

Formulasi *Patch* Bukal Minyak Atsiri Daun Sirih (*Piper Betle* L.) dengan Variasi Kadar CMC-Na dan Karbopol sebagai Polimer Mukoadhesif

Formulation of Betel Leaf (*Piper Betle* L.) Essential Oil *Patch* Buccal with Variation CMC-Na and Carbopol as Mucoadhesive Polimers

Amitia Nice Tiensi¹, Tri Ratna S.¹, T. N. Saifullah Sulaiman^{2*}

1. Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Islam Indonesia Yogyakarta
2. Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Corresponding author: T. N. Saifullah Sulaiman: Email: tn_saifullah@ugm.ac.id

ABSTRAK

Daun sirih (*Piper betle* L.) mengandung minyak atsiri yang memiliki aktivitas antibakteri. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi CMC-Na dan karbopol sebagai polimer mukoadhesif terhadap sifat fisik *patch* bukal minyak atsiri daun sirih dan uji aktivitas penghambatan bakteri *Streptococcus mutans*. Minyak atsiri diekstraksi dengan metode destilasi uap air, deteksi senyawa dilakukan dengan GC-MS. *Patch* dibuat dengan metode *solvent casting*, dengan variasi kadar polimer CMC-Na dan karbopol, yaitu: formula I (80% : 20%), formula II (60% : 40%), formula III (50% : 50%), formula IV (40% : 60%), formula V (20% : 80%). *Patch* yang diperoleh diuji sifat fisik dan antibakteri. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelima formula memiliki keseragaman bobot, ketebalan, *folding endurance*, *swelling index* yang baik, dan pH netral. Semakin tinggi kadar CMC-Na, semakin meningkatkan bobot, ketebalan, *folding endurance*, *swelling index*, dan aktivitas antibakteri. Formula I memberikan aktivitas antibakteri yang lebih tinggi dari formula lain.

Kata kunci: *daun sirih, minyak atsiri, patch bukal, Streptococcus mutans.*

ABSTRACT

Betel leaf (*Piper betle* L.) contains essential oils that have antibacterial activity. The research aimed to determine the effect of CMC-Na and carbopol concentration as mucoadhesive polymers on the physical properties of bucal patches of betel leaf essential oil and inhibition activity of bacterial *Streptococcus mutans*. The essential oil was extracted by distillation on steam-water method, detection of compounds by GC-MS. Patches are made by the solvent casting method, with varying levels of polymer CMC-Na and carbopol, namely: formula I (80%: 20%), formula II (60%: 40%), formula III (50%: 50%), formula IV (40%: 60%), formula V (20%: 80%). The *patches* were tested on their physical properties and antibacterial assay against streptococcus mutans. The results showed that the five formulas had uniform weight, thickness, folding endurance, good swelling index, and neutral pH. Higher levels of CMC-Na could increase the weight, thickness, folding endurance, swelling index, and antibacterial activity. Formula I provides higher antibacterial activity than other formulas.

Keyword: *betel leaf, essential oil, patch buccal, Streptococcus mutans.*

PENDAHULUAN

Tanaman sirih termasuk dalam famili Piperaceae dan kelas Magnoliopsida. Daun sirih telah lama dikenal sebagai tanaman obat yang memiliki daya antibakterial yang digunakan untuk membunuh bakteri yang berada di dalam mulut.

Tanaman sirih mengandung 4,2% minyak atsiri, dan salah satu kandungan minyak atsiri daun sirih adalah senyawa fenol dan turunannya antara lain kavikol, kavibetol, karvakol, katekin, eugenol, dan *allilpyrocatechol*. Kavikol merupakan komponen yang paling banyak ditemukan dan menyebabkan bau khas pada daun sirih (Ramadhani, 2013). Kavikol dalam daun sirih mampu mengurangi pembentukan plak gigi dengan mempengaruhi kerja bakteri pada plak gigi. Kavikol dapat menghambat aktivitas bakteri *Streptococcus mutans* sebagai penyebab terjadinya karies gigi. Mekanisme kerja senyawa fenol dan turunannya dapat mengubah sifat protein sel bakteri, protein merupakan salah satu materi terpenting dalam pembangunan sel makhluk hidup. Protein yang mengalami denaturasi akan mengganggu aktivitas fisiologis sehingga tidak dapat berfungsi dengan baik. Perubahan struktur protein pada dinding sel bakteri akan menghambat pertumbuhan sel, dan lama kelamaan akan rusak (Pratiwi, 2005).

