

Review Artikel : Perbandingan Berbagai Polimer Dan Pengaruhnya Terhadap Penghantaran Sediaan Patch Bukal

Gita Silpiani Kurnia¹, Melani Anggraeni², Mikha Ayu Lia Ningsih³, Mita Lianastuti⁴,
Qori Putri Suciyanti⁵, Nia Yuniarsih⁶

^{1,2,3,4,5,6} Universitas Buana Perjuangan Karawang, Jawa Barat

Email : fm19.gitakurnia@mhs.ubpkarawang.ac.id¹, fm19.melanianggraeni@mhs.ubpkarawang.ac.id²,
fm19.mikhaningsih@mhs.ubpkarawang.ac.id³, fm19.mitalianastuti@mhs.ubpkarawang.ac.id⁴,
fm19.qorisuciyaniti@mhs.ubpkarawang.ac.id⁵, nia.yuniarsih@ubpkarawang.ac.id⁶

Abstrak

Sistem penghantar bukal merupakan suatu sistem penghantar obat yang ditujukan untuk pemakaian melalui mukosa buccal, dimana obat diletakkan diantara pipi bagian dalam dan gusi. Sebuah polimer komposit diperlukan untuk matriks pelindung dalam hal penghantaran obat, memungkinkan pelepasan yang diatur dan meningkatkan bioavailabilitas dan stabilitas obat. Tujuan dari review ini ialah untuk mengetahui perbandingan berbagai polimer dan pengaruhnya terhadap penghantaran sediaan patch buka. Review menggunakan metode informasi tambahan yang dikumpulkan dari database *Scienedirect*, *Research Gate*. Beberapa dari polimer mukoadhesif yang bisa digunakan dalam penghantaran obat secara bukal diantara polimer pada CMC-Na, HPMC, kitosan, pektin dan PEG 400 dimana polimer tersebut adalah bahan mukoadhesif yang baik yang dapat memperpanjang durasi obat bertahan di dalam tubuh setelah penyerapan karena memiliki daya lengket.

Kata Kunci : Patch Bukal, Sistem Penghantaran Obat, Polimer.

Abstract

The buccal delivery system is a drug delivery system intended for use through the buccal mucosa, where the drug is placed between the inner cheek and gums. A polymer composite is required for the protective matrix in terms of drug delivery, allowing regulated release and enhancing the bioavailability and stability of the drug. The purpose of this review is to determine the comparison of various polymers and their effect on the delivery of open patch preparations. The review method uses additional information gathered from the Scienedirect database, Research Gate. Some of the mucoadhesive polymers that can be used in buccal drug delivery include polymers in CMC-Na, HPMC, chitosan, pectin and PEG 400 where these polymers are good mucoadhesive materials that can extend the duration of the drug remaining in the body after absorption because it has sticky power.

Keywords : Buccal Patch, Drug Delivery System, Polymer.

PENDAHULUAN

Sistem penghantar obat (SPO) atau Drug Delivery System merupakan suatu istilah yang menggambarkan alur bagaimana obat dapat sampai ke tempat yang dituju atau target penyakit (Doddy, 2014). Tujuan utama dari Sistem Penghantar Obat ialah obat melepaskan zat aktif hingga sampai ke system peredaran darah dalam tubuh yang kemudian menghasilkan efek farmakologi yang optimal (Villar, *et al.* 2012). Dalam sistem penghantar obat ini, hal yang terpenting dan berpengaruh yaitu bentuk sediaan. Berdasarkan tujuan, sistem penghantar obat yang ideal harus sampai target sasaran

agar mencapai efek yang optimal, harus memberikan onset pendek sehingga tidak perlu membutuhkan waktu lama saat obat masuk hingga proses pelepasan dan harus memiliki durasi panjang sehingga obat dapat memiliki efek terapi yang lama.

