

FORMULASI MUKOADHESIF NIFEDIPIN MENGGUNAKAN KOMBINASI POLIMER CARBOPOL 934 DAN GELATIN TYPE B

The Mucoadhesive Formulation of Nifedipin using Polymer Combination of 934 Carbopol and Type B Gelatin

Ari Widayanti¹⁾, Auzal Halim²⁾ dan Muslim Suardi²⁾

¹⁾Jurusan Farmasi UHAMKA, Jakarta

²⁾ Universitas Andalas Padang

Naskah diterima tanggal 18 Februari 2011

ABSTRACT

Mucoadhesive strength test of polimer expient is important for development of oral sustained release with mucoadhesive system to increase bioavailability. Mucoadhesive strength of niphedipine granule which is prepared by using combination of polymers gelatin and carbopol 934 on rat stomach and intestine had been determined by bioadhesion and wash off test. In this research the various effect of gelatin concentrations on the mucoadhesive strength was determined. Mucoadhesive strength test was cunducted with gelatin 2%, 3%, 4%, 5% and as a controll carbopol 934 was used. The study started with the evaluation of characteristics of niphedipine particles with ball mill size. Evaluation of characteristics of the test were with DCS, IR, X-Ray, SEM and then was followed by the preparation of granule mucoadhesive niphedipine. The evaluation were granules, bioadhesive test, wash off test and dissolution test. Result showed that F 4 with 5% gelatin could be adhesive to rat stomach and intestine in 5 minutes. The strongest adhesion to stomach and intestine were the granule combination of gelatin 5% and carbopol 934 5% with the amount of granule adhesive to stomach and intestine were 94,67% and 98%. Results indicated that the dissolution profil of all the formula did not follow either zero order, first order. The result showed that released of niphedipine from all formulation has followed Higuchi kinetics.

Keywords : *mucoadhesive, sustained release, niphedipine*

ABSTRAK

Uji daya lekat mukoadhesif dari polimer eksipien sangat penting dalam pengembangan sediaan lepas lambat dengan system mukoadhesif untuk memperlama waktu tinggal obat dalam saluran cerna. Daya leaky mukoadhesif granul telah diteliti dengan menggunakan kombinasi polimer gelatin dan carbopol 934. Pengujian dilakukan dengan uji bioadhesif in vitro dan wash off pada lambung dan usus tikus.

Pada penelitian ini melihat pengaruh berbagai konsentrasi gelatin terhadap sifat mukoadhesif. Uji mukoadhesif dilakukan pada konsentrasi gelatin 2,3,4 dan 4% dan sebagai control hanya menggunakan carbopol 934 saja. Penelitian diawali dengan evaluasi karakteristik fisik Nifedipin meliputi X Ray, DSC, SEM dan IR, kemudian granul mukoadhesif dibuat dengan kombinasi polimer. Dilanjutkan dengan evaluasi granul, uji bioadhesif, uji wash off dan uji disolusi.

Hasil menunjukkan bahwa formula granul dengan konsentrasi gelatin 5% yang memberikan kemampuan daya mukoadhesif yang terbaik. Perlekatan terkuat di lambung dan usus ditunjukkan oleh formula yang mengandung Gelatin 5% dan Carbopol 5% dengan persen perlekatan pada mukosa lambung 94,67% dan pada mukosa usus 98%. Model penglepasan pada sediaan mukoadhesif ini adalah secara difusi pasif berdasarkan persamaan Higuchi di mana penglepasannya sebanding dengan akar waktu.

Kata kunci : mukoadhesif, nifedipin, sediaan lepas lambat

Alamat korespondensi:

Jl. Delima II/IV Perumnas Klender. Jakarta Timur.

13000

email : ariwidayanti@yahoo.com

PENDAHULUAN

Rute pemberian obat secara oral tetap menjadi pilihan utama karena relatif lebih murah, mudah dan nyaman penggunaannya bagi pasien. Namun

penggunaan secara oral memiliki beberapa permasalahan yang berhubungan dengan bioavailabilitas obat dan tingkat kepatuhan serta kedisiplinan pasien. Bioavailabilitas obat dipengaruhi oleh faktor keterbatasan jendela absorpsi obat dan waktu tinggal obat pada daerah absorpsinya.