Patch bukal adalah matrik tipis dengan pelepasan obatnya dimodifikasi dan terdiri dari satu atau lebih lapisan polimer atau berisi bahan obat atau eksipien (Parmar, dkk., 2010). Sistem penghantaran obat melalui bukal untuk memaksimalkan ketersediaan biologis obat dan meminimalkan efek samping. Penghantaran obat secara bukal merupakan alternatif yang menarik untuk pemberian obat secara sistemik, karena mukosa bukal relatif permeabel dengan suplai darah yang kaya dan bertindak sebagai bagian dari tubuh yang sangat baik untuk penyerapan obat (Reddy, dkk.,

2012). Sediaan *patch* bukal harus memiliki sifat bioadhesive yang baik, sehingga dapat menempel dan bertahan dalam rongga mulut untuk durasi yang (Dangat, dkk., 2012).

Polimer mukoadhesif dapat digunakan untuk penghantaran obat secara bukal. Penghantaran obat secara bukal merupakan sistem penghantaran melalui mukosa bukal, yaitu berada pada epitel yang tergantung pada pipi, langit-langit dan termasuk bibir atas dan bibir bawah. Polimer yang digunakan harus memiliki sifat dapat melekat pada mukosa bukal, mengembang, terlarut serta memiliki sifat biodegradasi (Hartisyah, 2011). CMC-Na merupakan salah satu polimer yang dapat digunakan sebagai bahan mukoadhesif yang memiliki daya lengket yang baik sebagai bahan dan dapat meningkatkan waktu tinggal obat pada tempat absorpsi. Karbopol digunakan sebagai bahan bioadhesif, meningkatkan viskositas sediaan *patch*. Sifat kedua bahan mukoadhesif tersebut diharapkan dapat meningkatkan kekuatan dan durasi kontak antara polimer yang mengandung obat dan permukaan mukosa. Kedua polimer ini menjadi kombinasi polimer mukoadhesif yang baik dalam pembuatan sediaan *patch* bukal (Rowe, 2009).

METODOLOGI

Bahan

Daun sirih segar (Bantul, Yogyakarta), larutan klorhexidin 2%, CMC-Na (kualitas farmasetis), karbopol (kualitas farmasetis), tween 80 (kualitas farmasetis), gliserin (kualitas farmasetis), aquadest, natrium sulfat anhidrat, *Brain heart infusion broth*, *Brain heart infusion agar*, KH_2PO_4 (pro analisis), NaOH (pro analisis). bakteri *Streptococcus mutans*. ATCC 25175 (Fakultas Kedokteran Gigi UGM).

Alat

Timbangan analitik (*Mettler toledo*), *magnetik stirrer* (Haidolph MR-3001), kertas pH, alat destilasi uap-air,

Tabel I. Formula patch bukal minyak atsiri daun sirih dengan berbagai proporsi CMC-Na dan karbopol sebagai polimer mukoadesif

Bahan	Formula				
	I	II	III	IV	V
Minyak atsiri daun sirih (mL)	3,08	3,08	3,08	3,08	3,08
CMC-Na (mg)	400	300	250	200	100
Karbopol (mg)	100	200	250	300	400
Gliserin 20% (mg)	300	300	300	300	300
Tween 80 (mL)	500	500	500	500	500
Akuades (mL)	30	35	37,5	38,5	45

Keterangan: 1. Formula I = CMC-Na (80%) dan karbopol (20%); 2. Formula II = CMC-Na (60%) dan karbopol (40%); 3. Formula III = CMC-Na (50%) dan karbopol (50%); 4. Formula IV = CMC-Na (40%) dan karbopol (60%); 5. Formula V = CMC-Na (20%) dan karbopol (80%)

mikropipet (*Transferpette*®), cetakan *patch*, *ose*, *petridish*, *erlenmeyer*, *blue tip*, *yellow tip*, tabung reaksi, spiritus, pinset, LAF (Laminar Air Flow) (*ESCO*), inkubator (*Memmert*), *autoclave* (*Allamerican*), *plate aluminium*, Gas Chromatography GC-MS (QP2010S SHIMADZU).

