

## **Pengaruh Hidroksi Propil Metil Selulosa Sebagai Polimer Mucoadhesiv Terhadap Sifat Fisik Patch Minyak Cengkeh (*Syzygium aromaticum. L*)**

**Pramulani Mulya Lestari\***, Kori Yati

Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta

\*Email: pramulani\_mlestari@uhamka.ac.id

### **ABSTRAK**

Minyak cengkeh (*Syzygium aromaticum*) secara tradisional digunakan untuk mengatasi masalah gigi dan mulut, pengembangan bentuk sediaan patch untuk mempertahankan zat aktif pada area gingival dan mencegah wash-out oleh saliva, polimer HPMC yang bersifat mukoadhesif mampu berikatan pada mukosa mulut. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh penggunaan HPMC (hidroksi Propil Metil Selulosa) sebagai polimer mucoadhesiv terhadap karakteristik fisik sediaan patch minyak cengkeh. Minyak cengkeh dibuat dalam bentuk sediaan emulsi m/a, yang selanjutnya ditambahkan dalam basis gel dengan variasi polimer HPMC yaitu 1 %; 1,5 %; 2 % dan dikeringkan. Patch yang terbentuk dievaluasi bobot rata – rata, pH, ketebalan, folding endurance, waktu tinggal dan swelling indeks. Hasil penelitian ini menunjukkan ketiga formula memiliki bobot rata-rata 21,33 – 29,63 mg pada ukuran 2 x 1 cm, pH 6, mampu bertahan lebih dari 250 lipatan, dan waktu tinggal 24 – 25 menit. Berdasarkan pada penelitian ini dapat disimpulkan konsentrasi HPMC mempengaruhi sifat fisik patch yang dihasilkan. Semakin tinggi konsentrasi HPMC maka bobot, ketebalan, waktu tinggal dan indeks mengembang patch juga semakin meningkat, sedangkan tidak terjadi perubahan pH dan kekuatan lipatan pada variasi konsentrasi polimer 1 % - 2 % yang digunakan.

**Key word** : HPMC, minyak cengkeh, patch

### **ABSTRACT**

Clove oil (*Syzygium aromaticum*) has traditionally been used to overcome dental and oral problems, the development of patch dosage forms to maintain active substances in the gingival area and prevent wash-out by saliva, the mucoadhesive adhesive HPMC polymer capable of binding to the oral mucosa. The purpose of this study was to determine the effect of using HPMC (Hydroxy Propyl Methyl Cellulose) as a mucoadhesiv polymer on the physical characteristics of clove oil patch preparations. Clove oil is made in the form of m / a emulsion, which is then added to a gel base with a

variation of polymer HPMC that is 1%; 1.5%; 2% and dried. The patches formed are evaluated for average weight, pH, thickness, folding endurance, residence time and index swelling. The results of this study indicate that the three formulas have an average weight of 21.33 - 29.63 mg at a size of 2 x 1 cm, pH 6, able to withstand more than 250 folds, and a residence time of 24-25 minutes. Based on this study it can be concluded the concentration of HPMC affects the physical properties of the resulting patch. The higher the concentration of HPMC, the weight, thickness, residence time and index of the swell patch also increased, while there was no change in pH and folding strength at variations in the polymer concentration of 1% - 2% used.

**Key word: HPMC, clove oil, patch**

## I. PENDAHULUAN

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengamati bahwa penggunaan obat tradisional untuk perawatan kesehatan primer lebih populer daripada perawatan konvensional berbasis rumah sakit (Surathu N et al, 2011). Produk dari tumbuhan merupakan sumber bahan obat yang signifikan untuk penanganan plak yang terkait dengan penyakit gingivitis dan periodontitis (DiSilvestro RA et al, 2009 ; Namiranian H, 2012). Beberapa penelitian sebelumnya menyebutkan beberapa prosedur pengobatan penyakit periodontal menyebabkan perdarahan, bakteremia, endokarditis infeksi, dll. Terapi sistemik yang berkepanjangan dengan antibiotik telah terbukti meningkatkan risiko endokarditis dan imunosupresan (Tong et al. 2000).

