



**OPTIMASI CHITOSAN dan PEKTIN PADA FORMULA BILAYER**

**BUCCAL MUCOADHESIVE PATCH**

**TUGAS AKHIR**

Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi



Oleh:

**Paniroy**

**NIM 205070500111012**

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

**MALANG**

**2023**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**TUGAS AKHIR**

**OPTIMASI CHITOSAN dan PEKTIN PADA FORMULA BILAYER BUCCAL  
MUCOADHESIVE PATCH**

Oleh :

**Panlroy**

**NIM 205070500111012**

Telah diuji pada

Hari: Kamis

Tanggal: 14 Desember 2023

dan dinyatakan lulus oleh

Penguji-I

apt. Oktavia Rahayu Adianingsih, S.Farm., M.Biomed  
NIK. 2016099219102001

Menyetujui untuk diuji:

Pembimbing-I

apt. Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc.  
NIK. 2011068510252001

Pembimbing-II

Dr. apt. Adeltrudis Adelsa D., M.Farm.Klin  
NIK. 2013048601082001

Mengetahui,

Ketua Jurusan Studi Sarjana Farmasi

apt. Uswatun Khasanah, S.Farm., M.Farm.  
NIK. 2013048601082001

apt. Uswatun Khasanah, S.Farm., M.Farm.  
NIK. 2013048601082001





## KATA PENGANTAR

Puji Syukur kepada Allah Bapa atas segala berkat dan kasih karunia-Nya yang kudus sehingga Tugas Akhir yang berjudul “Optimasi *Chitosan* dan Pektin pada Formula *Bilayer Buccal Mucoadhesive Patch*” dapat diselesaikan sesuai dan seturut kehendak-Nya. Tugas Akhir ini disusun untuk memenuhi persyaratan akademik guna menyelesaikan dan memperoleh gelar Sarjana (S1) pada Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

Selama proses penyusunan skripsi ini, penulis sadar akan bimbingan dan dukungan yang telah diberikan berbagai pihak mengambil peran yang besar baik pada masa perkuliahan ataupun penyusunan Tugas Akhir ini. Oleh karena itu, dengan ketulusan hati penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih dan apresiasi yang tiada habisnya kepada:

1. apt. Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc. sebagai pembimbing pertama yang telah memberikan bimbingan mulai dari pencarian ide penelitian hingga seluruh proses penelitian sudah diselesaikan termasuk di dalamnya penyelesaian berbagai permasalahan dalam proses penelitian, waktu, tenaga, dukungan, dan saran sehingga Tugas Akhir ini dapat diselesaikan.
2. Dr. apt. Adeltrudis Adelsa., M.Farm.Klin. sebagai pembimbing kedua yang telah memberikan bimbingan serta pertimbangan terkait sistematika penulisan serta analisis data beserta waktu, tenaga, dukungan, dan saran sehingga Tugas Akhir ini dapat diselesaikan.
3. apt. Oktavia Rahayu Adianingsih., S.Farm., M.Biomed. sebagai penguji dalam sidang Tugas Akhir penulsi yang telah memberikan saran, masukan, dan dukungan yang mengarahkan penulis dalam melengkapi Tugas Akhir ini.
4. apt. Uswatun Khasanah, S.Farm., M.Farm. sebagai Ketua Program Studi Sarjana Farmasi yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk dapat menuntut ilmu di Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
5. Segenap anggota Tim pengelola Tugas Akhir FK UB, yang telah membantu kelancaran proses administrasi sehingga penulis dapat melaksanakan Tugas Akhir
6. Seluruh jajaran dosen dan staf Departemen Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang memberikan ilmu dan bantuan dalam menyelesaikan perkuliahan.
7. Teristimewa, Ayahanda alm. Herman Pian Sinaga dan Ibunda Parulian Manurung yang telah mengusahakan segala pengorbanan, kasih sayang, dukungan, dan doa dalam setiap langkah yang diambil oleh penulis. Terima kasih selalu mengupayakan yang terbaik untuk hidup penulis yang tentunya tak mungkin dapat terbalaskan oleh apapun.



8. Kakak tersayang, Yustina Teresiah Sinaga dan Trisnauli Sinaga, yang senantiasa tanpa kenal lelah memberikan doa dan dukungan. Kakakku tercinta, Mariana Helda Sinaga, yang telah mengisi perannya secara penuh dan sekuat tenaga sebagai kakak dalam membimbing, mengajari, menuntun, mengarahkan, serta memeluk hebatnya badai penulis selama ini. Terima kasih sudah mengusahakan kebahagiaan dan hadir merayakan seluruh proses hidup penulis.
9. Kakak Amanda Aghil Pramesti yang tanpa kenal lelah turut serta menemani, membimbing, memberikan wejangan, mengusahakan seluruh tenaga dan merayakan seluruh proses jatuh bangun penulis hingga saat ini. Terima kasih sudah mengizinkan penulis selalu berproses dan menghadirkan sosok kakak di perantauan.
10. INFOEKS dan Induknya, andre, husein, icha, aca, septi, kak dhel, kak manda, kak lya, yang selalu membantu, memberikan dukungan, dan mengisi masa perkuliahan penulis dengan kenangan paling manis. Terima kasih selalu menyediakan ruang untuk berpulang dan berteduh.
11. Sahabaku, Almira, Esa, dan Ajeng, yang sedari awal menemani setiap proses perkuliahan penulis termasuk tak henti memberikan bantuan, dukungan, dan segala kebaikan yang tidak dapat disebutkan satu per satu.
12. Partner penelitian, elok, yang selalu hadir menemani dan membantu penulis dalam menyelesaikan Tugas Akhir.
13. Keluarga besar angkatan PSSF 2020, Abhipraya Ananta, atas seluruh dukungan dan bantuannya selama penulis menjalani perkuliahan.
14. Semua pihak yang telah memberikan bantuan dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa karya ilmiah ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis membuka diri terhadap segala kritik dan saran yang membangun untuk menghasilkan karya tulis yang lebih baik lagi kedepannya. Semoga Tugas Akhir ini dapat memberikan manfaat bagi ilmu pengetahuan khususnya bidang kefarmasian. Semoga Tuhan berkenan membalas segala kebaikan pihak yang telah memberikan bantuan kepada penulis dalam penelitian ini.

Malang, 29 Desember 2023

Penulis

**ABSTRAK**

Paniroy. 2023. **Optimasi Chitosan dan Pektin Pada Formula Bilayer Buccal Mucoadhesive Patch**. Tugas Akhir, Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Pembimbing (1): apt. Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc. (2) Dr. apt. Adeltrudis Adelsa D., M.Farm.Klin.

*Patch* bukal adalah solusi permasalahan pada toksisitas dan bioavailabilitas rendah pada sistem penghantaran per oral. *Patch* bukal harus memiliki karakteristik adhesi yang kuat untuk dapat mempertahankan penghantaran obat di area absorpsi. Polimer merupakan komponen utama yang berperan dalam mempertahankan *mucoadhesive* dari *patch* bukal. Kombinasi polimer ditemukan menghasilkan karakteristik *patch* lebih unggul dibandingkan penggunaan tunggal. Kontrol hidrasi oleh komposisi polimer hidrofobik dan hidrofilik dapat menghasilkan *patch* dengan karakteristik fisikokimia optimal. Pemilihan polimer menjadi komponen kritis untuk terbentuknya *patch* sebagai sistem penghantaran obat. Tujuan penelitian adalah memperoleh formula *bilayer buccal mucoadhesive patch* yang memiliki *folding endurance*, *percentage erosion*, *mucoadhesive strength*, dan *mucoadhesive time* yang optimal. Tujuan lain penelitian ini adalah mengetahui kemampuan formulasi optimal dalam menampung dan melepaskan dosis teofilin. Metode yang digunakan dalam pembuatan *patch* adalah *solvent casting*. Optimasi formula dilakukan dengan memvariasikan komposisi polimer pada *drug layer*, yaitu 1:1 (F1), 0,5:1 (F2), dan 1:0,5 (F3). Pada *adhesive layer*, polimer *chitosan* dan pektin diformulasikan dengan komposisi 1:4 untuk seluruh formula. Selanjutnya, *adhesive layer patch* optimal (F3) diperbaiki dengan meningkatkan konsentrasi total polimer dari 1% ke 2%. Hasil perbaikan formula (F3') didapatkan meningkatkan karakteristik *patch* secara signifikan. *Patch* F3' memiliki nilai *folding endurance* sebesar 2188,67 kali  $\pm$  2,52, *mucoadhesive strength* sebesar 0,22N  $\pm$  0,006, *mucoadhesive time* sebesar 185,40 menit  $\pm$  0,85, dan *percentage erosion* sebesar 7,34 %  $\pm$  0,20. Oleh karena itu, formula *patch* F3' adalah formula optimal. *Patch* F3' mampu menampung teofilin sebanyak 6,49 mg  $\pm$  0,04 dan melepaskan 83,67% selama melekat 3 jam.

**Kata kunci:** *chitosan*, CMC-Na, pektin, *mucoadhesive*, *buccal patch*.

## ABSTRACT

Paniroy. 2023. **Optimization Chitosan and Pectin in Bilayer Buccal Mucoadhesive Patch Formula**. Final Assignment, Bachelor of Pharmacy Study Program, Faculty of Medicine, University of Brawijaya. Supervisors (1): apt. Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc. (2) Dr. apt. Adeltrudis Adelsa D., M.Farm.Klin

Buccal patches are an alternative oral delivery system to overcome toxicity problem and low bioavailability. Buccal patches must have strong adhesion characteristics to maintain drug delivery in the absorption area. Polymers play a critical role in maintaining the mucoadhesive of buccal patches. Polymer combinations have been discovered to produce superior patch characteristics compared to single polymer use. Hydration control by combining hydrophobic and hydrophilic polymers can produce patch with optimal physicochemical properties. The selection of polymers is crucial to formulate patches as a drug delivery system. The study aims to obtain a bilayer buccal mucoadhesive patch formula that has optimal folding endurance, percentage erosion, mucoadhesive strength, and mucoadhesive time. In addition, this research is used to determine the optimal formulation's ability to accommodate and release theophylline doses. The method used in patch preparation is solvent casting. Formula optimization was carried out by varying the polymer composition in the drug layer, namely 1:1 (F1), 0.5:1 (F2), and 1:0.5 (F3). In the adhesive layer, chitosan and pectin polymers were formulated with a composition of 1:4 for all formulas. Furthermore, the optimal adhesive layer patch enhanced by increasing the total polymer concentration from 1% to 2%. The formula enhancement result (F3') significantly increased research variable value. Patch F3' has a folding endurance value of  $2188.67 \pm 2.52$ , mucoadhesive strength of  $0.22N \pm 0.006$ , mucoadhesive time of  $185.40 \text{ minutes} \pm 0.85$ , and percentage erosion of  $7.34\% \pm 0.20$ . Therefore, the F3' patch formula is the optimal formula. F3' patch is capable of accommodating theophylline up to  $6.49 \text{ mg} \pm 0.04$  and releasing 83.67% while adhering for 3 hours.

**Keywords:** chitosan, CMC-Na, pektin, mucoadhesive, buccal patch.



## DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN/TULISAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
<b>BAB 1 PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Manfaat Akademik.....	6
1.4.2 Manfaat Praktis.....	6
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>7</b>
2.1 Fisiologi Mukosa Oral.....	7
2.1.1 Area Bukal.....	8
2.2 Patch Bukal.....	9
2.2.1 Teori dan Mekanisme <i>Mucoadhesive</i> .....	10
2.2.2 Jenis <i>Patch</i> .....	11
2.2.2.1 Sistem Matriks.....	11
2.2.2.2 Sistem Reservoir.....	12
2.2.3 Komponen Penyusun <i>Mucoadhesive Patch</i> .....	13
2.2.3.1 Polimer <i>Mucoadhesive</i> .....	13
2.2.3.2 <i>Plasticizer</i> .....	14
2.2.3.3 <i>Backing Membrane</i> .....	14
2.2.4 Metode Pembuatan <i>Patch</i> .....	15





2.2.4.1 Solvent Casting.....	15
2.2.4.2 Hot Melt Extrusion (HME).....	15
2.2.4.3 Electrospinning.....	15
2.2.4.4 Electrospraying.....	15
2.3 Monografi Bahan.....	16
2.3.1 Chitosan.....	16
2.3.2 Pektin.....	17
2.3.3 Carboxymethylcellulose Sodium (CMC-Na).....	18
2.3.4 Gliserin.....	19
2.3.5 Asam Asetat Glasial.....	20
2.3.6 Akuades.....	20
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....</b>	<b>22</b>
2.4 Kerangka Konsep.....	22
2.5 Hipotesis Penelitian.....	24
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN.....</b>	<b>25</b>
4.1 Rancangan Penelitian.....	25
4.2 Variabel Penelitian.....	25
4.2.1 Variabel Bebas.....	25
4.2.2 Variabel Terikat.....	25
4.2.3 Variabel Kendali.....	25
4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	25
4.4 Bahan dan Alat/Instrumen Penelitian.....	26
4.4.1 Bahan.....	26
4.4.2 Alat.....	26
4.5 Definisi Operasional.....	26
4.6 Prosedur Penelitian/Pengumpulan Data.....	27
4.6.1 Kerangka Kerja.....	27
4.6.2 Rancangan Formulasi.....	29
4.6.3 Rasionalisasi Formula.....	29
4.6.4 Prosedur Pembuatan <i>Adhesive Layer</i> .....	32
4.6.5 Prosedur Pembuatan <i>Drug Layer</i> .....	32
4.6.6 Prosedur <i>Drug Loading</i> .....	33
4.6.7 Uji Evaluasi.....	34



4.6.7.1 Uji Organoleptik.....	34
4.6.7.2 Uji Ketebalan <i>Patch</i> .....	34
4.6.7.3 Uji Keseragaman Bobot <i>Patch</i> .....	35
4.6.7.4 Uji <i>Folding Endurance</i> .....	35
4.6.7.5 Uji <i>Moisture Content</i> .....	36
4.6.7.6 Uji <i>Mucoadhesive Strength in vitro</i> .....	36
4.6.7.7 Uji <i>Mucoadhesive Time</i> .....	37
4.6.7.8 Uji <i>Percentage Erosion</i> .....	38
4.6.7.9 Uji Penetapan Kadar <i>Patch</i> .....	39
4.6.7.10 Uji Disolusi Zat Aktif <i>in vitro</i> .....	39
4.7 Analisis Data.....	40
4.7.1 Analisis Statistik Deskriptif.....	40
4.7.2 Analisis Statistik Interferensi.....	41
4.7.2.1 Uji Prasyarat Analisis.....	41
4.7.2.2 Uji Hipotesis Penelitian.....	42
4.7.2.3 Uji Non-Parametrik.....	43
<b>BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA.....</b>	<b>44</b>
5.1 Hasil Optimasi Formula.....	44
5.1.1 Hasil Pembuatan <i>Adhesive Layer</i> .....	44
5.1.2 Hasil Pembuatan <i>Drug Layer</i> .....	45
5.2 Hasil Evaluasi Karakteristik <i>Patch</i> .....	45
5.2.1 Uji Organoleptik.....	45
5.2.2 Uji Ketebalan <i>Patch</i> .....	46
5.2.3 Uji Keseragaman Bobot <i>Patch</i> .....	47
5.2.4 Uji <i>Moisture Content</i> .....	47
5.2.5 Uji <i>Folding Endurance</i> .....	48
5.2.6 Uji <i>Mucoadhesive Strength in vitro</i> .....	50
5.2.7 Uji <i>Mucoadhesive Time</i> .....	53
5.2.8 Uji <i>Percentage Erosion</i> .....	55
5.2.9 Penetapan Kadar <i>Patch</i> .....	57
5.2.10 Profil Disolusi <i>Patch</i> .....	58
<b>BAB 6 PEMBAHASAN.....</b>	<b>59</b>
6.1 Proses Optimasi <i>Bilayer Buccal Mucoadhesive Patch</i> .....	59



Repository Universitas Brawijaya	Repository Universitas Brawijaya	Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya	Repository Universitas Brawijaya	Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya	Repository Universitas Brawijaya	Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya	Repository Universitas Brawijaya	Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya	6.2 Hasil Evaluasi Karakteristik Fisik <i>Patch</i> .....	60
Repository Universitas Brawijaya	6.2.1 Uji Organoleptik.....	60
Repository Universitas Brawijaya	6.2.2 Uji Ketebalan <i>Patch</i> .....	60
Repository Universitas Brawijaya	6.2.3 Uji Keseragaman Bobot <i>Patch</i> .....	61
Repository Universitas Brawijaya	6.2.4 Uji <i>Moisture Content</i> .....	61
Repository Universitas Brawijaya	6.2.5 Uji <i>Folding Endurance</i> .....	62
Repository Universitas Brawijaya	6.2.6 Uji <i>Mucoadhesive Strength in vitro</i> .....	63
Repository Universitas Brawijaya	6.2.7 Uji <i>Mucoadhesive Time</i> .....	65
Repository Universitas Brawijaya	6.2.8 Uji <i>Percentage Erosion</i> .....	67
Repository Universitas Brawijaya	6.2.9 Penetapan Kadar <i>Patch</i> .....	70
Repository Universitas Brawijaya	6.2.10 Profil Disolusi <i>Patch</i> .....	71
Repository Universitas Brawijaya	6.3 Implikasi terhadap Bidang Kefarmasian.....	72
Repository Universitas Brawijaya	6.4 Keterbatasan Penelitian.....	73
Repository Universitas Brawijaya	<b>BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	<b>74</b>
Repository Universitas Brawijaya	7.1 Kesimpulan.....	74
Repository Universitas Brawijaya	7.2 Saran.....	74
Repository Universitas Brawijaya	<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	<b>76</b>
Repository Universitas Brawijaya	<b>LAMPIRAN</b> .....	<b>82</b>



DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1 Formula <i>Adhesive Layer</i> .....	29
Tabel 4. 2 Formula <i>Drug Layer</i> .....	29
Tabel 4. 3 Formula <i>Bilayer Buccal Mucoadhesive Patch</i> .....	29
Tabel 5. 1 Hasil Uji Organoleptik <i>Patch</i> .....	46
Tabel 5. 2 Hasil Uji Ketebalan <i>Patch</i> .....	46
Tabel 5. 3 Hasil Uji Keseragaman Bobot <i>Patch</i> .....	47
Tabel 5. 4 Hasil Uji <i>Moisture Content Patch</i> .....	48
Tabel 5. 5 Hasil Uji <i>Folding Endurance Patch</i> .....	48
Tabel 5. 6 Hasil Analisis Statistik pada Uji <i>Folding Endurance</i> .....	49
Tabel 5. 7 Hasil Analisis <i>Post Hoc Tukey Folding Endurance</i> .....	49
Tabel 5. 8 Hasil Uji <i>Independent T-test Folding Endurance</i> .....	50
Tabel 5. 9 Hasil Uji <i>Mucoadhesive Strength Patch</i> .....	51
Tabel 5. 10 Hasil Analisis Statistik pada Uji <i>Mucoadhesive Strength</i> .....	51
Tabel 5. 11 Hasil Uji <i>Post Hoc Tukey Mucoadhesive Strength</i> .....	52
Tabel 5. 12 Hasil Uji <i>Independent T-test Mucoadhesive Strength</i> .....	52
Tabel 5. 13 Hasil Uji <i>Mucoadhesive Time Patch</i> .....	53
Tabel 5. 14 Hasil Analisis Statistik pada Uji <i>Mucoadhesive Time</i> .....	54
Tabel 5. 15 Hasil Uji <i>Post Hoc Mucoadhesive Time</i> .....	54
Tabel 5. 16 Hasil Uji <i>Independent T-test Mucoadhesive Time</i> .....	55
Tabel 5. 17 Hasil Uji <i>Percentage Erosion Patch</i> .....	55
Tabel 5. 18 Hasil Analisis Statistik pada Uji <i>Percentage Erosion</i> .....	56
Tabel 5. 19 Hasil Uji <i>Post Hoc Tukey Percentage Erosion</i> .....	56
Tabel 5. 20 Hasil Uji <i>Independent T-test Percentage Erosion</i> .....	57
Tabel 5. 21 Hasil Penetapan Kadar <i>Bilayer Buccal Mucoadhesive Patch</i> .....	57



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Komponen Mukosa Bukal..... 7

Gambar 2. 2 *Dentipatch*..... 10

Gambar 2. 3 Jenis *Mucoadhesive Patch* Bukal..... 13

Gambar 2. 4 *Chitosan*..... 17

Gambar 2. 5 Pektin..... 18

Gambar 2. 6 *Carboxymethylcellulose Sodium*..... 19

Gambar 2. 7 Gliserin..... 20

Gambar 2. 8 Asam Asetat Glisial..... 20

Gambar 2. 9 Akuades..... 21

Gambar 3. 1 Kerangka Konsep Penelitian..... 22

Gambar 4. 1 Kerangka Kerja..... 28

Gambar 4. 2 *Modified Physical Balance*..... 37

Gambar 5. 1 Penampakan Visual *Adhesive Layer*..... 44

Gambar 5. 2 Penampakan Visual *Drug Layer*..... 45

Gambar 5. 3 Profil Disolusi *Patch*..... 58

Gambar 6. 1 Diagram *Percentage Erosion*..... 69



**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Hasil Uji Statistik *Folding Endurance* Optimasi *Patch*..... 82

Lampiran 2. Hasil Uji Statistik *Folding Endurance* Perbaikan Formula..... 84

Lampiran 3. Hasil Uji Statistik *Mucoadhesive Strength* Optimasi *Patch*..... 85

Lampiran 4. Hasil Uji Statistik *Mucoadhesive Strength* Perbaikan Formula ..... 87

Lampiran 5. Hasil Uji Statistik *Mucoadhesive Time* Optimasi *Patch*..... 88

Lampiran 6. Hasil Uji Statistik *Mucoadhesive Time* Perbaikan Formula ..... 90

Lampiran 7. Hasil Uji Statistik *Percentage Erosion* Optimasi *Patch*..... 91

Lampiran 8. Hasil Uji Statistik *Percentage Erosion* Perbaikan Formula..... 93

Lampiran 9. Hasil Uji *Percentage Erosion* ..... 94

Lampiran 10. Hasil Uji Penetapan Kadar ..... 98

Lampiran 11. Hasil Uji Disolusi..... 101

Lampiran 12. Dokumentasi Proses Evaluasi *Patch*..... 106

Lampiran 13. *Certificate of Analysis* Teofilin ..... 110



### DAFTAR SINGKATAN

CMC-Na : *Sodium Carboxymethyl Cellulose*

HME : *Hot Melt Extrusion*

PVA : *Polyvinyl Alcohol*



## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang Masalah

*Patch* bukal merupakan sediaan yang menghantarkan senyawa aktif melalui mukosa bukal dan menghasilkan efek secara lokal atau sistemik. Efek lokal dan sistemik *patch* bukal diperoleh melalui kemampuannya dalam mempertahankan zat aktif di area kerja agar dapat terabsorpsi ke sirkulasi sistemik atau bertahan pada area kerja zat aktif (topikal) (Shirvan *et al.*, 2019). Pengembangan sediaan *patch* bukal dibutuhkan sebagai alternatif dari sistem penghantaran per oral akibat sejumlah permasalahan yang timbul seperti inaktivasi sejumlah obat oleh enzim di saluran pencernaan, absorpsi yang bervariasi, degradasi oleh pH saluran pencernaan, dan metabolisme lintas pertama (Koland dan Charyulu, 2011). *Patch* bukal dengan permeabilitas dan vaskularisasi yang baik memungkinkan akses langsung senyawa aktif ke sirkulasi sistemik melalui vena jugular sehingga menghindari metabolisme lintas pertama dan menghindari eliminasi pra-sistemik di saluran pencernaan. Dengan demikian, *patch* bukal meningkatkan bioavailabilitas dan menghindari toksisitas dari senyawa aktif. *Patch* bukal ditemukan dapat memberikan keuntungan bagi populasi pediatrik dan geriatrik karena tingginya prevalensi disfagi atau kesulitan dalam menelan (Shipp *et al.*, 2022). *Patch* bukal memiliki lokasi administrasi yang mudah diakses oleh pasien sehingga diharapkan mampu meningkatkan kepatuhan (Ali *et al.*, 2017).

