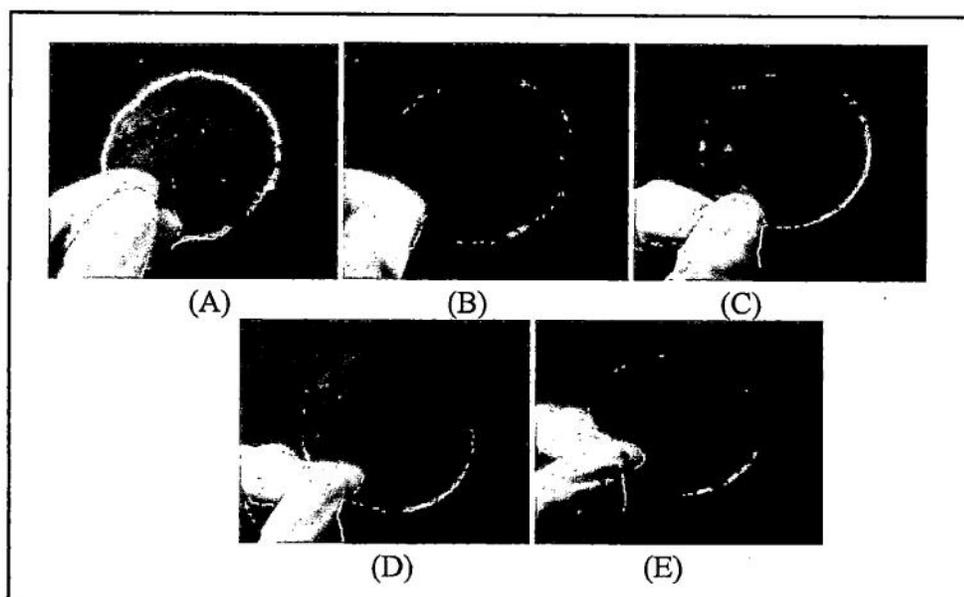


BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Formulasi Patch Amoksisilin

Formulasi patch amoksisilin berbasis kombinasi HPMC dan PVP menghasilkan 5 formula. Metode yang dipakai dalam pembuatan patch adalah *solvent casting* yaitu pembuatan patch dengan melarutkan bahan atau polimer ke dalam pelarutnya, kemudian dicampurkan satu sama lain dan dicetak. Masing-masing bahan dari ke 5 formula (Tabel 3) menghasilkan patch yang dapat dilihat pada Gambar 9.



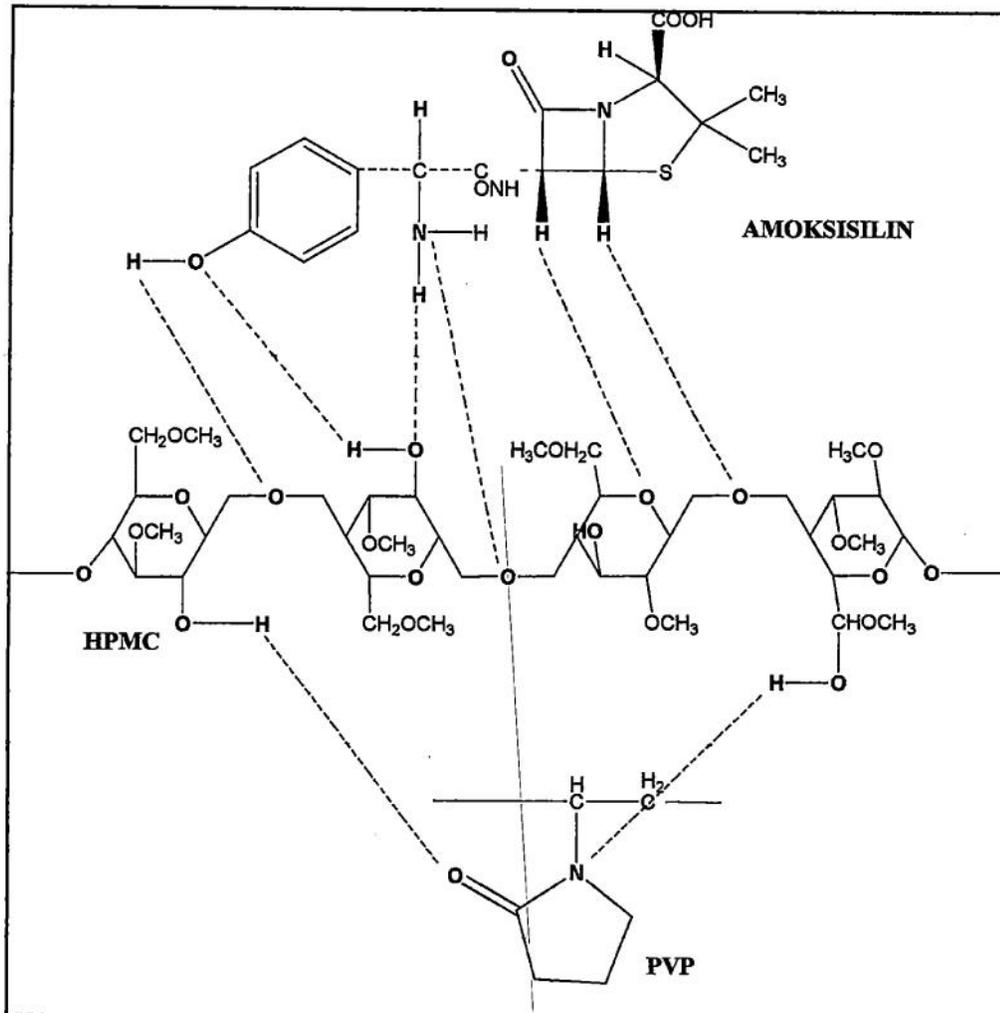
Gambar 9. Patch amoksisilin (A) formula 1, HPMC:PVP (3:1), (B) formula 2, HPMC:PVP (6:1), (C) formula 3, HPMC:PVP (9:1), (D) formula 4, HPMC:PVP (12:1) dan (E) formula 5, HPMC:PVP (15:1).

