulit terdegradasi akibat ikatan hidrogen yang sangat kuat dan intensif.

Hasil uji pH permukaan patch menunjukkan dari hari 1-7 pH patch stabil, yaitu 3,14-3,25 (tabel 3). Hal ini kemungkinan disebabkan oleh tingkat keasaman masing-masing polimer dan eksipien serta suhu ruangan yang tidak dikendalikan ketika melakukan uji dan tempat penyimpanan patch.

Hasil uji waktu lekat patch ekstrak kulit buah delima menunjukkan bahwa semakin hari semakin meningkat yaitu mulai dari 59,57 - 193,36 menit (tabel 3). Nilai ini memenuhi persyaratan ideal patch mukoadhesif, yaitu waktu lekat patch yang ideal adalah diatas 180 menit.²⁰ Hal ini kemungkinan dipengaruhi oleh sifat-sifat polimer yang digunakan. PVP dan chitosan adalah suatu polimer yang memiliki daya lekat yang baik dengan cara membentuk ikatan hidrogen. HPMC memiliki kecepatan hidrasi yang lebih terkontrol, sehingga hidrasi yang berlebihan (*over hydration*) dan pembentukan mucilago licin yang dapat membuat patch mudah lepas dari mukosa

dapat dicegah.²⁸ Selain itu, hasil uji ini relevan dengan hasil uji stabilitas *swelling*. Adanya peningkatan intensitas ikatan hidrogen selama penyimpanan menyebabkan kompetisi formasi ikatan hidrogen antara polimer-polimer dan polimer-mukus. Kompetisi formasi ini menyebabkan ikatan hidrogen semakin kuat sehingga mampu menurunkan tegangan permukaan dan mengakibatkan waktu lekat patch pada mukosa bertahan lama. Hasil uji waktu lekat dianalisis menggunakan *One Way Anova* dengan *Post Hoc Test* yang menunjukkan nilai probabilitas patch pada hari 1-7 adalah kurang dari 0,05. Hal ini menunjukkan ada peningkatan waktu lekat patch, mulai hari ke 3 dan selanjutnya relatif stabil hingga hari ke 7.

Hasil uji *folding endurance* menunjukkan pada hari 1-7 tidak memenuhi persyaratan yang ideal, yaitu lebih dari 250 lipatan (tabel 3). Hal ini kemungkinan karena pada saat penyimpanan terjadi pemampatan konformasi polimer-polimer dalam patch sehingga membentuk konsistensi lebih padat dan keras yang mengakibatkan penurunan ketahanan terhadap gaya tekuk, dan patch menjadi rapuh serta mudah pecah.

Tabel 3. Hasil Uji Stabilitas Fisik Patch

No	Karakteristik	Hari (rata-rata ± SD)			
		1	3	5	7
1	Keseragaman Bobot (g) ^a	21 ± 0,94	22 ± 2,48	21 ± 2,01	21 ± 2,28
	Keseragaman Dimensi (mm) ^b	0,44 ± 0,03	0,38 ± 0,02	0,35 ± 0,03	0,32 ± 0,03
3	% swelling (%) ^c	97,91 ± 23,80	71,00 ± 31,84	45,53 ± 3,89	42,93 ± 14,08
	Rasio Weight Loss 30' ^c	0,05 ± 0,09	0,29 ± 0,04	0,02 ± 0,02	0,10 ± 0,00
5	Rasio Weight Loss 60' ^c	0,32 ± 0,09	0,22 ± 0,16	0,11 ± 0,02	0,17 ± 0,03
	pH Permukaan ^c	3,25 ± 0,09	3,24 ± 0,01	3,14 ± 0,06	3,22 ± 0,05
7	Waktu lekat (menit) ^c	59,57 ± 54,45	193,36 ± 32,74	180,23 ± 0,13	180,67 ± 92,95
	Folding Endurance (kali) ^c	4 lipatan	4 lipatan	2 lipatan	1 lipatan