Tantangan formulasi *patch* bukal adalah risiko tertelan akibat pergerakan mulut yang dapat menyebabkan lepasnya *patch* bukal dari area



administrasi. Selain itu, kemampuan *patch* bukal pada mukosa dipengaruhi oleh komponen saliva yang secara konstan melarutkan *patch*. Akibatnya, bioavailabilitas senyawa yang dihantarkan kemungkinan menjadi rendah. Kondisi tersebut dapat mengganggu kenyamanan, keamanan, dan efektivitas selama penggunaan *patch* bukal (Fonseca-Santos dan Chorilli, 2018). Tantangan tersebut mengharuskan *patch* bukal memiliki adhesi yang kuat untuk dapat meningkatkan waktu tinggal dan bioavailabilitas senyawa aktif. Selain itu, *patch* bukal harus fleksibel, elastis, lembut, dan tahan dari kerusakan pergerakan mulut (Bulhe *et al.*, 2016). Dengan tujuan meningkatkan kenyamanan pasien selama pemakaian, *patch* bukal perlu memiliki ukuran yang cukup untuk mempermudah pemakaian dan tetap nyaman saat digunakan (Yudhantara dan Febrianto, 2019).

*Patch* bukal dapat terdiri atas satu atau banyak lapisan (*multilayer*). Umumnya, *patch* yang dikembangkan adalah *bilayer* atau *patch* yang terdiri atas dua lapisan dalam satu sediaan. Setiap lapisan yang terdapat di dalam *patch* dapat dimodifikasi sehingga menghasilkan fungsi tertentu (Zaman *et al.*, 2018). Penelitian oleh Li *et al.* (2021), telah melakukan formulasi *bilayer buccal mucoadhesive patch* yang terdiri dari lapisan *sustained release* dan *immediate release* untuk menghantarkan senyawa aktif *moxifloxacin* dan minyak cengkeh sebagai terapi periodontitis.

Polimer merupakan komponen utama yang berperan dalam mempertahankan sifat *mucoadhesive* dari *patch* bukal. Polimer dengan jenis yang bervariasi, baik polimer alami atau sintesis, telah banyak diteliti untuk menganalisis potensi *mucoadhesive* (Fonseca-Santos & Chorilli, 2018). Penggunaan polimer secara kombinasi ditemukan memiliki karakteristik *patch*

yang lebih superior dibandingkan dengan penggunaan secara tunggal (Mohamad *et al.*, 2022). Kombinasi polimer hidrofobik dan hidrofilik adalah salah satunya. Komposisi polimer hidrofobik dan hidrofilik yang tepat ditemukan mampu menghasilkan *patch* dengan karakteristik fisikokimia dan pelepasan obat yang optimal (Kumar *et al.*, 2018). Teori ini didukung oleh hasil penelitian Kaur and Kaur (2012) dimana penggunaan kombinasi polimer mampu menghasilkan peningkatan waktu tinggal hingga 7,5 jam dengan kekuatan *mucoadhesive* yang baik. Pengujian secara *in vitro* dan *in vivo* pelepasan obat dari *patch* menunjukkan hasil yang baik.

Penelitian oleh Trevisol *et al.* (2018), berhasil memformulasikan *bilayer patch* untuk penggunaan bukal dengan kombinasi polimer CMC-Na dan alginat. Kedua layer dibentuk dengan polimer yang sama dan komposisi yang sama. Natrium diklofenak sebagai zat aktif dimasukkan pada layer bagian atas *bilayer patch*. Penelitian tersebut menghasilkan pelepasan obat yang lebih lambat dihasilkan pada *bilayer film* dibandingkan dengan *monolayer film*. Diklofenak dapat dilepaskan selama 420 menit untuk *monolayer film* dan 600 menit untuk *bilayer film*. Namun, *bilayer patch* masih memiliki karakteristik mekanis dan fisik yang rendah. Penelitian serupa telah dilakukan oleh Hafidz (2022), menggunakan polimer tunggal berupa pektin pada *adhesive layer* dan kombinasi CMC-Na dengan PVA pada *drug layer* tanpa adanya zat aktif. *Patch* yang dihasilkan memiliki sifat fisik dan *mucoadhesive* yang baik.

Namun, *patch* hanya mampu mempertahankan bentuknya hanya sampai 10 menit saja saat kontak dengan air. Akibatnya, sediaan menjadi tidak memenuhi karakteristik optimal dari *patch* bukal. Berdasarkan uraian tersebut,

perlu penelitian lain tentang komposisi polimer pada *bilayer patch* untuk menghasilkan *patch* bukal yang optimal.

Penelitian ini mengembangkan konsep penelitian terdahulu dengan memformulasikan *bilayer buccal mucoadhesive patch* melalui kombinasi polimer hidrofilik (CMC-Na dan pektin) dan polimer hidrofobik (*chitosan*). Sediaan *bilayer* terdiri dari *drug layer* dan *adhesive layer*. Kombinasi polimer *chitosan* dengan CMC-Na digunakan pada *drug layer*, sedangkan pada *adhesive layer* digunakan kombinasi polimer *chitosan* dan pektin. *Chitosan* merupakan polimer hidrofobik yang memiliki biokompatibilitas dan biodegradasi yang baik serta toksisitas yang minimal (Shiyan *et al.*, 2021).

*Chitosan* memiliki gugus kationik sehingga membentuk *patch* yang kuat dan rapat. *Chitosan* juga memiliki gugus asetil yang bersifat hidrofob. Akibatnya, daya serap *chitosan* lebih rendah dibandingkan dengan polimer hidrofilik CMC-Na merupakan polimer hidrofilik yang mudah terhidrasi dengan air. Namun, kemampuan menarik air dengan mudah akan mengakibatkan *patch* menjadi lebih mudah terdisintegrasi atau mengalami erosi (Latif *et al.*, 2022; Shabbir *et al.*, 2017). *Chitosan* juga diketahui memiliki kemampuan biodhesif yang baik melalui komponen glukosamin dan gugus amino bebas pada strukturnya yang dapat berinteraksi dengan asam sialat dari glikoprotein musin di mukosa bukal. Proses *mucoadhesive chitosan* didominasi oleh interaksi elektrostatis antara muatan positif dari *chitosan* dengan muatan negative glikoprotein musin. Berdasarkan penelitian Miksusanti *et al.* (2020), penggunaan *chitosan* dengan polimer hidrofilik, tepung tapioka, dapat meningkatkan waktu *mucoadhesive* dari *patch* dengan membentuk lapisan gel yang akan melekat pada mukus. Pektin menunjukkan karakteristik

mukoadhesi yang baik melalui pembentukan ikatan hidrogen dan interaksi elektrostatik dengan musin pada mukosa bukal. Namun, pektin memiliki sifat yang mudah menyerap air sehingga mudah terlarut. Penggunaan kombinasi pektin dan *chitosan* ditemukan meningkatkan *mucoadhesive* dan karakter fisik dari *patch* (Chatterjee *et al.*, 2017; Pelin dan Suflet, 2020). Dengan demikian, kombinasi polimer hidrofobik dan hidrofilik dapat menghasilkan *patch* bukal yang optimal sehingga memberikan kenyamanan dan mukoadhesi yang baik. Penelitian ini juga akan melakukan pengujian terhadap kapasitas zat aktif yang dapat dimasukkan dan pelepasannya. Senyawa aktif berupa teofilin menjadi model dalam penelitian ini dimana teofilin merupakan obat dengan frekuensi pemakaian yang sering, setiap 4-6 jam, dan berlangsung lama sehingga meningkatkan risiko penurunan kepatuhan pasien (Irawan dan Farhana, 2011).

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana formulasi *bilayer buccal mucoadhesive patch* menggunakan kombinasi polimer *chitosan*, CMC-Na, dan pektin untuk menghasilkan *folding endurance*, *percentage erosion*, *mucoadhesive strength*, dan *mucoadhesive time* yang optimal?
2. Berapakah dosis teofilin yang dapat ditampung dan dilepaskan formula optimal sediaan *bilayer buccal mucoadhesive patch*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Memperoleh formula *bilayer buccal mucoadhesive patch* yang memiliki *folding endurance*, *percentage erosion*, *mucoadhesive strength*, dan *mucoadhesive time* yang optimal.

2. Mengetahui kemampuan formulasi optimal sediaan *bilayer buccal mucoadhesive patch* dalam menampung dan melepaskan dosis teofilin dari dalam sediaan.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

##### 1.4.1 Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan penggunaan kombinasi polimer hidrofilik dan hidrofobik dalam pengembangan *bilayer buccal mucoadhesive patch*.

##### 1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan derajat kesehatan masyarakat melalui sediaan alternatif berupa *bilayer buccal mucoadhesive patch* yang memberikan keamanan, kenyamanan, dan efektivitas dalam pengobatan.



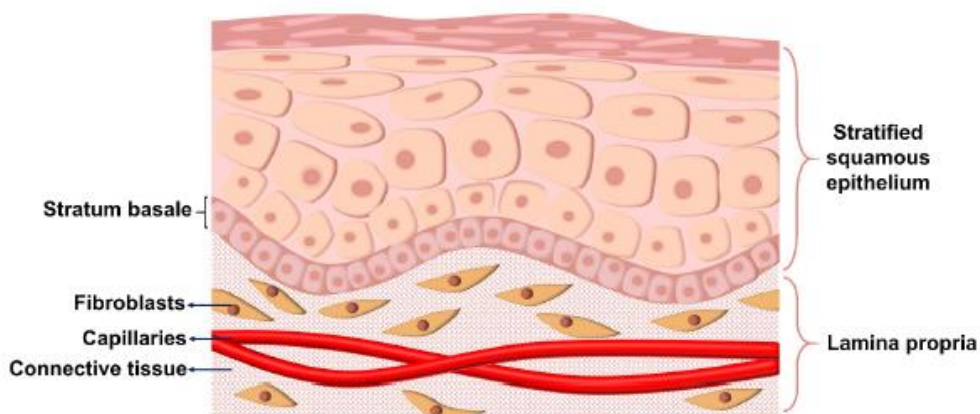


## BAB 2

## TINJAUAN PUSTAKA

## 2.1 Fisiologi Mukosa Oral

Mukosa oral memiliki luas permukaan sekitar 200 cm<sup>2</sup> yang mana memiliki perbedaan karakteristik ketebalan dan keratinisasi pada area mulut yang berbeda. Mukosa oral terdiri atas epitel *squamous stratified*, membran basal, lamina propia, dan submucosa. Mukosa *masticatory* melapisi 25% dari total mukosa oral gingiva dan langit-langit. Mukosa tersebut terkeratinisasi dan menyerupai epidermis dari kulit. *Lining mucosa* yang melapisi 60% dari mukosa oral memiliki karakteristik tidak terkeratinisasi dan melapisi area bukal, sublingual, dan bagian dalam dari bibir. Selain itu, terdapat mukosa terspesialisasi dengan komposisi 15 % dari mukosa oral melapisi bagian atas dari lidah dan memiliki karakteristik yang mirip dengan mukosa mastikatorik dan *lining mucosa* (Shirvan *et al.*, 2019).



Gambar 2. 1 Komponen Mukosa Bukal (Zhou *et al.*, 2022)

### 2.1.1 Area Bukal

Mucus disintesis dan disekresikan dari sel goblet. Mucus terdiri atas peptida larut air yang terglisosilasi disebut sebagai musin yang menutupi seluruh bagian dari mukosa oral. Rantai oligosakarida berperan dalam memberikan muatan negatif dari musin sebagai akibat adanya komponen karboksil dan sulfat. Musin memiliki ketebalan yang bekisar di rentang 50–450 µm dan membentuk struktur kohesif yang kuat yang akan berikatan dengan permukaan apikal pada epitel oral. Musin merupakan barrier tambahan yang dapat mengontrol absorpsi dari obat bergantung pada karier dan senyawa aktif. Molekul yang bermuatan akan berinteraksi dengan musin melalui ikatan elektrostatik, hidrogen, atau interaksi hidrofobik yang juga kemungkinan akan menghalangi penghantaran melalui mukosa bukal. Penghantaran bukal melibatkan peran *lining mucosa* yang melapisi bagian pipi dan bagian bibir bagian bawah atau atas. Selain itu, penghantaran bukal juga bergantung pada ketebalan dari epitel bukal yang berada di rentang 500-600 µm.

Saliva merupakan cairan biologis yang disekresikan utamanya oleh kelenjar parotid, sublingual, dan submandibular. Waktu pergantian yang cepat dari saliva dapat mengencerkan konsentrasi dari obat yang berada di area absorpsi. Selain itu, kondisi biologis tersebut dapat menurunkan waktu retensi dari obat di area bukal yang mana dapat mengakibatkan berkurangnya absorpsi bukal. Nilai pH dari saliva berada pada rentang 6-7,5. Variasi pH dan komponen saliva bersama dengan aliran dari saliva dapat mempengaruhi absorpsi bukal dan efek klinis senyawa aktif (Jacob *et al*, 2021).

## 2.2 Patch Bukal

*Patch* bukal merupakan jenis sistem penghantaran oral yang seringkali dibuat dengan metode *solution casting* yang terdiri atas komponen polimer, senyawa aktif, dan eksipien lainnya. *Patch mucoadhesive* dapat dibentuk dengan ukuran 10-15 cm<sup>2</sup> dan berbentuk oval sehingga dapat diaplikasikan dengan nyaman ke bagian tengah dari mukosa bukal. *Patch mucoadhesive* umumnya memiliki karakteristik yang aman dan nontoksik; fleksibel dan menghasilkan kepatuhan pasien yang cukup; memiliki kekuatan mekanik yang baik, mampu secara langsung melekat pada mukosa bukal; pelepasan terkontrol; retensi senyawa aktif yang lama; absorpsi obat yang maksimal; dan lainnya. Pada sistem penghantaran bukal, obat terabsorpsi pada rongga mulut melalui mukosa oral yang kaya akan pasokan darah dan ditransportasikan ke bagian dalam vena lingual atau wajah hingga masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Akibatnya, obat akan terhindar dari *first pass effect*. Selain itu, kecepatan absorpsi dari obat tidak dipengaruhi oleh makanan atau kecepatan pengosongan lambung. *Patch* bukal umumnya dirancang untuk dapat memberikan efek lokal dan sistemik. Selain itu, *patch mucoadhesive* mampu menghasilkan dosis yang akurat dari penghantaran obat dibandingkan dengan bentuk sediaan seperti gel dan *spray*. Produk *patch* bukal telah diedarkan secara luas di pasaran untuk tujuan terapi tertentu, salah satunya *Dentipatch* dengan zat aktif berupa lidokain untuk meredakan nyeri dari injeksi oral (Shirvan *et al.*, 2019). *Dentipatch* diaplikasikan pada bagian gusi, sedangkan *patch* pada penelitian ini dirancang untuk diaplikasikan pada bagian pipi dalam. Penggunaan *Dentipatch* dapat dilihat pada **Gambar 2. 2.**





**Gambar 2. 2 Dentipatch (Menon et al., 2019)**

### 2.2.1 Teori dan Mekanisme *Mucoadhesive*

*Mucoadhesive* merupakan kondisi dimana dua bahan, salah satunya adalah mukus, disatukan oleh gaya tarik-menarik antarmuka. Bahan lainnya yang berinteraksi dengan mukus adalah polimer dengan kemampuan *mucoadhesive*. Proses *mucoadhesive* terjadi melalui dua tahapan, yaitu tahap kontak dan konsolidasi. Tahap kontak merupakan kondisi ketika komponen *mucoadhesive* bertemu dengan membran yang terlapis oleh mukus. Ketika sediaan terbasahi, konsolidasi terjadi yang mana komponen *mucoadhesive* bergabung dengan membran mukus sehingga terjadi mekanisme tarik menarik antar komponen bukal dan mukus karena adanya tekanan fisikokimia. Terdapat berbagai teori yang dapat menjelaskan terjadinya *mucoadhesive* (Shipp et al., 2022). Mekanisme *mucoadhesive* dapat digambarkan secara detail melalui teori adsorpsi, difusi, interaksi elektronik, fraktur, interaksi mekanik, dan pembasahan. Teori adsorpsi menekankan pada adanya *mucoadhesive* dikarenakan terbentuknya ikatan kimia primer dan sekunder dari kovalen atau non-kovalen (ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik antara radikal nonpolar, interaksi elektrostatik, dan gaya van der Waals) ketika terjadi kontak antara polimer *mucoadhesive* dan mukus. Teori difusi menjelaskan *mucoadhesive* terjadi karena adanya

belitan rantai polimer dengan glikoprotein mukus yang membentuk ikatan. Teori elektronik berfokus pada karakteristik elektronik yang berbeda dari polimer dan glikoprotein dimana perbedaan tersebut mengakibatkan adanya transfer elektron dua permukaan dan pembentukan *layer* ganda bermuatan pada area tersebut. Teori fraktur menekankan pada kekuatan dari ikatan polimer dengan mukus sebagai tekanan yang dikeluarkan untuk dapat melepaskan polimer dari mukus. Selanjutnya, teori mekanis dimana menjelaskan bahwa adhesi terjadi akibat dari *interlocking* polimer dengan mukosa mukus yang tidak beraturan. Teori yang terakhir adalah pembasahan menggambarkan bahwa *mucoadhesive* terjadi akibat dari polimer untuk menyebar pada permukaan epitel (Dubashynskaya dan Skorik, 2022). Teori-teori yang disebutkan melengkapi satu sama lain untuk dapat menjelaskan mekanisme dari mukoadhesi (Chatterjee *et al.*, 2017).

### 2.2.2 Jenis Patch

*Mucoadhesive patch* bukal mampu dibentuk dengan berbagai modifikasi. Umumnya, rancangan yang digunakan adalah sistem matriks dan reservoir (Shirvan *et al.*, 2019).

#### 2.2.2.1 Sistem Matriks

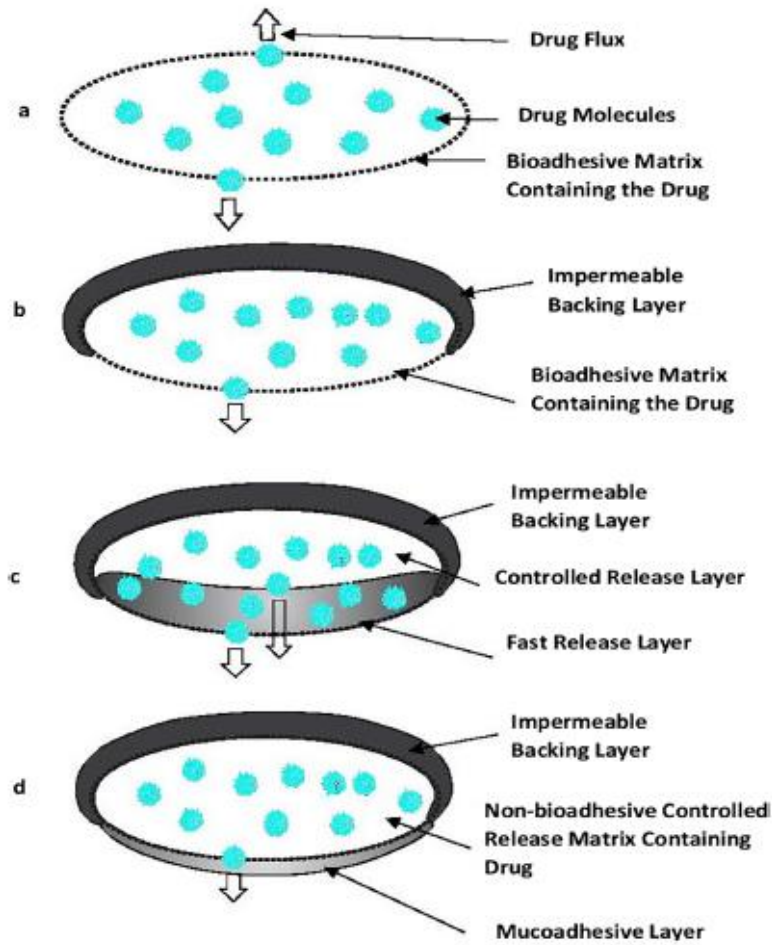
Sistem matriks merupakan sistem dimana obat dan bahan tambahan lain didispersikan atau dilarutkan pada matriks polimer. Dengan demikian, karakteristik pelepasan obat akan dipengaruhi oleh penetrasi melalui ikatan polimer. Pelepasan obat sistem matriks bersifat *bi-directional* yang mengartikan pelepasan obat mengarah ke mukosa dan



mulut. Bagian a pada **Gambar 2. 3a** adalah gambaran *patch* bukal dengan sistem matriks.

### 2.2.2.2 Sistem Reservoir

Sistem reservoir merupakan sistem yang memanfaatkan beberapa lapisan dalam penghantaran obat. Lapisan yang digunakan umumnya adalah lapisan polimer yang mengandung obat dan bahan tambahan ditambah dengan *backing layer* yang tidak permeabel sehingga pelepasan obat dapat dikontrol serta mencegah terjadi deformasi *patch* atau kehilangan obat. Sistem reservoir bersifat *unidirectional* dimana pelepasan obat hanya mengarah ke area absorpsi atau membran mukus. Sistem reservoir terbagi dalam 3 jenis rancangan *patch* yang dapat dilihat pada **Gambar 2. 3** bagian b, c, dan d. *Patch* sistem reservoir jenis pertama seperti pada **Gambar 2. 3b** tidak menggunakan *layer* tambahan di paling bawah *patch* untuk berperan pada fungsi tertentu. *Adhesive layer patch* bukal dirancang sekaligus berperan membawa senyawa aktif. *Patch* sistem reservoir jenis kedua seperti pada **Gambar 2. 3c** menggunakan *fast release layer* di bagian paling bawah *patch* untuk memfasilitasi pelepasan zat aktif yang cepat untuk menghasilkan onset kerja yang cepat. Selain itu, pada *drug layer* dilakukan modifikasi mekanisme pelepasan zat aktif dengan diformulasi menjadi *controlled release layer*. *Patch* sistem reservoir jenis ketiga seperti pada **Gambar 2. 3d** menggunakan *adhesive layer* di bagian paling bawah *patch* untuk memfasilitasi perlekatan *patch*. Selain itu, *drug layer* pada jenis *patch* ini didesain menjadi *controlled release matrix* untuk menghasilkan mekanisme pelepasan obat yang terkontrol.



Gambar 2. 3 Jenis *Mucoadhesive Patch* Bukal: (a) sistem matriks (b) sistem reservoir jenis pertama (c) reservoir jenis kedua (d) reservoir jenis ketiga (Shirvan et al., 2019)

### 2.2.3 Komponen Penyusun *Mucoadhesive Patch*

#### 2.2.3.1 Polimer *Mucoadhesive*

Polimer *mucoadhesive* merupakan komponen yang dapat bersifat alami atau sintesis yang dapat memfasilitasi pelekatan dari sistem penghantaran obat bukal ke mukosa bukal sehingga penghantaran senyawa aktif dapat dilakukan. Polimer umumnya memiliki gugus fungsional yang mampu membentuk ikatan hidrogen, muatan potensial

anionik atau kationik yang cukup, bobot molekul yang tinggi, fleksibilitas rantai polimer yang cukup, dan karakteristik yang mampu menghasilkan pembasahan mukus. Aspek lainnya yang dapat menjadi pertimbangan adalah polimer tidak memberikan efek toksik, tersedia, dan *cost-effective*. Penggunaan polimer *mucoadhesive* umumnya berupa kombinasi untuk menjadikan sediaan tidak hanya mempunyai karakteristik *mucoadhesive* yang baik, tetapi juga memiliki profil pelepasan obat yang diinginkan, karakteristik mekanis yang baik, dan karakteristik fisikomekanik lainnya (Shipp *et al.*, 2022).

