

**FORMULASI PATCH MUKOADHESIF PROPRANOLOLHIDROKLORIDA:
PENGARUH PERBANDINGAN KONSENTRASI NATRIUM
KARBOKSIMETILSELULOSA DAN POLIVINIL PIROLIDON TERHADAP
SIFAT FISIK PATCH DAN PELEPASAN OBAT**

SKRIPSI



Oleh :

**FEBRIND CHANDIKYA NURIA MAJID
K 100 050 102**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA**

2009

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Seiring dengan berkembangnya teknologi farmasi, penggunaan obat secara per oral dapat dikembangkan menjadi penggunaan obat secara bukal. Penggunaan obat pada bukal, merupakan rute penggunaan obat yang menarik dalam sistem penghantaran obat. Sistem ini relatif permeabel dengan saluran sistemik, sehingga penyampaian obat ke reseptor dapat berlangsung lebih cepat (Jasti *et al.*, 2003).

Propranolol hidroklorida merupakan penghambat adrenoreseptor- β -non selektif. Dalam penatalaksanaan terapi, sering digunakan untuk anti-hipertensi, angina pectoris dan berbagai terapi kelainan jantung (Purwanto, 2002). Propranolol hidroklorida mempunyai resorpsi di usus baik, akan tetapi mengalami *first pass effect* di hati mencapai 30%. Sebagian propranolol hidroklorida diubah dalam hati menjadi metabolit aktif hidroksi propranolol (Tan dan Kirana, 1986). Maka dari itu, penggunaan propranolol hidroklorida secara bukal memungkinkan obat lebih efektif dalam penyampaian obat ke reseptor. Hal ini, memungkinkan ketersediaan hayati obat yang mencapai reseptor lebih banyak dibandingkan dengan obat yang melalui proses metabolisme di hati.

Dari percobaan yang pernah dilakukan sebelumnya, telah dilakukan penelitian tentang bukal mukoadhesif dalam berbagai bentuk sediaan. Hasil penelitian tersebut antara lain tablet, film, patch, disk dan gel. Dari berbagai bentuk sediaan obat

tersebut, sediaan obat bentuk patch memiliki fleksibilitas yang tinggi dan lebih mudah digunakan oleh pasien. Selain hal tersebut, sediaan bentuk patch juga lebih akurat dalam pemberian dosis dibandingkan dengan sediaan gel ataupun salep (Patel *et al.*, 2007).

Dari beberapa penelitian terdahulu, sediaan bentuk patch dapat tersusun dari beberapa polimer mukoadhesif. Polimer tersebut antara lain chitosan, Na-alginat, hidroksipropilmetilselulosa (HP-55) dan Eudragit. Polimer-polimer tersebut adalah jenis polimer mukoadhesif yang telah digunakan dan mampu menunjukkan hasil yang cukup memuaskan. Selain polimer tersebut di atas, masih ada beberapa polimer yang dimungkinkan dapat digunakan sebagai polimer mukoadhesif, antara lain polisakarida, guar, karboksimetilselulosa dan DEAE-dextran (Harding, 2003). Pada kesempatan ini, penelitian difokuskan kepada pengembangan penggunaan natrium karboksimetilselulosa sebagai polimer mukoadhesif.

Dalam sediaan bukal mukoadhesif, Na-CMC juga berperan sebagai bahan tambahan yang berfungsi untuk melindungi perlekatan produk dengan jaringan tubuh dari kerusakan (Rowe *et al.*, 2006), sedangkan polivinilpirolidon (PVP) digunakan sebagai zat pengembang sehingga bermanfaat untuk meningkatkan pelepasan obat, meningkatkan elastisitas dan pembentuk lapisan film pada patch. (Patel *et al.*, 2007). Pada penelitian tersebut, penambahan PVP sebesar 100 mg mampu membantu pengembangan patch.