Sistem penghantar bukal merupakan suatu sistem penghantar obat yang ditujukan untuk pemakaian melalui mukosa buccal, dimana obat diletakkan diantara pipi bagian dalam dan gusi. Pemakaiannya yang mudah karena sediaan buccal memiliki kelebihan yaitu dapat digunakan untuk penghantaran obat sistemik, minimnya timbul efek samping, bioavailabilitas obat baik, daya rekat kuat saat pemakaian, tidak mengalami *first-pass metabolism*, mencegah rusaknya obat akibat pH pencernaan, mudah untuk dihentikan ketika terjadi toksisitas, mencegah terjadinya iritasi saluran cerna oleh obat yang bersifat iritatif (Inayah Siti, et al. 2018).

Dalam hal penghantaran obat, diperlukan komposit polimer untuk matriks pelindung, mendorong pelepasan terkontrol dan meningkatkan bioavailabilitas dan stabilitas obat. Dalam industri farmasi beberapa biopolimer yang sangat penting antara lain alginate, protein, kitosan, gelatin dan pati (Sari Devi Puspita, et al 2022). Dari masing-masing polimer tersebut memiliki manfaat seperti alginate dan protein berperan dalam system penghantar obat, kitosan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat dan rekayasa jaringan, gelatin sebagai bahan biodegradable dalam bidang medis, dan polimer pati dapat meningkatkan kelarutan dan stabilitas obat juga mengurangi toksisitas dan efek samping obat serta biokompatibilitas dan stabilitas penyimpanan baik (Yang J, et al. 2014).

Dari latar belakang tersebut, sistem penghantar obat transmukosal dalam bentuk patch bukal mukoadhesive, penentuan penggunaan polimer terhadap nilai *swelling index* sangat berpengaruh. Maka dari itu, penulis ingin mengamati pengaruh penggunaan berbagai jenis polimer terhadap penghantar obat.

METODE

Metode yang dilakukan dalam review ini adalah studi literatur, yaitu metode yang berisi penelitian – penelitian relevan yang berkaitan dengan masalah yang ada dalam review artikel. Review ini dilakukan dengan mengumpulkan data penelitian dan karya ilmiah dengan objek review. Data yang didapatkan dalam review ini yaitu data sekunder dari *database Google Scholar, Research gate, dan Sciencedirect*. Sebanyak 11 jurnal atau karya ilmiah yang menjadi acuan dari pembuatan Review Artikel.

HASIL

No	Jenis Polimer	Judul Penelitian	Zat aktif	Hasil	Referensi
1	PVP dan Na-CMC	Formulasi dan Uji Aktivitas Antibakteri Patch Bukal Mukoadhesif Ekstrak Cengkeh (<i>Syzygium aromaticum L.</i>) Dengan Kombinasi Polimer Polivinil Prolidin (PVP)	Cengkeh	Pada penelitian ini, sebanyak lima variasi kadar dibuat untuk formulasi sediaan patch bukal. Pada Formula IV, terbukti memiliki zona hambat paling besar yaitu dengan zona hambat sekitar 1,667 cm.	Vina Purnamasari M, Iskandar Zulkarnain (2018)

		dan Natrium Karboksimetil Selulosa (Na-CMC) Terhadap Bakteri <i>Streptococcus mutans</i>			
2	PVP K-29 dan CMC-Na	Formulasi Patch Bukal Mukoadhesif Isosorbide Dinitrate dengan Variasi Konsentrasi PVP-K29 dan CMC-Na	Isosorbide Dinitrate	Pada penelitian ini, patch bukal isosorbide dinitrate memiliki formula optimum yang menggunakan PVP-K29 dan CMC-Na dengan perbandingan (30:70) dengan nilai pengembangan sebesar 326,268% dan nilai disolusi pada menit ke-180 dengan kinetika orde nol mencapai 90.625%.	Ayu Diah Sukmasih <i>et al.</i> ,2014
3	Na-CMC dan PVP K-30	Pembuatan Patch Bukal Mukoadhesif Atenolol Dengan Variasi Konsentrasi Polimer Na-CMC dan PVP K-30	Atenolol	Hasil penelitian memperlihatkan formulasi Atenolol pada Formula 1 merupakan pelepasan terbaik yang mencapai 10,72 % dengan perbandingan konsentrasi PVP K-30 dan Na-CMC (10:90).	Tristiyanti D., Putri Y.D., Utami R.N (2018)
4	HPMC	Formulasi dan Evaluasi Sediaan Patch Bukal Mukoadhesive Celecoxib	Celecoxib	Angka swelling index terbaik terdapat pada Formulasi F1 dengan konsentrasi HPMC 2% dengan swelling index 16% yang diamati selama 30 menit.	Inayah Siti, Lizma F, Novia Eka, Jaka F. (2018)