Ada beberapa hambatan pada rute pemberian oral untuk merancang sistem penghantaran obat yang diperlama, yaitu saluran cerna yang terdiri dari beberapa segman yang memiliki sifat-sifat yang berbeda satu sama lain (pH, viskositas, gerakan, luas permukaan, absorpsi, aliran darah dll.), absorpsi yang cukup baik hanya dapat terjadi pada beberapa segmen saja (lambung dan usus halus), dalam kondisi normal waktu tinggal obat dalam tiap segmen terbatas. Hambatan-hambatan ini membatasi lama pelepasan obat yang diberikan serta sangat menyulitkan maka dihasilkan kecepatan absorpsi obat yang konstan (Desphande, 1996).

Untuk mengatasi hambatan yang terjadi, maka dikembangkanlah suatu sistem penghantaran obat melalui rute oral dengan memperpanjang waktu tinggal dalam saluran cerna terutama waktu tinggal dalam lambung (*gastric residence time*). Dengan system ini dimungkinkan untuk memberikan periode pelepasan dan absorpsi yang lebih lama (lebih dari 12 jam) dan konstan (mendekati kinetika orde nol). Keuntungan lain adalah dapat meningkatkan ketersediaan hayati senyawa obat yang memiliki lokasi spesifik (Desphande, 1996).

Salah satu usaha untuk memperlama waktu tinggal obat dalam saluran cerna adalah dengan sistem penghantaran mukoadhesif, system ini memanfaatkan sifat-sifat bioadesif dari berbagai polimer yang larut air, yang menunjukkan sifat melekat pada segmen saluran cerna yang dilapisi oleh mucus. Dengan demikian waktu tinggal sediaan obat dapat diperpanjang dalam saluran cerna yang memungkinkan obat diabsorpsi dalam jangka waktu lama dan konstan (Agoes, 2001).

Pada penelitian ini digunakan nifedipin sebagai model zat aktif yang berkhasiat antihipertensi yang termasuk golongan antagonis kalsium yang berdaya menghambat masuknya ion kalsium eksternal. Nifedipin diabsorpsi dengan cepat dan hampir sempurna (90%) dalam lambung, $\pm 95\%$ terikat protein plasma akan tetapi ketersediaan hayatinya

lebih rendah (sekitar 45 - 75%). Kadar dalam darah tertinggi dan dicapai dalam 20 - 45 menit, $T_{1/2}$ nya $\pm 2,5$ jam dengan masa kerja $\pm 8 - 12$ jam. Sehingga sangat tepat dibuat dalam bentuk sediaan mukoadhesif sehingga dapat meningkatkan ketersediaan hayatinya. Terlebih dahulu zat aktif dibuat kecil ukuran partikelnya dengan *ball mill* untuk melihat kecepatan melarutnya. Kemudian sediaan mukoadhesif dibuat dalam bentuk granul dengan menggunakan kombinasi polimer larutan gelatin dan carbopol 934. Beberapa penelitian menunjukkan gahwa gelatin dan carbopol dapat digunakan sebagai polimer dalam sediaan mukoadhesif (Indrawati, 2005).

METODOLOGI

Alat

Alat-alat yang digunakan antara lain: timbangan analitik, pompa peristaltik, oven vakum, alat uji kecepatan alir, ayakan bertingkat, alat penetapan kadar air, *ball mill*, alat uji bioadhesif in vitro, spektrofotometri UV-Vis, alat uji disolusi, alat uji *wash off* (*Disintegration Tester*), pH meter, spektrofotometri IR, X-Ray difraktometer, DSC (*Differential Scanning Calorimetry*), SEM (*Scanning Electron Microscopy*), alat bedah serta alat-alat gelas yang biasanya ada di laboratorium.

Bahan

Bahan yang digunakan antara lain : nifedipin (Kimia Farma), nifedipin BPF1 (BPOM), carbopol 934, gelatin komersial, kalium dihidrogen fosfat, NaOH, avicell PH 102, lem sianokrilat, HCl P, larutan usus buatan, larutan lambung buatan, gliserin dan tikus putih galur Wistar.

