

FORMULASI DAN EVALUASI SEDIAAN PATCH BUKAL MUKOADHESIF CELECOXIB

Siti Inayah*, Lizma Febrina, Novita Eka Kartab Putri Tobing, Jaka Fadraersada

Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Kefarmasian “Farmaka Tropis”,
Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

*Email: nayahsnh@gmail.com

ABSTRACT

Celecoxib is a NSAID drug that has been widely used to treat arthritis. Its bioavailability is only 40% with an oral administration because experienced first-pass metabolism and has side effects in gastrointestinal tract. The aim of this study was to modify delivery route of celecoxib by formulation in dosage form mucoadhesive buccal patch. Patch were prepared by solvent casting method using variety concentration of HPMC as an adhesive polymer, which consisted of F1, F2, F3 which each contained HPMC as much as 2%, 3%, and 4%. Respectively patch were evaluated involve weight and thickness uniformity test, surface pH test, swelling index test and dissolution test of active substances. From three formulas, the best results are shown by F1 with evaluation result: weight uniformity of 29.5 ± 0.010 mg; thickness uniformity 0.25 ± 0.012 mm; surface pH 6.4 ± 0.1 ; swelling index 15.99%; and the dissolved percentage was 66.7%. Patch F1 shows good patch characteristics and has a high drug release profile.

Key word: HPMC, NSAID, solvent casting

ABSTRAK

Celecoxib merupakan obat NSAID yang telah digunakan secara luas untuk mengobati penyakit arthritis. Bioavailabilitasnya hanya sekitar 40% dengan rute pemberian oral karena mengalami *first-pass metabolism* serta memiliki efek samping terhadap saluran cerna. Tujuan penelitian ini yaitu untuk memodifikasi rute penghantaran celecoxib dengan memformulasikan dalam bentuk sediaan patch bukal mukoadhesif. Patch dibuat menggunakan metode *solven casting* dengan memvariasikan konsentrasi HPMC sebagai polimer adhesif, yaitu terdiri dari F1, F2, F3 yang masing-masing mengandung HPMC sebanyak 2%, 3%, dan 4%. Sediaan patch dievaluasi meliputi uji keseragaman bobot dan ketebalan, uji pH permukaan, uji kemampuan mengembang dan uji disolusi zat aktif. Dari ketiga formula, hasil terbaik ditunjukkan oleh F1 dengan hasil pengujian: keseragaman bobot 29.5 ± 0.010 mg; keseragaman ketebalan 0.25 ± 0.012 mm; pH permukaan 6.4 ± 0.1 ; kemampuan mengembang 15.99%; dan persentase terdisolusi 66.7%. Patch F1 menunjukkan karakteristik patch yang baik dan memiliki profil pelepasan obat yang tinggi.

Kata Kunci: HPMC, NSAID, solvent casting

DOI: <https://doi.org/10.25026/mpc.v8i1.321>

PENDAHULUAN

Dewasa ini perkembangan sistem penghantaran obat pada bidang farmasi telah sangat berkembang, salah satunya adalah sediaan patch bukal mukoadhesif. Patch bukal mukoadhesif merupakan sistem penghantaran obat yang penggunaannya dengan cara diletakkan diantara gusi dan membran pipi bagian dalam. Patch mukoadhesif memiliki berbagai macam keunggulan dibandingkan dengan bentuk sediaan obat konvensional lainnya seperti tidak invasif, efek samping minimal, mampu menjaga bioavailabilitas obat, daya rekat pada saat pemakaian kuat, tidak perlu mengalami *first-pass metabolism*, mudah untuk menghentikan pemberian obat jika terjadi kesalahan dalam pemberian obat sehingga dapat mencegah terjadinya toksisitas, mencegah rusaknya obat-obat yang tidak tahan terhadap pH saluran pencernaan, dan juga mencegah terjadinya iritasi saluran cerna oleh obat yang bersifat iritatif [1].