5	HPMC	Controlled Release From Bisoprolol Fumarate Buccal Patches.	Bisoprolol Fumarate	Patch bisoprolol yang dipotimasi dengan HPMC 1% memiliki pelepasan secara in vitro sebanyak 80% dan 73,4% secara in vivo selama 8 jam.	Yashwant, T.D., <i>et al.</i> , 2012.
6	Carbopol® 940P dan HPMC K15M	Formulasi Patch Buccal Mucoadhesive Nifedipin Menggunakan Kombinasi Matriks Carbopol® 940p Dan Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) K15M	Nifedipine	Hasil penelitian memperlihatkan pelepasan terbaik Nifedipine mencapai 70% pada Formulasi V yaitu dengan perbandingan konsentrasi Carbopol® 940P dan HPMC K15M (30:40).	Yudhantara S.M., Febrianto Y (2019)
7	Pektin	Formulation and Evaluation of Lorazepam Encapsulated Collagen/Pectin Buccal Patch	Lorazepam	Uji in vivo pada patch bukal sediaan Lorazepam diketahui bahwa pelepasan obat maksimum 96,16% selama 4 jam. Sedangkan pada uji ex vivo jumlah kumulatif obat yang diserap senilai 3831,4±0,21 µg/cm ² dimana mengalami peningkatan 4,8 kali dibandingkan dengan kontrol.	Lakshmi, V.S.A., <i>et al.</i> , 2019.
8	PEG 400	Pengaruh Pemakaian PEG 400 dan Mentol Dalam Patch Mukoadhesif Ekstrak Etanol Daun Sirih (<i>Piper betle L.</i>)	Daun Sirih	Hasil penelitian menunjukkan adanya Perbandingan komposisi antar PEG dan mentol (0,957:1,043) yang mendapatkan hasil optimal dengan jumlah prediksi senyawa sebesar	Setyawan E.I., P.O. Samirana, I.G.A. Indayani. (2016)

				10,388 mgEA/cm ² yang tertransport dan kecepatan transport sebesar 0,013 mgEA/cm ² /jam melalui jalur transeluler dan sebesar 0,089 mgEAG/cm ² /jam melalui jalur paraseluler.	
9	Kitosan	Formulation and Evaluation Of Bisoprolol Fumarate Buccal Patches by Using Selected Polymers	Bisoprolol Fumarate	Patch Bisoprolol Fumarate dengan polimer kitosan memiliki nilai resistensi sebesar 2.87-2.95 kg/cm ² . Pelepasan zat aktif pada formulasi ini cukup tinggi yakni sekitar 98% selama 12 jam.	Sarath chandran C, <i>et al.</i> , 2013.
10	Kitosan	Mucoadhesive Buccal Patch of Cefixime Trihydrate Using Biodegradable Natural Polymer	Cefixime Trihydrate	Pelepasan Cefixime secara in vitro terjadi lebih dari 40% yang diikuti dengan pelepasan terkontrol selama sekitar 3 sampai 7 jam,	Nair, A.S., 2014.
11	Kitosan	Mucoadhesive Buccal Patches Based On Interpolymer Complexes Of Chitosan-Pectin For Delivery Of Carvedilol	Carvedilol	Kombinasi polimer kitosan-pektin 20:80 pada sediaan patch bukal carvedilol menunjukkan peningkatan bioavailabilitas sekitar 2,14 kali dibandingkan dengan rute oral	Kaur, A., 2012.