### 2.2.3.2 Plasticizer

*Plasticizer* digunakan untuk meningkatkan karakteristik mekanis dari sediaan obat seperti *folding capacity*, *tensile strength*, kekerasan, dan modulus elastisitas. Penggunaan *plasticizer* dapat dipertimbangkan karena adanya *high glass transition temperature* dari polimer *mucoadhesive*.

Selain itu, kemampuan meningkatkan fleksibilitas dari *plasticizer* mampu meningkatkan penerimaan pasien dengan meningkatkan kenyamanan saat penggunaan di mulut terhadap pergerakan mulut (Shipp *et al.*, 2022).

### 2.2.3.3 Backing Membrane

*Backing membrane* memiliki sifat tidak permeabel terhadap zat aktif dan saliva sehingga mampu mengontrol arah pelepasan obat dari sediaan.

Dengan demikian, arah pelepasan obat spesifik mengarah pada mukosa bukal. Sediaan yang tidak disertai dengan *backing layer* akan menghasilkan arah pelepasan obat ke berbagai arah sehingga tidak spesifik mengarah ke mukosa bukal (Shipp *et al.*, 2022).



## 2.2.4 Metode Pembuatan Patch

### 2.2.4.1 Solvent Casting

Metode *solvent casting* digunakan secara luas dalam pembuatan patch bukal karena biaya yang relatif rendah dan proses yang sederhana. Larutan dibuat dengan melarutkan senyawa yang larut dalam pelarut seperti polimer untuk menghasilkan larutan homogen yang kental dan dilanjutkan dengan melarutkan senyawa aktif serta eksipien lainnya (Shirvan *et al.*, 2019).

### 2.2.4.2 Hot Melt Extrusion (HME)

HME adalah metode dimana campuran bahan farmasi di tekan melalui *orifice* untuk menghasilkan material yang homogen yang selanjutnya dapat dibentuk menjadi bentuk sediaan yang dapat disesuaikan dengan target yang diinginkan. HME tidak menggunakan tambahan larutan (Shirvan *et al.*, 2019).

### 2.2.4.3 Electrospinning

*Electrospinning* membentuk benang-benang panjang berpori yang dapat mengandung obat dan dapat dibentuk menjadi sediaan lain. Benang-benang tersebut dibentuk dari bahan-bahan pembentuk patch. Pembentukan belitan dari rantai polimer ketika pembentukan benang dapat meningkatkan efek dari karakteristik fisikokimia (Shirvan *et al.*, 2019).

### 2.2.4.4 Electrospraying

Proses *electrospraying* dilakukan dengan mencampurkan bahan patch, termasuk polimer *mucoadhesive*, obat, serta pelarut yang digunakan. Selanjutnya, dilakukan perubahan parameter pada larutan dan



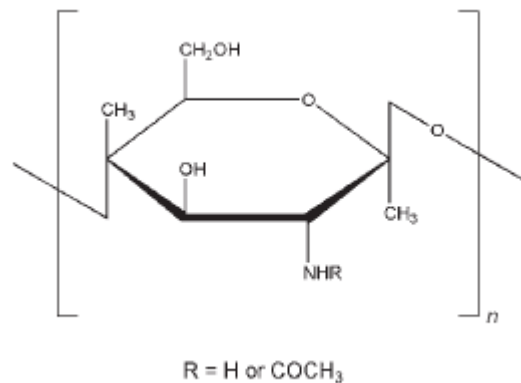
proses. Parameter yang diubah adalah konsentrasi, laju alir dan tegangan.

*Electrospraying jet* akan memecah bahan menjadi bentuk droplet sehingga menghasilkan ukuran partikel dan bentuk yang berbeda (Shirvan *et al.*, 2019).

## 2.3 Monografi Bahan

### 2.3.1 Chitosan

*Chitosan* merupakan *mucoadhesive* yang merupakan derivat polisakarida dari deasilasi kitin. *Chitosan* berbentuk serbuk tidak berbau, putih atau berwarna putih krim. Selain berbentuk serbuk, *chitosan* dapat berbentuk serpihan. Benang cukup umum untuk terbentuk selama presipitasi dan *chitosan* juga dapat terlihat seperti kapas (Rowe *et al.*, 2009). Proses *mucoadhesive* dari *chitosan* dapat terjadi dari beberapa mekanisme. *Chitosan* memiliki gugus -OH dan -NH<sub>2</sub> yang berperan dalam pembentukan ikatan hidrogen dengan glikoprotein dengan musin. Selain itu, *chitosan* memiliki fleksibilitas konformasi linear yang dapat mendukung mekanisme *mucoadhesive*. *Chitosan* juga dapat membentuk interaksi elektrostatis melalui muatan positif dari amina dalam *chitosan* dengan residu asam sialat dari musin yang juga merupakan bagian dari mekanisme *mucoadhesive chitosan*. Mekanisme yang bervariasi mengakibatkan *mucoadhesive* yang kuat dari *chitosan* (Chatterjee *et al.*, 2017).

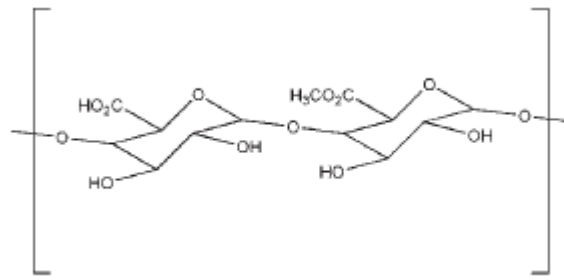


Gambar 2. 4 Chitosan (Rowe et al., 2009)

### 2.3.2 Pektin

Pektin merupakan polisakarida kompleks yang utamanya terdiri dari residu asam D-galakturonik yang teresterifikasi di rantai  $\alpha$ -(1-4). Pada produk alami, gugus asam di depan rantai sebagian besar mengalami esterifikasi dengan gugus metoksi. Pektin berbentuk serbuk kasar ataupun halus, putih kekuningan, tidak berbau, dan memiliki rasa *mucilaginous* (Rowe et al., 2009). Pektin umumnya memberikan aktivitas *mucoadhesive* dengan dua mekanisme. Pektin akan membentuk ikatan hidrogen dengan musin dan melakukan interaksi elektrostatik. Ikatan hidrogen terjadi akibat komponen gugus asam karboksilik pada pektin. Muatan antara pektin dan musin yang sama ditemukan menghasilkan penolakan elektrostatik. Penolakan ini akan membuka gulungan rantai polimer sehingga memfasilitasi *coiling* dan adhesi dengan komponen musin (Chatterjee et al., 2017).

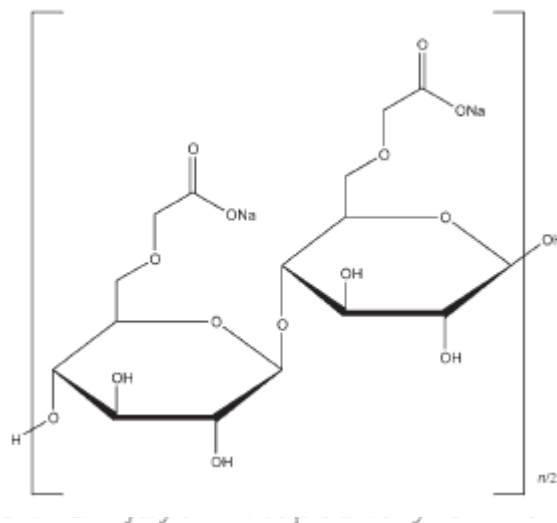




Gambar 2. 5 Pektin (Rowe *et al.*, 2009)

### 2.3.3 Carboxymethylcellulose Sodium (CMC-Na)

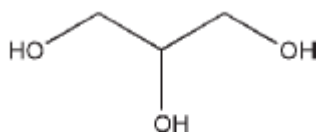
CMC-Na merupakan serbuk granul putih atau hampir putih, tidak berbau, dan tidak berasa. CMC-Na dapat bersifat higroskopis setelah dikeringkan. CMC-Na dapat mudah didispersikan pada air di seluruh suhu yang mana akan menghasilkan larutan yang bening dan koloid. CMC-Na cenderung stabil, tetapi tetap memiliki sifat higroskopis. Pada kelembaban yang tinggi, CMC-Na dapat menyerap air dalam jumlah yang tinggi (>50%). CMC-Na stabil pada rentang pH 2 sampai 10. CMC-Na akan mengalami presipitasi pada pH di bawah 2 dan mengalami pengurangan viskositas pada pH lebih dari 10. Viskositas dan stabilitas maksimum dari CMC-Na umumnya tercapai pada pH 7-9 (Rowe *et al.*, 2009). Seperti yang telah disebutkan, CMC-Na merupakan polimer hidrofilik yang mudah terhidrasi dengan air. Hidrasi dengan air akan meningkatkan laju pelepasan obat dari dalam *patch* (Latif *et al.*, 2022).



**Gambar 2. 6 Carboxymethylcellulose Sodium (Rowe et al., 2009)**

### 2.3.4 Gliserin

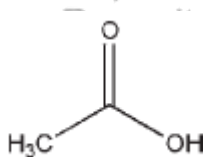
Gliserin merupakan cairan bening, tidak berwarna, tidak berbau, manis, kental, dan higroskopis. Gliserin dapat digunakan sebagai plasticizer dalam pembuatan *patch*. Gliserin murni tidak mengalami oksidasi selama penyimpanan, tetapi mengalami dekomposisi pada pemanasan yang akan membentuk senyawa toksik acrolein. Gliserin dapat mengalami kristalisasi apabila disimpan pada suhu rendah dan kristal tidak akan meleleh hingga dipanaskan pada suhu 20°C. Gliserin harus disimpan pada wadah yang kedap udara dan tempat dingin serta kering. Gliserin akan meledak apabila dicampur dengan agen yang mengoksidasi seperti kromium trioksida, kalium klorat, atau kalium permanganat. Perubahan warna menjadi hitam dapat diakibatkan oleh cahaya atau kontak dengan zink oksida atau bismut nitrat basa. Penggelapan warna akibat kontaminan besi dapat terjadi apabila dicampurkan dengan fenol, salisilat, dan tannin (Rowe et al., 2009).



Gambar 2. 7 Gliserin (Rowe et al, 2009)

### 2.3.5 Asam Asetat Glisial

Asam asetat glisial adalah larutan berwarna bening atau terdapat massa kristal, tidak berwarna, mudah menguap, dan memiliki bau yang menyengat. Asam asetat glisial akan bereaksi dengan seluruh senyawa alkali. Asam asetat glisial perlu disimpan dalam wadah yang kedap udara dan tempat dingin serta kering (Rowe et al., 2009).



Gambar 2. 8 Asam Asetat Glisial (Rowe et al., 2009)

### 2.3.6 Akuades

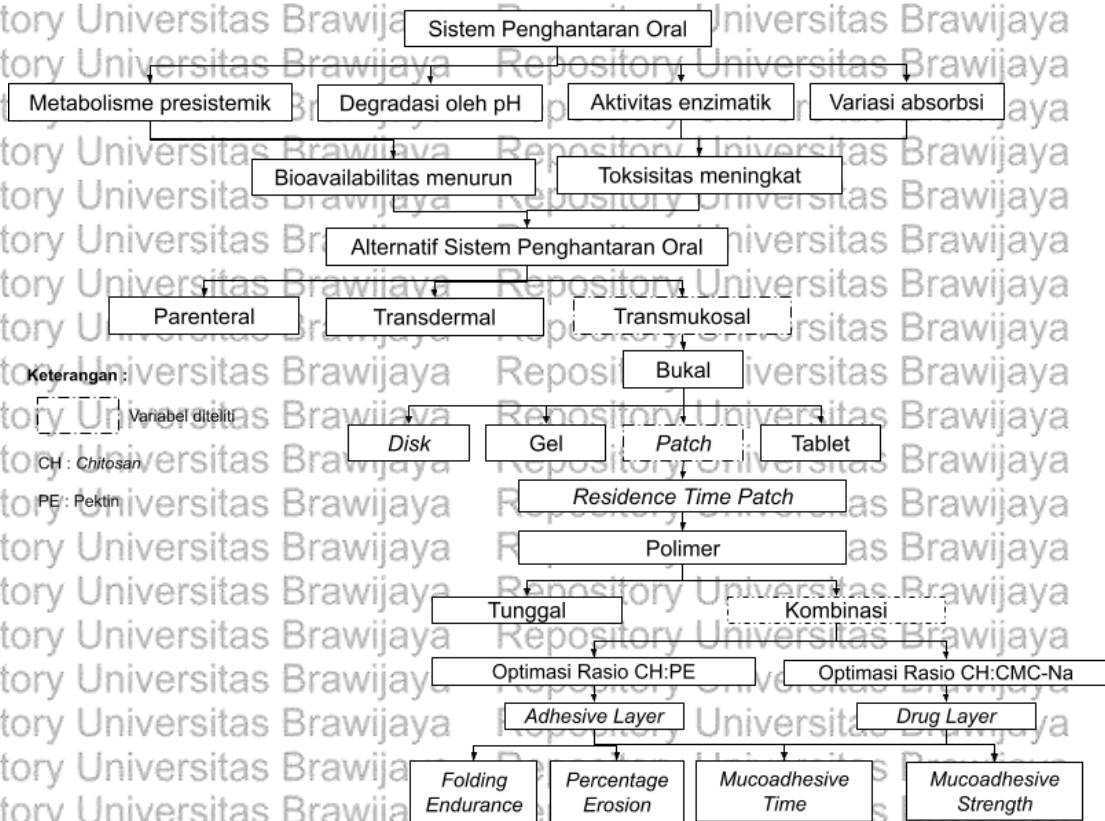
Akuades merupakan komponen yang banyak digunakan dalam proses formulasi dan manufaktur produk farmasetika, senyawa aktif, dan reagen. Akuades merupakan air yang telah diberikan perlakuan destilasi dengan tujuan menghilangkan pengotoran senyawa organik atau anorganik sehingga menghasilkan air dengan kualitas yang sangat tinggi. Akuades berbentuk cairan yang bening, tidak berwarna, tidak berbau, dan tidak memiliki rasa. Akuades memiliki kestabilan pada seluruh kondisi. Akuades



### BAB 3

## KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

### 2.4 Kerangka Konsep



Gambar 3. 1 Kerangka Konsep Penelitian

Sistem penghantaran per oral memiliki sejumlah permasalahan seperti metabolisme presistemik, aktivitas enzim dalam saluran pencernaan, dan variasi absorpsi senyawa aktif. Permasalahan tersebut berdampak pada peningkatan risiko toksistas dan bioavailabilitas obat menjadi rendah (Koland dan Charyulu, 2011). Dengan demikian, diperlukan alternatif sistem penghantaran obat. Selama beberapa dekade, rute parenteral menjadi satu-satunya alternatif untuk dapat menangani permasalahan rute oral.

Kekurangan rute parenteral adalah harga yang mahal, perlu penggunaan berulang, dan kepatuhan pasien yang rendah. Rute alternatif, transdermal dan transmukosal, menjadi sasaran menangani permasalahan tersebut. Rute transmukosal ditemukan lebih nyaman dan mudah diaplikasikan (Verma dan Chattopadhyay, 2012). Area bukal memiliki permeabilitas dan vaskularisasi yang baik memungkinkan akses langsung senyawa aktif ke sirkulasi sistemik melalui vena jugular sehingga menghindari metabolisme lintas pertama dan eliminasi pra-sistemik di saluran pencernaan. Karakteristik fleksibel dan elastis *patch* menghasilkan kenyamanan pasien dibandingkan bentuk sediaan bukal lain. Tantangan *patch bukal* adalah aktivitas fisiologis mulut. Pergerakan mulut dan aliran saliva yang konstan mengakibatkan sediaan *bilayer buccal mucoadhesive patch* memiliki *residence time* yang kurang pada mukosa bukal. Akibatnya, *patch bukal* lebih mudah lepas sehingga terjadi risiko tertelan dan zat aktif tidak dilepaskan secara optimal (Fonseca-Santos dan Chorilli, 2018).

Polimer berperan dalam mempertahankan *mucoadhesive* dari *bilayer buccal mucoadhesive patch*. Ketika polimer dikombinasikan dalam rasio tertentu, dapat dihasilkan karakteristik yang optimal dibandingkan penggunaan tunggal (Mohamad *et al.*, 2022). Penelitian ini melakukan optimasi rasio dari *chitosan* dengan pektin pada *adhesive layer* dan *chitosan* dengan CMC-Na pada *drug layer*. Penelitian ini melakukan optimasi rasio dari *chitosan* dengan pektin pada *adhesive layer* dan *chitosan* dengan CMC-Na pada *drug layer*. *Patch bukal* akan dievaluasi berdasarkan parameter *folding endurance*, *percentage erosion*, *mucoadhesive time*, dan *mucoadhesive strength* untuk menentukan *patch bukal* dengan waktu tinggal yang optimal.

## 2.5 Hipotesis Penelitian

1. Formula optimal sediaan *bilayer buccal mucoadhesive patch* dengan memformulasikan *chitosan* dan CMC-Na sebagai *drug layer* pada rasio 1:0,5 dan dikombinasikan dengan *chitosan* dan pektin sebagai *adhesive layer* pada rasio 1:4 berdasarkan *folding endurance*, *percentage erosion*, *mucoadhesive strength* dan *mucoadhesive time*.
2. Formula optimal sediaan *bilayer buccal mucoadhesive patch* mampu menampung dan melepaskan 100% dosis teofilin.



## BAB 4

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian dilakukan menggunakan desain penelitian eksperimental (*experimental research*) dengan tujuan mengetahui pengaruh yang diakibatkan oleh variabel-variabel bebas terhadap variabel-variabel terikat.

#### 4.2 Variabel Penelitian

##### 4.2.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah rasio konsentrasi CMC-Na dengan *chitosan* pada *drug layer*.

##### 4.2.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah *percentage erosion*, *mucoadhesive strength*, *mucoadhesive time*, dan *folding endurance* dari *bilayer buccal mucoadhesive patch*.

##### 4.2.3 Variabel Kendali

Variabel kontrol dalam penelitian ini mencakup prosedur pembuatan, jenis bahan, alat yang digunakan, dan komponen formula lain (konsentrasi gliserin, asam asetat glasial, dan akuades).

#### 4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmasetika Departemen Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Penelitian dilaksanakan selama 2 bulan pada bulan September hingga November 2023.



#### 4.4 Bahan dan Alat/Instrumen Penelitian

##### 4.4.1 Bahan

Bahan yang digunakan dalam pembuatan patch *mucoadhesive* adalah pektin (Duta Jaya), CMC-Na (Duta Jaya), *chitosan* (Sigma Aldrich), gliserin (Duta Jaya), asam asetat (Duta Jaya), aquades (Duta Jaya), *phosphate buffer saline* (Duta Jaya), tisu, mukosa kambing, dan perekat siaonoakrilat (Duta Jaya).

##### 4.4.2 Alat

Alat yang digunakan dalam pembuatan patch *mucoadhesive* adalah kaca arloji, cawan petri, alat-alat gelas, magnetic stirrer, pipet tetes, pipet volume, filler, batang pengaduk, spatel, jangka sorong, lempengan kaca, timbangan analitik (Ohaus PIONEER), *hot plate* (Thermo Scientific Cimarec), *moisture analyzer* (Shimadzu MOC63), oven (BINDER), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1800), dan alat uji disolusi (Hanson).

#### 4.5 Definisi Operasional

##### 1. *Folding Endurance*

*Folding endurance* adalah nilai dari banyaknya patch dapat dilipat tanpa adanya kerusakan untuk mengetahui patch mudah dan nyaman digunakan.

Nilai *folding endurance* yang optimal adalah >300 kali pelipatan untuk menjamin patch memiliki kekuatan mekanis yang tinggi sehingga bertahan saat penggunaan dan tidak mengalami dislokasi (Tejada *et al.*, 2017).

##### 2. *Mucoadhesive Strength*

*Mucoadhesive strength* adalah kekuatan yang dibutuhkan untuk melepaskan patch dari area absorpsi. Patch optimal memiliki karakteristik

*mucoadhesive strength* tinggi untuk dapat menjamin *patch* tetap melekat selama penghantaran (Sabry, 2018).

### 3. *Muocadhesive Time*

*Muocadhesive time* adalah durasi perlekata *patch* pada mukosa bukal.

*Patch* yang optimal memiliki durasi terlama untuk menjamin penghantaran zat aktif yang cukup selama periode tertentu (Sabry, 2018).

### 4. *Percentage Erosion*

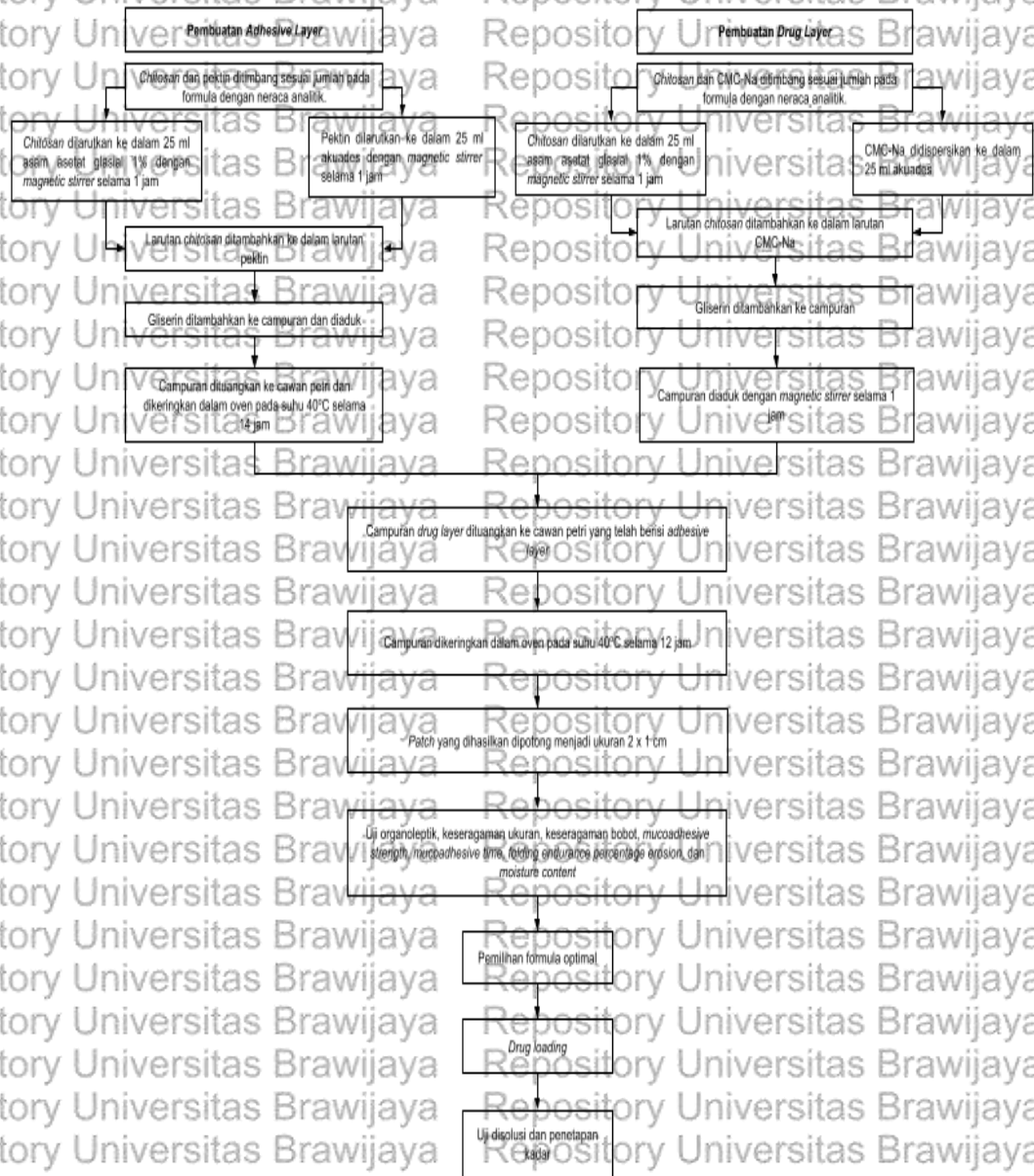
*Percentage erosion* adalah persentase sediaan yang tererosi selama terjadinya penghantaran obat. *Percentage erosion* terendah adalah nilai karakteristik yang optimal dari *patch* (Pendekal & Tegginamat, 2011).