Celecoxib merupakan obat NSAID yang telah digunakan secara luas untuk mengobati penyakit arthritis. Bentuk sediaan celecoxib yang tersedia yaitu sediaan berbentuk kapsul. Bioavailabilitasnya hanya sekitar 40% dengan rute pemberian oral karena mengalami *first-pass metabolism* serta memiliki efek samping terhadap saluran cerna [2]. Sehingga diperlukannya modifikasi rute penghantaran obat diantaranya dengan memformulasikan dalam bentuk sediaan patch bukal mukoadhesif.

Patch terdiri dari dua lapisan, dimana lapisan utama mengandung polimer yang mukoadhesif dilapisi dengan lapisan *backing* yang *impermeable* [3]. Kelompok polimer yang memiliki sifat mukoadhesif antara

lain adalah kelompok polimer hidrofilik. Beberapa kelompok polimer hidrofilik dari polisakarida dan turunannya seperti hidroksi propil metil selulosa (HPMC) telah digunakan dalam penghantaran mukoadhesif [4]. Formulasi patch dengan HPMC memiliki sifat bioadhesif yang maksimum dibandingkan dengan patch yang mengandung polimer polivinil alkohol (PVA) dan yang mengandung kombinasi PVA serta polivinil pirolidon (PVP) [5].

Lapisan *backing* dibentuk dari polimer yang bersifat impermeable dengan air sebab fungsi dari lapisan *backing* adalah untuk mencegah zat aktif terlarut dan tertelan bersama saliva serta untuk memberikan aliran zat aktif secara searah ke lapisan mukosa [6]. Salah satu polimer yang umum digunakan sebagai lapisan *backing* diantaranya yaitu etil selulosa. Etil selulosa memiliki karakter tidak larut dan tidak mengembang di air [7].

Berdasarkan uraian diatas maka dilakukan formulasi patch celecoxib yang dibuat dengan menggunakan HPMC sebagai polimer mukoadhesif dan etil selulosa sebagai lapisan *backing*.

METODE PENELITIAN

Bahan Penelitian

Celecoxib, HPMC, etil selulosa, propilenglikol, gliserin, etanol (70% dan 96%), aquades.

Alat

Timbangan analitik (Precisa XB 220A), oven (Froilabo), micrometer skrup (Insize), alat disolusi (Copley DIS 8000), spectrometer UV-VIS (Dynamic Halo DB201), magnetic stirrer (Stuart), pH meter (Jenway 370) dan alat-alat

gelas yang lazim digunakan di laboratorium.

Pembuatan patch bukal mukoadhesif celecoxib

Patch dibuat dengan menggunakan metode *solvent casting*. HPMC dilarutkan dengan etanol 70% dan diaduk dengan menggunakan pengaduk magnetik. Kemudian ditambahkan celecoxib 50 mg yang telah dilarutkan dengan etanol 70%. Gliserin dan propilenglikol ditambahkan kedalam campuran, dan pengadukan dilakukan sampai campuran homogen. Larutan tersebut kemudian dimasukkan kedalam cetakan dan dioven pada suhu 40°C selama 6 jam.

Etil selulosa dilarutkan dengan etanol 96% dan diaduk menggunakan pengaduk magnetik. Propilenglikol ditambahkan dalam campuran dan diaduk sampai campuran homogen. Kemudian dimasukkan kedalam cetakan yang mengandung lapisan HPMC dan dioven pada suhu 40°C selama 8 jam. Patch yang telah kering, dipotong dengan ukuran 1×2 cm² dan kemudian dilakukan evaluasi sediaan patch. Komposisi dari setiap formula patch tersaji dalam Tabel 1.

Penetapan panjang gelombang maksimum celecoxib

Penetapan panjang gelombang maksimum celecoxib dilakukan dengan menggunakan pelarut larutan buffer fosfat pH 6,8. Celecoxib 0,02% dalam larutan buffer dibaca pada panjang gelombang 200-400 nm dengan larutan buffer fosfat pH 6,8 sebagai blanko.