Saat ini, penelitian mengenai penggunaan Na-CMC dalam sediaan patch mukoadhesif masih terbatas. Apabila ditinjau dari fungsinya Na-CMC berpotensi

untuk dikembangkan sebagai bahan tambahan (eksipien) dalam pembuatan patch mukoadhesif. Menurut Bernkop-Schnürch dan Greimel (2005), dari beberapa penggolongan polimer mukoadhesif, golongan *polyacrylates* (karbopol dan karbomer) dan turunan dari karbohidrat seperti karboksimetilselulosa serta chitosan mempunyai daya lekat yang tinggi sebagai polimer mukoadhesif. Pada penelitian-penelitian terdahulu, Patel *et al.* (2007) telah dilaksanakan pengamatan pada chitosan sebagai polimer mukoadhesif dengan penambahan PVP.

Berkaitan dengan hal tersebut, penelitian tentang pengaruh penggunaan Na-CMC dan PVP dalam sediaan patch mukoadhesif terhadap sifat fisik dan profil pelepasan obatnya, masih perlu untuk dikaji secara mendalam. Sehingga, ke depan nanti dapat diketemukan formulasi baru patch mukoadhesif dengan menggunakan Na-CMC sebagai polimer mukoadhesif.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan di atas, dapat dirumuskan suatu permasalahan yaitu : bagaimanakah pengaruh perbandingan kadar Na-CMC dan PVP terhadap sifat fisik dan pelepasan propranolol hidroklorida dari sediaan patch

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh perbandingan kadar Na-CMC dan PVP terhadap sifat fisik dan pelepasan propranolol hidroklorida dari sediaan patch.

D. Tinjauan Pustaka

1. Penggunaan Obat Mukosa Bukal

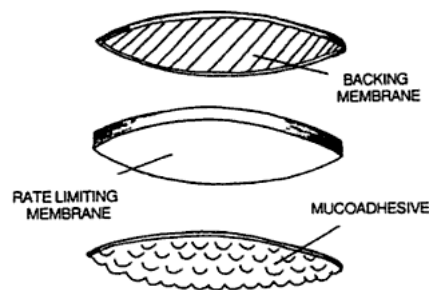
Penggunaan obat melalui membran mukosa di dalam mulut, dapat dibagi menjadi area non keratin, meliputi di bawah lidah (sublingual) dan antara pipi dan gusi (mukosa bukal). Sedangkan area keratin meliputi di sekitar gusi (*gingiva*), di sekitar langit-langit mulut bagian atas (palatal mukosa) dan di dekat bibir. Membran mukosa mempunyai luas area 100 cm² dan mempunyai karakteristik yang berbeda-beda, meliputi ketebalan dan aliran darah tergantung dari lokasi serta aktivitas yang dilakukan (Crick, 2005).

Penghantaran peptida melalui rute membran mukosa, ternyata dapat mengurangi terdegradasinya enzim jika dibandingkan dengan penggunaan obat secara nasal, vaginal dan rektal. Rute membran mukosa menjadi kurang baik jika berinteraksi dengan protease, seperti pepsin, tripsin dan *chymotripsin*. Hal ini disebabkan ketiga senyawa tersebut merupakan produk yang dihasilkan oleh lambung dan usus halus, selain itu keberadaan ketiga senyawa tersebut memang dimaksudkan untuk menghidrolisis peptida (Crick, 2005).

2. Patch bukal

Patch bukal adalah bentuk sediaan obat yang berdasar pada mukoadhesif sistem. Menurut Mathiowitz *et al.* (1999) ukuran ketipisan patch bukal antara 0,5-1,0 mm, apabila lebih kecil akan menyulitkan dalam pemakaiannya. Pelepasan zat aktif

pada suatu patch dikenal dengan metode tidak langsung. Menurut Lenaerts *et al.* (1990), patch terdiri dari 3 lapisan yaitu (1) Permukaan dasar mukoadhesif terdiri dari polimer biodhesif polikarbopil, (2) permukaan membran yang merupakan tempat terlepasnya obat, (3) permukaan *impermeable*, yang langsung bersentuhan dengan mukosa. Desain bentuk patch dengan metode tersebut dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Desain Patch Bukal *unidirectional* (Lenaerts *et al.*,1990)