Secara keseluruhan, patch yang dihasilkan memiliki penampilan fisik yang menarik. Bila dilihat dari aspek organoleptiknya, ke 5 patch berbentuk film tipis

yang berwarna putih jernih, transparan, dan tidak berbau. Selain itu, patch juga mudah dilepaskan dari cetakan.

Pembentukan patch melibatkan reaksi *crosslink* baik antar polimer, HPMC dan PVP serta dari polimer dengan zat aktif amoksisilin dan juga *peppermint essent*. Reaksi *crosslink* adalah ikatan yang terjadi antara satu rantai polimer ke polimer lain, dan dalam penelitian ini reaksi *crosslink* juga terjadi antara polimer dengan zat aktif. Adanya *crosslink* mengubah bentuk polimer yang semula berupa serbuk yang dilarutkan dengan pelarutnya menjadi bentuk solid dengan membatasi kemampuan bergerak dari suatu polimer. Ketika rantai suatu polimer terhubung dengan rantai polimer lainnya dengan adanya *crosslink*, maka polimer tersebut kehilangan kemampuan untuk bergerak sebagai satu rantai polimer tunggal (Maitra dan Shukla, 2014).

Gugus fungsional pada HPMC yaitu hidroksil (-OH) dan (-CO) akan membentuk ikatan hidrogen dengan gugus (-CO) dan amida (-CHN) dari polimer PVP serta berinteraksi juga dengan gugus amina (-NH₂), hidroksil (-OH), dan atom hidrogen pada cincin beta laktam dari amoksisilin melalui proses *crosslink* yang akan memperantarai pembentukan film patch. Ilustrasi ikatan hidrogen yang terjadi antara gugus hidroksil (-OH) dan (-CO) pada HPMC dengan gugus (-CO) dan amida (-CHN) pada PVP serta gugus amina (-NH₂), hidroskil (-OH), dan atom hidrogen yang terdapat pada amoksisilin dapat dilihat pada Gambar 10.



Gambar 10. Ilustrasi terjadinya *crosslink* antara HPMC, PVP, dan amoksisilin.

Penelitian ini memformulasikan 5 formula dengan masing-masing formula memiliki perbedaan pada komposisi polimer HPMC dan PVP. Formula 1 (F1) memiliki perbandingan HPMC:PVP (3:1), formula 2 (F2) (6:1), formula 3 (F3) (9:1), formula 4 (F4) (12:1), dan formula 5 (F5) sebesar (15:1). HPMC adalah turunan selulosa yang telah melalui proses eterifikasi. HPMC yang merupakan polimer hidrofilik seringkali digunakan untuk mengontrol pelepasan obat dalam bentuk sediaan tablet (Kamel, 2008). Sementara Chantana *et al.* (2006) meneliti

karakteristik fisik dari “Yahom” tablet mukoadhesif dengan kombinasi basis polimer HPMC dan PVP sebagai agen lokal oral infeksi mikroba. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa penambahan komposisi HPMC dapat memperlama waktu disintegrasi dari tablet. Jika dibandingkan dengan formula yang memiliki komposisi PVP yang lebih tinggi, maka tablet Yahom memiliki waktu disintegrasi yang lebih singkat. Hal ini menunjukkan bahwa PVP memiliki karakteristik daya absorpsi air yang tinggi dan kemampuan menahan erosi yang rendah. Sementara HPMC dapat memperpanjang waktu terdegradasi atau dapat menahan erosi lebih lama dari tablet tersebut. Jika ditinjau dari sifat kedua polimer, maka dalam penelitian ini variasi formula patch didesain dengan jumlah perbandingan atau persentase HPMC yang lebih banyak dari pada PVP. Hal ini bertujuan agar patch bukal yang dihasilkan memiliki karakteristik fisik yang optimal.

Pemilihan antibiotik amoksisilin sendiri dikarenakan daya bunuh bakterinya luas, baik terhadap bakteri gram positif maupun negatif. Penelitian yang dilakukan oleh Putri (2015) juga menunjukkan amoksisilin sensitif terhadap bakteri *Streptococcus sanguis*, dimana bakteri ini merupakan salah satu penyebab infeksi sekunder pada SAR. Sehingga penelitian ini menggunakan zat aktif amoksisilin yang diharapkan dapat menghasilkan daya bunuh bakteri yang maksimal terhadap penyakit SAR.

B. Uji Karakteristik Fisik-Mekanik Patch

Patch yang telah diformulasikan harus memenuhi beberapa syarat uji untuk mendapatkan formula patch yang ideal. Patch yang telah dipotong dengan diameter 0,5 cm kemudian dilakukan beberapa uji karakteristik fisik-mekanik

yang meliputi: keseragaman bobot, keseragaman ketebalan, persen *swelling*, *weight loss*, *folding endurance*, dan *tensile strength*. Berikut ini adalah masing-masing hasil uji karakteristik fisik-mekanik patch amoksisilin:

1. Uji Keseragaman Bobot

Keseragaman bobot adalah salah satu parameter yang penting untuk merepresentasikan keseragaman jumlah zat aktif yang terkandung di dalam patch. Syarat keseragaman bobot patch mengacu pada keseragaman bobot tablet yang ditetapkan oleh Farmakope Indonesia. Hal ini dikarenakan tidak adanya standar atau ketetapan keseragaman untuk sediaan patch. Tablet dinyatakan seragam apabila 20 tablet ditimbang satu persatu maka tidak boleh lebih dari dua tablet yang menyimpang dari harga 15% dan tidak ada satupun tablet yang menyimpang dari harga 30% untuk bobot rata-rata 25 mg atau kurang (Depkes RI, 1979).