## 4.6 Prosedur Penelitian/Pengumpulan Data

### 4.6.1 Kerangka Kerja

Penelitian ini dilakukan dengan beberapa tahapan. Tahapan pertama adalah pembuatan *adhesive layer*. *Adhesive layer* dibentuk dengan variasi kombinasi polimer *chitosan* dan pektin. Komponen formula *adhesive layer* dapat lebih lengkap dilihat pada **Tabel 4.1**. Selanjutnya, *adhesive layer* dikeringkan dengan oven. *Adhesive layer* yang telah kering, lalu ditambahkan dengan *drug layer* yang dibentuk melalui kombinasi polimer *chitosan* dan CMC-Na. Komponen formula *drug layer* dapat lebih lengkap dilihat pada **Tabel 4.2**. *Drug layer* yang telah dituangkan di atas *adhesive layer* dikeringkan dengan oven. Proses pengeringan *adhesive layer* dilakukan pada suhu 40°C selama 14 jam dan *drug layer* dilakukan pada suhu 40°C selama 12 jam. *Bilayer buccal mucoadhesive patch* yang telah kering dievaluasi untuk penentuan formula terbaik. Selanjutnya, formula dengan hasil evaluasi akan dilakukan *drug loading* dan evaluasi pelepasan

obat. Proses pelaksanaan penelitian lebih lanjut dideskripsikan seperti pada (Gambar 4.1).



Gambar 4. 1 Kerangka Kerja

#### 4.6.2 Rancangan Formulasi

**Tabel 4. 1 Formula Adhesive Layer**

Formula	Total Polimer			Rasio CH: PE	Plasticizer Gliserin 50% w/w (mg)	Total Solvent	
	Chitosan (CH) (mg)	Pectin (PE) (mg)	CMC-Na (mg)			Asam Asetat Glisial 1% v/v (ml)	Akuades (ml)
AL	100	400	-	1:4	250	25	25

**Keterangan**

AL : Adhesive Layer

**Tabel 4. 2 Formula Drug Layer**

Formula	Total Polimer			Rasio CH: CMC-Na	Plasticizer Gliserin 50% w/w (mg)	Total Solvent	
	Chitosan (mg)	CMC-Na (mg)	CMC-Na (mg)			Asam Asetat Glisial 1% v/v (ml)	Akuades (ml)
DL1	250	250	-	1:1	250	25	25
DL2	125	250	-	0,5:1	187,5	25	25
DL3	250	125	-	1:0,5	187,5	25	25

**Keterangan**

DL : Drug Layer

**Tabel 4. 3 Formula Bilayer Buccal Mucoadhesive Patch**

Formula	Rasio Polimer				Gliserin 50% w/w (mg)	Total Solvent	
	CH	PE	CMC Na	CMC Na		Asam Asetat glisial (1% v/v) (ml)	Aquadest (ml)
F1	AL	1	4	-	250	25	25
	DL1	1	-	1	250	25	25
F2	AL	1	4	-	250	25	25
	DL2	0,5	-	1	187,5	25	25
F3	AL	1	4	-	250	25	25
	DL3	1	-	0,5	187,5	25	25

**Keterangan**

Gliserin 50% adalah persen terhadap bobot total polimer

#### 4.6.3 Rasionalisasi Formula

*Buccal Mucoadhesive Patch* merupakan sistem penghantaran obat melalui mukosa bukal dengan memanfaatkan sifat *mucoadhesive* sediaan

*patch* untuk dapat memperpanjang waktu tinggal dan melepaskan obat secara terkontrol (Singh *et al.*, 2017). Polimer merupakan komponen utama dalam formulasi *patch* bukal. Kombinasi polimer seringkali menjadi upaya dengan tujuan menggabungkan karakteristik dari masing-masing polimer (Chen *et al.*, 2020).

Dalam penelitian ini, *patch* terdiri dari *drug layer* dan *adhesive layer*.

Pada *drug layer*, kombinasi polimer yang digunakan adalah CMC-Na dan *Chitosan*. CMC-Na merupakan polimer hidrofilik yang mudah terhidrasi dengan air (Mukherjee dan Bharath, 2013; Latif *et al.*, 2022). *Chitosan* memiliki gugus kationik yang dapat membentuk *patch* yang kuat dan rapat.

*Chitosan* memiliki gugus asetil dengan sifat hidrofob mengakibatkan daya serap *chitosan* rendah dibandingkan dengan polimer hidrofilik. Karakteristik tersebut dapat berperan dalam meningkatkan *folding endurance* dari *patch*.

Kelembaban yang cukup dapat menghasilkan *patch* yang tidak patah (Nisa dkk., 2016). *Chitosan* juga memiliki komposisi glukosamin dan asam amino bebas yang dapat berinteraksi dengan asam sialat dari glikoprotein musin di mukosa. Interaksi elektrostatik antara muatan positif dari *Chitosan* dengan muatan negatif dari glikoprotein akan mendominasi proses *mucoadhesive patch*. Pektin merupakan polimer hidrofilik yang akan membentuk struktur mirip gel pada mukosa bukal yang mengakibatkan kontak atau area kontak yang luas. Peningkatan air yang terserap akan meningkatkan bioadhesif

(Kaur dan Kaur, 2012). Berdasarkan pemaparan tersebut, kombinasi polimer dapat menghasilkan kemampuan *mucoadhesive* yang baik dimana pektin dapat mendukung penyerapan air yang cukup untuk menginisiasi *mucoadhesive* dan membentuk gel yang akan merekatkan *patch* pada

mukosa bukal. Selain itu, *layer* tetap dapat memiliki karakteristik *folding endurance* untuk tetap stabil terhadap gerakan mulut. CMC-Na merupakan polimer hidrofilik yang memiliki sifat mudah berinteraksi dengan molekul air melalui ikatan hidrogen antara gugus hidroksil CMC-Na dengan molekul air. Mekanisme tersebut mengakibatkan peningkatan *swelling* pada *patch* (Ermawati & Prilantari, 2019). Dengan adanya kombinasi pektin dan CMC-Na, *patch* dapat tetap melepaskan sejumlah zat aktif dan tetap memiliki *folding endurance* optimal sehingga tidak mengalami kerusakan selama pengaplikasian.

*Plasticizer* dapat meningkatkan fleksibilitas dari *patch* dengan menurunkan ikatan hydrogen dari kedua polimer. Dengan demikian, ketika *plasticizer* berikatan dengan matriks polimer, *plasticizer* dapat meningkatkan volume kosong antara rantai polimer yang memberikan ruang untuk rantai polimer bergerak secara bebas (Miksusanti *et al.*, 2020). *Plasticizer* golongan *polyol*, seperti gliserin, memiliki kemampuan yang efektif terhadap polisakarida. Bobot molekul yang kecil dari gliserin menjadi salah satu alasan keunggulan tersebut. Semakin kecil molekul, semakin signifikan kemampuan *plasticizer* terhadap matriks polimer (Janik *et al.*, 2023). Gliserin ditemukan menjadi *plasticizer* yang efisien dalam menghasilkan karakteristik fisikomekanik yang baik dalam penggunaan polimer pektin. Gliserin mampu menghasilkan film yang elastis, tidak mudah retak, dan penampilan yang halus (Jantrawut, 2017). Penggunaan gliserol juga ditemukan memiliki efek yang signifikan terhadap fisikomekanik penggunaan polimer chitosan dimana penggunaan gliserin mampu menurunkan resistensi, meningkatkan elastisitas dan permeabilitas penguapan air (Rivero *et al.*, 2016).

Berdasarkan penelitian sebelumnya oleh Novianita (2020), penggunaan *plasticizer* dengan 50% w/w dari berat polimer dapat membentuk *layer* yang tidak mudah rusak.

#### 4.6.4 Prosedur Pembuatan *Adhesive Layer*

*Adhesive Layer* dibuat dengan menggunakan komposisi formula *adhesive layer* dengan metode *solvent casting* dengan prosedur pembuatan seperti yang dicantumkan pada **Gambar 4.1**. *Chitosan* dan pektin ditimbang terlebih dahulu sejumlah bobot yang telah dicantumkan dengan timbangan analitik. *Chitosan* dimasukkan ke dalam gelas beaker dan dilarutkan dalam 25 ml asam asetat glasial 1% pada *magnetic stirrer* dengan kecepatan 500 rpm selama 1 jam. Pektin dimasukkan ke dalam gelas beaker dan dilarutkan dalam 25 ml akuades pada *magnetic stirrer* dengan kecepatan 500 rpm selama 1 jam. Larutan *chitosan* ditambahkan ke dalam larutan pektin dengan pengadukan konstan 500 rpm pada *magnetic stirrer* selama 15 menit hingga homogen. Setelah homogen, larutan polimer dituangkan ke dalam cawan petri yang diletakkan pada permukaan yang rata. Larutan polimer dimasukkan ke dalam oven dengan suhu 40°C selama 14 jam. *Adhesive layer* yang telah kering ditutup dengan aluminium foil hingga digunakan kembali (Li *et al.*, 2022).

#### 4.6.5 Prosedur Pembuatan *Drug Layer*

*Drug layer* dibuat dengan menggunakan komposisi formula *drug layer* dengan metode *solvent casting* dengan prosedur pembuatan seperti yang dicantumkan pada **Gambar 4.1**. *Chitosan* dan CMC-Na ditimbang terlebih dahulu sejumlah bobot yang telah dicantumkan dengan

menggunakan timbangan analitik. CMC-Na didispersikan ke dalam 25 mL akuades pada *magnetic stirrer* dengan kecepatan 500 rpm selama 1 jam. *Chitosan* dimasukkan ke dalam gelas beaker dan dilarutkan dengan asam asetat 1% pada *magnetic stirrer* dengan kecepatan 500 rpm selama 1 jam. Gliserin ditambahkan dan larutan polimer diaduk dengan kecepatan 500 rpm selama 1 jam. Larutan polimer dituangkan ke dalam cawan petri yang diletakkan di permukaan rata. Larutan polimer dimasukkan ke dalam oven dengan suhu 40°C selama 12 jam. Patch dilepaskan dari cawan petri setelah membentuk sediaan kering. Kemudian, *patch* dipotong menjadi ukuran 2 x 1 cm untuk digunakan dalam pengujian. *Patch* dikemas ke dalam plastik klip dan disimpan dalam desikator (Shijith *et al.*, 2013; Ermawati dan Priliantri, 2019; Sari dkk., 2021; Latif *et al.*, 2022).

#### 4.6.6 Prosedur *Drug Loading*

Proses *drug loading* dilakukan dengan dicampurnya teofilin sebanyak 200 mg ke dalam larutan asam asetat glasial 1% pada komponen *drug layer*. Prosedur ini didasarkan pada *preliminary study* yang dilakukan dengan melarutkan sejumlah teofilin ke dalam pelarut asam asetat glasial 1% dan akuades. Teofilin ditemukan larut di dalam asam asetat glasial dimana tidak ditemukan kristalisasi setelah proses pelarutan. Selanjutnya, dilakukan optimasi jumlah dosis yang dapat dimasukkan ke dalam larutan asam asetat glasial 1% dan didapatkan teofilin yang dapat dimasukkan adalah 200 mg dimana tidak terjadi rekristalisasi dan hasil larutan jernih.



#### 4.6.7 Uji Evaluasi

##### 4.6.7.1 Uji Organoleptik

###### (a) Tujuan

Menganalisis akseptabilitas *patch* oleh pasien dan stabilitas produk./a

###### (b) Metode

Pengamatan secara visual dilakukan terhadap warna dan permukaan *patch*. Permukaan *patch* juga diraba dengan tangan untuk mengetahui tekstur dari *patch*. Inspeksi juga dilakukan terhadap bau yang dikeluarkan dari *patch* (Ali *et al.*, 2017).

###### (c) Interpretasi Hasil

Patch memiliki permukaan yang halus bebas dari gelembung udara, retak, dan partikel-partikel kasar. Selain itu, patch memiliki bau khas (Ali *et al.*, 2017).

##### 4.6.7.2 Uji Ketebalan Patch

###### (a) Tujuan

Menjamin *patch* memiliki ketebalan yang seragam dan mampu memenuhi penerimaan pasien.

###### (b) Metode

Pengukuran dilakukan terhadap masing-masing satu *patch* dari setiap formulasi (n=3) di 4 titik sisi luar dan 1 titik tengah *patch*. Nilai rata-rata pengukuran, standar deviasi (SD), dan koefisien variasi (%CV) dihitung (Ali *et al.*, 2017).



#### (c) Interpretasi Hasil

Ketebalan *patch* seragam dengan persentase koefisien variasi (%CV) kurang dari 5% dan tidak terdapat perbedaan ketebalan yang signifikan pada pengukuran di titik yang berbeda (Ali *et al.*, 2017).

#### 4.6.7.3 Uji Keseragaman Bobot *Patch*

##### (a) Tujuan

Menjamin *patch* memiliki kandungan komponen formula yang homogen.

##### (b) Metode

Pengujian dilakukan menggunakan 3 sampel *patch* ditimbang dengan timbangan analitik satu per satu. Hasil bobot dicatat dan dihitung bobot rata-rata. Lakukan perhitungan koefisien variasi (%CV) dan standar deviasi (SD) (Sari dkk., 2021).

#### (c) Interpretasi Hasil

Bobot *patch* seragam dengan persentase koefisien variasi (%CV) kurang dari 5% dan tidak terdapat perbedaan bobot yang signifikan pada pengukuran setiap formulasi (Ali *et al.*, 2017).

#### 4.6.7.4 Uji *Folding Endurance*

##### (a) Tujuan

Menganalisis fleksibilitas *patch* terhadap pelipatan saat penggunaan.

##### (b) Metode

*Patch* dilipat terus-menerus pada tempat yang sama dengan arah 180° hingga patah/terbelah. Banyak perlakuan lipatan sampai *patch* rusak dicatat sebagai data (Ali *et al.*, 2017).

(c) Interpretasi Hasil

*Patch* memiliki fleksibilitas yang baik apabila tidak mengalami kerusakan hingga 300 kali pelipatan (Yudhantara dan Febrianto, 2019).

#### 4.6.7.5 Uji *Moisture Content*

(a) Tujuan

Menentukan kandungan air di dalam *patch* yang menentukan stabilitas *patch* selama penyimpanan.

(b) Metode

*Patch* dimasukkan ke dalam alat *moisture analyzer*. Alat dinyalakan pada suhu 105°C dan ditunggu hingga alat berhenti. Hasil *moisture content* akan ditampilkan pada monitor alat.

(c) Interpretasi Hasil

Spesifikasi *moisture content patch* adalah nilai yang paling minimum dan kurang dari 10% (Puspitasari dkk., 2016).

#### 4.6.7.6 Uji *Mucoadhesive Strength in vitro*

(a) Tujuan

Mengetahui kemampuan adhesi *patch* pada mukosa bukal

(b) Metode

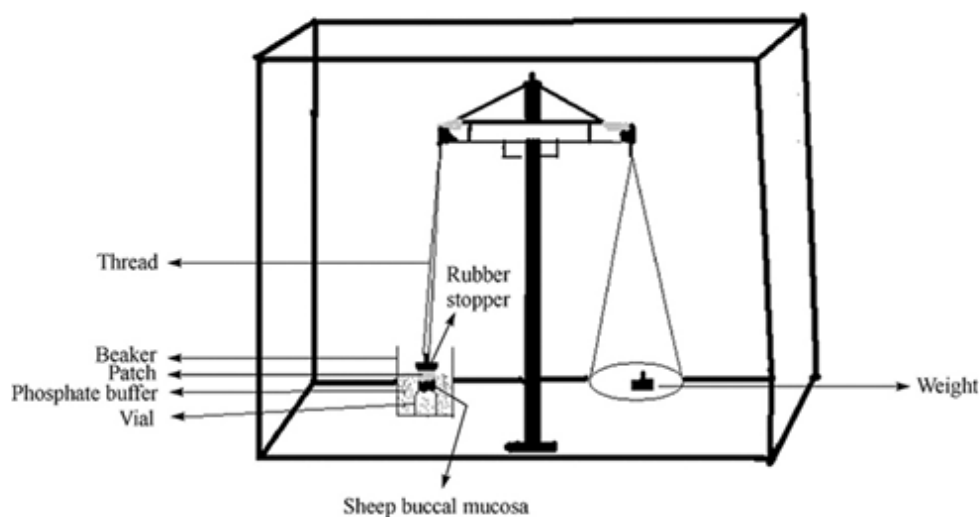
*Mucoadhesive strength* dari *patch* diuji dengan metode *modified physical balance*. Sepotong mukosa bukal domba diikat pada mulut vial kaca yang telah diisi dengan PBS pH 6,8. Vial kaca direkatkan dengan kuat pada bagian tengah gelas beker berisi PBS bersuhu 37° ± 0,5°C. *Patch* direkatkan pada bagian bawah *stopper* karet vial



dengan perekat sianoakrilat. Permukaan *patch* dibasahi dengan PBS dan didiamkan selama 15 detik. Massa (g) yang diperlukan untuk melepaskan *patch* dari permukaan mukosa ditimbang. Pengujian dilakukan tiga kali. Parameter yang dapat dikalkulasi dari *mucoadhesive strength* adalah sebagai berikut.

$$\text{Force of Adhesion (N)} = \frac{\text{Mucoadhesive strength (g)}}{1000} \times 9,81$$

Gambaran modifikasi alat lebih lanjut dijelaskan sebagai berikut.



Gambar 4. 2 Modified Physical Balance (Pendekal & Tegginamat, 2012)

#### (c) Interpretasi Hasil

Semakin tinggi nilai *mucoadhesive strength*, semakin besar kekuatan yang diperlukan untuk melepaskan *patch* dan semakin kuat ikatan *patch* dengan mukosa bukal (Pendekal & Tegginamat, 2012; Li *et al.*, 2021).

#### 4.6.7.7 Uji *Mucoadhesive Time*

##### (a) Tujuan

Menentukan lama *patch* dapat melekat pada mukosa bukal

## (b) Metode

*Patch* dilekatkan pada jaringan *buccal* kambing dan kemudian diletakkan pada *object glass* di bagian tengah menggunakan perekat sianokrilat dan ditempatkan di tepi *beaker glass* 500 mL. Satu sisi *patch* dibasahi dengan aquades dan dilekatkan pada jaringan *buccal* kambing dengan bantuan ujung jari selama 30 detik tanpa penekanan.

Lempengan kaca dimasukkan secara vertikal ke dalam keranjang dan alat dijalankan. *Beaker glass* diisi 250 mL medium air dengan suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  disertai pengadukan dengan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 50 rpm. Lama waktu hingga *patch* terlepas dari bukal kambing dihitung sebagai waktu adhesi *in vitro*.

## (c) Interpretasi Hasil

Semakin lama *patch* terlepas dari lempengan kaca, maka semakin lama waktu tinggal *patch* pada tempat administrasi (Sari dkk., 2021).

**4.6.7.8 Uji Percentage Erosion**

## (a) Tujuan

Menentukan kemampuan *patch* mempertahankan integritas selama penghantaran senyawa aktif

## (b) Metode

*Patch* dikeringkan pada suhu  $60 \pm 2^{\circ}\text{C}$  semalaman. Setiap *patch* yang telah dikeringkan ditimbang ( $W_0$ ) dan ditenggelamkan dalam 5 ml akuades selama 6 jam. Setelah 6 jam, bersihkan sisa air. *Patch* yang telah terhidrasi dikeringkan kembali pada suhu  $60 \pm 2^{\circ}\text{C}$  semalaman dan ditimbang kembali ( $W_n$ ) (Suksaeree *et al.*, 2015).



Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya

$$\text{Percentage Erosion} = \frac{(W_o - W_h)}{W_o} \times 100\%$$

(c) Interpretasi Hasil

Semakin kecil nilai *percentage erosion*, semakin besar kemampuan *patch* untuk dapat mempertahankan *integritas* selama penghantaran senyawa aktif (Pendekal & Tegginamat, 2011).

#### 4.6.7.9 Uji Penetapan Kadar *Patch*

(a) Tujuan

Menetapkan jumlah obat yang terkandung di dalam *patch* sehingga menjamin kandungan obat dalam *patch* seragam.

(b) Metode

Tiga *patch* diambil dan dimasukkan masing-masing ke dalam *erlenmeyer* yang telah berisi 100 ml PBS pH 6,8. *Erlenmeyer* dikocok hingga *patch* terlarut (Kumar *et al.*, 2021). Selanjutnya, larutan disaring dan dianalisis dengan spektrofotometer UV vis pada  $\lambda_{\max}$  274,2 nm. Blanko yang digunakan adalah PBS pH 6,8. Kandungan obat diperkirakan dari kurva baku yang dibuat dalam rentang konsentrasi 2-14  $\mu\text{g/mL}$ .

(c) Interpretasi Hasil

*Patch* mengandung teofilin tidak kurang dari 85% dan tidak lebih dari 115% dengan standar deviasi relatif kurang dari 6% (Kemenkes, 2020).

#### 4.6.7.10 Uji Disolusi Zat Aktif *in vitro*

(a) Tujuan

Menentukan jumlah obat yang mampu dilepaskan dari dalam *patch*.

Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya  
Repository Universitas Brawijaya

### (b) Metode

Uji disolusi zat aktif *in vitro* dilakukan dengan alat disolusi menggunakan metode dayung. Medium disolusi yang digunakan adalah PBS pH 6,8 dengan volume 500 mL dilakukan pada suhu  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , dengan kecepatan putaran 50 rpm. Sampel diambil sebanyak 5 mL sampel diambil pada interval 30 menit, 1 jam, 1.5 jam, 2 jam, 3 jam, 4 jam, 5 jam, 6 jam lalu gantikan dengan PBS pH 6,8 sejumlah yang diambil. Sampel yang telah diambil dapat diencerkan jika diperlukan. Untuk menghasilkan pelepasan *unidirectional* atau satu arah, bagian *adhesive patch* dilekatkan pada *glass disk* dengan perekat sianoakrilat (Singh *et al.*, 2014). Pelepasan obat dianalisis secara spektrofotometri pada  $\lambda_{\text{max}}$  274,2 nm. Konsentrasi obat yang dilepaskan dari dalam *patch* diperkirakan dari kurva baku yang dibuat dalam rentang konsentrasi 2-14  $\mu\text{g/mL}$ .