Banyak bahan tanaman yang digunakan secara tradisional untuk mengatasi masalah gigi dan mulut salah satunya adalah tanaman cengkeh (*Syzygium aromaticum*.L ). Cengkeh

(*Syzygium aromaticum* L. Marr. and Perr. family Myrtaceae) merupakan tanaman rempah asli Indonesia. Dalam persyaratan mutu minyak daun cengkeh SNI 06-2387-2006 kandungan minimal senyawa eugenol adalah 78% (Badan Standardisasi Nasional, 2006). Eugenol dilaporkan memiliki fungsi farmakologi yang luas termasuk analgesik, anti-oksidan, anti-inflamatori, anti-alergi, anti-karsinogenik dan aktivitas anti-mutagenik (Banerjee et al., 2006; Yoshimura et al., 2011), anti-cholinesterase (Dalai et al., 2014).

Penggunaan cengkeh yang langsung diaplikasikan pada jaringan gusi dirasa tidak efektif dan tidak nyaman sehingga dirasa perlu dibuat suatu jenis sediaan yang aman dan nyaman bagi pasien. Bentuk sediaan patch dapat menjadi pilihan terkait hal tersebut.

Patch biasanya merupakan lapisan tipis yang terdiri dari lapisan backing impermeable dan obat yang berada pada lapisan bioadhesif yang dapat melekat

pada membran mukosa (Colley H.E et al. 2018). Mucoadhesive memiliki banyak keuntungan diantaranya dapat meningkatkan waktu tinggal, onsetnya cepat, meningkatkan kepatuhan pasien, mempercepat proses penyembuhan dan pemulihan sel pada tempat kerjanya, menurunkan frekuensi penggunaan obat, periode perawatan relatif lebih singkat (Kulinsinh Hitanshi Parmar et al, 2017). Lapisan mucoadhesif pada patch dapat melekat ada mukosa oral untuk mengontrol pelepasan zat aktif. Karakter fisik, kemampuan pelepasan obat dari matriks serta kemampuan penetrasi obat ditentukan oleh sifat fisikokimia obat dan komposisi matriks pembentuknya (Hendradi, 2011). Sistem penghantaran mukoadhesif, menggunakan polimer bioadhesif tertentu yang dapat melekat pada lapisan mukosa dan terhidrasi sehingga dapat digunakan secara in situ selama periode waktu tertentu. (Vaishali et al.A, 2014). Penelitian pada tahun 2010 mengenai formulasi dan evaluasi dental patch levofloksasin untuk periodontitis, menunjukkan bahwa 99,74 % obat dilepaskan pada hari kesepuluh, berdasarkan hal tersebut bisa disimpulkan patch dapat digunakan untuk slow release pada pengobatan periodontitis (Rajeshwari et al. 2014).

Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) merupakan salah satu polimer

semisintetis yang dapat digunakan sebagai bahan bioadhesiv, pembentuk film, bahan penyalut, pengontrol pelepasan obat, stabilizer emulsi, peningkat viskositas, pengikat, mukosdhesiv ( Rowe et all, 2009).

Penelitian ini merupakan pengembangan formula untuk penyakit periodontal, dimana minyak cengkeh (*Syzygium aromaticum. L*) sudah sering digunakan untuk mengatasi penyakit periodontal dengan cara langsung dioleskan pada bagian yang sakit. Akan tetapi hal tersebut dirasa tidak nyaman karena rasa panas yg berasal dari minyak cengkeh serta kemampuan minyak cengkeh untuk bertahan pada letaknya di area gingival tidak lama karena akan mengalami wash-out karena adanya saliva. Bentuk sediaan patch dirasa merupakan bentuk sediaan yang tepat untuk mengatasi masalah tersebut dengan menggunakan polimer mucoadhesif HPMC yang dapat memberikan karakteristik fisik yang baik sediaan patch

## II. METODE

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Oven (memmert), Mikrometer skrup, magnetic stirrer (Starlab), indikator pH universal, petridisk.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah minyak cengkeh, Hidroksi propil metil selulosa (PT.