Penetapan kurva baku celecoxib

Larutan stok dibuat dari 5 mg celecoxib yang dilarutkan dalam 50 ml larutan buffer fosfat pH 6,8. Kemudian dibuat seri konsentrasi 20 ppm, 40 ppm, 60 ppm, 80 ppm dan 100 ppm dan dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum. Kurva baku dibuat dengan memplotkan kadar celecoxib sebagai X

dan absorbansi yang dihasilkan sebagai Y dalam persamaan regresi linier.

Evaluasi Sediaan Patch Bukal Mukoadhesif Celecoxib

a. Uji Keseragaman Bobot

Pengujian terhadap keseragaman bobot patch dilakukan dengan menimbang 10 buah patch dengan ukuran 1×2 cm² secara acak dari setiap formula kemudian ditimbang bobotnya menggunakan timbangan analitik.

b. Uji Keseragaman Ketebalan

Ketebalan patch diukur menggunakan mikrometer sekrup di tiga titik berbeda pada setiap patch dari masing-masing formula. Diambil secara acak 10 buah patch setiap formula kemudian diukur ketebalannya.

c. Uji pH Permukaan Patch

Patch dari setiap formula diambil secara acak, kemudian dimasukkan ke dalam wadah yang telah berisi 0,5 ml aquades selama 120 menit dalam temperatur ruang dan pH permukaan patch diukur dengan menggunakan pH meter.

d. Uji Kemampuan Mengembang

Pengembangan patch diukur dengan menempatkan patch dari masing-masing formula dengan ukuran 1 x 2 cm² ke dalam *beaker glass* yang mengandung 20 ml larutan buffer fosfat pH 6,8. Bobot patch ditimbang setiap 5 menit, sebelum ditimbang patch dikeringkan terlebih dahulu dengan tissue. Penimbangan dilakukan hingga menit ke 30.

Derajat pengembangan dihitung dengan menggunakan persamaan:

$$\text{Derajat Pengembangan} = \frac{(W2-W1)}{W1}$$

Keterangan:

W1 = bobot sebelum (gram),

W2 = bobot setelah berkontak dengan larutan buffer (gram).

e. Uji Disolusi

Berdasarkan *United States Pharmacopeia* (USP) metode dayung berputar digunakan untuk mempelajari pelepasan obat dari patch yang terdiri dari dua lapis atau lebih. Medium disolusi yang digunakan adalah larutan buffer fosfat pH 6,8 sebanyak 900 mL dilakukan pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, dengan kecepatan putaran 50 rpm. Sampel (5 ml) diambil pada interval waktu yang telah ditentukan dan diganti dengan sejumlah larutan buffer fosfat pH 6,8 dengan volume yang sama kemudian diukur kadar celecoxib.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sediaan patch celecoxib yang dibuat terdiri dari dua lapisan, lapisan

utama merupakan lapisan yang mengandung polimer adhesif yaitu HPMC dan lapisan kedua merupakan lapisan *backing* yang mengandung polimer etil selulosa, berfungsi untuk menahan difusi celecoxib ke saliva serta untuk memberikan arah difusi zat aktif yang searah.

Patch dibuat dengan metode *solven casting*, metode ini memiliki kelebihan pengerjaan yang mudah untuk dilakukan. Beberapa penelitian sebelumnya yang memformulasikan patch dengan metode *solven casting* diantaranya Singhal tahun 2014 yang memformulasikan sediaan patch bukal dengan zat aktif terbutaline sulfat, dan lainnya seperti Muaadh (2017), Pandey (2012) dan Qin (2017).

Tabel 1. Formula sediaan patch celecoxib

Bahan	F1	F2	F3
Celecoxib		50 mg	
HPMC	2%	3%	4%
Gliserin		0.32%	
Propilen glikol		0.20%	
Etanol		ad 40 gram	
Etil selulosa		5%	
Gliserin		5%	
Etanol		ad 20 gram	

Tabel 2. Hasil evaluasi sediaan patch

Evaluasi Sediaan Patch	F1	F2	F3
Keseragaman Bobot (mg)	29.5 ± 0.010	34.9 ± 0.004	54.9 ± 0.007
Keseragaman Ketebalan (mm)	0.25 ± 0.012	0.33 ± 0.031	0.38 ± 0.032
pH permukaan	6.4 ± 0.1	6.1 ± 0.1	6.2 ± 0.09