PEMBAHASAN

CMC-Na

Polimer yang digunakan dalam sediaan bukal harus memiliki kemampuan melekat, mengembang dan harus terlarut serta memiliki sifat biodegrasi yang baik (Hartisy, 2011). CMC-Na digunakan sebagai polimer karena memiliki kekuatan mukoadhesif yang tinggi yang juga dapat menjadi pelindung sediaan patch dalam menjaga kemampuan pelekatan produk. Penggunaan CMC-Na bersama dengan penambahan PVP diharapkan dapat meningkatkan pengembangan polimer dan meningkatkan elastisitas dan pembentukan film patch (Patel, *et al.*, 2007). Pada penelitian Tristiyanti (2018) sediaan patch bukal Atenolol dibuat dengan lima variasi kadar (CMC-Na:PVP K-30) yang dibuat dengan menggunakan metode solvent casting. Hasil penelitian memperlihatkan pelepasan terbaik Atenolol mencapai 10,72 dengan perbandingan konsentrasi CMC-Na dan PVP K-30 (90:10).

Tidak hanya Atenolol, kombinasi CMC-Na dan PVP juga digunakan dalam formulasi Isosorbide dinitrate. Jika dalam sediaan patch konvensional obat akan mengalami metabolisme lintas pertama dengan bioavailabilitas 29%, optimasi dengan PVP-K29 dan CMC-Na (30:70) meningkatkan hasil secara signifikan. Nilai pengembangan terbesar sebesar 326,268% dan disolusi pada menit ke-180 mencapai 90.625% dengan kinetika orde nol (Sukmasih, *et al.*, 2014).

Selain PVP, CMC-Na juga seringkali dikombinasikan dengan karbopol dengan tujuan meningkatkan viskositas sediaan patch (Rowe, 2009). Pada penelitian Amitia (2018) sediaan patch bukal menggunakan lima formula dengan variasi konsentrasi CMC-Na dan karbopol yang dibuat dengan menggunakan metode solvent casting. Formula I yang digunakan menghasilkan pelepasan terbaik minyak atsiri daun sirih mencapai 80% serta memiliki aktivitas daya hambat terhadap bakteri yang lebih tinggi dibandingkan formula lainnya.

Pada penelitian Purnamasari (2018) sediaan patch bukal dengan ekstrak cengkeh yang dihasilkan berwarna coklat tua dengan tekstur permukaan halus dengan standar deviasi sekitar 0,009 sampai 0,058 dengan pH permukaan 6,66 – 6,72. Sediaan patch bukal dibuat dengan lima variasi kadar. Hasil penelitian dibuat memperlihatkan formula yang memiliki zona hambat paling besar adalah formula IV dengan zona hambat sekitar 1,667 cm.

HPMC

HPMC sudah tidak asing digunakan dalam formulasi obat bukan hanya sebagai polimer tetapi juga untuk mengendalikan mekanisme pelepasan obat. Yashwant (2012) melakukan pengujian dengan patch bisoprolol yang dioptimasi dengan HPMC dimana hasil yang didapatkan menunjukkan karakteristik fisik-mekanis dan mukoadhesif yang memuaskan. Secara fisik patch yang dihasilkan bersifat halus dengan ketebalan dan bobot yang seragam, daya resistensi yang baik dan pH yang aman. Patch yang dioptimasi dengan HPMC 1% memiliki pelepasan secara *in vitro* sebanyak 80% dan 73,4% secara *in vivo* selama 8 jam. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa patch bukal seperti Bisoprolol Fumarate dapat memberikan pengiriman bukal berkelanjutan untuk waktu yang lama dalam pengelolaan hipertensi, yang dapat menjadi cara yang baik untuk melewati *first pass metabolism*.