Lawsim), propilenglikol (PT. Brataco), tween 80 (PT. Brataco), span 80 (PT. Brataco), Etil Selulosa (PT. ASHland), aquadest, buffer posfat pH 6,8, cyanoacrylate adhesive, Kloroform (PT. Brataco).

Backing patch dibuat dengan melarutkan etil selulosa ke dalam kloroform dan ditambahkan propilenglikol hingga homogen dan dituang dalam petridisk, keringkan pada suhu ruang selama 24 jam.

**Tabel I.** Formula lapisan backing

Bahan	Jumlah (g)	Fungsi
Etil Selulosa	4.5	polimer backing
Propilenglikol	1.35	plastisizer
Kloroform ad	150	pelarut

**Tabel II.** Formula lapisan mucoadhesiv

Bahan	Jumlah (%)		
	F1	F2	F3
Minyak Cengkeh	10	10	10
Tween 80 & span 80	5	5	5
HPMC	1	1.5	2
Propilenglikol	25	25	25
Metil paraben	0.2	0,2	0,2
BHT	0,2	0,2	0,2
Aquadest ad	100	100	100

Lapisan Mukoadhesiv patch dibuat dengan mengemulsikan minyak cengkeh kedalam air dengan emulgator tween 80 dan span 80, emulsi m/a yang terbentuk ditambahkan ke dalam basis gel (HPMC) yang telah dikembangkan hingga terbentuk

emulgel yang homogen lalu dituang diatas permukaan lapisan backing yang telah mongering, selanjutnya patch dikeringkan pada suhu 40°C selama 4 hari. Patch yang telah mongering di potong dengan ukuran 2 x 1 cm, yang selanjutnya dievaluasi.

### Derajat keasaman (pH) permukaan

Derajat keasaman diukur untuk mrngetahui pH sediaan dengan merendam patch ke dalam wadah yang telah berisi 0.5 mL aquadest (pH 6) selama 120 menit dalam temperatur ruang dan pH permukaan patch diukur dengan menggunakan indikator pH universal (Yogananda et al, 2012)

#### A. Ketebalan

Ketebalan patch diukur dengan micrometer di tiga patch dan kemudian dihitung rata – rata ketebalannya. Dihitung dalam satuan  $\mu\text{m}$  (mikro meter)

#### B. Folding endurance

Uji pelipatan ditentukan dengan berulang kali melipat patch di tempat yang sama sampai patch tersebut patah.

#### C. Waktu tinggal

Menggunakan modifikasi disintegrator USP. 800 mL larutan buffer posfat pH 6,8 dengan suhu 37°C sebagai larutan medium. Mukosa dari gigi kambing segar disiapkan dan ditempelkan diatas permukaan kaca dengan bantuan perekat (cyanoacrylate adhesive). Sebelum diletakkan diatas mukosa, lapisan mukosa

terlebih dahulu dibasahi dengan 50 µl larutan buffer fosfat pH 6,8 dan patch diletakkan di permukaan mukosa dengan sedikit ditekan. Kaca tersebut dimasukkan kedalam disintegrator. waktu yang diperlukan hingga patch terlepas dari mukosa merupakan waktu tinggal patch (china reddy et al, 2011).

#### D. Swelling indeks

Patch ditempatkan dalam beacker glass yang mengandung 20 mL larutan buffer fosfat pH 6,8. Bobot patch ditimbang setiap 5 menit, sebelum ditimbang patch di keringkan dengan tissue. Penimbangan dilakukan hingga menit ke 30. Derajat pengembangan dihitung dengan menggunakan persamaan (Yogananda & Rakesh, 2012) :

$$\% \text{ swelling indeks} = \frac{(W_2 - W_1)}{W_1} \times 100$$

### III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan patch minyak cengkeh, diawali dengan pembuatan emulsi m/a dengan mengoptimasi emulgator yang digunakan. Emulgator yang digunakan adalah tween 80 dan span 80.