### (c) Interpretasi Hasil

*Patch* mampu melepaskan obat pada interval waktu tertentu.

## 4.7 Analisis Data

### 4.7.1 Analisis Statistik Deskriptif

Analisis statistik deskriptif digunakan untuk mengetahui gambaran awal dari data yang diperoleh. Analisis deskriptif yang ditampilkan dalam bentuk rata-rata, standar deviasi, serta berupa grafik (Quraisy, 2020). Pada penelitian ini, nilai yang ditampilkan akan disesuaikan dengan kriteria dari masing-masing pengujian

## 4.7.2 Analisis Statistik Interferensi

### 4.7.2.1 Uji Prasyarat Analisis

#### (a) Uji Normalitas

Uji normalitas merupakan uji statistik yang mengevaluasi distribusi data penelitian dalam sekumpulan data atau variabel dengan tujuan menentukan apakah data yang dikumpulkan terdistribusi secara teratur. Uji normalitas menjadi penting sebelum melakukan uji beda untuk memastikan bahwa data yang digunakan terdistribusi secara normal. Penelitian ini menggunakan pengujian normalitas data dengan metode Shapiro Wilk karena jumlah sampel yang dikumpulkan kurang dari 50. Nilai  $p > 0,05$  menunjukkan data terdistribusi secara normal dan sebaliknya (Solissa & Turot, 2022).

#### (b) Uji Homogenitas

Uji homogenitas digunakan untuk mengetahui varian dari populasi adalah sama atau tidak. Uji ini dilakukan sebagai prasyarat dalam analisis ANOVA. Uji homogenitas dapat dilakukan apabila kelompok data telah dinyatakan berdistribusi normal melalui uji normalitas. Uji homogenitas dapat menunjukkan bahwa perbedaan yang terjadi pada uji statistik parametrik merupakan kondisi yang terjadi akibat adanya perbedaan antar kelompok dan bukan akibat dari perbedaan di dalam kelompok yang dibandingkan (Usmadi, 2020). Pada penelitian ini, uji homogenitas yang digunakan adalah *Levine's Test*. Apabila  $p > 0,05$  maka dapat disimpulkan data homogen dan sebaliknya (Quraisy, Wahyuddin, & Hasni, 2021).



#### 4.7.2.2 Uji Hipotesis Penelitian

##### (a) *One Way ANOVA*

*Analysis of Variance* atau ANOVA memiliki tujuan menemukan variabel independen dalam penelitian dan mengetahui interaksi antara variabel dan pengaruhnya terhadap suatu intervensi tertentu. Penggunaan ANOVA didasarkan pada asumsi bahwa data berdistribusi secara normal, varians homogen, pengambilan sampel secara acak, dan masing-masing independen (Riadi dkk., 2021). *One way ANOVA* dilakukan untuk menguji perbedaan antara tiga atau lebih kelompok berkaitan dengan variabel independen tunggal. Penelitian ini menggunakan lebih dari tiga kelompok pengujian yang diukur terhadap variabel independen sehingga *one way ANOVA* tepat untuk digunakan. Pengambilan kesimpulan didasarkan pada nilai signifikan atau probabilitas. Apabila  $p > 0,05$ , maka tidak terdapat perbedaan yang signifikan antarkelompok. Apabila  $p < 0,05$ , maka terdapat perbedaan yang signifikan antarkelompok dan dilanjutkan dengan uji *post hoc* (Solissa & Turot, 2022).

##### (b) *Post Hoc Test*

Uji *Post Hoc* merupakan uji lanjut untuk mengetahui intervensi manakah yang memiliki perbedaan yang signifikan atau memiliki pengaruh yang signifikan pada variabel dari hasil ANOVA. Pada penelitian ini, digunakan metode Tukey HSD yang membandingkan mean dari kelompok. Pengambilan kesimpulan dapat didasarkan pada nilai signifikansi. Apabila  $p < 0,05$  maka intervensi memiliki pengaruh yang signifikan terhadap variabel (Riadi dkk., 2021).

### (c) Independent Sample T-test

Uji Independent sample T-test atau uji T-dua sampel. Pengujian ini ditujukan untuk membandingkan rata-rata dua populasi berbeda yang telah dikategorikan sesuai dengan kasus yang diteliti. Perbedaan rata-rata kedua kelompok dapat disimpulkan apabila  $p < 0,05$ . Kesamaan rata-rata kedua kelompok dapat disimpulkan apabila  $p > 0,05$  (Paisal dkk., 2021).

### 4.7.2.3 Uji Non-Parametrik

Uji Kruskal-Wallis merupakan analisis non parametrik yang menjadi alternatif dari *one way ANOVA* apabila persyaratan analisis parametrik tidak terpenuhi. Persyaratan yang dimaksudkan adalah data harus berdistribusi normal, nilai varian dari populasi sama (homogen), dan data yang menjadi sampel harus *independen* secara acak (Quraisy, Wahyuddin, & Hasni, 2021). Uji Kruskal-Wallis membandingkan data sampel dari tiga kelompok yang berbeda. Pengambilan kesimpulan diambil berdasarkan nilai signifikan. Apabila  $p > 0,05$ , maka tidak ada signifikansi statistik antara dua variabel. Apabila  $p < 0,05$ , maka terdapat signifikansi statistik antara dua variabel (Turot, 2020).



## BAB 5

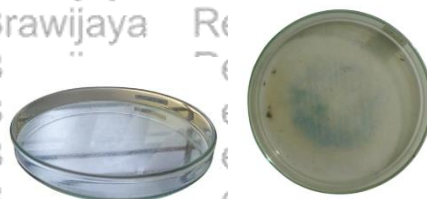
### HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

#### 5.1 Hasil Optimasi Formula

*Bilayer Buccal Mucoadhesive Patch* dapat dibentuk oleh formula F1, F2, dan F3. Formula *patch* bukal F3 ditemukan optimal berdasarkan pengujian *folding endurance*, *percentage erosion*, *mucoadhesive time*, dan *mucoadhesive strength*. Formula *patch* F3 selanjutnya dilakukan perbaikan dengan tujuan peningkatan sifat *mucoadhesive* sehingga dihasilkan perlekatan yang lebih kuat dan lama. Peningkatan konsentrasi polimer ditemukan dapat meningkatkan mukoadhesif *patch* sehingga perbaikan formula F3 dilakukan dengan peningkatan konsentrasi polimer total pada *adhesive layer* dari 1% ke 2%. Hasil perbaikan formula selanjutnya akan ditunjukkan oleh data formula F3'

##### 5.1.1 Hasil Pembuatan *Adhesive Layer*

Formula F1, F2, F3, dan F3' dapat membentuk *adhesive layer* yang kering. Hasil pembuatan *adhesive layer* dapat dilihat pada **Gambar 5.1**



(a)

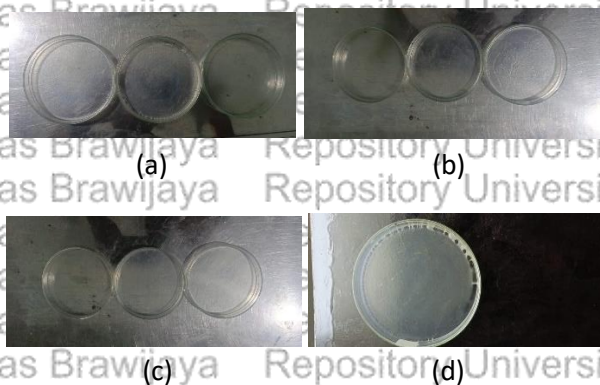
(b)

**Gambar 5.1** Penampakan Visual *Adhesive Layer* (a) 1% (F1, 2, dan 3) (b) 2% (F3')

### 5.1.2 Hasil Pembuatan *Drug Layer*

Formula F1, F2, F3, dan F3' dapat membentuk *drug layer* yang kering dan dapat melekat dengan *adhesive layer* sehingga didapatkan sediaan *bilayer buccal mucoadhesive patch*. Hasil formulasi dapat dilihat pada

#### Gambar 5.2



Gambar 5.2 Penampakan Visual *Drug Layer* (a) F1 (b) F2 (c) F3 (d) F3'

### 5.2 Hasil Evaluasi Karakteristik *Patch*

#### 5.2.1 Uji Organoleptik

Uji organoleptik dilakukan dengan pengamatan melalui visual, sentuhan, dan penciuman. Pengamatan secara visual terlebih dahulu dilakukan terhadap warna dan permukaan *patch*. Selanjutnya, pengamatan dilakukan terhadap tekstur *patch* melalui sentuhan tangan. *Patch* juga diamati melalui penciuman untuk mendapatkan karakteristik bau yang dikeluarkan dari *patch*. Karakteristik yang dihasilkan dari keempat formula telah memenuhi spesifikasi yang diharapkan, yaitu *patch* tidak memiliki warna, bertekstur, bebas gelembung udara, tidak retak, dan bebas dari partikel-partikel kasar. Selain itu, *patch* menghasilkan bau khas. Hasil uji organoleptik dapat dilihat pada Tabel 5.1

Tabel 5. 1 Hasil Uji Organoleptik Patch

Formula	Hasil Uji		
	Warna	Tekstur	Bau
F1	Tidak berwarna dan agak buram	Bertekstur, bebas gelembung udara, tidak retak, dan bebas partikel-partikel kasar	Bau khas
F2			
F3			
F3'			

### 5.2.2 Uji Ketebalan Patch

Uji ketebalan *patch* dilakukan dengan jangka sorong satu per satu pada lima titik *patch*, yakni 4 titik sisi luar dan 1 titik tengah *patch*. Hasil pengukuran pada 5 titik dihitung dalam rata-rata dan didapatkan data seperti pada Tabel 5. 2. Berdasarkan data pengujian yang telah dilakukan, dapat diurutkan formula yang mempunyai ketebalan paling tinggi ke rendah, yaitu  $F3' > F3 > F2 > F1$ . Seluruh formula memenuhi persyaratan berupa persentase koefisien variasi (%KV) kurang dari 5% dan hasil perbedaan tebal yang kecil. Umumnya, rekomendasi ketebalan *buccal patch* berkisar antara 0,5-1 mm (Ali *et al.*, 2017; Yudhantara dan Febrianto, 2019). Nilai ketebalan *patch* yang direkomendasikan tersebut dapat terpenuhi oleh formula F3'.

Tabel 5. 2 Hasil Uji Ketebalan Patch

Formula	Ketebalan (mm)			Rata-rata $\pm$ SD	%KV
	R1	R2	R3		
F1	0,33	0,35	0,34	0,34 $\pm$ 0,010	2,94
F2	0,41	0,4	0,43	0,41 $\pm$ 0,015	3,70
F3	0,22	0,24	0,23	0,23 $\pm$ 0,010	4,35
F3'	0,6	0,6	0,55	0,58 $\pm$ 0,029	4,95

### 5.2.3 Uji Keseragaman Bobot Patch

Uji keseragaman bobot patch dilakukan dengan ditimbang pada neraca analitik satu per satu. Hasil replikasi penimbangan kemudian dihitung menjadi rata-rata yang dapat dilihat pada Tabel 5.3. Berdasarkan data pengujian, urutan formula patch yang menghasilkan patch paling berat ke paling ringan adalah  $F3 > F2 > F1 > F3'$ . Seluruh patch menghasilkan bobot yang dapat diterima dengan nilai koefisien variasi  $< 5\%$  dan perbedaan bobot tidak signifikan pada pengukuran setiap formulasi (Ali *et al.*, 2017).

**Tabel 5.3 Hasil Uji Keseragaman Bobot Patch**

Formula	Hasil Uji (mg)			Rata-rata $\pm$	%KV
	R1	R2	R3	SD	
F1	34	36	36,8	$35,6 \pm 1,44$	4,05
F2	37,3	36,6	36,3	$36,73 \pm 0,51$	1,40
F3	33	33,4	34,6	$33,67 \pm 0,83$	2,47
F3'	56,5	56,1	56,9	$56,5 \pm 0,4$	0,71

### 5.2.4 Uji Moisture Content

Uji *moisture content patch* dilakukan dengan dimasukkan ke dalam *moisture analyzer* lalu dijalankan dengan suhu 105 derajat hingga didapatkan angka pada monitor. Hasil replikasi pengujian *moisture content patch* dihitung menjadi rata-rata yang dapat dilihat pada Tabel 5.4. Seluruh formulasi belum memenuhi persyaratan nilai *moisture content* kurang dari 10% (Puspitasari dkk., 2016).

Tabel 5. 4 Hasil Uji *Moisture Content Patch*

Formula	Hasil Uji (%)			Rata-rata $\pm$ SD
	R1	R2	R3	
F1	23,2	21,9	23,31	22,80 $\pm$ 0,78
F2	20,3	19,51	19,99	19,93 $\pm$ 0,40
F3	10,2	10,87	10	10,36 $\pm$ 0,46
F3'	35	35,2	35,8	35,33 $\pm$ 0,42

### 5.2.5 Uji *Folding Endurance*

Uji *folding endurance* dilakukan dengan pelipatan secara terus-menerus pada tempat yang sama dengan arah 180° hingga terbelah. Seluruh formula ditemukan memenuhi persyaratan, yakni *patch* tidak mengalami kerusakan hingga 300 kali pelipatan (Asif *et al.*, 2015). Formula *patch* F3 menghasilkan nilai *folding endurance* tertinggi dan perbaikan formula (F3') meningkatkan nilai *folding endurance*. Hasil uji *folding endurance* dapat dilihat pada Tabel 5.5

Tabel 5. 5 Hasil Uji *Folding Endurance Patch*

Formula	Hasil Uji (lipatan)			Rata-rata $\pm$ SD
	R1	R2	R3	
F1	737	741	738	738,67 $\pm$ 2,10
F2	655	654	659	656 $\pm$ 2,65
F3	1213	1210	1211	1211,33 $\pm$ 1,53
F3'	2189	2186	2191	2188,67 $\pm$ 2,52

Pengujian analisis statistik dilakukan pada data pengujian *folding endurance* sebagai variabel terikat dari ketiga formula pada proses optimasi *patch*. Uji prasyarat berupa uji normalitas dan homogenitas (varians data) dilakukan terlebih dahulu terhadap data untuk dapat dianalisis dengan *One Way ANOVA*. Hasil uji statistik didapatkan data pengujian *folding endurance* normal dan homogen ( $p > 0,05$ ). Berdasarkan hasil uji *One Way ANOVA*,

ditemukan perbedaan signifikan antara formula ( $p < 0,05$ ). Hasil uji prasyarat dan analisis statistik optimasi *patch* dapat dilihat pada **Tabel 5.6**.

**Tabel 5.6 Hasil Analisis Statistik pada Uji *Folding Endurance***

Formula	Normalitas ( $p > 0,05$ )	Homogenitas ( $p > 0,05$ )	One Way ANOVA
F1	0,463	0,487 (homogen)	0,000
F2	0,363		
F3	0,637		

Berdasarkan uji *Post Hoc* dengan *Tuckey's Test*, didapatkan nilai  $p < 0,05$  untuk hasil perbandingan antara F1 dan F2; F1 dan F3; F2 dan F3 yang dapat dilihat pada **Tabel 5.7** sehingga dapat disimpulkan karakteristik *folding endurance patch* dipengaruhi oleh variasi polimer. Hasil pengujian terhadap normalitas, homogenitas, *One Way ANOVA*, dan *Post Hoc* terlampir pada **Lampiran 1**.

**Tabel 5.7 Hasil Analisis *Post Hoc Tukey Folding Endurance***

Formula	Sig.	Interpretasi ( $p < 0,05$ )	
F1	F2	0,000	Signifikan
	F3	0,000	Signifikan
F2	F1	0,000	Signifikan
	F3	0,000	Signifikan
F3	F1	0,000	Signifikan
	F2	0,000	Signifikan

Analisis komparatif dilakukan kembali pada data F3 dan F3' yang adalah hasil perbaikan formula dengan peningkatan konsentrasi polimer pada *adhesive layer*. Data analisis terdistribusi normal ( $p > 0,05$ ) dan



homogen ( $p > 0,05$ ). Hasil uji *Independent T-test* didapatkan signifikansi pengaruh optimasi terhadap parameter *folding endurance* yang ditunjukkan dengan  $p < 0,05$ . Berdasarkan hasil *folding endurance* pada tahapan perbaikan *patch*, terjadi peningkatan nilai ketahanan *patch* terhadap pelipatan setelah dilakukan peningkatan polimer. Hasil uji normalitas, homogenitas, dan *independent T-test* dapat dilihat pada **Tabel 5.8** dan terlampir pada **Lampiran 2**.

**Tabel 5.8 Hasil Uji *Independent T-test Folding Endurance***

Formula	Normalitas ( $p > 0,05$ )	Homogenitas ( $p > 0,05$ )	<i>Independent T-test</i>
F3	0,637	0,468	0,000
F3'	0,780	(homogen)	

### 5.2.6 Uji *Mucoadhesive Strength in vitro*

Uji *mucoadhesive strength in vitro* dilakukan dengan *modified physical balance* dimana pada ujung timbangan bukal kambing akan diletakkan sedemikian rupa untuk dilekatkan dengan *patch* dan di sisi lain akan diberi beban sehingga didapatkan kekuatan yang dibutuhkan untuk melepaskan *patch* dari mukosa bukal. Berdasarkan hasil optimasi, *mucoadhesive strength* optimal didapatkan pada formula (F3) yang selanjutnya dengan adanya perbaikan formula (F3') terjadi peningkatan nilai *mucoadhesive strength*. Hasil uji *mucoadhesive strength in vitro* dapat dilihat pada **Tabel 5.9**.

Tabel 5. 9 Hasil Uji *Mucoadhesive Strength Patch*

Formula	Hasil Uji (N)			Rata-rata $\pm$ SD
	R1	R2	R3	
1	0,06	0,07	0,06	0,06 $\pm$ 0,0029
2	0,02	0,03	0,03	0,03 $\pm$ 0,0025
3	0,07	0,07	0,07	0,07 $\pm$ 0,0026
3'	0,22	0,22	0,21	0,22 $\pm$ 0,006

Hasil data pengujian *mucoadhesive strength in vitro* pada optimasi *patch* dianalisis statistik dengan terlebih dahulu melakukan uji normalitas dan homogenitas sebagai uji prasyarat, lalu dilanjutkan dengan uji *One Way Anova* dan *Post Hoc*. Data pengujian *mucoadhesive strength in vitro* terdistribusi normal dan homogen ( $p > 0,05$ ). Hasil *One Way ANOVA* menunjukkan adanya perbedaan signifikan antarformula ( $p < 0,05$ ). Hasil uji prasyarat dan analisis statistik optimasi *patch* dapat dilihat pada Tabel 5. 10.

Tabel 5. 10 Hasil Analisis Statistik pada Uji *Mucoadhesive Strength*

Formula	Normalitas ( $p > 0,05$ )	Homogenitas ( $p > 0,05$ )	<i>One Way ANOVA</i>
F1	0,363	0,776 (homogen)	0,000
F2	1,000		
F3	0,780		

Uji *Post Hoc* dengan *Tuckey's test*, didapatkan nilai  $p$  untuk hasil perbandingan F1 dan F2; F1 dan F3; F2 dan F3 yang dapat dilihat pada adalah  $p < 0,05$  Tabel 5. 11 sehingga dapat disimpulkan adanya pengaruh variasi konsentrasi terhadap karakteristik *mucoadhesive strength patch*. Hasil uji normalitas, homogenitas, *One Way ANOVA*, dan *pos hoc* terlampir pada Lampiran 3.

Tabel 5. 11 Hasil Uji *Post Hoc Tukey Mucoadhesive Strength*

	Formula	Sig.	Interpretasi ( $p < 0,05$ )
F1	F2	0,000	Signifikan
	F3	0,006	Signifikan
F2	F1	0,000	Signifikan
	F3	0,000	Signifikan
F3	F1	0,006	Signifikan
	F2	0,000	Signifikan

Analisis komparatif dilakukan kembali pada data F3 dan F3' yang adalah hasil perbaikan formula dengan peningkatan konsentrasi polimer pada *adhesive layer*. Data analisis terdistribusi secara normal dan homogen yang ditunjukkan dengan nilai  $p > 0,05$ . Berdasarkan hasil uji *Independent T-test*, didapatkan signifikansi pengaruh optimasi terhadap parameter *mucoadhesive time* yang ditunjukkan dengan adanya nilai  $p < 0,05$ . Berdasarkan hasil *mucoadhesive strength* pada tahapan perbaikan formula, terjadi peningkatan kekuatan *patch* dalam melekat setelah dilakukan peningkatan polimer. Hasil pengujian terhadap normalitas dan homogenitas data serta uji *Independent T-test* dapat dilihat pada Tabel 5. 12 dan terlampir pada Lampiran 4.

Tabel 5. 12 Hasil Uji *Independent T-test Mucoadhesive Strength*

Formula	Normalitas ( $p > 0,05$ )	Homogenitas ( $p > 0,05$ )	<i>Independent T-test</i>
F3	0,780	0,139	0,000
F3'	0,328	(homogen)	

### 5.2.7 Uji *Mucoadhesive Time*

Uji *mucoadhesive time* dilakukan dengan *patch* dilekatkan pada bukal kambing yang ditempelkan pada kaca objektif, lalu diletakkan ke dalam *beaker glass* yang telah dirancang sedemikian rupa sehingga dapat mensimulasikan kondisi bukal manusia. Formula F3 menunjukkan nilai *mucohesive time* optimal dan hasil perbaikan formula (F3') mampu meningkatkan nilai *mucoadhesive time*. Hasil uji *mucoadhesive time* dapat dilihat pada **Tabel 5. 13**.

**Tabel 5. 13 Hasil Uji *Mucoadhesive Time Patch***

Formula	Hasil Uji (menit)			Rata-rata ± SD
	R1	R2	R3	
1	21,37	22,22	22,30	21,96 ± 0,52
2	14,42	15,43	15,27	15,04 ± 0,54
3	26,58	25,00	25,67	25,75 ± 0,79
3'	185,50	186,20	184,50	185,40 ± 0,85

Analisis komparatif dilakukan pada pengujian *mucoadhesive time* optimasi *patch* agar diketahui pengaruh variabel bebas terhadap *mucoadhesive time* sebagai variabel terikat. Uji prasyarat berupa uji normalitas dan homogenitas (varians data) dilakukan terlebih dahulu terhadap data untuk dapat dianalisis dengan uji *One Way ANOVA*. Data uji *mucoadhesive time* didapatkan terdistribusi normal dan homogen ( $p > 0,05$ ) Hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan adanya perbedaan signifikan pada hasil antarformula ( $p < 0,05$ ). Hasil uji prasyarat statistik dan analisis statistik dari optimasi *patch* dapat dilihat pada **Tabel 5. 14**.

Tabel 5. 14 Hasil Analisis Statistik pada Uji *Mucoadhesive Time*

Formula	Normalitas ( $p > 0,05$ )	Homogenitas ( $p > 0,05$ )	One Way ANOVA
F1	0,148	0,764 (homogen)	0,000
F2	0,282		
F3	0,833		

Berdasarkan uji *Post Hoc* dengan *Tuckey's Test*, didapatkan nilai  $p$  untuk hasil perbandingan antara F1 dan F2; F1 dan F3; F2 dan F3 menunjukkan nilai  $p < 0,05$  yang dapat dilihat pada Tabel 5.15 sehingga dapat disimpulkan perubahan komposisi polimer dapat berpengaruh pada *mucoadhesive time patch*. Hasil pengujian terhadap normalitas, homogenitas, *One Way ANOVA*, dan *Post Hoc* terlampir pada Lampiran 5.