Ekstraksi minyak atsiri daun sirih

Daun sirih segar ditimbang, dibersihkan, dan dirajang. Daun sirih segar yang sudah dirajang dimasukkan kedalam panci besar yang terhubung dengan seperang kat alat destilasi uap. Destilat yang telah diperoleh ditambah natrium sulfat anhidrat (Na₂SO₄).

Identifikasi minyak atsiri daun sirih dengan GS-MS

Sebanyak 0,1µl sampel minyak atsiri diinjeksikan pada *injection system*. Kromatogram yang diperoleh selanjutnya dilakukan analisis untuk identifikasi kandungan minyak atsiri.

Uji aktivitas antibakteri minyak atsiri daun sirih

Uji aktivitas antibakteri minyak atsiri menggunakan metode sumuran dengan diameter 8 mm. Volume minyak

atsiri yang digunakan adalah 50, 100, 150, 200, 250 dan 300 µl. Klorhexidin 2% digunakan sebagai kontrol positif dan aquadest digunakan sebagai kontrol negatif. Diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam dan diukur daya hambat minyak atsiri yang dihasilkan dengan jangka sorong.

Pembuatan *patch* bukal minyak atsiri daun sirih

Pembuatan *patch* bukal mukoadesif dari minyak atsiri daun sirih (*Piper betle* L.) menggunakan metode *solvent casting* dengan formula sebagai berikut (Tabel I).

Karbopol didispersikan dalam akuades, diadukan selama 24 jam hingga mengembang. CMC-Na dikembangkan dengan aquadest dan diaduk menggunakan *magnetic stir* hingga mengembang. Kedua polimer yang telah mengembang, dicampur dan diaduk menggunakan *magnetic stirer* hingga homogen. Ditambahkan gliserin, *tween* 80 dan minyak atsiri, diaduk hingga terbentuk emulsi. Emulsi tersebut dimasukkan ke dalam cetakan *patch* dengan diameter 1,5 cm² menggunakan pipet volume 1 mL dan dibiarkan mengering dalam waktu ±24 jam dalam inkubator pada suhu 40°C.

Uji senyawa minyak atsiri pada sediaan patch bukal

Diambil 6 *patch* dan dilarutkan ke dalam 7 mL aquadest. Ditambah 5 mL aseton hingga minyak terpisah dari pelarutnya. Minyak atsiri diinjeksikan ke *injection system* GC-MS.

Evaluasi sifat fisik patch bukal

Uji keseragaman bobot

Diambil sejumlah 20 *patch* secara acak dan ditimbang satu per satu. Nilai rata-rata dari 20 *patch* dihitung dan dihitung nilai SD (standar deviasi) dan nilai % CV (koefisien variasi).

Uji ketebalan

Diambil sejumlah 5 *patch* dari setiap formula dan diukur setiap ketebalan *patch* dengan menggunakan jangka sorong. Dihitung rata-rata ketebalan *patch* dan standar deviasinya.

Uji pH

Patch ditempatkan kedalam cawan porselen yang berisi 2 mL aquadest (pH 6,5 ± 0.05) dan dibiarkan mengembang selama 2 jam pada suhu ruangan dan pH ditentukan dengan meletakkan kertas pH pada permukaan *patch*. Dilakukan sebanyak lima kali replikasi dan dihitung nilai rata-ratanya kemudian dihitung standar deviasinya.