Pada penelitian ini didapatkan hasil yang bervariasi, F1, F2, F3, dan F4, patch yang dihasilkan tidak memenuhi standar persyaratan yang ditetapkan Farmakope Indonesia. Keempat formula tersebut memiliki lebih dari 2 patch yang menyimpang dari harga 15% yaitu masing-masing terdapat 3 patch yang menyimpang dari ketentuan. Sedangkan F5 menghasilkan keseragaman bobot yang baik, karena dari 20 patch yang ditimbang, tidak ada patch yang menyimpang dari harga 15% maupun dari harga 30% (Lampiran 2). Hasil uji keseragaman bobot patch sangat dipengaruhi oleh homogenitas pencampuran dan juga proses pencetakan patch. Jika pada proses pencampuran homogen dan terdapat tempat atau cetakan yang terstandar pada proses pencetakan patch, maka patch yang dihasilkan akan memiliki keseragaman bobot yang baik. Jadi dapat

dikatakan bahwa ketidakseragaman bobot pada F1, F2, F3, dan F4 dimungkinkan karena proses pembuatan patch yang tidak terstandard yaitu dalam proses kecepatan dan lamanya waktu pengadukan serta proses pencetakan patch.

2. Uji Keseragaman Ketebalan

Keseragaman ketebalan merupakan parameter penting suatu karakteristik fisik patch. Selain keseragaman bobot, keseragaman ketebalan juga dapat merepresentasikan dosis atau zat aktif yang dimuat dalam tiap lembar patch. Patch yang digunakan dalam uji keseragaman ketebalan ini adalah sepuluh patch yang bobotnya memenuhi persyaratan dalam uji keseragaman bobot yang telah dilakukan sebelumnya. Keseragaman ketebalan patch diukur menggunakan mikrometer sekrup.

Patch dinyatakan seragam apabila patch mempunyai *coefficient variance* (CV) $\leq 5\%$. Kelima formula patch menghasilkan keseragaman ketebalan yang berbeda, F2 dan F4 memiliki ketebalan patch yang baik yaitu dengan nilai CV 5,12% dan 4,87%. Sementara F1, F3, dan F5 menghasilkan CV yang lebih dari 5%, dengan nilai CV yang bervariasi yakni 7,08%, 6,55%, dan 21,80% (Lampiran 3). Sama halnya dengan keseragaman bobot, keseragaman ketebalan patch juga dipengaruhi oleh proses pencetakan patch. Jika patch dicetak dengan cetakan yang dapat distandardkan, maka tebal patch tidak akan menyimpang jauh dari ketetapan yang telah ditentukan yakni nilai CV patch $\leq 5\%$. Jadi ketidakseragaman ketebalan dari F1, F3, dan F5 dimungkinkan karena proses pencetakan patch pada tempat yang tidak terstandardisasi, sehingga hasil ketebalan patch menjadi beragam.

3. Uji *Swelling*

Persen *swelling* dapat menunjukkan seberapa besar jumlah air ataupun cairan tubuh yang dapat diserap oleh patch. Besarnya persen *swelling* didapatkan dengan menggunakan Persamaan 1 yang dapat dilihat secara lengkap pada Lampiran 4. Uji *swelling* merupakan parameter yang penting terkait tentang basis/polimer melepaskan obat, untuk itu patch harus dapat mengembang dengan baik. Tabel 4 merupakan hasil penelitian patch amoksisilin terhadap uji *swelling*. Hasil disajikan dalam bentuk rata-rata \pm SD dengan dilakukan replikasi masing-masing formula patch sebanyak 5 kali.

Tabel 4. Hasil uji *swelling* (%) patch amoksisilin

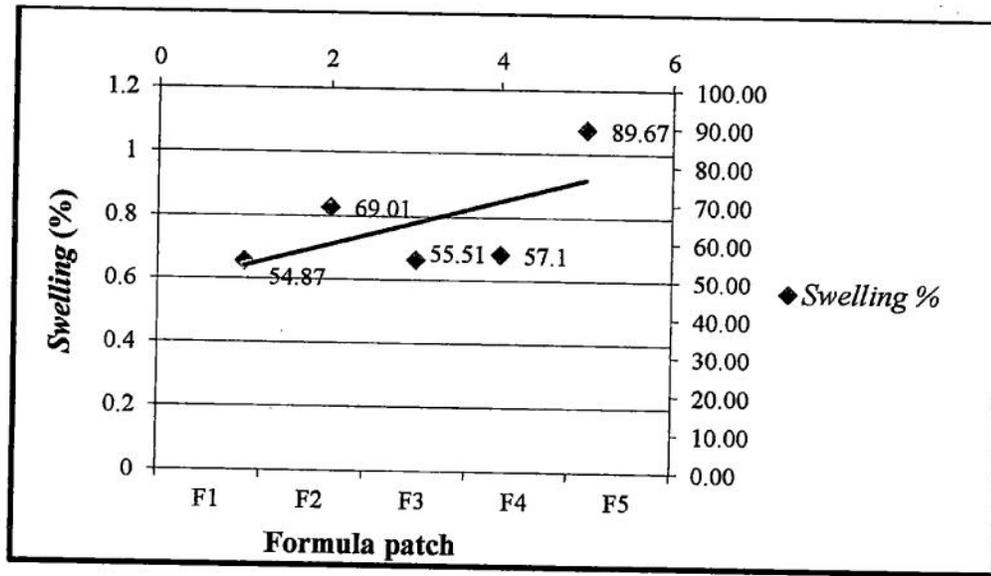
Formula	Rata-rata \pm SD
F1	54,87 \pm 10,10
F2	69,01 \pm 9,78
F3	55,51 \pm 9,06
F4	57,10 \pm 12,46
F5	89,67 \pm 11,66

Data yang diperoleh dari uji *swelling* kemudian dianalisis secara statistik menggunakan *one way* ANOVA. Sampel atau data *swelling* dari kelima formula tersebut telah memenuhi persyaratan untuk menggunakan metode ANOVA yakni sampel terdistribusi normal dengan nilai probabilitas (p) $>$ 0,05 dan mempunyai varians yang sama, nilai p $>$ 0,05 (Lampiran 9). Setelah itu, dilakukan analisis statistik *one way* ANOVA dan didapatkan nilai $p=0,000$, (p $<$ 0,05) yang menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada persen *swelling* dari tiap-tiap formula (Lampiran 10).