Tabel 5. 15 Hasil Uji *Post Hoc Mucoadhesive Time*

Formula	Sig.	Interpretasi ( $p < 0,05$ )	
F1	F2	0,000	Signifikan
	F3	0,001	Signifikan
F2	F1	0,000	Signifikan
	F3	0,000	Signifikan
F3	F1	0,001	Signifikan
	F2	0,000	Signifikan

Analisis komparatif dilakukan kembali pada data F3 dan F3' yang adalah hasil perbaikan formula dengan peningkatan konsentrasi polimer pada *adhesive layer*. Data analisis menunjukkan distribusi normal serta homogen ( $p > 0,05$ ). Berdasarkan hasil uji *Independent T-test*, didapatkan signifikansi pengaruh optimasi terhadap parameter *mucoadhesive time* yang ditunjukkan dengan adanya nilai  $p < 0,05$ . Berdasarkan hasil *mucoadhesive*

*time* pada perbaikan formula, terjadi peningkatan nilai setelah dilakukan peningkatan polimer. Hasil uji normalitas, homogenitas, dan *independent T-test* dapat dilihat pada **Tabel 5. 16** dan dilampirkan pada **Lampiran 6**.

**Tabel 5. 16 Hasil Uji *Independent T-test Mucoadhesive Time***

Formula	Normalitas ( $p>0,05$ )	Homogenitas ( $p>0,05$ )	<i>Independent T-test</i>
F3	0,833	0,899	0,000
F3'	0,806	(homogen)	

### 5.2.8 Uji *Percentage Erosion*

Uji *percentage erosion* dilakukan dengan *patch* yang telah dikeringkan terlebih dahulu selama 24 jam pada suhu 60°C direndam pada PBS 6,8 selama 2 jam, lalu dikeringkan pada suhu 60°C selama 24 jam. Nilai selisih bobot sebelum direndam dan setelah direndam diambil sebagai data pengujian. *Patch* bukal dengan formula F3 menunjukkan nilai *percentage erosion* yang optimal dan perbaikan formula dapat menurunkan nilai erosi pada *patch*. Hasil uji *percentage erosion* dapat dilihat pada **Tabel 5. 17**.

**Tabel 5. 17 Hasil Uji *Percentage Erosion Patch***

Formula	Hasil Uji (%)			Rata-rata $\pm$ SD
	R1	R2	R3	
1	82,50	82,86	82,66	82,67 $\pm$ 0,18
2	93,33	93,19	93,17	93,23 $\pm$ 0,09
3	74,62	74,51	74,28	74,47 $\pm$ 0,17
3'	7,19	7,57	7,25	7,34 $\pm$ 0,20

Hasil data pengujian *percentage erosion* optimasi dianalisis statistik dengan terlebih dahulu melakukan uji normalitas dan homogenitas sebagai uji prasyarat untuk *One Way ANOVA*. Data *percentage erosion* didapatkan

terdistribusi secara normal dan homogen ( $p > 0,05$ ). Berdasarkan pengujian *One Way ANOVA*, ditemukan adanya signifikansi perbedaan antarformula ( $p < 0,05$ ). Hasil uji prasyarat dan analisis statistik optimasi *patch* dapat dilihat pada **Tabel 5.18**.

**Tabel 5. 18 Hasil Analisis Statistik pada Uji *Percentage Erosion***

Formula	Normalitas ( $p > 0,05$ )	Homogenitas ( $p > 0,05$ )	<i>One Way ANOVA</i>
F1	0,873	0,560 (homogen)	0,000
F2	0,220		
F3	0,573		

Uji *Post Hoc* dengan *Tuckey's test*, didapatkan nilai  $p$  untuk hasil perbandingan F1 dan F2; F1 dan F3; F2 dan F3 menunjukkan nilai  $p < 0,05$  yang ditampilkan pada **Tabel 5. 19** sehingga perubahan komposisi polimer pada *patch* dapat berpengaruh pada karakteristik *percentage erosion patch*. Hasil uji normalitas, homogenitas, *One Way ANOVA*, dan *pos hoc* terlampir pada **Lampiran 7**.

**Tabel 5. 19 Hasil Uji *Post Hoc Tukey Percentage Erosion***

Formula	Sig.	Interpretasi ( $p < 0,05$ )	
F1	F2	0,000	Signifikan
	F3	0,000	Signifikan
F2	F1	0,000	Signifikan
	F3	0,000	Signifikan
F3	F1	0,000	Signifikan
	F2	0,000	Signifikan

Analisis statistik dilakukan kembali pada data F3 dan F3' yang adalah hasil perbaikan formula dengan peningkatan konsentrasi polimer pada *adhesive layer*. Data analisis terdistribusi secara normal dan homogen dengan nilai  $p > 0,05$ . Berdasarkan hasil uji *Independent T-test*, didapatkan signifikansi pengaruh optimasi terhadap parameter *percentage erosion* yang ditunjukkan dengan adanya nilai  $p < 0,05$ . Berdasarkan hasil *percentage erosion* pada perbaikan formula, penurunan erosi terjadi setelah dilakukan peningkatan polimer. Hasil pengujian terhadap normalitas dan homogenitas data serta uji *Independent T-test* dapat dilihat pada **Tabel 5. 20** dan dilampirkan pada **Lampiran 8**.

**Tabel 5. 20 Hasil Uji *Independent T-test Percentage Erosion***

Formula	Normalitas ( $p > 0,05$ )	Homogenitas ( $p > 0,05$ )	<i>Independent T-test</i>
F3	0,268	0,632	0,000
F3'	0,331	(homogen)	

### 5.2.9 Penetapan Kadar *Patch*

Penetapan *kadar* dilakukan agar jumlah zat aktif yang dapat terkandung di dalam *patch* dapat diketahui. Kandungan teofilin pada *patch* dengan ukuran 2 x 1 cm atau luas permukaan *patch* 2 cm<sup>2</sup> adalah 6,49 ± 0,04 mg. Hasil uji penetapan kadar dapat dilihat pada **Tabel 5.9**

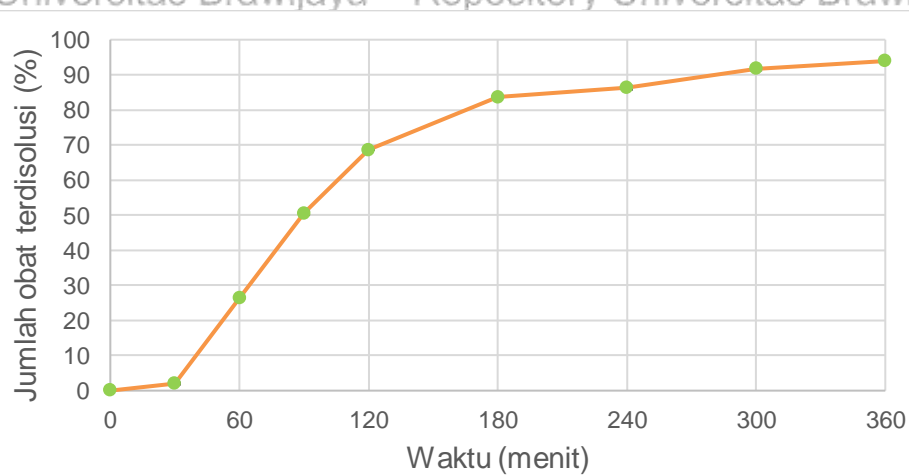
**Tabel 5. 21 Hasil Penetapan Kadar *Bilayer Buccal Mucoadhesive Patch***

Formula	Hasil Uji (mg)			Rata-rata ± SD	Persentase Kandungan (%)	Persyaratan Kandungan (%)
	R1	R2	R3			
3'	6,44	6,54	6,49	6,49 ± 0,04	103,04	85-115



### 5.2.10 Profil Disolusi Patch

Profil disolusi diketahui dengan pengolahan data kadar yang terlarut dan dilepaskan dari patch di waktu tertentu pada uji disolusi. Profil disolusi patch yang terkandung teofilin digambarkan dengan grafik antara waktu (menit) dan jumlah obat yang terdisolusi (%) sehingga dapat digambarkan profil pelepasan obat secara *in vitro*.



Gambar 5. 3 Profil Disolusi Patch



## BAB 6

### PEMBAHASAN

#### 6.1 Proses Optimasi *Bilayer Buccal Mucoadhesive Patch*

*Bilayer Buccal Mucoadhesive Patch* diformulasikan dengan variasi konsentrasi polimer pada *adhesive layer* dan *drug layer*. Optimasi *patch* dibagi menjadi dua tahapan. Optimasi dilakukan dengan formulasi dan evaluasi *patch* formula F1, F2, dan F3 sehingga didapatkan formula *patch* terbaik untuk dioptimasi pada tahapan kedua. Hasil pada optimasi adalah formula F3 terbaik dibandingkan dengan formula lainnya sehingga dilanjutkan ke perbaikan formula. Perbaikan formula F3 dilakukan dengan peningkatan konsentrasi polimer total pada *adhesive layer* dari 1% ke 2%. Mukoadhesif dari *patch* dapat ditingkatkan dengan peningkatan konsentrasi polimer. Konsentrasi polimer merupakan faktor yang signifikan memengaruhi mukoadhesif sediaan. Konsentrasi polimer yang optimal berperan penting dalam pembentukan mukoadhesif yang maksimal. Ketika konsentrasi polimer terlalu tinggi, mukoadhesif dari polimer mengalami penurunan secara signifikan karena konsentrasi dari molekul polimer lebih dari konsentrasi konsentrasi molekul dari medium yang berdampak tidak adanya rantai lagi agar dapat terbentuk ikatan antara polimer dan medium. Sebaliknya, konsentrasi polimer terlalu rendah dibandingkan dengan konsentrasi medium likuid akan berdampak pada kurangnya ikatan yang dapat terbentuk sehingga mukoadhesif rendah (Pandey dan Pandey, 2022). Konsentrasi polimer pada rentang 1-2,5% ditemukan menunjukkan karakteristik mukoadhesif (Mbah dkk., 2015).

## 6.2 Hasil Evaluasi Karakteristik Fisik *Patch*

### 6.2.1 Uji Organoleptik

*Bilayer Buccal Mucoadhesive Patch* yang dihasilkan dari seluruh formula tidak berwarna dan agak buram. Permukaan atas *patch* yang dihasilkan secara visual terlihat bertekstur halus, sedangkan pada bagian permukaan bawah didapatkan tekstur yang licin dan halus. *Patch* bebas dari gelembung udara dan tidak mengalami keretakan. Saat permukaan *patch* disentuh, tidak adanya partikel-partikel kasar yang tersebar di *patch*. *Patch* menghasilkan bau yang khas setelah dilakukan *drug loading* dan tidak terdapat bau saat teofilin belum dimasukkan ke dalam *patch*. Permukaan yang halus dan tidak mudah retak didapatkan dari komponen *plasticizer* pada formula berupa gliserin sehingga *patch* tidak rapuh karena dapat dipertahankan kelembapan yang cukup (Jantrawut, 2017).

### 6.2.2 Uji Ketebalan *Patch*

Kenyamanan penggunaan *patch* dapat dipengaruhi oleh ketebalan. *Patch* umumnya memiliki ketebalan yang berkisar antara 0,5-1 mm. *Patch* dengan ukuran terlalu tipis akan sulit digunakan oleh pasien, sedangkan *patch* dengan ukuran yang terlalu tebal terasa tidak nyaman selama pemakaian berlangsung, khususnya saat berkegiatan seperti berbicara atau makan (Yudhantara dan Febrianto, 2019). Konsentrasi polimer yang tinggi sekaligus berdampak pada jumlah air yang lebih besar tertahan dalam *patch*. *Patch* dengan nilai ketebalan yang terpenuhi diharapkan dapat digunakan dengan nyaman oleh pasien.

### 6.2.3 Uji Keseragaman Bobot *Patch*

Tercapainya produk yang relatif seragam merupakan salah satu tujuan dari proses produksi. Bobot *patch* yang relatif seragam dapat diasumsikan memiliki kandungan komponen formula yang seragam pula (Yudhantara dan Febrianto, 2019). Berdasarkan pengujian keseragaman bobot, *patch* dengan ukuran yang seragam dapat diformulasikan. Bobot *patch* yang berat juga ditemukan dapat dihubungkan dengan sifat alamiah polimer. CMC-Na sebagai polimer hidrofilik dapat secara signifikan dalam peningkatan bobot matriks *patch* karena sifat alami retensi air dalam struktur polimer. Akibatnya, air akan tertahan di dalam *patch* selama pengeringan berlangsung (Ermawati dan Prilantari, 2019). Koefisien variasi dari seluruh formula dapat dipenuhi dengan nilai  $<5\%$  sehingga *patch* dapat dikatakan terbentuk dengan seragam.

### 6.2.4 Uji *Moisture Content*

Kelembaban *patch* akan berdampak pada kestabilan sediaan baik selama penggunaan atau penyimpanan. *Patch* dengan kandungan lembab (*moisture content*) yang rendah ditemukan mudah rapuh, tetapi kandungan lembab yang terlalu tinggi akan berisiko terjadinya pertumbuhan bakteri (Ermawati dan Prilantari, 2019). Persyaratan nilai *moisture content*  $<10\%$  masih belum dapat terpenuhi oleh seluruh formula *patch* pada penelitian ini. Polimer CMC-Na sebagai salah satu komponen pada formula mampu berinteraksi dengan molekul air melalui ikatan hidrogen sehingga air akan diretensi. Akibatnya, terjadi peningkatan kadar *moisture content* pada *patch* (Ermawati dan Prilantari, 2019). Selain CMC-Na, pektin yang juga

merupakan polimer hidrofilik dapat berperan dalam peningkatan jumlah air yang dapat diretensi pada *patch* (Tejada *et al.*, 2017).

### 6.2.5 Uji *Folding Endurance*

Analisis statistik data *folding endurance* dengan *One Way ANOVA* ditunjukkan adanya signifikansi yang dapat dihubungkan dengan adanya pengaruh variabel bebas terhadap variabel *folding endurance*. Berdasarkan data pengujian, dilakukan pengurutan nilai *folding endurance* sehingga diperoleh  $F_3 > F_1 > F_2$ . Formula *patch* F3 dengan komposisi *chitosan* yang lebih dominan dibandingkan dengan CMC-Na dihasilkan *patch* dengan nilai *folding endurance* yang lebih tinggi dibandingkan dengan formula lainnya.

Elastisitas dipengaruhi oleh kandungan air suatu polimer. *Patch* yang rentan mengalami kerusakan, seperti robek atau retak, didapatkan kandungan kelembapan yang tinggi (Ermawati dan Prilantari, 2019). CMC-Na sebagai polimer hidrofilik memiliki gugus hidroksil yang dapat mengikat dan meretensi air di dalam *patch* (Samy *et al.*, 2014). Akibatnya, CMC-Na dengan komposisi yang lebih tinggi akan didapatkan nilai *folding endurance* yang rendah. Fenomena tersebut dapat dilihat pada data *folding endurance* formula F2. Formula *patch* F3 dengan komponen *chitosan* yang lebih dominan ditemukan memiliki *folding endurance* yang optimal. Berdasarkan pada teori sebelumnya, kemampuan *chitosan* yang minimal dalam penyerapan air dapat menjadi alasan dihasilkannya *folding endurance* yang tinggi.

Pada *adhesive layer*, dilakukan formulasi dengan kombinasi *chitosan* dan pektin. Pektin dengan gugus bebas asam karboksilat berperan besar dalam peningkatan penyerapan air ke dalam *patch*. Akibatnya, retensi air

dalam jumlah besar dapat terjadi. Ketika dikombinasikan dengan *chitosan* dengan kemampuan penyerapan air yang minimal, *patch* yang dihasilkan *patch* yang dapat elastis terhadap pelipatan. Fenomena ini dapat dikaitkan dengan kemampuan ikatan elektrostatik yang terjadi antara *chitosan* dan pektin sehingga terbentuk *patch* dengan integritas yang mampu dipertahankan (Tejada *et al.*, 2017). Selain itu, komponen *plasticizer* dalam formula dapat berperan dalam terjadinya fenomena ini. Elastisitas *patch* dapat didukung dengan komponen *plasticizer* yang ditambahkan dengan tujuan menghasilkan *patch* dengan kekakuan polimer yang minimal sekaligus fleksibilitas dari polimer juga dapat ditingkatkan. Gliserin yang digunakan dalam penelitian ini sebagai *plasticizer* dapat menghasilkan *patch* dengan elastisitas yang kuat sehingga *patch* yang diperoleh tidak pecah saat dilakukan pengujian *folding endurance* (Rifqiani dkk., 2019).

Perbaikan formula dilakukan pada *adhesive layer* dengan peningkatan konsentrasi total polimer. Berdasarkan hasil uji statistik, didapatkan adanya signifikansi yang menandakan peningkatan konsentrasi polimer berdampak pada nilai *folding endurance patch*. Konsentrasi polimer yang tinggi berhubungan dengan jumlah polimer yang dapat menghasilkan mekanisme juga meningkat. Dengan demikian, nilai *folding endurance* dari *patch* juga dapat ditingkatkan.

### 6.2.6 Uji *Mucoadhesive Strength in vitro*

Analisis statistik dilakukan pada data *mucoadhesive strength* optimasi dengan *One Way ANOVA* dan didapatkan adanya signifikansi yang dapat dihubungkan dengan adanya pengaruh dari variasi konsentrasi *drug layer* terhadap *mucoadhesive strength* sediaan *bilayer buccal mucoadhesive*

*patch*. Berdasarkan data pengujian, dilakukan pengurutan nilai *mucoadhesive strength* sehingga diperoleh  $F3 > F1 > F2$ .

Karakteristik mukoadhesif menjadi penting dalam sistem penghantaran bukal berbasis polimer. *Adhesive layer* merupakan lapisan dari *bilayer patch* yang bertanggung jawab atas perlekatan *patch* pada mukosa bukal. *Adhesive layer* dari *patch* terbentuk dari kombinasi polimer *chitosan* dan *pectin*. *Chitosan* akan berinteraksi dengan *muco* secara elektrostatik akibat adanya gugus fungsi amino pada *chitosan* yang bermuatan positif dan residu asam sialat dari glikoprotein mukus atau musin yang bermuatan negatif. Pektin yang merupakan polielektrolit ditemukan dapat menghasilkan ikatan yang lebih kuat dibandingkan dengan polimer natural seperti HPMC dan derivat selulosa lainnya. Pektin dapat berikatan kuat dengan gugus hidroksil dari musin dengan bagian asam karboksilat polimer. Untuk mencapai mukoadhesif, pektin perlu mengalami hidrasi yang cukup. Polimer memiliki titik kritis hidrasi yang akan berpengaruh pada karakteristik mukoadhesif. Ketika hidrasi melebihi dari titik kritis atau *overhydration*, terbentuk mucilago yang licin dengan kemampuan mukoadhesif yang lemah (Tejada *et al.*, 2017). Perbaikan formula F3 yang dilakukan dengan peningkatan konsentrasi dari *adhesive layer* dari 1% ke 2% bertujuan agar mekanisme mukoadhesif dapat terjadi secara signifikan sehingga dapat terjadi peningkatan dari karakteristik *mucoadhesive* dari *patch*. Data yang ditunjukkan dari F3' sebagai hasil perbaikan adalah adanya peningkatan *mucoadhesive strength* dari 0,07 N ke 0,22 N.

*Bilayer patch* yang terdiri dari dua lapisan yang dapat dimodifikasi secara fungsional untuk tercapainya tujuan tertentu. Kedua *layer* ditemukan



dapat berdampak pada karakteristik satu-sama lain. Saat dilakukan pengujian *mucoadhesive strength in vitro*, *patch* direndam ke dalam medium PBS 6,8 sehingga kedua lapisan *patch* terhidrasi. Formula *patch* F3 dengan komposisi polimer *chitosan* yang lebih tinggi dibandingkan dengan CMC-Na dihasilkan *patch* dengan *mucoadhesive strength* yang optimal. *Chitosan* sebagai polimer hidrofobik menunjukkan karakteristik *swelling* yang bergantung pada pH. Retensi air yang tinggi ditemukan ketika pada medium asam dimana gugus amino bebas terprotonasi sepenuhnya (Tejada *et al.*, 2017). Pengujian *mucoadhesive strength in vitro* dilakukan pada pH fisiologis (6,8) sehingga polimer *chitosan* akan memfasilitasi *swelling* yang terbatas. Retensi medium yang terbatas *patch* akan secara langsung berdampak pada terbatasnya mekanisme absorpsi medium yang berlebihan ke *adhesive layer*. Dengan demikian, tidak terjadi *overhydration* yang dapat mengurangi kemampuan *mucoadhesive* dari *patch*.

### 6.2.7 Uji *Mucoadhesive Time*

Analisis statistik dilakukan pada data *mucoadhesive time* optimasi dengan One Way ANOVA dan didapatkan adanya signifikansi yang dapat dihubungkan dengan adanya pengaruh dari variasi konsentrasi *drug layer* terhadap *mucoadhesive time* sediaan *bilayer buccal mucoadhesive patch*. Berdasarkan data pengujian, dilakukan pengurutan nilai *mucoadhesive time* sehingga diperoleh  $F3 > F1 > F2$ .

*Mucoadhesive time* diuji agar diketahui durasi *patch* tetap bertahan pad mukosa bukal. *Mucoadhesive time* berkaitan dengan *mucoadhesive strength*. Semakin besar *mucoadhesive strength* maka dibutuhkan waktu yang lebih lama untuk *patch* dapat terlepas dari mukosa bukal. *Adhesive*



layer diformulasikan dengan kombinasi polimer pada rasio *chitosan* dan pektin sebesar 1:4. *Chitosan* berinteraksi dengan mucin secara elektrostatis melalui gugus fungsi amino pada *chitosan* yang bermuatan positif berikatan dengan residu asam sialat dari glikoprotein mukus atau musin yang bermuatan negatif. Pektin adalah polielektrolit yang ditemukan dapat membentuk ikatan yang lebih kuat dibandingkan dengan polimer natural seperti HPMC dan derivat selulosa lainnya. Pektin dapat berikatan kuat dengan gugus hidroksil dari musin dengan bagian asam karboksilat polimer. Namun, hidrasi yang cukup diperlukan agar dapat dihasilkan mekanisme *mucoadhesive* (Tejada *et al.*, 2017). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kaur & Kaur (2012), komponen pektin yang dominan dalam formula dibandingkan *chitosan* ditemukan dapat meningkatkan mukoadhesif. Pektin sebagai polimer hidrofilik membentuk struktur yang mirip dengan gel pada mukosa bukal sehingga terjadi persebaran area kontak yang meluas. Pektin akan memfasilitasi penyerapan air melalui tekanan kapiler sehingga terjadi peningkatan bioadhesi. Ketika dilakukan perbandingan hasil antara penggunaan polimer *chitosan* sendiri dan polimer pektin sendiri, didapatkan penggunaan polimer pektin sendiri menghasilkan mukoadhesif yang maksimal. Namun hasil formulasi ulang formula pada penelitian tersebut, didapatkan nilai *mucoadhesive time* paling optimal dari F1, F2, dan F3 adalah dari formula F3 sebesar 25,75 menit. Jumlah polimer yang terlalu sedikit dapat berdampak pada kurangnya jumlah rantai polimer per unit yang dapat berpenetrasi pada membran mukosa mukus. Akibatnya, karakteristik mukoadhesif menjadi kurang. Peningkatan jumlah polimer akan meningkatkan waktu penetrasi polimer ke dalam mukus sehingga mampu

meningkatkan karakteristik mukoadhesif (Sari dkk., 2021). Perbaikan formula F3 dilakukan dengan peningkatan konsentrasi polimer total dari *adhesive layer* dari 1% ke 2% dan dihasilkan adanya peningkatan nilai *mucoadhesive time* dari 25,75 menit ke 185,45 menit.