Keterangan : ^an=20, ^bn=10 dan ^cn=3

KESIMPULAN

1. Ekstrak kulit buah delima dapat diformulasikan menjadi patch mukoadhesif dengan polimer *chitosan*, PVP dan HPMC dengan bahan tambahan tween yang berfungsi sebagai surfaktan, gliserin sebagai *plasticizer*, serta *peppermint oil* sebagai penambah rasa.
2. Karakteristik patch yang dihasilkan dari enam formula dalam penelitian ini, yang meliputi keseragaman bobot, keseragaman dimensi, % *swelling*, *weight loss* dalam rentang waktu 30 dan 60 menit, dan waktu lekat sudah memenuhi persyaratan patch yang ideal, sementara pH permukaan patch dan *folding endurance* masih perlu dikembangkan perbaikannya. Hasil uji karakteristik yang dianggap optimal yaitu formula 6 dengan perbandingan HPMC : PVP : *chitosan* (6:3:2) dan ekstrak 10%. Berdasarkan hasil analisis SPSS, stabilitas fisik patch yang dihasilkan dari F6 selama penyimpanan tujuh hari menunjukkan bahwa keseragaman bobot, pH permukaan patch dan nilai *weight loss* 30' masih relatif stabil, sementara dimensi patch, nilai % *swelling*, *weight loss* 60', waktu lekat patch dan *folding endurance* mengalami perubahan. Hal ini diduga karena adanya peningkatan intensitas interaksi antar polimer.

SARAN

1. Perlu dilakukan modifikasi formula untuk mendapatkan pH permukaan patch dan *folding endurance* dan performa stabilitas yang memenuhi persyaratan patch mukoadhesif.

2. Perlu dilakukan uji stabilitas dipercepat sesuai panduan baku (Farmakope, ICH, cGMP, WHO).
3. Diharapkan nantinya dapat bekerjasama dengan perusahaan tertentu sehingga patch ini dapat diproduksi dengan instrumen yang memiliki ketelitian dan akurasi memadai untuk menghasilkan patch dengan keseragaman yang reproduksibel.
8. Noda, Y., Kaneyuki, T., Mori, A., dan Packer, L., 2002, Antioxidant Activities Of Pomegranate Fruit Extract And Its Anthocyanidins: Delphinidin, Cyanidin, And Pelargonidin, *J. Agric. Food. Chem.*, Jan 2; 50(1):166-71.
9. Chidambara Murthy, K.N., Jayaprakasha, G.K., dan Singh, R.P., 2002, Studies On Antioxidant Activity Of Pomegranate (Punica Granatum) Peel Extract Using In Vivo Model, *J. Agric. Food Chem.* Aug 14;50(17):4791-5.
10. Shiban, S.M., Al-Otaibi, M.M., dan Al-Zoreky, S.N., 2012, *Antioxidant Activity of Pomegranate (Punica granatumL.) Fruit Peels*, Food and Nutrition Sciences, 3, 991-996, doi:10.4236/fns.2012.37131 Published Online July (<http://www.SciRP.org/journal/fns>).
11. Mali A.B., Khedkar K., dan Lele S.S., 2011, Effect of Gamma Irradiation on Total Phenolic Content and in Vitro Antioxidant Activity of Pomegranate (Punica Granatum L.) Peels, *Food and Nutrition Sciences*, 2:428-433.
12. Nauli R.R., 2010, Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Buah Delima Putih (Punicagranatum Linn) Dan Ketokonazol 2% Terhadap Pertumbuhan Candida Albicans Secara In Vitro Pada Kandidiasis Vulvovaginalis, *KTI*, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro.
13. Braga L.C., Leite A.A., Xavier K.G., Takahashi J.A., Bemquerer M.P., Chartone-Souza E., dan Nascimento A.M., 2005, Synergic Interaction Between Pomegranate Extract And Antibiotics Against Staphylococcus aureus, *Can. J. Microbiol.*, 51, 541D547.
14. Dahham, S.S., Ali, M.N., dan Mazharuddin Khan, H.J., 2010, Studies on Antibacterial and Antifungal Activity of Pomegranate (Punica granatum L.). *American-Eurasian J. Agric. & Environ. Sci.*, 9(3): 273-281.
15. Perdana, P.M., 2011, Daya Antibakteri Infusa Kulit Buah Delima Putih (Punica Granatum L.) Terhadap Pertumbuhan