Uji pengembangan (*Swelling index*)

Ditimbang tiga *patch* dari masing-masing formula (W1) dan diletakan dalam cawan poselen yang telah berisi larutan 10 mL *buffer* fosfat pH 6-8, diinkubasi pada suhu ±37°C di dalam inkubator. Pada interval waktu 1, 2, dan 3 jam sediaan *patch* diambil dan kemudian ditimbang (W2) dalam larutan tersebut ditimbang sebagai hasil pengembangan. Di hitung *swelling index*.

$$\text{Swelling index} = \frac{(W2 - W1)}{W1} \times 100\% \dots (1)$$

Folding endurance

Uji daya tahan lipat *patch* bukal yang dilakukan berulang kali setiap satu *patch* di tempat yang sama sampai pecah secara manual, *patch* bukal dianggap baik bila dapat dilipat pada tempat yang sama tanpa *breaking* dan menghasilkan lipatan yang baik. Uji ini dapat dilakukan pada lima *patch* bukal (Parmar, dkk., 2010).

Uji antibakteri sediaan patch bukal minyak atsiri daun sirih

Dilakukan peremajaan bakteri *Streptococcus mutans* di *Laminar Air Flow* dengan menggunakan BHI *broth* dan diinkubasi selama 24 jam dengan suhu 37°C didalam inkubator. Dimasukan media agar kedalam *petridish* dan ditunggu sampai mengeras. Dilakukan penanaman bakteri dengan cara menyebarkan secara merata bakteri yang telah diremajakan diatas media agar. Sediaan *patch* diletakkan diatas media agar sesuai dengan formulanya, kontrol positif (klorheksidin) dan negatif (*aquadest*) yang telah ditetapkan. Diinkubasi selama 24 jam di dalam inkubator. Diukur diameter zona hambat sediaan *patch* terhadap bakteri *Streptococcus mutans*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil destilasi minyak atsiri daun sirih

Hasil ekstraksi minyak atsiri daun sirih diperoleh rendemen sebesar 0,173% v/b. Hasil pemeriksaan organoleptis meliputi bau, bentuk, rasa, dan warna. Minyak atsiri yang dihasilkan memenuhi persyaratan secara teoritis (Tabel II).

Evaluasi kandungan senyawa minyak atsiri dengan GC-MS

Komponen senyawa dalam minyak atsiri dan sediaan *patch* yang terdeteksi memiliki nilai SI lebih dari 90 sehingga dapat dikatakan bahwa tingkat kemiripan cukup tinggi. Hasil analisis dengan GC-MS, minyak atsiri murni mengandung 25 komponen penyusun minyak atsiri daun sirih, dan minyak atsiri dalam sediaan

Tabel II. Hasil pemeriksaan organoleptis minyak atsiri

Pemeriksaan Organoleptis	Hasil	Teoritis ⁽³⁰⁾
Bau	Khas	Khas
Bentuk	Cairan	Cairan
Rasa	Pahit sedikit pedas	Pahit sedikit pedas
Warna	Kuning bening	Kuning bening

Tabel III. Hasil GC-MS minyak atsiri daun sirih

Minyak atsiri sebelum diformulasikan	Kadar (%)	Minyak atsiri dalam sediaan <i>patch</i>	Kadar (%)
<i>Chavicol acetate</i>	16,65	<i>Chavicol acetat</i>	16,10
<i>Fenol</i>	25,94	<i>Fenol</i>	22,82
<i>Germacrene</i>	6,00	<i>2-Propane</i>	11,29
<i>Selinene</i>	5,51	<i>4-Allyl-1</i>	4,17
<i>Eugenol</i>	11,87	<i>Selinene</i>	3,90



Gambar 1. Minyak atsiri daun sirih

patch bukal mengandung 20 komponen penyusun minyak atsiri daun sirih. Lima komponen minyak atsiri daun sirih terbesar yang terukur dari minyak atsiri hasil destilasi dan minyak atsiri daun sirih dalam sediaan *patch* (Tabel III).

Komponen terbesar minyak atsiri daun sirih yang dihasilkan adalah fenol dengan kadar 25,94% dan fenol dalam sediaan *patch* sebesar 22,82%. Ada perbedaan 5 komponen terbesar yang dihasilkan dalam minyak aksiri sebelum formulasi dan setelah diformulasi, hal ini dipengaruhi oleh penambahan bahan eksipien pembuatan *patch* dan perlakuan selama pembuatan, sehingga minyak asiri menguap pada sediaan *patch*. Dari kelima

senyawa yang terkandung dalam minyak atsiri daun sirih, senyawa yang memiliki aktivitas antibakteri adalah fenol dan *kavikol*. Senyawa *kavikol* yang dapat mendenaturasi protein sel bakteri (Pratiwi, 2005).