Saat dilakukan pengujian *mucoadhesive time*, *patch* direndam ke dalam medium PBS 6,8 sehingga kedua lapisan *patch* terhidrasi. Formula *patch* F3 dengan komposisi polimer *chitosan* yang lebih tinggi dibandingkan dengan CMC-Na dihasilkan *patch* dengan *mucoadhesive strength* yang optimal. *Chitosan* sebagai polimer hidrofobik menunjukkan karakteristik *swelling* yang bergantung pada pH. Retensi air yang tinggi ditemukan ketika pada medium asam dimana gugus amino bebas terprotonasi sepenuhnya (Tejada *et al.*, 2017). Pengujian menggunakan pH fisiologis (6,8) sehingga polimer *chitosan* hanya memiliki kemampuan yang terbatas dalam memfasilitasi *swelling*. Terbatasnya retensi medium dari *patch* secara langsung memberikan dampak dalam membatasi mekanisme absorpsi medium yang berlebihan ke *adhesive layer*. Dengan demikian, kondisi *overhydration* yang dapat mengurangi kemampuan *mucoadhesive* dari *patch* dapat dicegah.

### 6.2.8 Uji Percentage Erosion

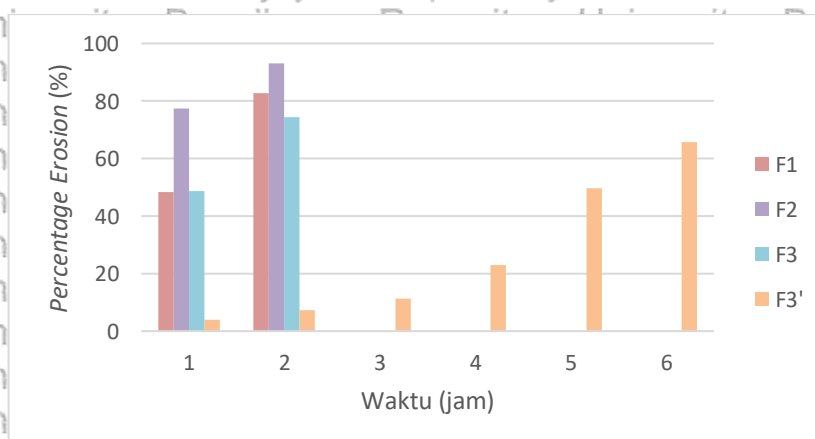
Analisis statistik dilakukan pada data *percentage erosion* optimasi dengan *One Way ANOVA* dan didapatkan adanya signifikansi yang dihubungkan dengan pengaruh dari variasi konsentrasi *drug layer* terhadap *percentage erosion* sediaan *bilayer buccal mucoadhesive patch*. Berdasarkan data pengujian, dilakukan pengurutan nilai *percentage erosion* sehingga diperoleh  $F2 > F1 > F3$ .

Pengujian *percentage erosion* dilakukan untuk mengonfirmasi *patch* dapat mempertahankan integritas selama pelepasan obat berlangsung. Nilai *percentage erosion* yang tinggi dapat diartikan sebagai kerentanan *patch* untuk terlarut dan integritas *patch* tidak dapat dipertahankan (Pendekal & Tegginamat, 2011). Erosi *patch* dihubungkan dengan penyerapan air di dalam film *chitosan*. Semakin tinggi kapasitas hidrasi *patch*, semakin lama waktu yang diperlukan untuk erosi. *Chitosan* memiliki kapasitas penyerapan air yang tinggi dibandingkan dengan polimer lain (Costa *et al.*, 2014). Berdasarkan data optimas, formula dengan komponen *chitosan* yang lebih dominan pada *drug layer* ditemukan dapat bertahan selama 2 jam dengan nilai *percentage erosion* sebesar 74,47%. Nilai *percentage erosion* dari formulas *patch* F3 ditemukan lebih rendah dibandingkan dengan formula F1 dan F2. Komponen *chitosan* dengan kapasitas penyerapan air yang tinggi dapat bertahan dari erosi sehingga *patch* dapat dipertahankan selama periode waktu tertentu.

Berdasarkan penelitian Kaur & Kaur (2012), *patch* yang diformulasikan dari polimer pektin ditemukan tererosi dalam waktu 30 menit. Komposisi pektin yang lebih rendah pada formula berhubungan dengan penurunan penyerapan air sehingga erosi semakin lama terjadi. Pada *adhesive layer* digunakan formula dari penelitian yang sama. Hasil yang didapatkan komposisi pektin yang lebih dominan dibandingkan dengan *chitosan* pada perbandingan 1:4, ditemukan *patch* tererosi sebesar 74,4%. Fenomena tersebut kemungkinan disebabkan oleh pengaruh mekanisme pektin yang mudah tererosi dengan penyerapan medium dalam jumlah yang masif melalui pembentukan ikatan hidrogen dan struktur pektin yang tidak

berikatan. Jumlah air yang terserap *adhesive layer* selama pengujian dapat berdampak pada jumlah air yang masuk ke dalam *drug layer*.

Perbaikan formula dilakukan dengan peningkatan konsentrasi total polimer pada *adhesive layer*. Hasil yang diperoleh terdapat pengaruh peningkatan konsentrasi polimer dari 1% ke 2% terhadap *percentage erosion*. Setelah dilakukan optimasi, *patch* tererosi 7,34 dalam 2 jam dan bertahan hingga 6 jam. Data uji *percentage erosion* untuk keseluruhan waktu terlampir pada **Lampiran 9**. Apabila dibandingkan dengan hasil optimasi, *patch* dari ketiga formula hanya dapat bertahan pada 2 jam saja. Diagram perbandingan *percentage erosion* dapat dilihat pada **Gambar 6.1**. Hal ini dapat dihubungkan dengan mekanisme *chitosan* dengan adanya peningkatan konsentrasi polimer akan berpengaruh pada kapasitas penyerapan air. Selain itu, kemampuan pektin untuk dapat terbentuknya lapisan *barrier* gel-solid semakin mengalami perluasan sehingga air dapat tertahan untuk berpenetrasi ke dalam *patch* (Kaur dan Kaur, 2012).



**Gambar 6.1 Diagram Percentage Erosion**

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa hipotesis yang menyatakan bahwa formula optimal sediaan bilayer buccal mucoadhesive patch dengan memformulasikan *chitosan* dan CMC-Na sebagai drug layer pada rasio 1:0,5 dan dikombinasikan dengan *chitosan* dan pektin sebagai adhesive layer pada rasio 1:4 berdasarkan *folding endurance*, *percentage erosion*, *mucoadhesive strength* dan *mucoadhesive time* telah sesuai dan dapat dibuktikan. Namun, penggunaan rasio *chitosan* dan pektin 1:4 pada *adhesive layer* perlu diformulasikan dalam jumlah polimer total 2%.

#### 6.2.9 Penetapan Kadar Patch

Keseragaman distribusi obat adalah aspek yang sangat penting dan perlu dilakukan konfirmasi atau *verifikasi* selama proses manufaktur *patch*. Apabila senyawa aktif ditemukan tidak terdispersi dan terdistribusi dengan baik didalan sediaan, jumlah senyawa aktif yang terkandung di dalam *patch* akan berbeda. Selain itu, senyawa aktif yang terkandung di dalam *patch* tidak tersebar secara homogen. Kandungan senyawa aktif yang seragam dapat dipenuhi jika jumlah zat aktif berada pada rentang 85%-115% dengan simpangan baku relatif kurang dari sama dengan 6% (Kemenkes RI, 2020). Pada penelitian ini, sediaan *bilayer buccal mucoadhesive patch* dalam ukuran 2 x 1 cm yang berhasil diformulasikan dapat dimasukkan teofilin sebanyak 6,4 mg atau 103,04%. Simpangan baku relatif terhadap kandungan teofilin dalam *patch* terhitung 0,04% atau kurang dari sama dengan 6%. Dengan demikian, persyaratan keseragaman kandungan senyawa aktif dalam *patch* dapat dipenuhi. Data analisis, data kurva baku, dan perhitungan penetapan kadar *patch* terlampir pada **Lampiran 10**.

### 6.2.10 Profil Disolusi Patch

Pengujian disolusi dilakukan agar dapat diketahui kemampuan teofilin untuk terlarut dari *patch* ke dalam medium saliva. Profil disolusi digambarkan pada grafik dengan perbandingan antar waktu dengan persentase obat yang terdisolusi. *Patch* didapatkan mampu melepaskan sejumlah obat hingga 6 jam. Berdasarkan nilai *mucoadhesive time patch* pada proses perbaikan formula, *patch* hanya mampu bertahan 185,40 menit atau sekitar 3 jam. Teofilin yang dapat terlarut dan dilepaskan pada waktu tersebut adalah 83,67% dari jumlah teofilin yang dimasukkan ke dalam *patch*.

*Drug layer* sebagai lapisan yang berperan dalam pelepasan zat aktif diformulasikan dengan polimer *chitosan* dan CMC-Na. CMC-Na yang terkandung di dalam *patch* dapat berperan dalam peningkatan penyerapan medium melalui gugus fungsi hidroksil (Samy, 2014). Namun, CMC-Na ditemukan mudah mengalami erosi dimana *patch* hanya dapat bertahan maksimal 5 menit dibandingkan dengan *patch* dengan komposisi *chitosan* tunggal mampu dihasilkan *patch* yang tidak tererosi selama pelepasan obat berlangsung. Penggunaan CMC-Na pada formulasi dikombinasikan dengan *chitosan* pada komposisi polimer *chitosan* lebih dominan. Hidrasi yang cukup dapat memfasilitasi obat untuk dapat berdifusi dari dalam *patch* ke dalam area absorpsi. Penggunaan *chitosan* secara tunggal juga diketahui dapat menghasilkan pelepasan yang lama sebagai akibat kemampuan polimer dalam penyerapan air yang minimal (Castón et al., 2015). Fenomena ini akan mengakibatkan kekhawatiran akan jumlah obat yang mampu dikeluarkan akan cukup untuk menghasilkan dosis terapeutik. Kombinasi dengan CMC-Na dapat memfasilitasi air untuk masuk ke dalam *patch* sehingga dapat

melarutkan obat dan mengeluarkannya ke dalam area absorpsi.

Berdasarkan hasil pengujian disolusi, kinerja sinergis dari kedua polimer dapat berhasil melepaskan obat sebanyak 83,67% selama 3 jam, *patch* melekat pada area absorpsi. Data kurva baku, data pengujian, dan perhitungan profil disolusi terlampir pada **Lampiran 11**.

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa hipotesis yang menyatakan bahwa Formula optimal sediaan *bilayer buccal mucoadhesive patch* mampu menampung dan melepaskan 100% dosis teofilin telah sesuai dan dapat dibuktikan.

### 6.3 Implikasi terhadap Bidang Kefarmasian

Penelitian dapat memberikan manfaat bagi ilmu pengetahuan salah satunya pada bidang farmasi. Alternatif sistem penghantaran konvensional dibutuhkan guna tercapainya efektivitas dalam pengobatan. Sediaan *bilayer buccal mucoadhesive patch* merupakan salah satu inovasi sistem penghantaran obat melalui mukosa bukal untuk dapat meningkatkan bioavailabilitas dan menurunkan risiko toksisitas sebagai beberapa permasalahan utama dalam sistem penghantaran konvensional. Keunggulan lain yang dapat ditunjukkan oleh sediaan *patch* bukal adalah kemudahan dan kenyamanan dalam penggunaan sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien. Penerapan kombinasi polimer hidrofilik dan hidrofobik dapat menghasilkan sediaan *patch* bukal dengan sifat mukoadhesif yang optimal dan sesuai dengan spesifikasi yang telah ditetapkan berdasarkan parameter *folding endurance*, *percentage erosion*, *mucoadhesive time*, dan *mucoadhesive strength*.



#### 6.4 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang dapat dipertimbangkan dalam penelitian selanjutnya, antara lain:

1. Uji permeabilitas zat aktif terhadap mukosa bukal dengan metode *Franz Diffusion Cell* tidak dilakukan pada penelitian ini karena adanya keterbatasan biaya penelitian, alat, dan waktu untuk dilaksanakannya pengujian tersebut. Uji permeabilitas zat aktif dilakukan untuk mengetahui jumlah zat aktif yang dapat terabsorpsi melalui mukosa bukal.
2. Optimasi *drug loading patch* dengan dosis terapi tidak dapat dilakukan pada penelitian ini karena keterbatasan biaya penelitian, alat, dan waktu untuk dilaksanakannya prosedur penelitian tersebut. Optimasi *drug loading* dilakukan agar *patch* mampu menghantarkan senyawa aktif sesuai dengan rentang dosis terapi sehingga menghasilkan efek terapeutik. Selain itu, optimasi *drug loading* dilakukan agar senyawa aktif yang dimasukkan ke dalam *patch* tidak mengalami rekristalisasi.





## BAB 7

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, didapatkan disimpulkan bahwa :

1. Formula kombinasi polimer *chitosan* dengan CMC-Na pada rasio 1:0,5 di *drug layer* dengan pektin pada *drug layer* dan *chitosan* dengan pektin pada rasio 1:4 di *adhesive layer* di konsentrasi total polimer 2% adalah formula yang dapat menghasilkan *folding endurance*, *mucoadhesive strength*, *mucoadhesive time*, dan *percentage erosion* yang optimal.
2. Dosis teofilin yang dapat ditampung adalah  $6,49 \text{ mg} \pm 0,04$  dan dosis yang dapat dilepaskan adalah 83,67% selama 3 jam *patch* dapat melekat pada area absorpsi.

#### 7.2 Saran

Saran yang dapat dilakukan pada penelitian selanjutnya, antara lain:

1. Penelitian selanjutnya dapat mempertimbangkan pelaksanaan pengujian permeabilitas menggunakan metode *Franz Diffusion Cell* sebagai metode yang telah digunakan secara luas untuk permeabilitas senyawa.
2. Penelitian selanjutnya dapat melakukan optimasi *drug loading* untuk tercapainya efek terapeutik selama penggunaan *bilayer buccal mucoadhesive patch*. Selain itu, optimasi *drug loading* dapat digunakan untuk menangani risiko rekristalisasi zat aktif dalam sediaan.

3. Penelitian selanjutnya dapat melanjutkan pada tahapan uji aktivitas sediaan *patch* bukal secara *in vivo* dan *in vitro* apabila optimasi *drug loading* telah berhasil dilaksanakan





## DAFTAR PUSTAKA

Ali, M. A. M., Sabati, A. M., & Ali, B. A. 2017. Formulation and Evaluation of Baclofen Mucoadhesive Buccal Films. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*. 42(3):179-190.

Altun, E., Yuca, E., Ekren, N., Kalaskar, D. M., Ficai, D., Dolete, G., *et al.* 2021. Kinetic release studies of antibiotic patches for local transdermal delivery. *Pharmaceutics*. 13(5):613.

Alves, T. F., Rios, A. C., da Silva Pontes, K., Portella, D. L., Aranha, N., Severino, P. *et al.* 2020. Bilayer mucoadhesive buccal film for mucosal ulcers treatment: Development, characterization, and single study case. *Pharmaceutics*. 12(7):657.

Auliya, S., Priani, S. E., & Darma, E. 2019. Formulasi Patch Transdermal Natrium Diklofenak Tipe Matriks dengan Kombinasi Polimer HPMC dan Chitosan Serta Peningkat Penetrasi Transcutol. *Prosiding Farmasi*. 5(2):233-240.

Anantia, R., Desnita, R., & Luliana, S. 2019. Pengaruh Penggunaan PEG 400 dan Gliserol sebagai Plasticizer terhadap Sifat Fisik Sediaan Patch Ekstrak Etanol Herba Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban). *Jurnal Farmasi & Fakultas Kedokteran*, 4(1).

Begum, M. Y., Alqahtani, A., Ghazwani, M., Ramakrishna, M. M., Hani, U., Atiya, A., & Rahamathulla, M. 2021. Preparation of Carbopol 934 based Ketorolac Tromethamine Buccal Mucoadhesive Film: in vitro, ex vivo, and in vivo Assessments. *International Journal of Polymer Science*. 1-11.

Bulhe, P. J., Mahajan, S. K., & Ghule, P. 2016. Formulation and Evaluation of Buccal Patches by Using Natural Gum. *Int J Res Pharm Chem*. 6(1):684-95.

Castán, H., Ruiz, M. A., Clares, B., & Morales, M. E. 2015. Design, Development and Characterization of Buccal Bioadhesive Films of Doxepin for Treatment of Odontalgia. *Drug delivery*. 22(6):869-876.

Chatterjee, B., Amalina, N., Sengupta, P., & Mandal, U. K. 2017. Mucoadhesive Polymers and their Mode of Action: A recent update. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 7(5):195-203.

Chen, P., Xie, F., Tang, F., & McNally, T. 2020. Glycerol Plasticisation of Chitosan/Carboxymethyl Cellulose Composites: Role of Interactions in Determining Structure and Properties. *International Journal of Biological Macromolecules*. 163(1):683-693.

Costa, I. D. S. M., Abranches, R. P., Garcia, M. T. J., & Pierre, M. B. R. 2014. Chitosan-based Mucoadhesive Films Containing 5-aminolevulinic acid for

buccal cancer's treatment. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: biology*. 140(1):266-275.

Dubashynskaya, N. V., & Skorik, Y. A. 2022. Patches as Polymeric Systems for Improved Delivery of Topical Corticosteroids: Advances and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(21):12980.

Ermawati, D. E., & Prilantri, H. U. 2019. Pengaruh Kombinasi Polimer Hidroksipropilmetilcelulosa dan Natrium Karboksimetilselulosa terhadap Sifat Fisik Sediaan Matrix-based Patch Ibuprofen. *J. Pharm Sci C*.

Fonseca-Santos, B., & Chorilli, M. 2018. An Overview of Polymeric Dosage Forms in Buccal Drug Delivery: State of Art, Design of Formulations and Their in vivo Performance Evaluation. *Materials Science and Engineering: C*. 86(1): 129-143.

Janik, W., Ledniowska, K., Nowotarski, M., Kudła, S., Knapczyk-Korczak, J., Stachewicz, U., ... & Dudek, G. 2023. Chitosan-based Films with Alternative Eco-friendly Plasticizers: Preparation, Physicochemical Properties and Stability. *Carbohydrate Polymers*. 301(1):120277.

Jantrawut, P., Chaiwarit, T., Jantanasakulwong, K., Brachais, C. H., & Chambin, O. 2017. Effect of Plasticizer Type on Tensile Property and in vitro Indomethacin release of Thin Films based on Low-methoxyl Pectin. *Polymers*. 9(7):289.

Hafidz, A.M. 2022. Optimasi Formula *Double Layer Oral Mucoadhesive Patch* Menggunakan Pektin dan CMC Na. Tugas Akhir. Tidak diterbitkan, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang.

Kaur, A., & Kaur, G. 2012. Mucoadhesive Buccal Patches based on Interpolymer Complexes of Chitosan-pectin for Delivery of Carvedilol. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 20(1):21-27.

Kementrian Kesehatan RI. 2020. *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI.

Koland, M., Charyulu, R. N., Vijayanarayana, K., & Prabhu, P. 2011. In vitro and in vivo Evaluation of Chitosan Buccal Films of Ondansetron Hydrochloride. *International journal of pharmaceutical investigation*. 1(3):164.

Kumar, M., Trivedi, V. I. S. H. A. L., Shukla, A. K., & Dev, S. K. 2018. Effect of Polymers on the Physicochemical and Drug Release Properties of Transdermal Patches of Atenolol. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 10(4):68-73.

Kumar, K., Kaur, G., & Teotia, D. 2021. Development and Evaluation of Buccal Patches of Theophylline. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 16(3):235-240.



Latif, M. S., Al-Harbi, F. F., Nawaz, A., Rashid, S. A., Farid, A., Mohaini, M. A. *et al.* 2022. Formulation and Evaluation of Hydrophilic Polymer Based Methotrexate Patches: In Vitro and In Vivo Characterization. *Polymers*. 14(7):1310.

Li, A., Khan, I. N., Khan, I. U., Yousaf, A. M., & Shahzad, Y. 2021. Gellan Gum-based Bilayer Mucoadhesive Films Loaded with Moxifloxacin Hydrochloride and Clove Oil for Possible Treatment of Periodontitis. *Drug Design, Development and Therapy*. 15(1):3937-3952.

Mbah, C. C., Udekwe, C., Builders, P. F., Momoh, M. A., & Kunle, O. O. 2015. Mucoadhesive Potentials of A Natural Polymer Obtained from The Seeds of *Dioclea Reflexa* in Aminophylline Tablet Formulations. *Brit J Pharm Res*. 7(6):413-427.

Menon, H.M., Jaidka, S., Somani, R., Kurup, D., Kumar, D., & Jaidka, R. 2019. Recent Advances in Local Anesthesia. *International Journal of Advanced Research*. 7(10):734-760.

Miksusanti, Fithri, A. N., Wijaya, D. P., & Taher, T. 2020. Optimization of Chitosan-Tapioca Starch Composite as Polymer in The Formulation of Gingival Mucoadhesive Patch Film for Delivery of Gambier (*Uncaria gambir* Roxb) Leaf Extract. *International journal of biological macromolecules*. 144(1):289-295.

Mohamad, S. A., Salem, H., Yassin, H. A., & Mansour, H. F. 2020. Bucco-adhesive Film as A Pediatric Proper Dosage Form for Systemic Delivery of Propranolol Hydrochloride: in-vitro and in-vivo Evaluation. *Drug design, development and therapy*. 14(1):4277-4289.

Mukherjee, D., & Bharath, S. 2013. Design and Characterization of Double Layered Mucoadhesive System Containing Bisphosphonate Derivative. *International Scholarly Research Notices*.

Nisa, M., Nuraisyah, A., & Yusuf, N. A. 2016. Formulasi Patch Kosmetik Lendir Bekicot (*Achatina fulica*) dengan Polimer *Chitosan* Dan Berbagai Variasi Amilum. *Jurnal Ilmiah Manuntung*. 2(2):233-238.

Novianita, B., Hendarmin, L., & Anggraeni, Y. 2020. The Characterization of Tomato Juice Patch as Dental Bleaching with HPMC-PVP Combination Polymer Base. *Asian Journal Of Microbiology, Biotechnology & Environmental Sciences*. 22(2):297-302.

Pandey, G. S., & Pandey, A. N. 2022. Critical Review on Buccal Mucoadhesive Drug Delivery Systems. *International Journal of Health Sciences*. 6(S2): 14055-14073.

Paisal, N. S., & Perdana, H. 2021. Pengembangan Aplikasi Statistika Berbasis Web Interaktif untuk Analisis Uji-T. *Bimaster: Buletin Ilmiah Matematika, Statistika dan Terapannya*. 10(3).



Pelin, I. M., & Sufflet, D. M. 2020. Mucoadhesive Buccal Drug Delivery Systems Containing Polysaccharides. *Cellul. Chem. Technol.* 54(9-10):889-902.

Pendekal, M. S., & Tegginamat, P. K. 2012. Formulation and Evaluation of A Bioadhesive Patch for Buccal Delivery of Tizanidine. *Acta Pharmaceutica Sinica B.* 2(3):318-324.

Potaś, J., Szymańska, E., Wróblewska, M., Kurowska, I., Maciejczyk, M., Basa, A., et al. 2021. Multilayer Films based on Chitosan/Pectin Polyelectrolyte Complexes as Novel Platforms for Buccal Administration of Clotrimazole. *Pharmaceutics.* 13(10):1588.