DAFTAR PUSTAKA

1. Sonis, Stephen T., Fazio., Robert, C., Fang, dan Shu-Tung., L., 2002, *Oral Medicine Secrets*, Publisher: Elsevier Health Sciences, Edition Number : 1.
2. Chowdary K.P.R., dan Rao Y.S., 2004, Mucoadhesive Microspheres For Controlled Drug Delivery. *Biol Pharm Bull.*, 27(11):1717-1724.
3. Patel, V.M., Prajapati B.G., dan Patel M.M., 2007, Design and characterization of chitosan-containing mucoadhesive buccal patches of propranolol hydrochloride, *Acta Pharm.*, 57:61-72.
4. Panigrahi, L., Pattnaik, S., dan Ghosal, K.S., 2004, *Design And Characterizaion Of Mucoadhesive Buccal Patches Of Salbutamol Sulphate*, Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research, 61(5):351-360.
5. Verma, N., dan Chattopadhyay, P., 2011, Polymeric Platform for Mucoadhesive Buccal Drug Delivery System: a review. *International Journal of Current Pharmaceutical Research.*, 3(3), 3-8.
6. Bernkop-Schnürch, A., 2000, Chitosan And Its Derivates Potential Excipient For Peroral Peptide Delivery System. *International Journal Pharmacy.*, 194:1-13.
7. Singh, R.P., Chidambara Murthy, K.N., dan Jayaprakasha, G.K., 2002, Studies On The Antioxidant Activity Of Pomegranate (Punica Granatum) Peel And Seed Extracts Using In Vitro Models, *J. Agric. Food. Chem.*, Jan.2; 50(1):81-6.

- Escherichia Coli Atcc 11229 Dan Staphylococcus Aureus Atcc 6538 Secara In Vitro, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta.
16. Jurenka J., 2008, *Therapeutic applications of pomegranate (Punica granatum L.): A review. Altern Med Rev.*, 13:128-144.
 17. Naz S., Siddiqi R., Ahmad S., Rasool S.A., dan Sayeed S.A., 2007, Antibacterial activity directed isolation of compounds from Punica granatum, *J Food Sci Nov*;72(9):M341-5.
 18. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979, Farmakope Indonesia Edisi Ketiga, Jakarta. 6,7,510.
 19. Hadi, S., 2010, Metodologi Research 1, Jakarta : Andi Publisher.
 20. Baviskar, D., dan Jain, D., 2009, Development Of Mucoadhesive Buccal Patch Containing Aceclofenac : dalam Vitro Evaluations., *International Journal of Pharm Tech Research.*, 1 (4): 978-981.
 21. Khopkar, SM., *Konsep Dasar Kimia Analitik*, Jakarta, UI-Press, 2008.
 22. Noudeh, G.D., Khazaeli, P., dan Rahmani, P., 2008, Study of Effects of Polyethylene Glycol Sorbitans Esters Surfactans Group on Biological Membranes, *Int. J. Pharm.*, 4 (1), 27-33.
 23. Mathiowitz, E., dan Chickering, D.E., 1999, *Definitions, mechanisms and theories of Bioadhesion*, dalam Mathiowitz, E., Chickering, D.E., Lehr, C.M. (Eds.), *Bioadhesive Drug Delivery Systems: Fundamentals, Novel Approaches and Development*, Marcel Decker, New York, 1-10.
 24. Rowe, R.C., Sheskey P.J., dan Quinn M.E., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed., 61-63, Pharmaceutical Press, London.
 25. Yanuarta, S.G., dan Febri, E.F., 2011, Pabrik Gliserol dari Minyak Kelapa Sawit (CPO) dengan Proses Continuos Fat Splitting, *Skripsi*, Fakultas Teknologi Industri, Institut Teknologi Sepuluh November, Surabaya.
 26. Martin, A., Swarbick, J., dan Cammarata, A., 1990, *Farmasi Fisik*, Jakarta: UI Press.
 27. Priya, S., Rathnanand, M., Nayanabhirama, U., Ongole, R., Sumanth, K.N., dan Joshi, U., 2011, Preparation and Evaluation of Buccal Mucoadhesive Patch of Betamethasone Sodium Phosphate for the Treatment of Oral Submucous Fibrosis, *J. Chem. Pharm. Res.*, 3(6):56-65.
 28. Majithiya., R.J., 2008, Enhancement of mucoadhesion by blending anionic, caionic, and nonionic polymers.