Konsentrasi emulgator 5% tidak terbentuk emulsi karena emugator yang digunakan tidak cukup untuk mengemulsikan minyak cengkeh. Emulsi terbentuk pada konsentrasi emulgator 10 %. Tween dan span sebagai emulgator bekerja pada lapisan antar muka minyak dan air dengan mengurangi energi bebas

permukaan, mengurangi tegangan antar muka dan membentuk film pada doplet minyak sebagai fase dalam. Tween 80 dan span 80 merupakan emulgator non ionik yang memiliki nilai HLB. Tween 80 memiliki nilai HLB 15 dan Span 80 memiliki nilai HLB 4,3 (Rowe, 2009).

**Tabel III.** Optimasi emulgator

Konsentrasi emulgator	Emulsi yang terbentuk
5 %	Tidak terbentuk emulsi, terdapat pemisahan antara lapisan minyak dan air
7,5 %	Terbentuk emulsi yang ketikat didiamkan dalam 2 hari terjadi pemisahan antaran lapisan minyak dan lapisan air
10 %	Terbentuk emulsi yang cukup kental dan stabil selama 1 minggu penyimpanan pada suhu ruang.

Pengadukan mempengaruhi terbentuknya emulsi. Emulsi yang dibuat secara konvensional (pengadukan manual dengan lumpang dan alu), menghasilkan emulsi yang tidak stabil, hal ini disebabkan karena kecepatan dan lamanya pengadukan yang tidak konsisten, menyebabkan globul – globul minyak dapat langsung berdempet membentuk droplet yang lebih besar yang pada akhirnya akan memisah. Pengadukan menggunakan magnetic stirrer 300 rpm selama 30 menit menghasilkan emulsi yang baik.

Emulsi yang terbentuk merupakan tipe m/a, yang selanjutnya dibuat menjadi emulgel. Basis yang digunakan adalah

HPMC yang bersifat hidrofilik (Rowe, 2009). HPMC yang digunakan 0,25 ; 0,5 ; 1 ; 1,5 ; 2 ; 3 %. Semakin tinggi konsentrasi HPMC, maka emulgel semakin kental yang akan mempengaruhi stabilitas sediaan. Sesuai dengan hukum Stokes, bahwa laju pemisahan berbanding terbalik dengan viskositas sediaan. Semakin kental suatu sediaan, maka laju pemisahan akan semakin lambat karena matriks dari polimer menahan laju globul – globul minyak yang selanjutnya dapat menghalangi terjadinya koalesensi. Tapi konsentrasi HPMC 3% menghasilkan emulgel dengan konsistensi kental, menyebabkan emulgel sulit untuk dituang ke cetakan dan menghasilkan patch yang tidak rata. Sebaliknya konsentrasi HPMC 0,25 dan 5% menghasilkan patch yang sulit mengering dan tipis, sehingga mudah rusak pada saat di keluarkan dari cetakan. Konsentrasi HPMC 1; 1,5 ; 2 % dianggap yang paling ideal untuk sediaan patch.

Suhu pengeringan patch akan mempengaruhi patch yang dihasilkan. Pengeringan pada suhu 50°C selama 2 hari menghasilkan patch yang transparan dengan butiran minyak dipermukaannya, pengeringan 40°C selama 4 hari, menghasilkan patch yang dengan warna putih opak, tanpa perubahan warna dari warna emulgel sebelumnya dan pengeringan pada suhu 30°C selama 11 hari menghasilkan patch yang serupa

dengan pengeringan 40°C selama 4 hari. Pengeringan pada suhu ruang (tanpa oven) tidak mengering selama 2 minggu penyimpanan. Sehingga sediaan patch minyak cengkeh dikeringkan selama 4 hari pada suhu 40°C.

Penggunaan backing polimer pada patch adalah untuk mencegah zat aktif terlarut dalam saliva dan mencegah zat aktif tertelan bersamaan dengan saliva serta memastikan bahwa zat aktif akan berdifusi ke lapisan mukosa searah (Yogananda dan Rakesh, 2012). Polimer yang digunakan sebagai backing patch adalah etil selulosa yang merupakan polimer tidak larut air, tahan terhadap cahaya, panas, oksigen maupun kelembaban, bersifat biokompatibel dan nontoksik (Sukmaningrum et al, 2017).