Untuk mengidentifikasi formula mana yang berbeda signifikan, maka dapat dilakukan analisis lanjutan menggunakan uji Pos Hoc dalam Tukey. Hasil yang diperoleh menggunakan Tukey menunjukkan adanya perbedaan rata-rata *swelling* yang signifikan, ditandai dengan adanya tanda (*) dibelakang angka pada kolom *mean difference* (Lampiran 11). Tabel *homogeneous subset* yang bertujuan untuk mencari grup/subset mana saja yang mempunyai perbedaan rata-rata yang tidak signifikan dapat dilihat pada Lampiran 12. Besarnya rata-rata *swelling* dari F1, F2, F3, dan F4 terletak pada kolom yang sama, menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan diantara keempat formula tersebut. Sementara nilai rata-rata uji *swelling* F5 terletak pada kolom yang berbeda, sehingga besarnya *swelling* pada F5 memang mempunyai perbedaan yang signifikan jika dibandingkan dengan formula lainnya.

Jika dilihat dari grafik di bawah (Gambar 11) F5 menghasilkan *swelling* terbesar yakni 89,67% dan berdasarkan analisis statistik F5 memiliki rata-rata *swelling* yang berbeda signifikan dari formula lainnya. Formula 5 memiliki perbandingan HPMC:PVP yang paling besar yakni dengan perbandingan 15:1 (Tabel 3). Perbedaan perbandingan yang tinggi antara banyaknya HPMC dan PVP memungkinkan terjadinya ikatan hidrogen yang terbentuk lebih sedikit dari pada ikatan hidrogen yang terbentuk pada formula lain. Tidak semua gugus-gugus hidrofilik HPMC seperti gugus hidroksil (-OH) dapat membentuk ikatan hidrogen dengan PVP, karena sedikitnya jumlah PVP dibandingkan dengan jumlah HPMC dalam formula tersebut. Sehingga banyak gugus fungsional HPMC yang bebas dan tidak membentuk ikatan *crosslink*. Sedikitnya *crosslink* yang terjadi

mengakibatkan tersedianya ruang atau *pores* yang lebih luas di antara ikatan *crosslink* tersebut. Hal ini menjadikan patch dapat mengabsorpsi air dalam jumlah yang lebih banyak.

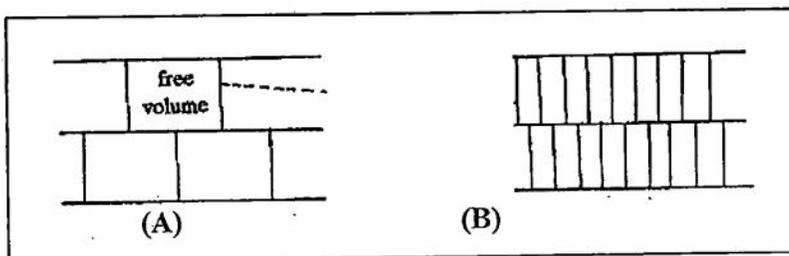


Gambar 11. Grafik hasil uji *swelling* (%) patch amoksisilin

Hal serupa dijelaskan oleh Omidian *et al.* (1994), bahwa dengan semakin banyak ikatan *crosslink* yang terjadi per unit volume, maka densitas *crosslink* juga akan semakin tinggi, akan tetapi dengan naiknya parameter densitas *crosslink* maka volume atau ruangan untuk menampung air akan semakin berkurang (Gambar 12). Semakin sempit atau sedikit ruang kosong (*pores*) antara *crosslink* yang terjadi, maka akan menyebabkan menurunnya kemampuan *swelling* dari suatu polimer. Kenaikan densitas *crosslink* dari polimer HPMC dan PVP akan diikuti dengan penurunan persentase *swelling*. Atta *et al.* (1998) juga menyebutkan kemampuan *swelling* pada suatu polimer antara lain dipengaruhi beberapa faktor, diantaranya: ionisasi dari gugus fungsional disepanjang rantai

polimer, ionisasi dari *crosslinking* antar polimer, banyaknya gugus hidrofil dalam suatu polimer, derajat *crosslink*, pH, kekuatan ionik, *pores*, dan medium *swelling*.

Hoffman (2002) menjelaskan mekanisme terjadinya *swelling* pada suatu polimer. Polimer mengalami *swelling* melalui beberapa tahap. Tahap pertama adalah molekul air masuk ke dalam polimer patch yang mempunyai gugus polar atau gugus hidrofilik atau yang disebut juga dengan *primary bound water*. Tahap kedua, gugus-gugus hidrofobik lainnya mulai terpengaruh dan berinteraksi dengan molekul air (*hydrophobically bound water/secondary bound water*). Akhirnya baik ikatan air dengan gugus hidrofilik maupun hidrofobik bersatu, keadaan ini disebut dengan *total bound water*. Tahap terakhir adalah terjadinya *swelling* karena tekanan osmosis yang menyebabkan air masuk ke dalam polimer patch, meskipun masuknya air dihalangi oleh ikatan *crosslink* yang terdapat pada patch, air akan diserap mengisi ruangan (*pores*) diantara ikatan-ikatan yang terjadi antar polimer sampai titik kesetimbangan (*equilibrium swelling*).



Gambar 12. Ilustrasi (A) jumlah ikatan *crosslink* yang terbentuk lebih sedikit (*lighty crosslink*) dan (B) jumlah ikatan *crosslink* yang terbentuk lebih banyak dan rapat (*highly crosslink*) (Omidian *et al.*, 1994).