Pemeriksaan bahan baku

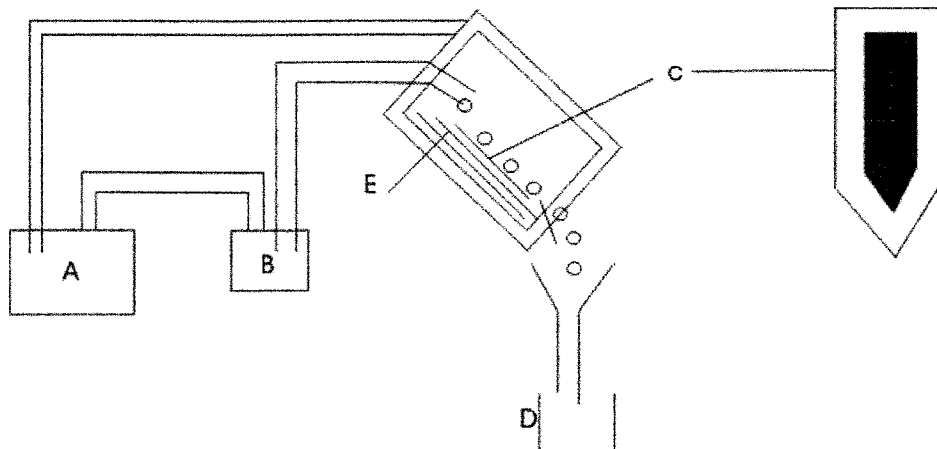
Dilakukan pemeriksaan terhadap nifedipin, carbopol 934, gelatin dan avicell PH 102 sesuai persyaratan Farmakope Indonesia edisi IV dan Handbook of Pharmaceutical Exipient. Nifedipin diperkecil ukuran partikelnya dengan cara di *ball mill* selama 1 jam yang dilanjutkan dengan uji karakteristik nifedipin meliputi uji X-Ray, DSC, SEM dan IR.

Pembuatan granul mukoadhesif nifedipin

Granul mukoadhesif dibuat dengan menggunakan serbuk halus nifedipin dan kombinasi polimer larutan gelatin dan carbopol 934 serta avicell PH 102 secara granulasi basah dengan pembasah air. Bahan-bahan dicampur dan digerus dalam mortir. Massa granul dilewatkan pada ayakan mesh 16, kemudian

Tabel I. Fomula Granul Mukoadhesif Nifedipin Menggunakan Kombinasi Polimer Gelatin dan Carbopol 934

Bahan	Formula (%)				
	I	II	III	IV	Kontrol
Nifedipin	15	15	15	15	15
Gelatin	2	3	4	5	-
Carbopol 934	5	5	5	5	5
Avicel ph102	78	77	76	75	80



Gambar 5. Skema Alat Uji Bioadhesif

- Keterangan:
- A = Thermostat
 - B = Pompa peristaltik
 - C = Jaringan mukosa
 - D = Penampungan granul yang terlepas
 - E = Sel silindris

dikeringkan pada suhu 50°C selama 5 jam. Pembuatan granul mukoadhesif nifedipin terlihat pada tabel I.

Evaluasi Granul Mukoadhesif

Evaluasi granul meliputi penentuan kadar air, kecepatan alir granul, kompresibilitas, pengukuran distribusi ukuran partikel.

Uji Bioadhesif secara *in vitro*

Uji ini menggunakan jaringan mukosa lambung dan usus yang diisolasi dari tikus putih yang telah dicuci dengan larutan NaCl fisiologis. Jaringan lambung dibuka sepanjang lengkungan kecil dan dicuci dalam 10 ml cairan lambung buatan. Usus halus dipotong secara lateral dan dicuci dalam 10 ml cairan usus buatan. Jaringan lambung kira kira 1 x 1 cm atau jaringan usus halus sepanjang 4 cm dilekatkan pada penyokong teflon kemudian ditempatkan pada sel silindris. Sejumlah 100 granul ditempatkan merata di atas mukosa lambung dan usus, granul dibiarkan berkontak dengan mukus selama 20 menit. Kemudian sel silindris diatur pada posisi kemiringan 45°C. Jaringan mukosa lambung dan usus masing-masing dielus dengan cairan lambung dan usus buatan selama 5 menit dengan kecepatan alir 22 ml/menit. Dan hitung jumlah granul yang masih melekat pada jaringan (Erizal, 2002).