Hasil evaluasi sediaan patch dapat dilihat pada Tabel 2. Dari hasil uji keseragaman bobot dan ketebalan menunjukkan bahwa peningkatan jumlah polimer pada formula secara langsung menyebabkan peningkatan bobot dan ketebalan sediaan patch yang dibentuk. Peningkatan nilai bobot sebanding

dengan nilai ketebalan patch. Hasil terkecil terdapat pada F1 dengan konsentrasi HPMC sebesar 2%, sedangkan hasil terbesar pada F3 dengan konsentrasi HPMC sebanyak 4%. Hasil ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang telah dilakukan oleh Himabindu tahun 2012. Dari penelitiannya diketahui

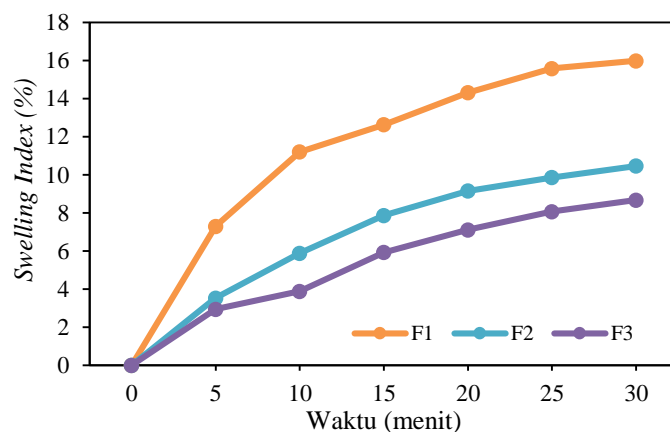
bahwa peningkatan konsentrasi polimer HPMC menunjukkan adanya peningkatan bobot dan ketebalan dari patch yang terbentuk. Bobot dan ketebalan patch yang diperoleh menunjukkan data yang seragam dari setiap formula. Keseragaman bobot dan ketebalan patch ini berkaitan dengan keseragaman kandungan zat aktif disetiap patch. Dari keseragaman bobot dan ketebalan patch yang diperoleh diharapkan kandungan zat aktif disetiap patch juga seragam.

Uji pH permukaan patch bertujuan untuk mengetahui pH dari patch yang dihasilkan. pH patch yang dihasilkan harus mempunyai pH yang sesuai dengan rentang pH pada mulut, sehingga tidak berbahaya (tidak menimbulkan terjadinya iritasi) ketika digunakan pada mukosa mulut manusia. Berdasarkan hasil penelitian tidak ada perbedaan pH permukaan yang signifikan. Semua formula menunjukkan nilai pH permukaannya antara 6 sampai dengan 7. Hal ini telah sesuai dengan rentang nilai pH saliva pada mulut yaitu pada rentang 5,6 sampai dengan 7 [8].

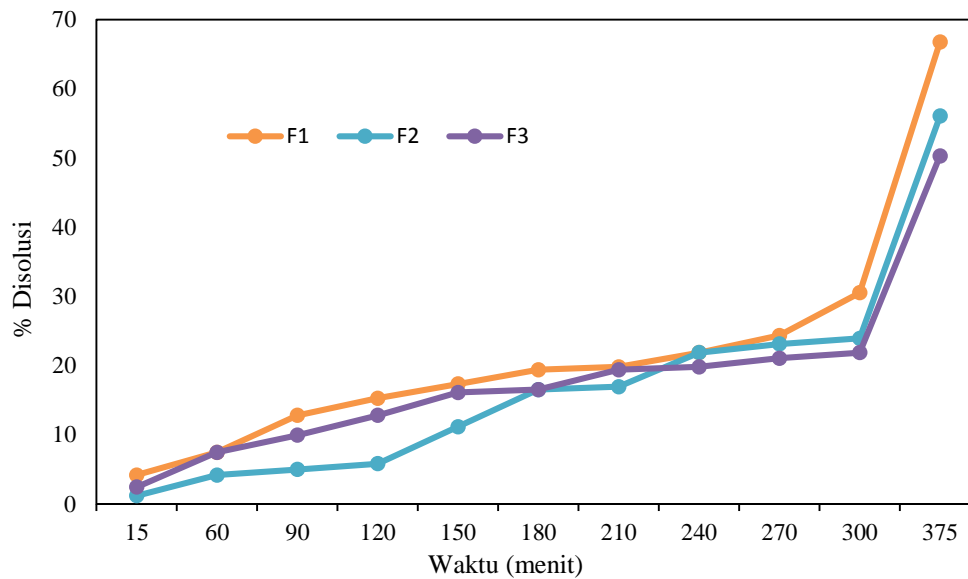
Kemampuan mengembang suatu patch merupakan salah satu syarat dari sediaan patch. Mengembangnya patch berkaitan dengan kemampuan patch dalam melepaskan obat dan keefektifan patch melekat pada mukosa [9]. Pengukuran kemampuan mengembang suatu patch digunakan parameter yang