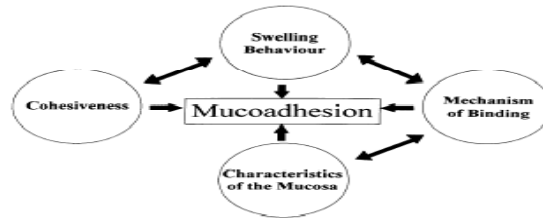
Guna mendukung sistem tersebut, dibutuhkan excipien yang berfungsi sebagai polimer mukoadhesif. Menurut Grabovac *et al.* (2005) polimer mukoadhesif adalah makromolekul natural atau sintetis yang mampu bekerja pada permukaan mukosa. Polimer mukoadhesif sudah dikenalkan pada teknologi farmasi sejak 40 tahun yang lalu, namun baru beberapa tahun terakhir metode ini dapat diterima. Polimer mukoadhesif dianggap dapat sebagai terobosan baru sebagai sediaan lepas lambat dan meningkatkan sistem penghantaran obat secara lokal.

Beberapa jenis polimer dapat digunakan untuk pembuatan patch bukal dan basis hydrogel. Beberapa turunan polimer alam yang dapat digunakan meliputi *agarose*, gelatin dan turunan selulosa dari asam hialuronik serta chitosan. Sedangkan polimer sintetis mukoadhesif yang dapat digunakan seperti poliakrilat dan co-polimer

dari asam poliakrilik (Crick, 2005). Selain polimer tersebut di atas, masih ada beberapa polimer yang dimungkinkan dapat digunakan sebagai polimer mukoadhesif, antara lain polisakarida, guar, karboksimetilselulosa dan DEAE-dextran (Harding, 2003). Polimer mukoadhesif terdiri dari polimer anionik (PAA, Karbopol, PCP, Na-CMC, Na-Hialuronik, Na-Alginat), polimer kationik (Chitosan), polimer non-ionik (hidroksietilcellulosa, hidroksipropilcellulosa, PVP₄₄₀₀, PEG₆₀₀₀) dan polimer thiomere (konjugat *cysteine* dan PAA, polikarbopil dan Na-CMC)(Grabovac *et al.*, 2005)

Salah satu penelitian terdahulu, adalah penggunaan polimer mukoadhesif chitosan pada sediaan patch bukal propranolol hidroklorida. Dari hasil penelitian menunjukkan hasil sebagai berikut, keseragaman ukuran dan keseragaman bobot didapatkan $0,43 \pm 0,01$ mm sampai dengan $0,58 \pm 0,01$ mm dan 68 ± 1 sampai dengan 84 ± 1 . Untuk uji permukaan pH didapatkan $5,82 \pm 0,13$ sampai dengan $6,11 \pm 0,12$. Sedangkan uji kemampuan melekat didapatkan $9,6 \pm 2,0$ g dan dari uji waktu mukoadhesi didapatkan 272 menit. Namun, masih ada catatan mengenai penggunaan chitosan sebagai matriks. Chitosan memiliki kelarutan yang rendah, sehingga akan menghalangi pengembangan sediaan patch. Hal ini berarti akan menghalangi pula pelepasan obat dari matriksnya. Untuk itu ditambahkan polivinil pirolidone pada percobaan tersebut, agar dapat membantu pelepasan obat dari matriksnya (Pathel *et al.*, 2007).

Uji waktu mukoadhesi pada sediaan mukoadhesif dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti yang diungkapkan oleh Bernkop-Scnürch *et al.* (2000) seperti pada gambar 2.



Gambar 2. Skema Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Mukoadhesi

Hal tersebut sejalan dengan yang diungkapkan oleh Patel *et al.* (2007) bahwa kelekatan waktu mukoadhesi dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain massa molekul dari polimer, waktu kontak antara polimer dan mukosa, rata-rata indeks pengembangan polimer dan membran biologi yang digunakan.