Bobot patch dengan ukuran 2 x 1 cm yang dihasilkan adalah berkisar 21,33 mg sampai dengan 29,33 mg, semakin tinggi konsentrasi polimer yang digunakan semakin berat bobot patch yang dihasilkan. Hal ini berbanding lurus dengan ketebalan patch yang dihasilkan, semakin tinggi konsentrasi polimer semakin tebal patch yang dihasilkan.

Derajat keasaman (pH) di dalam mulut berkisar antara 4 sampai 8,5 sedangkan pH saliva 6,5 sampai 7,4 dengan rata – rata 6,8 (Djunaedy, 2015). Derajat keasaman sediaan adalah 6, hal ini cukup ideal untuk sediaan yang berada

dalam rongga mulut. Pada pH dibawah 5,5 akan akan terjadi demineralisasi yang menyebabkan kelarutan email hingga dapat menyebabkan karies gigi, sedangkan pada pH diatas 5,5 akan menyebabkan remineralisasi (Wirawan et al, 2017).

**Tabel IV.** Hasil Evaluasi Patch

Evaluasi	F1	F2	F3
Bobot rata-rata	21.33 mg	24.73 mg	29.63 mg
Derajat keasaman	6	6	6
Ketebalan	0.15 mm	0.17 mm	0.22 mm
Folding endurance	> 250 kali	> 250 kali	> 250 kali
Waktu tinggal	24 menit	24 menit	25 menit
Swelling indeks			
menit ke-5	3.07 %	2.08 %	3.15 %
menit ke-10	4.39 %	2.76 %	4.46 %
menit ke-15	4 %	4.56 %	5.37 %
menit ke-20	3.73 %	3.58 %	5.58 %
menit ke-25	3.43 %	3.02 %	4.35 %
menit ke-30	1.72 %	2.96 %	4.14 %

Daya tahan terhadap lipatan patch yang dihasilkan mampu bertahan lebih dari 250 kali lipatan tanpa mengalami kerusakan, hal ini menunjukkan bahwa patch memiliki kemampuan bertahan dan bersifat fleksible.

Waktu tinggal patch yang dihasilkan berkisar antara 24 menit sampai 25 menit. Patch minyak cengkeh dapat melekat pada membran mukosa gusi kambing karena kemampuan HPMC dalam membentuk ikatan hydrogen antara gugus asam karboksilat pada HPMC dengan glikoprotein musin dari mukosa, semakin kuat ikatan hydrogen yang terjadi, sistem penghantaran melalui lapisan mukosa akan lebih baik (Chatterjee Bappaditya, 2017).

Indeks pengembangan patch, setiap waktunya meningkat seiring dengan meningkatnya konsentrasi HPMC yang digunakan, karena HPMC merupakan polimer hidrofilik yang memiliki kemampuan mengembang yang baik di dalam air

#### IV. KESIMPULAN

Konsentrasi polimer Hidroksi Propil Metil Selulosa yang digunakan mempengaruhi sifat fisik patch yang dihasilkan. Semakin tinggi konsentrasi HPMC maka bobot, ketebalan, waktu tinggal dan indeks mengembang patch juga semakin meningkat, sedangkan tidak terjadi perubahan pH dan kekuatan lipat pada variasi konsentrasi polimer 1 % - 2 % yang digunakan.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Badan Standardisasi Nasional. 2006. Standar Nasional Indonesia Minyak Daun Cengkeh SNI 06-2387-2006
- Banerjee S, Panda CK, Das S. 2006. Clove (*Syzygium aromaticum* L.) a potential chemopreventive agent for lung cancer. *Carcinogenesis*
- Chatterjee bappaditya, Nursazreen Amalina, Pinaki Sengupa, Uttam Kumar Mandal. *Mucoadhesive Polymers and Their Mode of Action : A recent Update. Journal of Applied Pharmaceutical Science. Vol 7 No 5*
- Chinna Reddy P, Sunil Kumar B, Ramesh G, Vamshi Vishnu Y, Michael AR, Madhusudan Rao Y. 2011. Role of Cyclodextrin Complexation in Felodipine Sustained Release Matrix Tablets Intended for Oral