Sifat fisik *patch* bukal minyak atsiri daun sirih

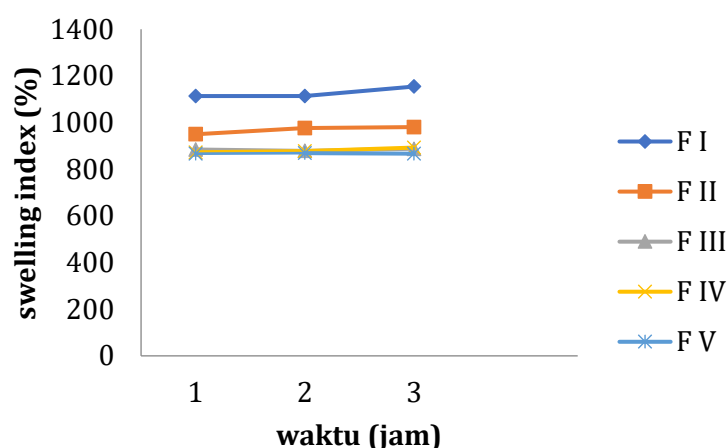
Hasil uji sifat fisik *patch* bukal minyak atsiri daun sirih (Tabel IV).

Sediaan *patch* minyak atsiri daun sirih formula I sampai V menghasilkan bobot yang relatif berbeda 10. CMC-Na berperan sebagai polimer mukoadhesif yang dapat meningkatkan viskositas larutan, memberikan ikatan Gel yang

Tabel IV. Data hasil Uji Sifat Fisik *Patch* Bukal Minyak Atsiri Daun Sirih

Sifat Fisik	Formula				
	I	II	III	IV	V
Bobot (mg)	134±2,59	252±11,46	142±2,83	140±2,22	118±2,50
CV (%)	1,93%	4,54%	1,99%	1,58%	1,73%
Ketebalan (mm)	0,54 ± 0,7	0,56 ± 0,7	0,55 ± 0,7	0,55 ± 0,7	0,54± 0,7
pH	6 ± 0	6 ± 0	6 ± 0	6 ± 0	6 ± 0
<i>Folding endurance</i>	>300*	>300*	>300*	>300*	>300*
<i>Swelling index</i>	1127,19%	968,79%	886,07%	881,03%	868,97%

*: Sampai 300 lipatan *patch* belum patah

Gambar 2. Hasil uji swelling index *patch* bukal

lebih kuat sehingga pelarut sukar untuk menguap pada saat proses pengeringan *patch* sehingga dapat meningkatkan bobot. Hasil uji keseragaman bobot yang diperoleh dari formula I sampai formula V menunjukkan nilai $CV \leq 5\%$, dapat disimpulkan bahwa bobot *patch* yang dihasilkan seragam.

Peningkatan kadar CMC-Na mempengaruhi ketebalan *patch*. Semakin tinggi kadar CMC-Na, maka ketebalan *patch* akan semakin meningkat sebanding dengan peningkatan bobot *patch*. Hasil uji pH diperoleh nilai pH *patch* = 6. pH *patch* tidak dipengaruhi oleh perbedaan CMC-Na hasil uji ketebalan diperoleh ketebalan yang berbeda antar formula. dan karbopol yang digunakan.

Gambar 2 menunjukkan formula I dengan kadar CMC-Na yang tinggi dan karbopol yang rendah menghasilkan daya

mengembang yang paling tinggi. Hal ini disebabkan CMC-Na memiliki swelling index yang lebih tinggi dibandingkan karbopol ketika kontak dengan air (Nurwaini, 2009). Uji *folding endurance* atau keelastisan dilakukan untuk mengetahui ketahanan daya lipat sediaan *patch*. Semua formula memiliki keelastisan yang relatif sama yaitu sampai 300 lipatan *patch* pada tempat yang sama belum patah (Dangat, dkk., 2012). Penambahan gliserin sebagai *plasticizer* berperan penting dalam keelastisan suatu sediaan *patch*³³. CMC-Na dan karbopol merupakan basis yang cukup fleksibel sehingga dapat meningkatkan keelastisan *patch*.