4. Uji *Weight Loss*

Uji *weight loss* bertujuan untuk mengetahui berat patch setelah mengalami degradasi oleh suatu medium. Penelitian ini menggunakan NaCl 0,9% sebagai medium yang merepresentasikan cairan fisiologis tubuh. Besarnya *weight loss ratio* dihitung menggunakan Persamaan 2 yang dapat dilihat secara lengkap pada Lampiran 5. Tabel 5 merupakan hasil penelitian patch amoksisilin terhadap uji *weight loss*. Hasil disajikan dalam bentuk rata-rata \pm SD dengan dilakukan replikasi masing-masing formula patch sebanyak 3 kali.

Tabel 5. Hasil uji *weight loss (ratio)* patch amoksisilin

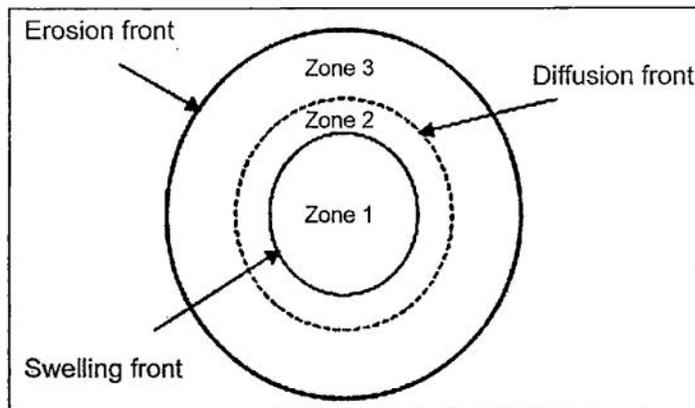
Formula	Rata-rata \pm SD
F1	0,052 \pm 0,023
F2	0,074 \pm 0,022
F3	0,065 \pm 0,040
F4	0,104 \pm 0,041
F5	0,096 \pm 0,023

Data yang diperoleh dari uji *weight loss* kemudian dianalisis secara statistik menggunakan *one way* ANOVA. Hasil uji *weight loss* dari kelima formula tersebut telah memenuhi persyaratan untuk menggunakan ANOVA yakni sampel terdistribusi normal dengan nilai probabilitas $p > 0,05$ dan mempunyai varians yang homogen dengan nilai $p > 0,05$ (Lampiran 13). Sampel dalam uji *weight loss* telah memenuhi asumsi-asumsi tersebut, maka dapat dilakukan analisis statistik *one way* ANOVA dan didapatkan nilai $p = 0,295$ ($p > 0,05$) yang menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna dari tiap formula (Lampiran 14).

Analisis lanjut menggunakan Post Hoc Test Tukey dapat digunakan sebagai bukti untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan yang signifikan dalam

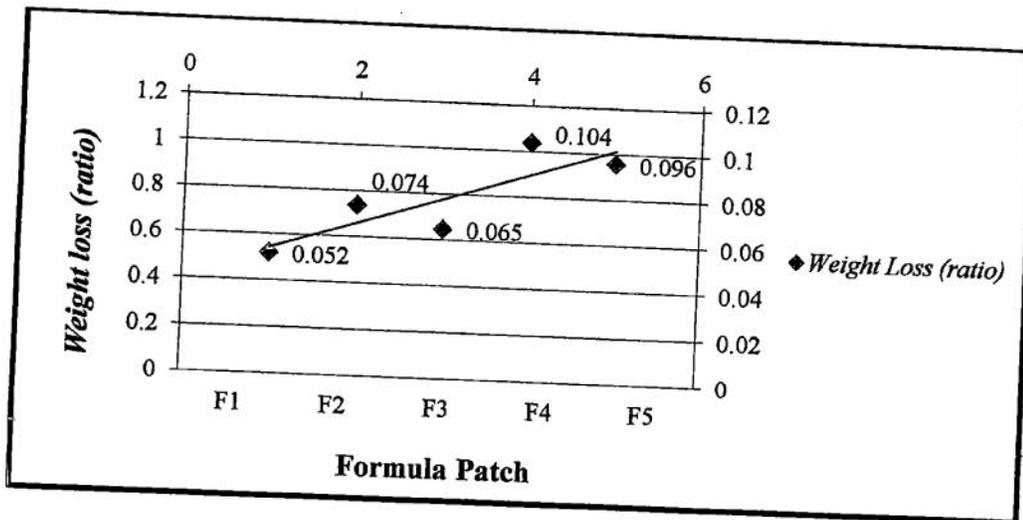
tiap formula. Hasil yang diperoleh menggunakan Tukey menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan antara rata-rata *weight loss ratio* tiap formula, ditandai dengan tidak adanya tanda (*) dibelakang angka pada kolom *mean difference* (Lampiran 15). Tidak adanya perbedaan yang signifikan dapat dilihat lebih jelas lagi pada kolom *homogeneous subset*. Rata-rata *weight loss ratio* F1, F2, F3, F4, dan F5 terletak pada kolom yang sama, hal itu menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan diantara kelima formula tersebut (Lampiran 16).

Kemampuan patch untuk tidak terdegradasi atau dapat menahan terjadinya erosi oleh suatu medium merupakan salah satu parameter yang penting. Semakin besar *weight loss ratio* yang dihasilkan, maka semakin besar juga nilai degradasi patch. Selain patch harus mempunyai parameter *swelling* yang baik, patch juga harus mempunyai *weight loss ratio* yang baik juga, karena kedua parameter tersebut berhubungan erat dengan pelepasan obat atau zat aktif. Selain zat aktif dapat keluar dari basis polimer dengan cara berdifusi, zat aktif juga dapat keluar dengan terjadinya erosi suatu basis polimer. Oleh sebab itu, patch harus mempunyai waktu ideal tertentu untuk bertahan di mukosa mulut. Sehingga parameter *weight loss* ini dapat didesain untuk menghasilkan kecepatan pelepasan zat aktif dari patch. Ilustrasi proses pelepasan zat aktif dari suatu polimer dapat dilihat pada Gambar 13.