- Transmucosal Delivery *In Vitro and Ex Vivo* Characterization on: *Pharmaceutical Devision Technology*
- Colley H.E et al, Z. Said, M.E. Santocildes-Romero, S.R Baker, K.D'Apice, J. Hansen, L. Siim Madsen, M.H Thornhill, P.V.Hatton, C. Murdoch. 2018. Pre Clinical Evaluation of Novel Mucoadhesive Bilayer Patches for Local Delivery of Clobetasol-17-Propionate to The Oral Mucosa. *Biomaterial*. Elsevier.
- Dalai, M.K., S. Bhadra, S.K. Chaudhary, A. Bandyopadhyay and P. K. Mukherjee. 2014. Anti-cholinesterase activity of the standardized extract of *Syzygium aromaticum* L. *PharmacognMag*.
- DiSilvestro RA, DiSilvestro DJ, DiSilvestro DJ. 2009. Pomegranate extract mouth rinsing effects on saliva measures relevant to gingivitis risk. *Phyther Res*
- Hendradi Esti, Lsnaeni, Aditya Fridayanti, Efrin Pujianti. 2011. Optimasi Sediaan Transdermal Patch Natrium Diklofenak Tipe Matriks. *Jurnal Farmasi Indonesia*. Vol 5 No. 3
- Kulinsinh Hitanshi Parmar, Kartik Kirit Pandya, Lalit Jitendrabhai Pardasani, Vibhuti Sanjeev Panchal and Thakorbbhai Tandel. 2017. VolA Systemic review on Mucoadhesive Drug Delivery System. *World Journal Of Pharmaceutical Research*. Volume 6, Issue 9.
- Namiranian H, Serino G. 2012. The effect of a toothpaste containing aloe vera on established gingivitis. *Swed Dent J*.
- Rajeshwari G Annigeri and manisha Jadhav. 2014. Mucoadhesive Patch. A Novel Drug Delivery. *Research and Review : Journal Of Pharmacy and Pharmaceutical Science*
- Rowe, R.C., Paul, J.S., and Marian, E.Q. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipient Sixth Edition*. Chicago, London : Pharmaceutical Press
- Sukmaningrum Ninda, Lusita Oktora Ruma Kumala Sari, Eka Deddy Irawan. 2017. Optimasi Konsentrasi Etil Selulosa dan Lama Pengadukan dalam Preparasi *Microspheres* Metformin Hidroklorida. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. Vol 4 No. 3
- Surathu N, Kurumathur AV. 2011. Traditional therapies in the management of periodontal disease in India and China. *Periodonto*.
- Tong & Rothwell, Tong DC, Rothwell BR. 2000. Antibiotic prophylaxis in dentistry: a review and practice recommendations.
- Vaishali. A Chaudhari, S.M. Sarode, B.S. Sathe, G. P. Vadnere. 2014. Mucoadhesive Buccal Drug Delivery System.: A Review. *Pharma Science Monitor. An International Journal Of Pharmaceutical Science*
- Wirawan Ekky, Sartike Puspita. 2017. Hubungan pH Saliva dengan kemampuan buffer dengan DMF-T dan def-t pada Periode Gigi Bercampur Anak Usia 6 – 12 Tahun. *Insisiva Dental Journal*. Vol 6 No. 1
- Yogananda, R., Rakesh, Bulugondla. 2012. An Overview on Mucoadhesive Buccal Patches. Dalam: *International Journal of Universal Pharmacy and Life Sciences*. India
- Yoshimura M, Amakura Y, Yoshida T. 2011. Polyphenolic compounds in clove and pimento and their antioxidative activities. *Biosci Biotechnol Biochem*.