Aktivitas antibakteri minyak atsiri daun sirih

Hasil uji aktivitas antibakteri (Tabel V) dan (Gambar 3). Volume 200 μ l, 250 μ l,

Tabel V. Hasil Uji Aktivitas Minyak Atsiri Daun Sirih Terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*

Kelompok	Daya hambat (mm)
Kontrol Negatif (<i>aquadest</i>)	0,00 ± 0,00
Kontrol Positif (klorheksidin)	20,10 ± 2,38
Minyak atsiri	
50 µl	-
100 µl	-
150 µl	-
200 µl	11,06 ± 0,76
250 µl	15,90 ± 3,94
300 µl	18,66 ± 1,01

Tabel VI. Data Hasil Uji Aktivitas Antibakteri Sediaan *patch* bukal Minyak Atsiri Daun Sirih Terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*

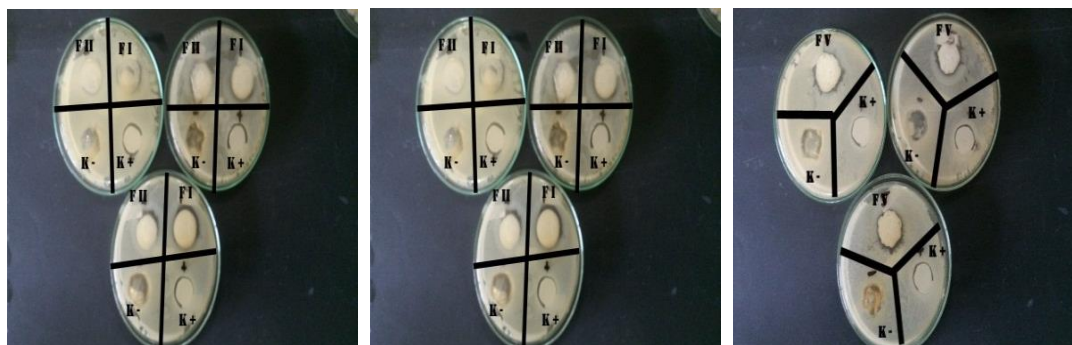
Kelompok	Daya hambat (X±SD)
Kontrol Negatif	0,00 ± 0,00
Kontrol Positif (klorheksidin)	4,11 ± 0,23
Sediaan <i>patch</i>	
F I	4,08 ± 0,30
F II	3,28 ± 0,21
F III	2,82 ± 0,18
F IV	2,33 ± 0,25
F V	1,72 ± 0,07

Gambar 3. Hasil Uji Daya Hambat Minyak Atsiri Murni Terhadap *Streptococcus mutans*

dan 300 µl minyak atsiri telah memiliki aktivitas antibakteri (Tabel V). Volume minyak atsiri sebesar 200 µl merupakan volume terendah untuk memberikan daya hambat pada bakteri yang diuji. Penggunaan volume 200 µl dalam proses pembuatan sediaan *patch* ditingkatkan menjadi dua kali. Hal ini berdasarkan pertimbangan adanya polimer dan bahan tambahan lainnya yang digunakan pada proses pembuatan *patch* bukal yang dapat

mempengaruhi minyak atsiri berdifusi keluar dari sediaan. Kontrol negatif menggunakan *aquadest* dan kontrol positif menggunakan klorheksidin.

Dari hasil uji aktivitas antibakteri, sediaan *patch* bukal memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Streptococcus mutans*. Diameter daya hambat formula I lebih besar dibanding formula II sampai V. Kontrol negatif tidak memiliki daya hambat karena menggunakan *patch* tanpa



Gambar 4. Hasil Uji Daya Hambat Minyak Atsiri Pada Patch Bukal Terhadap *Streptococcus mutans*

zat aktif (kontrol negatif). Kontrol positif (klorheksidin 2%) memiliki diameter daya hambat lebih besar dibandingkan dengan diameter daya hambat pada formula I sampai V.