disebut dengan *swelling index*, yaitu merupakan persentase antara berat patch sebelum perlakuan dengan berat patch setelah perlakuan.

Adanya peningkatan bobot setelah dilakukan perendaman beberapa waktu dalam medium buffer fosfat pH 6,8 diakibatkan adanya absorpsi air oleh patch. Hasil pengamatan kemampuan mengembang dapat dilihat pada Gambar 1. Nilai *swelling index* tertinggi terdapat pada formula F1 yang mencapai 15,99%. Sedangkan nilai *swelling index* F2 sebesar 10,4% dan F3 sebesar 8,7%. Polimer HPMC merupakan salah satu dari bagian kelompok polimer hidrofilik, yang mana salah satu sifat polimer hidrofilik tersebut adalah kemampuannya untuk mengembang dengan derajat yang tidak terbatas ketika kontak dengan air, namun semakin tinggi konsentrasi HPMC akan menyebabkan waktu *swelling index* yang lama untuk dapat mencapai % *swelling index* tertinggi. Hal ini disebabkan semakin tinggi konsentrasi membuat susunan dari polimer tersebut lebih rapat sehingga ketika kontak dengan air diperlukan waktu yang lebih lama untuk dapat mengembang [10]. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya juga yang menjelaskan bahwa pada sediaan patch dengan komposisi polimer hidrofilik memiliki nilai *swelling index* yang akan meningkat bersamaan dengan peningkatan waktu perendaman [11].



Gambar 1. *swelling index* sediaan patch



Gambar 3. pelepasan celecoxib

Peningkatan jumlah polimer pada sediaan patch akan menyebabkan pembentukan lapisan gel pada lapisan yang terhidrasi, dengan adanya peningkatan jumlah polimer akan menyebabkan peningkatan ketebalan dari lapisan gel tersebut. Pembentukan lapisan gel ini akan menjadi barrier dan dapat menimbulkan penurunan pelepasan dari zat aktif [12].

Penentuan kurva baku celecoxib dalam larutan buffer fosfat pH 6,8 dilakukan dengan membuat larutan seri konsentrasi dari celecoxib. Kemudian diukur absorbansinya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum 300 nm. Kurva baku diperoleh dari grafik hubungan antara kadar celecoxib dengan absorbansinya. Hasil pengujian menunjukkan kurva baku celecoxib mengikuti persamaan garis linier $Y = 0,0437x - 0,0141$ dengan nilai r sebesar 0,9927. Data ini digunakan untuk penetapan kadar celecoxib yang terdisolusi.

Disolusi didefinisikan sebagai proses melarutkan suatu obat dari sediaan dalam medium tertentu. Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui profil

pelepasan celecoxib dari patch mukoadhesif. Uji disolusi dilakukan pada suhu 37°C dengan medium disolusi berupa larutan buffer fosfat pH 6,8. Banyaknya celecoxib terdisolusi dibuat plot hubungan dengan waktu disolusi sehingga membentuk kurva antara persen disolusi celecoxib dengan waktu disolusi seperti yang terlihat pada Gambar 3.