Celecoxib termasuk ke dalam golongan NSAID untuk pengobatan penyakit arthritis dengan nilai bioavailabilitas sekitar 40% dalam rute pemberian oral serta terdapat efek samping pada saluran cerna (Venkatalakshmi, *et al.* 2012). Pembuatan patch bukal mukoadhesif Celecoxib merupakan modifikasi dari sistem penghantaran obat ini. Sediaan patch dengan polimer HPMC memiliki sifat bioadhesif yang maksimum dibanding sediaan patch dengan polimer Polivinil Alkohol (PVA) dan kombinasi PVA dengan Polivinil Pirolidon (PVP) (Doshi, *et al.*, 2011). Pada penelitian Inayah (2018) sediaan patch dibuat dengan 2 lapisan, dimana lapisan utama mengandung polimer HPMC yang bersifat adhesive dan lapisan ke 2 merupakan lapisan backing dengan polimer etil selulosa yang memiliki fungsi agar difusi celecoxib tertahan ke saliva serta menunjukkan arah difusi zat aktif yang searah. Patch bukal celecoxib dibuat

dengan 3 formula yaitu 2%, 3%, 4% (F1, F2, F3). Uji disolusi pada penelitian, dilakukan dengan medium disolusi berupa larutan buffer fosfat dengan pH 6,8 pada suhu 37 °C. Pada penelitian ini, formula F1 diketahui memiliki kemampuan pelepasan obat yang baik. Hal itu berkaitan dengan kemampuan patch mengembang, semakin besar angka swelling index maka semakin baik pelepasan obatnya. Angka swelling index dari masing-masing formula yaitu 16% (F1), 9% (F2), 7% (F3). Hasil terbaik ditunjukkan pada Formula (F1) dengan persentase HPMC 2% menunjukkan angka swelling index sebesar 16% yang diamati selama 30 menit.

HPMC dan karbopol merupakan kombinasi polimer yang sering digunakan karena memiliki sifat mucoadhesive yang sangat kuat. Kombinasi karbopol dengan HPMC dapat bekerja secara sinergis untuk meningkatkan kekuatan mucoadhesive formulasi (Majithiya, *et al.*, 2008; Yadav, *et al.*, 2010; Siregar & Wikarsa, 2010). Pada penelitian Yudhantara (2019) sediaan patch bukal menggunakan lima formula dengan variasi konsentrasi Carbopol 940P dan HPMC K15M. Hasil penelitian memperlihatkan pelepasan terbaik Nifedipine mencapai 70% yaitu dengan perbandingan konsentrasi Carbopol 940P dan HPMC K15M (30:40).

Kitosan

Pada penelitian Nair (2014) dilakukan pengujian terhadap obat Cefixime Trihydrate dengan polimer kitosan yang mendapatkan hasil cukup memuaskan dengan nilai pH yang cenderung netral. Semakin banyak polimer yang digunakan akan meningkatkan swelling index dan tingkat penyerapan air namun mempercepat penurunan kelembaban pada patch karena tingkat porositasnya lebih rendah. Selain itu, bobot dan ketebalan patch juga meningkat seiring dengan peningkatan kadar polimer. Secara *in vitro*, pelepasan awal terjadi lebih dari 40% yang diikuti dengan pelepasan terkontrol selama sekitar 3 sampai 7 jam, nilai tersebut berada di atas konsentrasi penghambatan minimum obat cefixime. Dalam penelitian ini diketahui bahwa peningkatan konsentrasi polimer sebanding dengan pelepasan obat secara substansial. Hal tersebut disebabkan karena rendahnya konsentrasi polimer akan menyebabkan permukaan patch lebih mudah terdegradasi oleh air liur.

Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Chandran (2013) diketahui bahwa patch Bisoprolol Fumarate dengan polimer kitosan memiliki nilai resistensi sebesar 2.87-2.95 kg/cm². Pelepasan zat aktif pada formulasi ini cukup tinggi yakni sekitar 98% selama 12 jam. Nilai pelepasan tersebut mungkin disebabkan oleh tingginya berat molekul kitosan yang menyebabkan penyerapan obat pada polimer kitosan lebih efisien.