Gambar 13. Ilustrasi terjadinya proses pelepasan zat aktif melalui proses *swelling* dan juga erosi atau degradasi suatu polimer oleh suatu medium cair (Kill dan Johansen, 2003).

Hasil uji *weight loss* dipengaruhi oleh berbagai faktor, diantaranya adalah jenis material atau polimer yang digunakan dan juga derajat *crosslink* yang terjadi. Chantana *et al.* (2006) mengidentifikasi kecepatan disintegrasi tablet “Yahom” dengan basis kombinasi PVP dan HPMC. Penelitian tersebut menyatakan bahwa dengan penambahan HPMC maka waktu hancur tablet semakin lama dibandingkan dengan penambahan PVP. Penambahan PVP menghasilkan waktu hancur dan juga erosi tablet yang cepat. Selain itu, proses degradasi suatu polimer juga dipengaruhi oleh banyaknya *crosslink* yang terbentuk. Jika semakin banyak ikatan hidrogen yang terjadi, maka kemampuan air untuk berdifusi masuk ke dalam patch rendah sehingga mengakibatkan patch sulit terdegradasi.



Gambar 14. Grafik hasil uji *weight loss (ratio)* patch amoksisilin

Secara umum kelima formula patch menghasilkan *weight loss ratio* yang berpola (Gambar 14). Akan tetapi pada F2 dan F4 sedikit keluar dari garis linearitas *weight loss ratio* secara keseluruhan. Hal ini mungkin terjadi dikarenakan tidak dapat dikendalikannya reaksi *crosslink* pada patch. Ikatan *crosslink* juga dapat dipengaruhi oleh proses pengadukan dalam pembuatan patch. Sementara proses pengadukan patch, diantaranya kecepatan dan lama waktu pengadukan merupakan variabel yang tidak terkendali. Sehingga tiap-tiap formula menghasilkan banyaknya reaksi *crosslink* yang berbeda, akibat faktor pengadukan yang tidak distandardisasi.

Secara statistik memang perbedaan formula tidak menghasilkan *weight loss ratio* yang berbeda signifikan. Meskipun demikian, F4 dan F5 mempunyai *weight loss ratio* yang paling besar diantara formula lainnya yakni sebesar 0,104 dan 0,096. Hal ini dimungkinkan karena ikatan hidrogen atau *crosslink* yang terbentuk lebih sedikit dibandingkan dengan formula lainnya dan mengakibatkan ketidakmampuan patch untuk menahan medium degradasi. Sehingga

menghasilkan *weight loss ratio* tinggi yang berarti nilai degradasi patch lebih besar.

Waktu yang dibutuhkan patch untuk terdegradasi sempurna dapat dihitung berdasarkan uji *weight loss* yang dilakukan. Perhitungan secara lengkap untuk patch terdegradasi sempurna dapat dilihat pada Lampiran 21. Tabel 6 merupakan hasil perhitungan yang menunjukkan berapa lama patch akan hancur atau terdegradasi sempurna. Patch akan terdegradasi sempurna dalam rentang waktu 14,43 – 28,85 menit. Jika patch terdegradasi sempurna dalam rentang waktu tersebut, maka dapat dimungkinkan mekanisme pelepasan obat akan lebih kepada erosi dibandingkan dengan difusi. Mekanisme secara erosi ini direpresentasikan dengan uji *weight loss*. Sedangkan uji *swelling* akan lebih merepresentasikan mekanisme pelepasan obat secara difusi.

Tabel 6. Waktu yang dibutuhkan patch untuk terdegradasi sempurna

Formula	Waktu (menit)
F1	28,85
F2	20,27
F3	23,07
F4	14,43
F5	15,63

5. *Folding Endurance*

Menurut Priya *et al.* (2011) *folding endurance* adalah uji untuk mengetahui ketahanan patch yang menunjukkan bahwa patch tidak akan pecah dan akan mempertahankan integritasnya. Jumlah lipatan yang dihasilkan oleh patch tanpa pecah memberikan nilai *folding endurance*. Patch dapat dikatakan memiliki *folding endurance* yang baik apabila mencapai 200 kali lipatan (Khurana *et al.*, 2000). Sementara menurut Choy *et al.* (1999) patch dikatakan

memiliki karakteristik fisik dan mekanik yang baik apabila nilai *folding endurance* mencapai 250 lipatan.

Nilai *folding endurance* pada kelima formula patch amoksisilin tidak memenuhi kriteria yang telah ditetapkan. Nilai *folding endurance* yang rendah pada patch amoksisilin ini mungkin dikarenakan kurangnya daya elastisitas patch. Patch dapat bersifat lebih elastis dengan penambahan bahan *plasticizer*. Prasanth *et al.* (2012) memformulasikan patch bukal aceklofenak dengan kombinasi berbagai polimer diantaranya: HPMC, karbopol, eudragit L, PVA, dan PVP disertai penambahan *plasticizer Poly Etylen Glycol-400* (PEG-400) dan *Propylen Glycol* (PG) yang menghasilkan jumlah lipatan *folding endurance* yang baik yaitu lebih dari 250 lipatan. Tabel 7 merupakan hasil rata-rata uji *folding endurance* yang dilakukan replikasi sebanyak 3 kali pada setiap formula patch (Lampiran 6).