3. Tinjauan Bahan

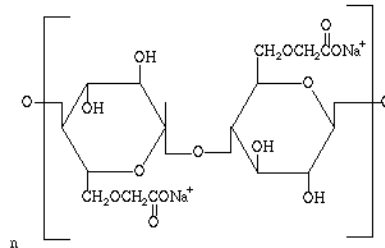
a. Karboksimetilselulosa Natrium (Na-CMC)

Karboksimetilselulosa Natrium adalah garam natrium dari polikarboksimetil eter selulosa, mengandung tidak kurang dari 6,5 % dan tidak lebih dari 9,5 % natrium (Na) dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan (Depkes, 1995). Menurut Depkes (1979), dijelaskan Na-CMC memiliki pemerian berupa serbuk atau granul berwarna putih sampai krem. Na-CMC merupakan senyawa higroskopis, sehingga mudah larut dan terdispersi dalam air membentuk larutan koloidal. Akan tetapi, Na-CMC tidak larut dalam etanol, eter maupun pelarut organik lain. Rumus struktur Na-CMC dapat dilihat pada gambar 3.

Dalam aplikasinya di dunia farmasi, sering digunakan untuk bahan penyalut, agen pensuspensi, stabilisator, bahan pengikat pada tablet, bahan penghancur pada tablet dan kapsul serta bahan yang mampu meningkatkan viskositas. Dalam sediaan

bukal mukoadhesif, Na-CMC juga berperan sebagai bahan tambahan yang berfungsi untuk melindungi perlekatan produk dari kerusakan jaringan mukosa (Rowe *et al.*, 2006). Na-CMC sering dijadikan pilihan utama untuk formulasi sediaan oral dan sediaan topikal karena dapat meningkatkan viskositas.

Na-CMC adalah polimer mukoadhesif yang termasuk golongan anionik bioadhesif polimer bersama dengan PAA (*Poly Acrylic Acid*), polikarbophil, alginat dan asam hialuronik. Dari beberapa penggolongan polimer mukoadhesif, golongan *polyacrylates* (karbopol dan karbomer) dan turunan dari karbohidrat seperti karboksimetil selulosa dan chitosan mempunyai daya lekat yang tinggi sebagai polimer mukoadhesif (Bernkop-Schnürch *et al.*, 2005). Hal ini sejalan dengan yang diungkapkan oleh Grabovac (2005), golongan polisakarida seperti karragenan, Na-CMC, alginat dan asam hialuronik diketahui sebagai polimer mukoadhesif yang bagus.

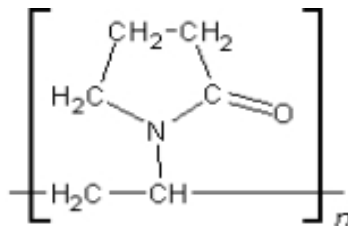


Gambar 3. Rumus Struktur Natrium Karboksimetil selulosa

b. PVP

Povidon menurut Rowe (2003) mempunyai nama kimia *1-ethenyl-2-pyrrolidone homopolymer*. Dijelaskan pula, PVP mempunyai beberapa sinonim antara lain sebagai berikut *kollidon*, *Plasdone*, *poly(1-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)ethylene)*, *polyvidone*, *polyvinilpyrrolidone*, *PVP*, *1-vynil-2-pyrrolidine polymer*. Menurut

Depkes(1979) Povidon adalah hasil polimerisasi 1-vinilpirolid-2-on dalam berbagai bentuk polimer dengan rumus molekul $(C_6H_9NO)_n$, rumus struktur povidon terlihat di gambar 4. Povidon memiliki pemerian berupa serbuk putih atau putih kekuningan, berbau lemah atau tidak berbau, dan bersifat higroskopik. Sedangkan untuk kelarutan, povidon mudah larut dalam air, etanol (95%)*P*, kloroform *P* dan praktis tidak larut dalam eter *P*. Povidon memiliki bobot molekul berkisar antara 10.000 hingga 700.000, kelarutan povidone tergantung dari bobot molekul rata-rata.