Uji Pembersihan (*Wash Off*)

Alat yang digunakan adalah alat uji disintegrasi. Jaringan lambung atau usus ditempelkan pada kaca objek dengan lem sianokrilat dan ujung jaringan dikunci dengan parafilm. 50 buah granul

ditempelkan merata pada mukosa lambung dan usus tikus. Kaca digantungkan pada alat dan diatur gerakan naik turun secara lambat alam medium cairan lambung dan usus buatan suhu 37°C selama 2 jam. Pada selang waktu tertentu granul yang masih menempel pada jaringan dihitung (Erizal, 2002).

Penetapan Profil disolusi nifedipin dari granul

Penentuan disolusi nifedipin dari granul dilakukan menggunakan alat tipe 1 dalam medium dapar fosfat pH 7,5. Suhu diatur 37±0,5°C dengan kecepatan 50 putaran per menit. Sampel diambil melalui filter membran 0,45 µm pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, 60, 120, 180, 360, 480, 600 dan 720. Kadar nifedipin yang terdisolusi ditetapkan secara metode Spektrofotometri UV-Vis.

Pengolahan data

Data berupa persen terdisolusi persatuan waktu diolah menggunakan beberapa model matematis, yaitu

- Persamaan kinetika orde nol
 $C_t = C_0 + K_0 \cdot t$ (1)
 C_t = Jumlah zat aktif yang terdisolusi pada waktu t
 C_0 = Jumlah zat aktif yang terdisolusi pada waktu 0
 K_0 = konstanta laju disolusi menurut orde nol
 t = waktu
- Persamaan kinetika orde Satu
 $\log C_t = \log C_0 + \log \frac{K_1}{2,303} \cdot t$ (2)
 K_1 = konstanta laju disolusi menurut orde satu
- Persamaan Higuchi
 $C_t = K_H \cdot t^{0,5}$ (3)

K_H = konstanta laju disolusi menurut persamaan Higuchi

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada tahap awal penelitian ini nifedipin sebagai bahan aktif dari sediaan granul mukoadhesif ini diperkecil ukuran partikelnya dengan *ball mill* selama 1 jam. Tujuan memperkecil ukuran partikel nifedipin untuk meningkatkan kecepatan melarut dari nifedipin. Karena nifedipin ini sangat sukar larut dalam air sehingga dibuatlah suatu usaha yang dapat meningkatkan kecepatan melarut dari zat aktif nifedipin yaitu dengan memperkecil ukuran partikelnya.

Data pola difraksi sinar x serbuk nifedipin menunjukkan sifat kristalinitas karena adanya puncak-puncak yang khas pada difraktogram. Sedangkan pada pola difraktogram nifedipin *ball mill* menunjukkan adanya penurunan puncak pada difraktogram, hal ini diduga disebabkan oleh perubahan kristalinitas yang disebabkan oleh proses memperkecil ukuran partikennya dengan *ball mill*.

Hasil spektrum infra merah serbuk nifedipin dengan nifedipin BM 1 menunjukkan adanya perbedaan intensitas, pada nifedipin sebelum di *ball mill* cenderung lebih sempit dibandingkan pada nifedipin yang sudah di *ball mill* yang cenderung melebar .

Hasil analisis thermal DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) menunjukan nifedipin mempunyai puncak endotermis pada 175,14°C (titik leleh). Pada nifedipin yang diperkecil ukuran partikelnya terjadi perubahan yaitu puncak endotermis pada 174°C dan muncul puncak exotermis pada 274,84°C.

Granul mukoadesif dibuat dengan metode granulasi basah menggunakan air sebagai cairan pengikat. Pada pembuatan granul kemudian dikeringkan pada suhu 40-50°C , selama 5 jam. Granul yang digunakan untuk pengamatan selanjutnya adalah granul yang berukuran mesh 16. Hal ini bertujuan untuk mempermudah pengamatan evaluasi pada uji *wash off* dan uji bioadesif. Granul dibuat dengan kombinasi polimer gelatin dan carbopol 934, dimana carbopol 934 dan gelatin merupakan polimer bioadesif. Disamping itu kombinasi kedua polimer ini dapat mengembang (*swelling*) dengan baik yang merupakan salah satu cara untuk dapat terjadinya adhesi antara granul dengan mukosa saluran cerna.