Kitosan juga dikombinasikan dengan pektin dalam penelitian Kaur (2012) mengenai pelepasan bukal patch carvedilol dengan kombinasi polimer kitosan dan pektin. Pada penelitian Vamishi (2007) disebutkan bahwa bioavailabilitas dan penyerapan carvedilol terjadi lebih tinggi pada mukosa bukal dan bawah saluran gastrointestinal. Optimasi patch carvedilol dengan kombinasi polimer kitosan-pektin 20:80 menunjukkan peningkatan bioavailabilitas sekitar 2,14 kali dibandingkan dengan rute oral.

Pektin

Berdasarkan penelitian Lakshmi (2019) berdasarkan uji *in vivo* pada patch bukal sediaan Lorazepam diketahui bahwa pelepasan obat maksimum 96,16% selama 4 jam dimana pelepasan secara *in vivo* ini merupakan gambaran mengenai jumlah obat yang tersedia untuk diabsorpsi ke dalam sirkulasi sistemik. Sedangkan pada *ex vivo* permeation mengungkapkan bahwa jumlah kumulatif obat yang diserap dari patch bukal yang mengandung Lorazepam yang dioptimalkan dengan pektin senilai 3831,4±0,21µg/cm² dimana mengalami peningkatan 4,8 kali dibandingkan dengan kontrol. Selain itu, penelitian ini mendapatkan hasil positif pada uji resistensi, serta stabil dalam penyimpanan baik dalam suhu dingin maupun suhu ruangan.

PEG 400

Dalam formulasi patch, PEG 400 dapat digunakan sebagai plasticizer karena mampu meningkatkan pelepasan obat dengan mengubah permeabilitas membrane menjadi lebih hidrofilik (Jinghua *et al.*, 2001). Pada penelitian Setyawan (2016) dilakukan pengujian terhadap mentol dengan polimer PEG 400 yang mendapatkan hasil yang dapat meningkatkan jumlah senyawa polifenol tertransportasi dengan pembandingan komposisi PEG 400 0,957 dan hasil mentol 1,043 yang menghasilkan transport senyawa polifenol dari matriks patch bukal yang optimal dengan prediksi jumlah senyawa sebesar 10,388 mgEAG/cm³ ini merupakan senyawa yang tertransportasi dan kecepatan transport melalui jalur transeluler mendapatkan hasil sebesar 0,013 mgEAG/cm²/jam dan melalui jalur paraseluler mendapatkan hasil sebesar 0,089 mgEAG/cm²/jam pembandingan komposisi PEG 400 dengan mentol. Hasil penelitian memperlihatkan penggunaan PEG 400 dan mentol dapat meningkatkan jumlah senyawa polifenol yang tertransportasi.

SIMPULAN

Sistem penghantaran bukal mukoadhesif adalah sistem pengiriman obat di mana obat ditempatkan di antara gusi dan mukosa mulut di bagian dalam pipi. Keuntungan dari sediaan tersebut adalah patch bukal dapat meningkatkan waktu kontak zat aktif obat dengan area yang diinginkan dan menghindari kemungkinan penurunan efektivitas karena gangguan mekanis serta memberikan kenyamanan dan kemudahan bagi pasien dalam menggunakan obat patch bukal. Berdasarkan penjelasan di atas dapat disimpulkan bahwa penggunaan polimer mempengaruhi sistem penghantaran obat, karena polimer yang digunakan memiliki sifat yang melekat pada mukosa rongga mulut, mengembang, larut dan bersifat biodegradasi. Beberapa polimer mukoadhesif yang dapat digunakan untuk penghantaran obat secara bukal di antara polimer pada CMC-Na, HPMC, kitosan, pektin, dan PEG 400 dimana polimer tersebut dapat digunakan sebagai bahan mukoadhesif karena memiliki daya lengket yang baik sebagai bahan dan dapat meningkatkan waktu tinggal obat pada tempat absorpsi.