Tabel 7. Hasil lipatan dalam uji *folding endurance*

Formula	Rata-rata jumlah lipatan
F1	2 lipatan
F2	6 lipatan
F3	9 lipatan
F4	17 lipatan
F5	20 lipatan

Meskipun patch tidak menghasilkan nilai *folding endurance* yang ideal, namun kelima formulasi patch amoksisilin ini menghasilkan pola *folding endurance* $F1 < F2 < F3 < F4 < F5$. Formula 5 mempunyai nilai *folding endurance* yang paling tinggi yakni sebanyak 20 lipatan. Hal ini menunjukkan semakin banyaknya perbandingan jumlah HPMC pada kelima formula (Tabel 3) maka akan meningkatkan jumlah lipatan *folding endurance* patch. Hal serupa juga

ditunjukkan dalam penelitian Anjakumar (2011) yang memformulasikan patch valsartan dengan berbagai kombinasi polimer yakni HPMC, *chitosan*, PVP, dan PVA. Patch yang diformulasikan dengan komposisi HPMC yang lebih banyak menghasilkan nilai *folding endurance* yang paling tinggi.

Hasil lipatan *folding endurance* dipengaruhi oleh jumlah reaksi *crosslink* yang terjadi. Formula 5 diprediksi memiliki jumlah ikatan *crosslink* yang paling sedikit di antara formula lainnya, hal ini menyebabkan patch akan bersifat semakin elastis jika dilakukan pelipatan pada patch. Sebaliknya, F1 diprediksi memiliki ikatan *crosslink* yang paling banyak, sehingga patch yang dihasilkan bersifat lebih *rigid* atau kaku dan akan menghasilkan lipatan *folding endurance* yang sedikit.

6. Kekuatan Tarik (*Tensile Strength*)

Pada uji kekuatan tarik menghasilkan dua parameter yakni konstanta elastisitas (k) dan *Ultimate Tensile Strength* (UTS). Konstanta elastisitas merupakan ketetapan elastisitas bagi sebuah benda atau dalam penelitian ini adalah patch. Formula yang diambil untuk uji kekuatan tarik ini adalah F1, F2, dan F4 yang diharapkan ketiga formula tersebut dapat merepresentasikan profil kekuatan tarik patch. Satuan konstanta elastisitas yang diperoleh dari penelitian ini adalah gram/mm yang selanjutnya dikonversi menjadi N/m (Lampiran 7). Nilai UTS didapatkan dari datagaya putus (F) dan luas permukaan patch (A) yang dihitung menggunakan Persamaan 3 dengan satuan N/m^2 atau Pa yang selanjutnya dikonversikan menjadi MPa. Perhitungan secara lengkap untuk nilai UTS terdapat pada Lampiran 8. Hasil perhitungan secara ringkas untuk nilai k dan juga UTS

dapat dilihat pada Tabel 8 dan Tabel 9 yang disajikan dalam bentuk rata-rata \pm SD dengan replikasi sebanyak 3 kali.

Tabel 8. Data konstanta elastisitas (k) patch amoksisilin (N/m)

Formula	Rata-rata \pm SD
F1	$3,37 \times 10^6 \pm 1.473.273$
F2	$1,58 \times 10^6 \pm 749.271,9$
F4	$1,32 \times 10^6 \pm 286.632,7$

Tabel 9. Data perhitungan *Ultimate Tensile Strength* (UTS) patch amoksisilin

Formula	Gaya putus/F (N)	Luas penampang/A (m ²)	Waktu putus	Ultimate Tensile Strength (UTS)
F1	0,98	$1,88 \times 10^{-6}$	6 menit	0,52 MPa
F2	0,588	$0,29 \times 10^{-6}$	2 menit	2,03 MPa
F4	0,588	$0,32 \times 10^{-6}$	1 menit	1,84 MPa

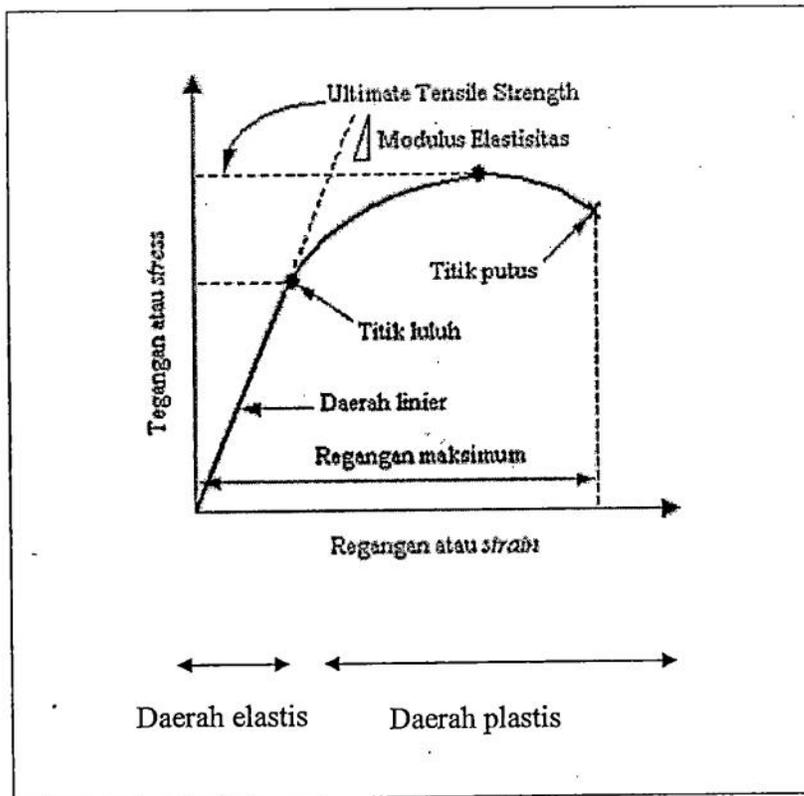
Nilai rata-rata konstanta elastisitas dari ketiga formula tersebut telah memenuhi persyaratan untuk menggunakan uji *one way* ANOVA karena sampel terdistribusi normal dengan nilai probabilitas $p > 0,05$ dan mempunyai varians yang homogen dengan nilai $p > 0,05$ (Lampiran 17). Pengujian menggunakan analisis statistik *one way* ANOVA mendapatkan nilai $p = 0,75$ ($p > 0,05$) yang menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna dari tiap formula (Lampiran 18). Setelah sampel dianalisis menggunakan *one way* ANOVA, dilakukan analisis lanjut menggunakan Post Hoc Test Tukey, yang digunakan sebagai bukti untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan yang signifikan dalam tiap formula. Hasil yang diperoleh menggunakan Tukey menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan terhadap rata-rata nilai konstanta elastisitas diantara ketiga formula

patch, yang ditandai dengan tidak adanya tanda (*) dibelakang angka pada kolom *mean difference* (Lampiran 19).