Kadar air pada granul sangat mempengaruhi kecepatan aliran granul dimana semakin tinggi kadar air granul maka kecepatan alir (gram/detik) juga semakin kecil karena kadar lembab dapat meningkatkan daya kohesif antar granul, sehingga granul susah mengalir. Untuk mengatasi masalah aliran granul in dapat ditambahkan *flow enhancer (glidan)*. Pemeriksaan kadar air dilakukan untuk mengetahui jumlah kandungan air yang terdapat pada granul dan juga untuk memperkirakan derajat kemudahan granul ditembus air. Keseluruhan formula memiliki kadar air antara 4,23 – 5,60%.

Hasil uji waktu alir dapat dilihat pada Tabel 2, uji waktu alir diperlukan untuk mengetahui sifat alir granul yang kemudian dijadikan sebagai bahan pertimbangan dalam pengemasan dan menjamin keseragaman bobot sediaan. Hasil uji waktu alir secara keseluruhan berkisar antara 2,42–3,58 g/det. Berdasarkan data tersebut, dapat diketahui bahwa formula dengan kandungan carbopol saja memiliki hasil waktu alir yang cukup lama dibandingkan formula yang lain. Higroskopisitas yang

Tabel II. Hasil Penentuan Kadar Air dan Kecepatan Waktu Alir

Formula	Kadar air (%)	Kec. alir(gram/detik)
I	5,16	3,01± 0,13
II	4,59	2,68 ± 0,15
III	4,34	2,88± 0,17
IV	4,23	2,42± 0,13
Kontrol	5,60	3,57± 0,16

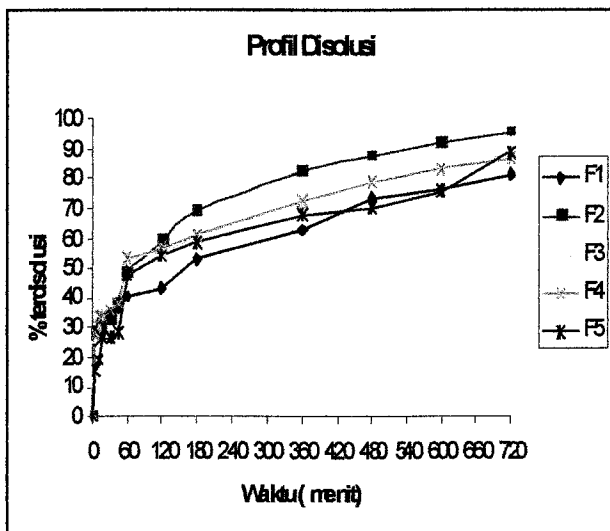
Tabel III. Hasil Perolehan Kembali, Uji Bioadesif dan Uji Wash off Granul Mukoadhesif Nifedipin

Formula	Perolehan kembali proses (%)	% Granul yang melekat			
		uji bioadesif		uji wash off	
		Lambung	Usus	Lambung	Usus
1	98.78	90,67	95	4,00	91,33
2	94.47	91,67	96,67	12,67	86,00
3	94.67	92,33	96,67	7,33	83,33
4	95.61	94,67	98	8,67	50,67
5	95.56	98,33	94	24,04	90,17