Kontrol negatif menunjukkan bahwa aktivitas antibakteri yang berasal dari eksipien (polimer, *plasticizer*, surfaktan) *patch* tidak memiliki daya hambat. Formula I memiliki daya hambat yang tinggi dibanding formula lainnya dan mendekati aktivitas antibakteri klorheksidin 0,2%. Daya hambat formula I memiliki perbedaan yang signifikan dibandingkan formula lainnya ($P < 0,05$). CMC-Na dalam formula I lebih tinggi dari formula lainnya, CMC-Na lebih mudah mengembang ketika kontak dengan air sehingga minyak atsiri yang terkandung di dalam *patch* lebih mudah terdifusi keluar sediaan. Menurut (Nurwani, 2009), CMC-Na merupakan polimer hidrofilik anionik dan terbukti cocok digunakan sebagai matrik untuk sediaan *patch* dan memiliki kekuatan mukoadhesif yang lebih kuat dibanding karbopol (Nurwaini, dkk., 2009). (Jesti, dkk., 2003) menunjukkan bahwa proses pelepasan minyak atsiri daun sirih dari sediaan *patch* melalui proses difusi saliva ke dalam sediaan *patch* yang selanjutnya zat aktif akan berdifusi keluar dari sediaan.

KESIMPULAN

Kombinasi CMC-Na dan karbopol sebagai polimer mukoadhesif berpengaruh

pada sifat fisik *patch* bukal kecuali pH. Semakin tinggi kadar CMC-Na akan meningkatkan bobot, ketebalan, *folding endurance*, dan *swelling index patch* serta tidak mempengaruhi pH sediaan. *Patch* bukal minyak atsiri daun sirih memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Streptococcus mutans*. Formula 1 dengan polimer mukoadhesif CMC-Na yang tertinggi menghasilkan aktivitas daya hambat terhadap bakteri yang lebih tinggi dibandingkan formula lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Ramadhani, Ferlia S., 2013, Kandungan Antibakterial Dalam Daun Sirih, *UNEJ JURNAL*, 1(1): 1-3.
- Pratiwi, R., 2005, Perbedaan Daya Hambat Terhadap *Streptococcus mutans* dari beberapa pasta gigi yang mengandung herbal, *Maj. Ked. Gigi. (Dent. J.)*, Vol. 38. No. 2: 64-67
- Parmar, H.G., Janak, J.J., Tarun, K.p., 2010, Buccal Patch : A Technical Note, *IJPSR*, 4(3) : 178.
- Reddy, N.S., Depak, K. B., Nitin, K. U., Venkata, S. K., Ramya, S., 2012, Formulation And Evaluation Of Pantrazole Buccal Patches, *Int. J. Pharm & Ind. Res*, 2(1) : 37.
- Mamatha, Y., dkk, 2012, Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Patches of Aceclofenac, *Der Pharmacia Lattre*, 4(1) : 297-306.
- Ishra, S.K.M., Garud, N., Ingh, R., 2011, Development and Evaluation of

- Mucoadhesive Buccal Patches of Flubiprofen, *Acta Poloniae Pharmaceutica and Drug Research*, 68(6) : 955-964.
- Dangat, Y.T., Bari, N.A., Jagdale, S.C., Chabukswar, A.R., Kucheker, B.S., Controlled Release From Bisoprolol Fumarate Buccal Patches, 2012, *Der Pharmacia Sinica*, 3(3) : 317-320.
- 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.
- Rowe, R. C., Sheskey, Paul. J., Quinn, Marian. E., 2009, *Handbook Pharmaceutical Excipients*, sixth edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, USA : 110-114.
- Hamida, S., 2013, Formulasi Patch Bukal Mukoadhesif Ekstrak Daun Sirih Mukoadhesif Buccal Patch Of Propranolol HCL, *Pharmacon*, 10(2) : 59-63.
- Jesti, B., Xiaoling., dan Cleary, Gary., 2003, Recent Advances in Mukoadhesive Drug Delivery System, *Business Briefing Pharmatech*, 25(3), 194-198.