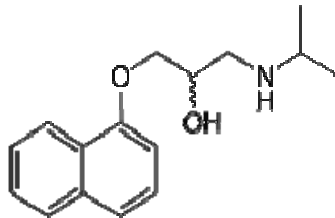
Gambar 4. Rumus Struktur Polivinil Pirolidon

Povidon sering digunakan dalam berbagai formulasi farmasetika, tetapi lebih sering digunakan dalam sediaan solid. Dalam pembuatan tablet, larutan povidon digunakan sebagai bahan pengikat dalam metode granulasi basah. Povidon biasanya ditambahkan sebagai agen pensuspensi, stabilisator dan bahan yang mampu meningkatkan viskositas untuk sediaan topikal, suspensi maupun larutan (Rowe *et al.*, 2003). Penelitian Patel *et al.* (2007) menunjukkan jika PVP membantu meningkatkan pelepasan obat pada setiap batchnya secara linear.

c. Propranolol Hidroklorida

Propranolol merupakan penghambat adreno reseptor-beta non selektif. Ia secara spesifik mengadakan kompetisi pada reseptor adrenergik, beta sehingga

menyebabkan penurunan efek kronotropik, inotropik dan respons vasodilator terhadap perangsangan adrenergik beta. Mekanisme efek antihipertensi propranolol tidak diketahui dengan pasti. Diantara faktor–faktor yang berpengaruh terhadap efek antihipertensi ini adalah (1) penurunan curah jantung, (2) penghambatan pelepasan renin dari ginjal dan (3) penurunan tonus simpatik dari pusat vasomotor di otak. Meskipun resistensi perifer total mula–mula dapat meningkat, ia akan menyesuaikan terhadap keadaan sebelum pengobatan (Purwanto *et al.*,2002).



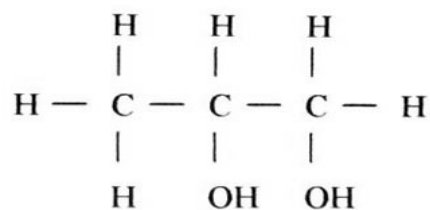
Gambar 5. Rumus Struktur Propranolol Hidroklorida

Propranolol terbukti sedikit meningkatkan kadar kalium serum, jika digunakan untuk mengobati pasien hipertensi. Pada angina pectoris, propranolol pada umumnya menurunkan kebutuhan oksigen jantung dengan menghambat peningkatan denyut jantung, tekanan darah sistolik dan kecepatan serta kekuatan kontraksi miokard yang diakibatkan oleh katekolamin. Hasil akhir penghambatan adrenergik beta umumnya bersifat menguntungkan dan timbulnya nyeri dan meningkatkan kapasitas kerja. Dalam dosis yang lebih besar dari yang diperlukan untuk menghambat reseptor beta, propranolol juga menunjukkan efek kinidin yang kuat dan anestesi, yang mempengaruhi potensial aksi jantung (Purwanto *et al.*,2002).

Menurut Depkes (1995), Propranolol hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$, yang dihitung dari zat yang telah dikeringkan. Propranolol hidroklorida mempunyai pemerian berupa serbuk hablur berwarna putih atau hampir putih, tidak berbau dan berasa pahit. Propranolol hidroklorida mempunyai kelarutan yang cukup baik di dalam air dan di dalam etanol. Tetapi, Propranolol hidroklorida sukar larut dalam kloroform bahkan Propranolol hidroklorida praktis tidak larut dalam eter. Rumus struktur propranolol hidroklorida terlihat di gambar 5.

5. Propilenglikol

Propilenglikol menurut Rowe *et al.* (2003), propilenglikol mempunyai nama kimia 1,2 propanediol. Beberapa sinonim dari propilenglikol dikenal dengan nama-nama *1,2 Dihidroxypropane, E1520, 2-hydroxypropanol, methyl ethylene glycol, propane1,2-diol*. Propilenglikol mempunyai rumus kimia $C_3H_8O_2$, rumus struktur propilenglikol terlihat pada gambar 6. Propilenglikol biasanya difungsikan sebagai preservatif antimikroba, humektan, plastisiser, pelarut, dan stabiliser untuk vitamin.