DAFTAR PUSTAKA

- Amitia, T.N., Ratna, T. & Sulaiman, S.N.T. 2018. Formulasi Patch Bukal Minyak Atsiri Daun Sirih (Piper Betle L.) dengan Variasi Kadar CMC-Na dan Karbopol sebagai Polimer Mukoadhesif. *Majalah Farmasetik* 14 (1):20-28
- Baloğlu E, Karavana SY, Hyusein IY, Köse T. 2010. Design and formulation of mebeverine HCl semisolid formulations for intraorally administration. *AAPS PharmSciTech*, 11(1):181–8.
- Bharkatiya, M., Nema, R.K. & Bhatnagar, M. 2010. Development and Characterization of Transdermal Patches of Metoprolol Tartrate. *AJPCR*. 3 (2):130-134.
- Chandran, S.C., Shijith, K.V., Vipin, K.P. & Rose, A.A. 2013. Formulation and Evaluation Of Bisoprolol Fumarate Buccal Patches by Using Selected Polymers. *International Journal Of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*, 3(3): 854-860
- Dinda, F.C., Sriwidodo & Windhu, Y.W. 2021. Sistem Penghantaran Obat Berbasis Biopolimer Kitosan pada Formulasi Film Forming System. *Majalah Farmasetika*, 6(1): 38-55.
- Doijad RC, Manvi FV, Rao VSNM, Patel PS. 2006. Buccoadhesive drug delivery system of isosorbide dinitrate: formulation and evaluation. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 68(6): 744-748.
- Doshi, A, Koliyote, S. & Joshi, B. 2011. Design and Evaluation of Buccal Film of Diclofenac Sodium. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. Vol. 1: 17-20.
- Hamida, S. 2013. Formulasi Patch Bukal Mukoadhesif Ekstrak Daun Sirih : Pengaruh Kombinasi Chitosan dan Release Enhancer Substances Terhadap Aktivitas Antibakteri dan Sifat Fisik Patch. Skripsi. Jurusan Farmasi. UGM. Yogyakarta.