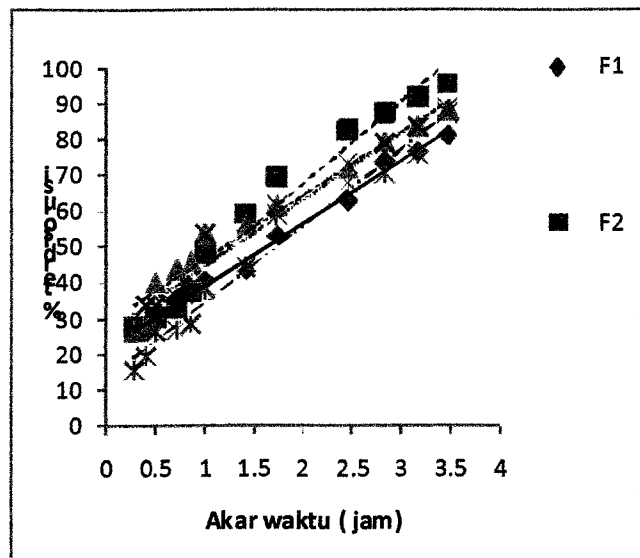
tinggi menyebabkan formula yang mengandung carbopol 934 memiliki kadar air yang tinggi sehingga kohesi antar partikel semakin meningkat dan mengakibatkan rendahnya waktu alir. Laju alir dapat diperbaiki dengan mengurangi partikel-partikel berukuran kecil (*finer*) untuk menghilangkan pengaruh negatif dari gaya adhesif dan muatan elektrik.

Uji bioadhesif dimaksudkan untuk melihat seberapa cepat kemampuan suatu granul mukoadhesif untuk melekat pada mukosa lambung dan usus tikus dalam waktu 5 menit. Pada uji bioadesif memberikan hasil secara *in vitro* lebih dari 90% granul tetap melekat pada jaringan mukosa lambung dan usus tikus setelah dielusikan dengan cairan lambung dan usus buatan. Semakin tinggi kadar gelatin semakin besar persentase granul yang melekat pada mukosa baik lambung maupun usus. Akan tetapi pada granul kontrol menunjukkan jumlah granul yang melekat pada mukosa lambung lebih besar dibandingkan granul formula (F1-F4) yaitu sekitar 98% tetapi pada mukosa usus jumlah granul yang melekat paling kecil yaitu sekitar 94%.

Uji *wash off* dilakukan pada seluruh formula untuk mengetahui durasi perlekatan pada mukosa lambung dan usus pada kondisi ekstrim. Hasil uji *wash off* dapat dilihat pada tabel III. Proses adhesi polimer tergantung pada disosiasi polimer tersebut dalam pH lingkungannya. Pada kondisi pH lingkungan yang lebih besar dari pKa polimer, gugus ionik akan berada dalam bentuk ion, sedangkan dalam kondisi pH lingkungan yang lebih kecil dari pKa polimer gugus ionik polimer akan berada dalam bentuk molekul. Carbopol merupakan turunan polimer sintetik yang bersifat anionik. Carbopol dapat mengembang sangat cepat ketika kontak dengan membran mukus yang terhidrasi. Carbopol 934 merupakan polimer yang memiliki pKa 6±0,5 sehingga mengalami ionisasi pada kondisi pH usus. Ionisasi semakin meningkatkan kemampuan carbopol 934 untuk menyerap air, sehingga air dari mukus juga ikut terserap. Dehidrasi mukus memperkuat



Gambar 1. Profil Disolusi Granul Mukoadhesif Nifedipin



Gambar 2. Model penglepasan Higuchi granul mukoadhesif nifedipin

Keterangan

- Persamaan garis F1 $y = 17,53x + 21,47$ $R^2 = 0,994$
- Persamaan garis F2 $y = 23,19x + 21,22$ $R^2 = 0,972$
- Persamaan garis F3 $y = 17,78x + 28,80$ $R^2 = 0,959$
- Persamaan garis F4 $y = 18,55x + 26,16$ $R^2 = 0,967$
- Persamaan garis F5 $y = 21,42x + 13,09$ $R^2 = 0,974$

ikatan adhesif antara carbopol 943 dengan mukus (Smart, 1993). Hal tersebut menyebabkan carbopol 934 lebih lama melekat pada mukosa usus dari pada mukosa lambung.

Uji *wash off* yang juga menggunakan jaringan mukosa lambung dan usus tikus memberikan hasil granul kontrol melekat lebih kuat dibandingkan granul formula atau dapat dikatakan bahwa daya tahan granul mukoadhesif kontrol (polimer carbopol saja) lebih baik dibandingkan granul formula dalam hal melekat pada mukosa saluran cerna. Pengujian ini dilakukan sampai waktu 2 jam, karena jika lebih dari 2 jam ketahanan jaringan mukosa sudah tidak layak lagi untuk pengujian.