Gambar 6. Rumus Struktur Propilenglikol

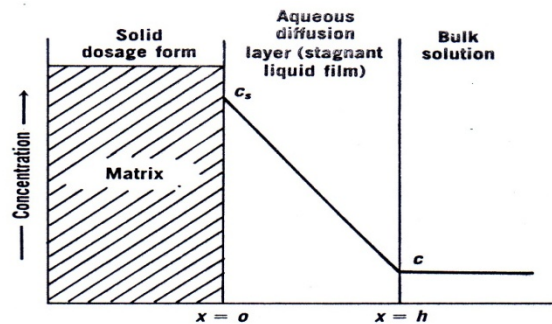
Propilenglikol dalam teknologi farmasi biasanya dikembangkan sebagai pelarut, ekstraktan dan preservatif untuk formulasi sediaan parentral maupun non-parentral. Propilenglikol juga digunakan sebagai plastisiser pada penyalutan. Menurut Depkes (1995), propilenglikol mempunyai pemerian berupa cairan kental, jernih, tidak berwarna, rasa khas, praktis tidak berbau dan menyerap air pada udara lembab. Kelarutan propilenglikol dapat bercampur dengan air, aseton, eter, dan beberapa minyak esensial namun tidak dapat bercampur dengan minyak. Propilenglikol pada temperatur dingin tetap stabil, tetapi pada temperatur tinggi akan teroksidasi menjadi propionaldehid, asam laktat, asam piruvat dan asam asetat. Propilenglikol termasuk zat kimia yang tetap stabil ketika tercampur dengan etanol (95%) gliserin, air, dan larutan yang telah disterilisasi dengan autoklav (Rowe *et al.*, 2003). Pada sediaan mukoadhesif, propilenglikol digunakan sebagai plastisiser (Semalty *et al.*, 2009).

6. Pelepasan Obat

Proses pelarutan merupakan proses perpindahan molekul zat padat pada permukaan ke dalam medium pelarutnya. Secara teoritis kecepatan pelarutan dengan persamaan Noyes-Whitney (Churniawati, 2004). Disolusi atau pelarutan didefinisikan sebagai proses melarutnya suatu obat dari sediaan padat dalam medium tertentu (Wagner, 1971). Disolusi diartikan sebagai hilangnya kohesi suatu padatan karena aksi dari cairan yang menghasilkan suatu dispersi homogen bentuk ion (dispersi molekuler) sedangkan kecepatan pelarutan atau laju pelarutan adalah kecepatan melarutnya zat kimia atau senyawa obat ke dalam medium tertentu dari suatu padatan

(Wagner, 1971; Martin *et al*, 1993). Gambar 7 dibawah ini akan menunjukkan proses disolusi suatu obat dari matriks.

Secara teoritis kecepatan pelarutan atau disolusi digambarkan oleh persamaan Noyes-Whitney yang mirip dengan hukum difusi Fick (Shargel, *et al*, 1985).



Gambar 7. Disolusi obat dari suatu padatan matriks (Martin *et al.*, 1993).

Kecepatan difusi obat dalam melewati matriks ditentukan oleh koefisien difusi (D) dan harga D ditentukan oleh beberapa faktor menurut persamaan Stokes-Einstein sebagai berikut:

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta rN} \dots\dots\dots (5)$$

D adalah koefisien difusi, R adalah konstanta gas molar, T adalah temperatur, r adalah radius molekul difusan, N adalah bilangan avogadro, η adalah viskositas. Dari persamaan diatas tampak bahwa hubungan antara viskositas dan koefisien difusi berbanding terbalik. Semakin banyak matriks yang ditambahkan viskositas semakin besar, akibatnya harga koefisien difusi semakin kecil. Hal ini berarti menurunnya koefisien difusi diikuti dengan penurunan kecepatan pelepasan obat (Higuchi, 1963).

Secara *in vitro* kecepatan pelarutan obat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain :

1. Sifat kimia fisika obat yang berhubungan dengan kelarutan, misalnya polimorfi, bentuk hidrat, asam, basa atau garam ukuran partikel juga berpengaruh.
2. Faktor kondisi lingkungan
3. Macam dan tipe alat yang digunakan
 - a. Kecepatan pengadukan
 - b. Komposisi medium
 - c. Komposisi medium yang berbeda akan menyebabkan perbedaan pH, tegangan muka dan viskositas
 - d. Suhu medium
4. Faktor lain, misalnya bentuk sediaan dan cara penyimpanan

Dari data uji pelarutan dapat diungkapkan antara lain dengan cara :