- Hartisyah, O.K. 2011. Preparasi dan Karakterisasi Kitosan Suksinat Sebagai Polimer Mukoadhesif Untuk Sediaan Bukal, Skripsi, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam., Universitas Indonesia: Jakarta.
- Inayah, S., Lizma, F., Novita, E. & Jaka, F. 2018. Formulasi dan Evaluasi Sediaan Patch Bukal Mukoadhesif Celecoxibe. Proceeding of the 8th Mulawarman Pharmaceutical Conferences. ISSN: 2614-4778.
- Jinghua, Y., S. Peter, and H.Stephen. 2001. Effect of Polyethylen Glycol on Morphology Thermomechanical Properties and Water Vapor Permeability of Cellulose Acetate Free Film. Pharm.Tech.(423):62-72.
- Kaur, A., Kaur, G. 2012. Mucoadhesive buccal patches based on interpolymer complexes of chitosan-pectin for delivery of carvedilol. Saudi Pharmaceutical Journal(20): 21-27.
- Lakshmi, V.S.A., Revathy, B., Menon, A., Keerthana, R.A., Aiswarya M.U.A. & Sreeja, C.N. 2019. Formulation and Evaluation of Lorazepam Encapsulated Collagen/Pectin Buccal Patch. Int J App Pharm, 11(5): 200-209.
- Majithiya, R.J., Raval, A.J., Umrethia, M.L., Ghosh, P.K. & Murthy, R.S.R. 2008. Enhancement of mucoadhesion by blending anionic, cationic and nonionic polymers. Drug Deliv. Technol, 8 (2). 40- 45.
- Miller, N.S., Chittchang, M. & Johnston, T.P. 2005. The Use of Mucoadhesive Polymers in Buccal Drug Delivery. 57(1):1666-1691
- Nair, A.S., Vidhya, K.M., Saranya, T.R., Sreelakshmy, K.R. & Nair, S.C. 2014. Mucoadhesive Buccal Patch of Cefixime Trihydrate Using Biodegradable Natural Polymer. Int J Pharm Pharm Sci(6): 366-371.
- Parmar, H.G., Janak, J.J. & Tarun, K.P., 2010. Bukal Patch : A Technical Note. IJPSR., 4(3):178
- Patel,V.M., Prajapati, B., Patel, M.M., 2007. "Effect of Hydrophilic Polymers on Buccoadhesive Eudagrit Patches of Propanolol Hydrochloride Using Factorial Design". AAPS Pharm.Sci.Tech 8(2).
- Purnamasari, V.M. & Zulkarnain, I. 2018. Formulasi dan Uji Aktivitas Antibakteri Patch Bukal Mukoadhesif Ekstrak Cengkeh (*Syzygium aromaticum L.*) Dengan Kombinasi Polimer Polivinil Piroolidon (PVP) dan Natrium Karboksimetil Selulosa (Na-CMC) Terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*. Vol 10 (2):221-229.
- Rowe, R.C. et Al. (2009). Handbook Of Pharmaceutical Excipients, 6th Ed, The Pharmaceutical Press, London.
- Sari Devi Puspita, Pramulani M., Nining. 2022. Review : Komposit Polimer Pektin dalam Sistem Penghantar Obat. Majalah Farmasetika. Vol 7 (1) : 1-7.
- Setyawan, E.I., Samirana, P.O., Indyayani. I G.A. 2016. Pengaruh Pemakaian PEG 400 dan Mentol Dalam Patch Mukoadhesif Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle L.*) Terhadap Transpor Senyawa Polifenol. Media Farmasi (13):1-13.
- Siregar, C.J.P. & Wikarsa, S. 2010. Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis, Cetakan 2. Jakarta : EGC. 499.
- Subhash.V.D., Madhuri A.C., Anil.V.C., Umesh M.J. & Kailash R.B. 2009. Chitosan Based Sustained Release Mucoadhesive Buccal patches Containing Verapamil HCL. Int. J of Pharm Pharma(1): 216-29.
- Sukmasih, A. D., Mufrod, M., & Aisiyah, S. (2014). Formulation of Buccal Patch Mucoadhesive Isosorbid Dinitrate with Variation Concentration PVP-K29 and CMC-Na. Jurnal Farmasi Indonesia, 11(1), 81-89.
- Tristiyanti, D., Putri, Y.D., Utami, R.N. 2018. Pembuatan Patch Bukal Mukoadhesif Atenolol Dengan Variasi Konsentrasi Polimer Na-Cmc Dan Pvp K-30. JSTFI. Vol. VII No. 2.
- Vamishi, V., Chandrasekhar, K., Ramesh, G., Rao, Y.M., 2007. Development of mucoadhesive patches for buccal administration of carvedilol. Curr. Drug Del(4): 27–39.
- Venkatalakshmi, Y.S., Madhuchudana, C., Sasikala, C. & Mohan, V. 2012. Buccal Drug Delivery Using Adhesive Polymeric Patches. International Journal of Pharmaceutical Science Research: Vol. 3(1) : 35-41

- Villar A.M., Naveros B.C., Campmany, Trench M., Rocabert C. 2012. Design and Optimization of self nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDs) For Enhanced Disolution and Gemfibrozil. International Journal Pharmacy.
- Yadav, V.K., *et al.* 2010. Mucoadhesive polymers : means of improving the mucoadhesive properties of drug delivery system. J ChemPharmRes, Vol. 2, No. 5. 418-432.
- Yang J, Huang Y, Gao C, Liu M, Zhang X. 2014. Colloids and Surfaces B : Biointerfaces Fabrication and Evaluation of the Novel Reduction-sensitive Starch Nanoparticles for Controlled Drug Release. Colloids Surfaces B Biointerfaces : 115; 368-76.
- Yashwant, T.D., Nilesh, A., Bari, S.C. Jagdale, A.R. Chabukswar & Bhanudas, S.K. 2012. Controlled release from bisoprolol fumarate buccal patches. Der Pharmacia Sinica, 3(3):317-320.
- Yudhantara, S.M. & Febrianto, Y. 2019. Ormulasi Patch Buccal Mucoadhesive Nifedipin Menggunakan Kombinasi Matriks Carbopol® 940p Dan Hidroksi Propil Metil Selulosa (Hpmc) K15m. Jurnal Farmasi & Sains Indonesia. Vol. 2 No. 1. 2621-9360.