Hasil uji disolusi granul selama 12 jam menunjukkan terjadinya penurunan pelepasan zat aktif pada F1. Hal ini membuktikan bahwa selain bersifat sebagai mukoadhesif, kombinasi polimer yang digunakan juga dapat mengendalikan pelepasan zat aktif. Kombinasi polimer carbopol dan gelatin setelah berkontak dengan medium akan mengalami pengembangan (*swelling*) dan membentuk lapisan difusi gel yang menjadi sawar untuk pelepasan zat aktif. Semakin besar % gelatin semakin meningkat pelepasan zat aktifnya.

Profil pelepasan nifedipin dari granul mukoadhesif kombinasi carbopol 934 dan gelatin mendekati model difusi Higuchi, dimana pelepasannya

sebanding dengan akar waktu, menghasilkan garis lurus dengan koefisien korelasi mendekati satu.

Hasil perhitungan Efisiensi Disolusi (ED720) granul mukoadhesif Nifedipin adalah sebagai berikut F1 61,81, F2 76,35, F3 70,05, F4 69,66 dan F5 (F kontrol) 64,49%.

Hasil perhitungan statistik analisa varian dua arah terhadap % nifedipin yang terdisolusi pada jam 12 diantara granul F1, F2, F3, F4 dan F5 memberikan nilai sig 0,000. Sehingga dapat dikatakan bahwa peningkatan konsentrasi gelatin berpengaruh terhadap % terdisolusi. Perbedaan waktu pengambilan sampel disolusi juga mempengaruhi % terdisolusi

KESIMPULAN DAN SARAN

Peningkatan konsentrasi gelatin dapat meningkatkan daya mukoadhesif granul nifedipin pada uji bioadhesif dengan hasil terbaik pada F4 yaitu 94,67% (pada lambung) dan 98% (pada usus). Hasil uji disolusi pada granul mukoadhesif model pelepasannya adalah difusi pasif berdasarkan persamaan Higuchi dimana pelepasannya sebanding dengan akar waktu, menghasilkan garis lurus dengan koefisien korelasi mendekati nilai 1.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, Goeswin, *Sistem Penghantaran Obat Mukoadhesif*. Desain Bentuk Sediaan Obat. Teknologi Farmasi Program Pasca Sarjana. ITB. 2001, 1- 22.
- Ahuja, A.R.K. Khar and J.Ali, *Mucoadhesive Drug Delivery System*, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 23 (5), 1997. 489 -515
- Anonim 1995, *Farmakope Indonesia Edisi IV*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Dirjen POM. Jakarta
- Banakar, U.V., *Pharmaceutical Dissolution Testing*. Marcel Dekker and Sons Inc New York, 1992, 139 – 177
- Desphande, A.A., Rhodes, C.T., Shah, N.H, and Malick, A.W., *Controlled Release Drug Delivery System for Prolonged Gastric Residence : An Overview*, *Drug Dev. Ind. Pharm*, 22 (6), 1996. 531 – 539
- Erizal, *Pengembangan Sediaan Lepas Lambat Glibenklamid dengan Sistem Mukoadhesif*. Tesis. ITB. Bandung. 2002
- Indrawati, T, Agoes, G, Yulianah, E, Cahyati, Y. *Uji Daya Lekat Beberapa Mukoadhesif In Vitro Beberapa Exipien Polimer Tunggal dan Kombinasinya Pada Lambung dan Usus Tikus*. 2005. *Jurnal Matematika dan Sains*. Vol 10 No. 2, 45 – 51
- Kamath, K.R. and K. Park, *Mucosal adhesive Preparation*, In. Swarbrick J and J.C Boylan (Eds), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Vol X*, Marcel Dekker, 1992. New York.
- Lachman, L, Lieberman .H.A, Kanig JL. *Pharmaceutical Dosage Forms. Vol 3*.
- Sulistiawati, F, Suryani, N. *Kekuatan gelatin tipe B dalam formulasi granul terhadap kemampuan mukoadhesif*. *Makara Kesehatan*, Vol 13 No.1. Juni 2009; 1-4