- a. Metode klasik , dalam metode ini kecepatan pelarutan sediaan dinyatakan dengan jumlah zat aktif terlarut dalam waktu tertentu. Misalnya dengan C 60 artinya jumlah zat aktif telah larut dalam waktu 60 menit.
- b. waktu yang diperlukan mencapai prosentase tertentu dalam kelarutan obat. Misalnya, T 20%, T 50% adalah untuk melarutkan 20% atau 50 % obat dalam cairan terlarut.
- c. Metode *Dissolution Efficiency* (DE), adalah perbandingan luas daerah di bawah kurva disolusi pada saat t dengan luas persegi panjang yang menunjukkan 100 % obat telah larut pada saat t (Churniawati, 2004).

Dissolution Efficiency pada waktu tertentu (t) dapat dihitung dengan persamaan :

$$DE_t = \frac{\int_0^t Y \cdot dt}{Y \cdot 100 \cdot t} \times 100\%$$

dimana :

$$\int_0^t Y \cdot dt = \text{luas daerah dibawah kurva disolusi pada waktu } t$$

$Y \cdot 100 \cdot t$ = luas persegi panjang yang menunjukkan obat terlarut pada waktu t
(Khan, 1973).

Keuntungan metode DE adalah

- a. Metode *Dissolution Efficiency* dapat menggambarkan semua titik pada kurva disolusi atau dengan kata lain tidak hanya satu titik seperti pada metode lain.
- b. Metode *Dissolution Efficiency* identik dengan pengungkap data secara *in vivo*
- c. Menggambarkan semua titik pada kurva kecepatan disolusi identik dengan pengungkapan data percobaan secara *in vivo*. Nilai yang diperoleh tergantung pada bentuk kurva yang merupakan pengutaraan dari kinetika pelarutan suatu zat yang tepat (Khan, 1973).

E. Landasan Teori

Penelitian terkait yang pernah dilakukan oleh Patel *et al.*(2007) yaitu formulasi patch mukoadhesif propranolol hidroklorida dengan basis chitosan.. Penelitian tersebut menunjukkan jika chitosan memiliki kelarutan yang rendah, sehingga justru membatasi pengembangan dari sediaan patch. Penggunaan PVP dalam formulasi ini membantu pelepasan obat dari matriksnya yaitu chitosan. Hal ini telah diamati, ketika dibandingkan dengan sediaan patch yang hanya mengandung plasebo.

Dari beberapa penggolongan polimer mukoadhesif, golongan *polyacrylates* (karbopol dan karbomer) dan turunan dari karbohidrat seperti karboksimetilselulosa dan chitosan mempunyai daya lekat yang tinggi sebagai polimer mukoadhesif (Bernkop-Schnürch *et al.*, 2005). Hal ini sejalan dengan yang diungkapkan oleh Grabovac *et al.*(2005) golongan polisakarida seperti karragenan, Na-CMC, alginat dan asam hilonik diketahui sebagai polimer mukoadhesif yang bagus.

Menurut Rowe *et al.*(2003) dalam sediaan bukal mukoadhesif, Na-CMC juga berperan sebagai bahan tambahan yang berfungsi untuk melindungi perlekatan produk pada jaringan mukosa dari kerusakan (Rowe *et al.*, 2006), sedangkan polivinilpirolidon (PVP) digunakan sebagai zat pengembang sehingga bermanfaat untuk meningkatkan pelepasan obat, meningkatkan elastisitas dan pembentuk lapisan film pada patch (Patel *et al.*, 2007).

Berdasarkan penelitian terdahulu, Patel *et al.* (2007) dijelaskan jika indeks pengembangan obat berbanding lurus dengan pelepasan obatnya. Semakin bagus

indeks pengembangan suatu patch, maka akan semakin bagus pula profil pelepasan obatnya.

F. Hipotesis

Diduga terdapat perbedaan sifat fisik akibat penambahan PVP berupa meningkatnya kemampuan mengembang patch dan meningkatnya waktu lekat mukadhesi. Selain hal tersebut, diduga pelepasan obat semakin baik akibat penambahan PVP.