Berdasarkan hasil tersebut diketahui bahwa pelepasan obat paling baik didapatkan pada F1. Kemampuan melepaskan obat berkaitan dengan kemampuan patch mengembang. Semakin besar angka *swelling index* yang dihasilkan, maka dimungkinkan profil pelepasan obat akan menunjukkan profil yang bagus. *Swelling index* pada F1 menunjukkan hasil indeks pengembangan yang paling tinggi, sama halnya pada grafik pelepasan yang menunjukkan % disolusi tertinggi. Seperti yang diungkapkan oleh Patel (2007) jika indeks pengembangan obat berbanding lurus dengan pelepasan obatnya. Semakin bagus nilai indeks pengembangan suatu patch, maka akan semakin bagus pula profil pelepasan obatnya.

KESIMPULAN

Patch yang dihasilkan menunjukkan keseragaman bobot dan ketebalan, semakin tinggi konsentrasi polimer yang digunakan berbanding lurus dengan bobot dan ketebalan patch yang dihasilkan. pH permukaan patch berkisar antara 6 sampai 7 sehingga tidak akan menyebabkan iritasi pada rongga mulut. Hasil uji disolusi berbanding lurus dengan *swelling index*, semakin tinggi *swelling index* sediaan patch maka semakin tinggi % terdisolusinya. Hasil terbaik ditunjukkan oleh F1 yang mengandung HPMC sebanyak 2%.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Venkatalakshmi, Yajaman S, Madhuchudana C, Sasikala C dan Mohan V. 2012. Buccal Drug Delivery Using Adhesive Polymeric Patches. *International Journal of Pharmaceutical Science Research*; Vol. 3(1), Hal: 35-41
- [2] Moghimipour, Eskandar and Binazir Baniahmad. 2015. Formulation and Evaluation of Transdermal Celecoxib Matrix Patches. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. Volume 2. No. 2
- [3] Koyi, Pradeep dan Arshad Bashir Khan. 2013. Buccal Patches: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Science Research*. Vol 4. Hal:83– 89.
- [4] Roy, S. 2009. Polymers in Mucoadhesive Drug Delivery Sistem: A Brief Note. *Designed Monomers and Polymers* 12. Hal: 483-495
- [5] Doshi, Abha, Koliyote S, Joshi B. 2011. Design And Evaluation of Buccal Film of Diclofenac Sodium. *International Journal Of Pharmacy And Biological Sciences*. Volume 1. Hal: 17-30.
- [6] Yogananda & Rakesh dan Rakesh B. 2012. An Overview on Mucoadhesive Buccal Patches. *International Journal of Universal Pharmacy and Life Sciences*. Vol 2(2). Hal: 348- 373.
- [7] Murtaza, Ghulam. 2012. Ethylcellulose Microparticles: A Review. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*. Volume 69, No. 1
- [8] Kaul, Mahima, Surender V, Aruna R dan Sapna S. 2011. An Overview on Buccal Drug Delivery Sistem. *International Journal of Pharmaceutical Science Research* Vol. 2(6). Hal: 1303-1321.
- [9] Patel, V. M., Brajapati, B.G., and Patel, M. M. 2007. Design And Characterization of Chitosan Containing Mucoadhesive Buccal Patches of Propanolol Hydrochloride. *Acta Pharma*. Vol. 57.
- [10] Vimal, A.B Gupta, Raj K, Jaideep S dan Brajesh K. 2010. Mucoadhesive Polymers: Means of Improving the Mucoadhesive Properties of Drug Delivery Sistem. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. Vol 2(5). Hal: 418-432.
- [11] Shalini, G Kumar dan P Kothiyal. 2012. Formulation and Evaluation of Buccal Patches of Simvastatin by Using Different Polymers. *The Pharma Innovation* Vol. 1 No. 7. Hal: 87-92
- [12] Chandra, Ramesh, Vamshi, Kishan and Madhsudan. 2008. Development of Mucoadhesive Patches for Buccal Administration of Prochlorperazine. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*. Volume 1, Hal: 64-70