Tidak adanya perbedaan yang signifikan dari nilai konstanta elastisitas ini, dapat dilihat lebih jelas lagi pada kolom *homogeneous subset* (Lampiran 20). Rata-rata nilai konstanta elastisitas pada F1, F2, dan F4 terletak pada satu kolom yang sama. Hal tersebut membuktikan bahwa perbedaan formula tidak mempengaruhi secara signifikan nilai konstanta elastisitas.

Ada beberapa parameter untuk menilai kekuatan tarik atau *tensile strength* dari suatu benda padat, salah satunya adalah dengan mencari konstanta elastisitas dan juga tegangan (*strain*) atau yang sering difokuskan pada *Ultimate Tensile Strength*. Telah disebutkan sebelumnya bahwa UTS adalah tegangan maksimum yang dapat ditanggung oleh material sebelum terjadinya perpatahan. Menurut hukum Hooke bertambahnya gaya atau tegangan (*strain*) yang diberikan kepada suatu benda akan sebanding dengan pertambahan panjang atau regangan (*stress*). Akan tetapi linearitas dari hukum Hooke ini tidak berlaku lagi apabila suatu benda sudah melampaui batas elastisnya yang ditandai dengan titik luluh. Titik luluh adalah batas antara daerah elastis dan daerah plastis. Daerah elastis adalah daerah dimana suatu bahan memiliki kemampuan untuk kembali ke wujud asalnya setelah diberi tegangan, daerah ini bersifat linear mengikuti hukum Hooke. Sementara daerah plastis adalah daerah dimana suatu benda tidak dapat kembali lagi seperti wujud semula setelah diberi tegangan, dalam kata lain benda tersebut berubah bentuk secara permanen. Daerah plastis ini berada setelah titik luluh terlampaui (Gambar 15).

Nilai konstanta elastisitas dari ketiga formula yang diuji memberikan hasil yang berpola yakni $F1 > F2 > F4$ dengan nilai masing-masing adalah $3,37 \times 10^6$, $1,58 \times 10^6$, $1,32 \times 10^6$. Nilai konstanta elastisitas adalah ketetapan elastisitas patch dalam daerah elastis, jika semakin besar nilai konstanta elastisitas, maka patch akan bersifat semakin tidak elastis atau semakin kaku. Satuan konstanta elastisitas adalah gaya per meter (N/m), maka jika patch menghasilkan nilai konstanta elastisitas yang tinggi dapat diartikan patch membutuhkan sejumlah gaya (N) yang besar untuk menghasilkan setiap meter (m) pertambahan panjang. Sehingga dalam formulasi patch amoksisilin ini F4 adalah patch yang paling elastis dengan nilai konstanta elastisitas yang paling kecil yakni $1,32 \times 10^6$.



Gambar 15. Hubungan antara tegangan (*stress*) dan regangan (*strain*)

(Beumer, 1985).

Elastisitas patch dapat dipengaruhi oleh sifat dari suatu bahan atau material penyusun patch dan juga banyaknya *crosslink* yang terjadi pada patch. Formula 4 adalah formula yang diprediksi memiliki ikatan *crosslink* yang lebih sedikit dari pada F1 dan F2. Sedikitnya *crosslink* membuat patch memiliki elastisitas yang lebih besar jika dibandingkan dengan patch yang mempunyai *crosslink* yang lebih banyak. Ikatan *crosslink* dengan jumlah yang tinggi akan menghasilkan patch yang lebih kaku akibat tahanan dari tarikan antar ikatan-ikatan hidrogen yang ada dalam patch.

Secara umum besarnya nilai UTS F1, F2, dan F4 menunjukkan hasil yang berpola yaitu semakin besar jumlah HPMC maka akan menghasilkan nilai UTS yang lebih besar. Formula 1 menghasilkan nilai UTS yang paling rendah yakni sebesar 0,52 MPa, sedangkan F2 memiliki nilai UTS yang paling tinggi 2,03 MPa, dan F4 menghasilkan UTS sebesar 1,84 MPa. Besarnya UTS dipengaruhi oleh ikatan *crosslink* yang terjadi, jika ikatan *crosslink* banyak terbentuk akan menambah kekuatan patch (Maitra dan Shukla, 2014).

Titik terjadinya UTS adalah ketika patch melewati titik luluh dan mulai mengalami deformasi plastis atau telah memasuki daerah plastis. Sehingga meskipun beban telah dilepaskan, patch tidak dapat kembali ke bentuk semula. Formula 1 adalah formula dengan komposisi PVP yang lebih banyak dibandingkan dengan komposisi PVP pada formula lain menghasilkan nilai UTS yang paling rendah. Jika dilihat dari karakteristik fisik PVP, PVP memang lebih rapuh daripada HPMC. Hal ini juga dikemukakan oleh Lakouraj *et al.* (2005) yang menyatakan PVP memiliki kekuatan mekanik yang lemah. Kemungkinan

sifat deformasi plastis dari PVP juga mempunyai kekuatan menahan beban yang lemah juga. Oleh sebab itu hasil hasil uji UTS ini lebih dipengaruhi oleh sifat bahan penyusun patch daripada ikatan *crosslink* yang dihasilkan melalui ikatan hidrogen. Menurut Das dan Sajeeth (2013) patch mukoadhesif yang ideal untuk diaplikasikan ke daerahbukal adalah patch yang kuat dan fleksibel. Sehingga selain patch mempunyai kekuatan mekanik yang bagus, patch juga harus bersifat elastis atau fleksibel.