Puspitasari, K.D., Nurahmanto, D. Dan Amelia, L. 2016. Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Carbopol terhadap Moisture Content dan Laju Pelepasan Patch Ibuprofen In Vitro. *e-Journal Pustaka Kesehatan.* 4(2):229-234.

Rifqiani, A., Desnita, R. & Lulina, S. 2019. Pengaruh Penggunaan PEG 400 Dan Gliserol Sebagai Plasticizer Terhadap Sifat Fisik Sediaan Patch Ekstrak Etanol Herba Pegaagan (*Centella asiatica* (L) Urban). *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN.* 4(1).

Rivero, S., Damonte, La. Garcia, M. A., & Pinotti, A. 2016. An Insight into The Role of Glycerol in Chitosan Films. *Food Biophysics.* 11(1):117-127.

Rohani Shirvan, A., Hemmatinejad, N., Bahrami, S. H., & Bashari, A. 2021. Fabrication of Multifunctional Mucoadhesive Buccal Patch for Drug Delivery Applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part A.* 109(12):2640-2656.

Rokhati, N. 2012. Karakterisasi Film Komposit Alginat dan Chitosan. *Reaktor.* 14(2):158-164

Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E., 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition.* Pharmaceutical Press: London.

Sari, L. O. R. K., Sudianingsih, S., & Wicaksono, Y. 2021. Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Polivinil Pirolidon dalam Sediaan Mucoadhesive Buccal Film Diltiazem Hidroklorida. *Pustaka Kesehatan.* 9(1):9-15.

Sabry, S. A. 2018. Sodium Cromoglycate Mucoadhesive Buccal Patches: Design, Fabrication, in vitro and in vivo Characterization. *Int J Appl Pharm.* 10(1):76-82.

Salehi, S., & Boddohi, S. 2017. New Formulation and Approach for Mucoadhesive Buccal Film of Rizatriptan Benzoate. *Progress in biomaterials.* 6(1):175-187.

Samy, E. 2014. Formulation and Evaluation of Anti-Asthmatic Drug Montelukast in Mucoadhesive Buccal Patches. *Journal of Coastal Life Medicine.* 2(11):907-914.



Shabbir, M., Ali, S., Raza, M., Sharif, A., Akhtar, F. M., Manan, A., ... & Manzoor, I. 2017. Effect of Hydrophilic and Hydrophobic Polymer on in vitro Dissolution and Permeation of Bisoprolol Fumarate Through Transdermal Patch. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 74(1):187-197.

Shijith, K. V., Vipin, K. V., & Augusthy, A. R. 2013. Formulation and Evaluation of Bisoprolol Fumarate Buccal Patches by Using Selected Polymers. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical & Biological Sciences*. 3(3).

Shipp, L., Liu, F., Kerai-Varsani, L., & Okwuosa, T. C. 2022. Buccal Films: A Review of Therapeutic Opportunities, Formulations & Relevant Evaluation Approaches. *Journal of Controlled Release*. 352(1):1071-1092.

Shirvan, A. R., Bashari, A., & Hemmatinejad, N. 2019. New Insight Into The Fabrication of Smart Mucoadhesive Buccal Patches as A Novel Controlled-Drug Delivery System. *European Polymer Journal*. 119(1):541-550.

Shiyan, S., Marketama, M., & Pratiwi, G. 2021. Optimization Transdermal Patch of Polymer Combination of Chitosan and HPMC-loaded Ibuprofen Using Factorial Designs. *Pharmaciana*. 11(3):406-415.

Singh, R., Sharma, D., & Garg, R. 2017. Review on Mucoadhesive Drug Delivery System with Special Emphasis on Buccal Route: An Important Tool In Designing of Novel Controlled Drug Delivery System for The Effective Delivery of Pharmaceuticals. *J Dev Drugs*. 6(1): 1-12.

Singh, T. P., Singh, R. K., Shah, J. N., & Mehta, T. A. 2014. Mucoadhesive Bilayer Buccal Patches of Verapamil Hydrochloride: Formulation Development and Characterization. *Int J Pharm Pharm Sci*. 6(4):234-41.

Solissa, F., & Turot, M. (2022). Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Implementasi SAK EMKM Pada Agen Jasa Brilink Kabupaten Sorong. *J-MACE Jurnal Penelitian*. 2(2):165-174.

Suksaeree, J., Charoenchai, L., Madaka, F., Monton, C., Sakunpak, A., Charoonratana, T., & Pichayakorn, W. 2015. Zingiber Cassumunar Blended Patches for Skin Application: Formulation, Physicochemical Properties, and in vitro Studies. *Asian journal of pharmaceutical sciences*. 10(4):341-349.

Tejada, G., Barrera, M. G., Piccirilli, G. N., Sortino, M., Frattini, A., Salomón, C. J., *et al*. 2017. Development and Evaluation of Buccal Films Based on Chitosan for The Potential Treatment of Oral Candidiasis. *Aaps Pharmscitech*. 18(1):936-946.

Trevisol, T. C., Scartazzini, L., Valério, A., Guelli Ulson de Souza, S. M. A., Bierhalz, A. C. K., & Valle, J. A. B. 2020. Diclofenac Release from Alginate/Carboxymethyl Cellulose Mono and Bilayer Films for Wound Dressing Applications. *Cellulose*. 27(11):6629-6642.



Verma, N., & Chattopadhyay, P. (2012). Preparation of Mucoadhesive Patches for Buccal Administration of Metoprolol Succinate: in vitro and in vivo Drug Release and Bioadhesion. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 11(1): 9-17.

Yadav, A. V., & Urade, M. N. 2019. Formulation and Evaluation of Chitosan based Transdermal Patches of Lornoxicam for Prolonged Drug Release and to Study the Effect of Permeation Enhancer. *Indian J. Pharm. Educ. Res*. 53:88-96.

Yudhantara, S. M., & Febrianto, Y. 2019. Formulasi Patch Buccal Mucoadhesive Nifedipin Menggunakan Kombinasi Matriks Carbopol ® 940P dan Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) K15M. *Jurnal Farmasi & Sains Indonesia*. 2(1):32-39.

Zaman, M., Hanif, M., & Shaheryar, Z. A. 2018. Development of Tizanidine HCl-Meloxicam Loaded Mucoadhesive Buccal Films: In-vitro and in-vivo Evaluation. *PloS one*. 13(3).

Zhou, Y., Wang, M., Yan, C., Liu, H., & Yu, D. G. 2022. Advances in The Application of Electrospun Drug-loaded Nanofibers in The Treatment of Oral Ulcers. *Biomolecules*. 12(9):1254.





## LAMPIRAN

### Lampiran 1. Hasil Uji Statistik *Folding Endurance* Optimasi Patch Uji Normalitas

Tests of Normality							
Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
Folding_Endurance	1	.292	3	.923	3	.463	
	2	.314	3	.893	3	.363	
	3	.253	3	.964	3	.637	

a. Lilliefors Significance Correction

Nilai  $p > 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan data terdistribusi normal

### Uji Homogenitas Data

Test of Homogeneity of Variances					
Folding_Endurance		Levene	df1	df2	Sig.
		Statistic			
Folding_Endurance	Based on Mean	.814	2	6	.487
	Based on Median	.130	2	6	.880
	Based on Median and with adjusted df	.130	2	4.661	.881
	Based on trimmed mean	.726	2	6	.522

Nilai  $p > 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan data homogen

### Uji *One Way ANOVA*

#### ANOVA

Folding_Endurance					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	538642.667	2	269321.333	59119.317	.000
Within Groups	27.333	6	4.556		
Total	538670.000	8			

Nilai  $p < 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan terdapat perbedaan yang signifikan pada data pengujian

### Uji Post Hoc

#### Post Hoc Tests

#### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Folding\_Endurance

Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	82.667*	1.743	.000	77.32	88.01
	3	-472.667*	1.743	.000	-478.01	-467.32
2	1	-82.667*	1.743	.000	-88.01	-77.32
	3	-555.333*	1.743	.000	-560.68	-549.99
3	1	472.667*	1.743	.000	467.32	478.01
	2	555.333*	1.743	.000	549.99	560.68

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Nilai  $p < 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan adanya pengaruh signifikan antara perbedaan konsentrasi polimer pada *drug layer* terhadap perbedaan nilai *folding endurance*.

## Lampiran 2. Hasil Uji Statistik *Folding Endurance* Perbaikan Formula Uji Normalitas

### Tests of Normality

	Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Folding_Endurance	Sample Opt I	.253	3	.	.964	3	.637
	Sample Opt II	.219	3	.	.987	3	.780

a. Lilliefors Significance Correction

Nilai  $p > 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan data terdistribusi normal

### Uji Homogenitas Data

#### Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Folding_Endurance	Equal variances assumed	.643	.468	-575.013	4	.000	-977.333	1.700	-982.052	-972.614
	Equal variances not assumed			-575.013	3.298	.000	-977.333	1.700	-982.477	-972.190

Nilai  $p > 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan data homogen

### Uji Independent T-Test

#### Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Folding_Endurance	Equal variances assumed	.643	.468	-575.013	4	.000	-977.333	1.700	-982.052	-972.614
	Equal variances not assumed			-575.013	3.298	.000	-977.333	1.700	-982.477	-972.190

Nilai  $p < 0,05$  atau  $\text{sig. (2-tailed)} < 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan adanya perbedaan signifikan terhadap nilai *folding endurance* dengan adanya peningkatan konsentrasi polimer pada *adhesive layer*.

### Lampiran 3. Hasil Uji Statistik *Mucoadhesive Strength* Optimasi Patch

#### Uji Normalitas

##### Tests of Normality

	Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Mucoadhesive_Strength	1	.314	3	.	.893	3	.363
	2	.175	3	.	1.000	3	1.000
	3	.219	3	.	.987	3	.780

a. Lilliefors Significance Correction

Nilai  $p > 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan data terdistribusi normal

#### Uji Homogenitas Data

##### Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Mucoadhesive_Strength	Based on Mean	.264	2	6	.776
	Based on Median	.042	2	6	.959
	Based on Median and with adjusted df	.042	2	4.923	.960
	Based on trimmed mean	.242	2	6	.793

Nilai  $p > 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan data homogen

#### Uji One Way ANOVA

##### ANOVA

Mucoadhesive_Strength					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.004	2	.002	329.673	.000
Within Groups	.000	6	.000		
Total	.004	8			

Nilai  $p < 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan terdapat perbedaan yang signifikan pada data pengujian

### Uji Post Hoc

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Mucoadhesive\_Strength

Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	.038*	.002	.000	.03	.04
	3	-.010*	.002	.006	-.02	.00
2	1	-.038*	.002	.000	-.04	-.03
	3	-.048*	.002	.000	-.05	-.04
3	1	.010*	.002	.006	.00	.02
	2	.048*	.002	.000	.04	.05

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Nilai  $p < 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan adanya pengaruh signifikan antara perbedaan konsentrasi polimer pada *drug layer* terhadap perbedaan nilai *mucoadhesive strength*.



#### Lampiran 4. Hasil Uji Statistik *Mucoadhesive Strength* Perbaikan Formula

##### Uji Normalitas

##### Tests of Normality

Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Mucoadhesive_Strength	Sample Opt I	.219	3	.987	3	.780
	Sample Opt II	.321	3	.881	3	.328

a. Lilliefors Significance Correction

Nilai  $p > 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan data terdistribusi normal

##### Uji Homogenitas Data

##### Independent Samples Test

Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means								
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		
								Lower	Upper	
Mucoadhesive_Strength	Equal variances assumed	3,388	.139	-39,293	4	.000	-.145	.004	-.155	-.134
	Equal variances not assumed			-39,293	2,714	.000	-.145	.004	-.157	-.132

Nilai  $p > 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan data homogen

##### Uji Independent T-test

##### Independent Samples Test

Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means								
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		
								Lower	Upper	
Mucoadhesive_Strength	Equal variances assumed	3,388	.139	-39,293	4	.000	-.145	.004	-.155	-.134
	Equal variances not assumed			-39,293	2,714	.000	-.145	.004	-.157	-.132

Nilai  $p < 0,05$  atau  $\text{sig. (2-tailed)} < 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan adanya perbedaan signifikan terhadap nilai *mucoadhesive strength* dengan adanya peningkatan konsentrasi polimer pada *adhesive layer*.

### Lampiran 5. Hasil Uji Statistik *Mucoadhesive Time* Optimasi *Patch*.

#### Uji Normalitas

Tests of Normality							
	Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Mucoadhesive_Time	1	.357	3	.	.814	3	.148
	2	.331	3	.	.865	3	.282
	3	.207	3	.	.992	3	.833

a. Lilliefors Significance Correction

Nilai  $p > 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan data terdistribusi normal

#### Uji Homogenitas Data

Test of Homogeneity of Variances						
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.	
Mucoadhesive_Time	Based on Mean	.281	2	6	.764	
	Based on Median	.194	2	6	.828	
	Based on Median and with adjusted df	.194	2	5.991	.828	
	Based on trimmed mean	.277	2	6	.767	

Nilai  $p > 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan data homogen

#### Uji One Way ANOVA

ANOVA					
Mucoadhesive_Time					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	176.975	2	88.488	223.222	.000
Within Groups	2.378	6	.396		
Total	179.354	8			

Nilai  $p < 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan terdapat perbedaan yang signifikan pada data pengujian

### Uji Post Hoc

#### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Mucoadhesive\_Time

Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	6.923*	.514	.000	5.35	8.50
	3	-3.787*	.514	.001	-5.36	-2.21
2	1	-6.923*	.514	.000	-8.50	-5.35
	3	-10.710*	.514	.000	-12.29	-9.13
3	1	3.787*	.514	.001	2.21	5.36
	2	10.710*	.514	.000	9.13	12.29

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Nilai  $p < 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan adanya pengaruh signifikan antara perbedaan konsentrasi polimer pada *drug layer* terhadap perbedaan nilai *mucoadhesive time*.



Lampiran 6. Hasil Uji Statistik *Mucoadhesive Time* Perbaikan Formula Uji Normalitas

Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Mucoadhesive_Time	Sample Opt I	.207	3	.992	3	.833
	Sample Opt II	.213	3	.990	3	.806

a. Lilliefors Significance Correction

Nilai  $p > 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan data terdistribusi normal

Uji Homogenitas Data

	Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means								
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Mucoadhesive_Time	Equal variances assumed	.018	.899	-237.212	4	.000	-159.650	.673	-161.519	-157.781
	Equal variances not assumed			-237.212	3.978	.000	-159.650	.673	-161.523	-157.777

Nilai  $p > 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan data homogen

Uji Independent T-test

	Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means								
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Mucoadhesive_Time	Equal variances assumed	.018	.899	-237.212	4	.000	-159.650	.673	-161.519	-157.781
	Equal variances not assumed			-237.212	3.978	.000	-159.650	.673	-161.523	-157.777

Nilai  $p < 0,05$  atau sig. (2-tailed)  $< 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan adanya perbedaan signifikan terhadap nilai *mucoadhesive time* dengan adanya peningkatan konsentrasi polimer pada *adhesive layer*.

## Lampiran 7. Hasil Uji Statistik *Percentage Erosion* Optimasi *Patch*.

### Uji Normalitas

#### Tests of Normality

	Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Percentage_Eroton	1	.196	3	.	.996	3	.878
	2	.343	3	.	.842	3	.220
	3	.268	3	.	.951	3	.573

a. Lilliefors Significance Correction

Nilai  $p > 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan data terdistribusi normal

### Uji Homogenitas Data

#### Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Percentage_Eroton	Based on Mean	.640	2	6	.560
	Based on Median	.385	2	6	.696
	Based on Median and with adjusted df	.385	2	5.454	.698
	Based on trimmed mean	.623	2	6	.568

Nilai  $p > 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan data homogen

### Uji One Way ANOVA

#### ANOVA

Percentage_Eroton					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	530.855	2	265.428	11579.490	.000
Within Groups	.138	6	.023		
Total	530.993	8			

Nilai  $p < 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan terdapat perbedaan yang signifikan pada data pengujian

### Post Hoc Tests

#### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Percentage\_Erosion

Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-10.557*	.124	.000	-10.94	-10.18
	3	8.207*	.124	.000	7.83	8.59
2	1	10.557*	.124	.000	10.18	10.94
	3	18.763*	.124	.000	18.38	19.14
3	1	-8.207*	.124	.000	-8.59	-7.83
	2	-18.763*	.124	.000	-19.14	-18.38

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Nilai  $p < 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan adanya pengaruh signifikan antara perbedaan konsentrasi polimer pada *drug layer* terhadap perbedaan nilai *percentage erosion*.

Lampiran 8. Hasil Uji Statistik *Percentage Erosion* Perbaikan Formula

**Uji Normalitas**

**Tests of Normality**

Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Percentage_Eroton	Sample Opt I	.268	3	.951	3	.573
	Sample Opt II	.331	3	.865	3	.281

a. Lilliefors Significance Correction

Nilai  $p > 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan data terdistribusi normal

**Uji Homogenitas Data**

**Independent Samples Test**

Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means								
F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference			
							Lower	Upper		
Percentage_Eroton	Equal variances assumed	.268	.632	438.323	4	.000	67.130	.153	66.705	67.555
	Equal variances not assumed			438.323	3.866	.000	67.130	.153	66.699	67.561

Nilai  $p > 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan data homogen

**Uji Independent T-test**

**Independent Samples Test**

Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means								
F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference			
							Lower	Upper		
Percentage_Eroton	Equal variances assumed	.268	.632	438.323	4	.000	67.130	.153	66.705	67.555
	Equal variances not assumed			438.323	3.866	.000	67.130	.153	66.699	67.561

Nilai  $p < 0,05$  atau  $\text{sig. (2-tailed)} < 0,05$  pada semua formula sehingga dapat diartikan adanya perbedaan signifikan terhadap nilai *percentage erosion* dengan adanya peningkatan konsentrasi polimer pada *adhesive layer*.



Lampiran 9. Hasil Uji *Percentage Erosion*

Perhitungan *Percentage Erosion Optimasi Patch*

Tabel 1. Hasil Uji *Percentage Erosion Formula 1*

F1						
	Bobot awal	Bobot Setelah 1 jam	<i>Percentage Erosion (%)</i>	Bobot awal	Bobot setelah 2 jam	<i>Percentage Erosion (%)</i>
R1	32,00	16,50	48,44	32,60	5,60	82,50
R2	32,79	16,95	48,31	32,57	5,62	82,86
R3	32,53	16,88	48,11	32,45	5,64	82,66
Rata-rata	32,44	16,78	48,28	32,54	5,62	82,67
SD			<b>0,17</b>			<b>0,18</b>

Tabel 2. Hasil Uji *Percentage Erosion Formula 2*

F2						
	Bobot awal	Bobot Setelah 1 jam	<i>Percentage Erosion (%)</i>	Bobot awal	Bobot setelah 2 jam	<i>Percentage Erosion (%)</i>
R1	34,50	7,90	77,10	34,33	2,30	93,33
R2	34,20	7,79	77,22	34,43	2,33	93,19
R3	34,40	7,75	77,47	34,40	2,35	93,17
Rata-rata	34,37	7,81	77,26	34,39	2,33	93,23
SD			<b>0,19</b>			<b>0,09</b>

Tabel 3. Hasil Uji Percentage Erosion Formula 3

	Bobot awal	Bobot Setelah 1 jam	Percentage Erosion (%)	Bobot awal	Bobot setelah 2 jam	Percentage Erosion (%)
R1	30,89	15,80	48,85	30,58	7,84	74,62
R2	30,56	15,82	48,23	30,67	7,79	74,51
R3	30,68	15,79	48,53	30,49	7,89	74,28
Rata-rata	30,71	15,80	48,54	30,58	7,84	74,47
SD			<b>0,31</b>			<b>0,17</b>

Perhitungan Percentage Erosion Hasil Perbaikan Formula

Tabel 4. Hasil Uji Percentage Erosion 1 Jam

	Bobot awal	Bobot Setelah 1 jam	Percentage Erosion
R1	56,40	54,3	3,72
R2	57,00	55	3,51
R3	57,50	54,9	4,52
Rata-rata	56,97	54,73	3,92
SD	0,45	0,38	<b>0,53</b>

Tabel 5. Hasil Uji Percentage Erosion 2 Jam

	Bobot awal	Bobot setelah 2 jam	Percentage Erosion
R1	57,00	52,9	7,19
R2	56,80	52,5	7,57
R3	57,90	53,7	7,25
Rata-rata	57,23	53,03	7,34
SD	0,59	0,61	<b>0,20</b>

Tabel 6. Hasil Uji *Percentage Erosion* 3 Jam

	Bobot awal	Bobot setelah 3 jam	Percentage Erosion
R1	56,00	49,80	11,07
R2	56,50	50,40	10,80
R3	56,50	49,90	11,68
Rata-rata	56,33	50,03	11,18
SD	0,29	0,38	0,45

Tabel 7. Hasil Uji *Percentage Erosion* 4 Jam

	Bobot awal	Bobot setelah 4 jam	Percentage Erosion
R1	57,20	44,20	22,73
R2	56,90	44,00	22,67
R3	57,00	43,50	23,68
Rata-rata	57,03	43,90	23,03
SD	0,15	0,36	0,57

Tabel 8. Hasil Uji *Percentage Erosion* 5 Jam

	Bobot awal	Bobot setelah 5 jam	Percentage Erosion
R1	57,00	29,00	49,12
R2	57,00	28,70	49,65
R3	56,90	28,20	50,44
Rata-rata	56,97	28,63	49,74
SD	0,06		0,66



Tabel 9. Hasil Uji Percentage Erosion 6 Jam

	Bobot awal	Bobot setelah 6 jam	Percentage Erosion
R1	56,50	19,80	64,96
R2	55,70	19,30	65,35
R3	56,50	19,00	66,37
Rata-rata	56,23	19,37	65,56
SD	0,46	0,40	0,73



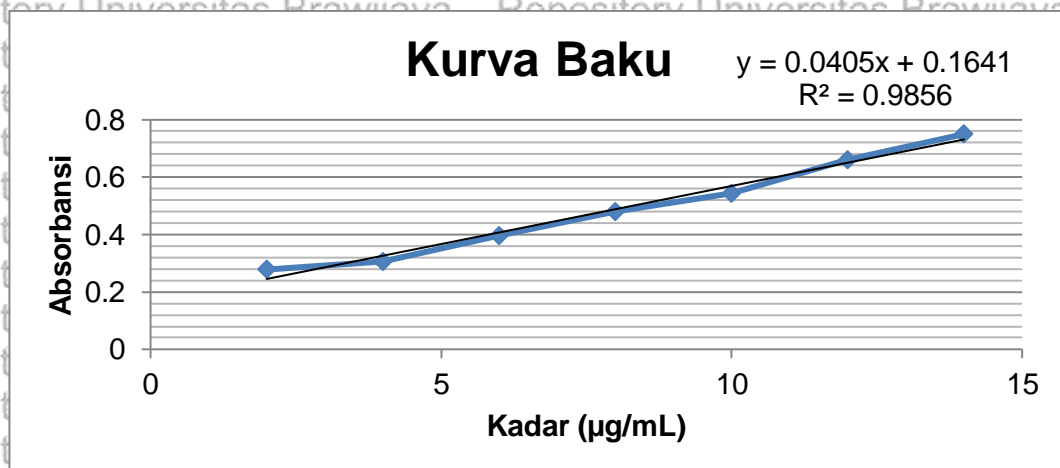
### Lampiran 10. Hasil Uji Penetapan Kadar

#### Kurva Baku

Tabel 10. Hasil Kurva Baku Rentang Konsentrasi 2-14 ppm

Kadar ( $\mu\text{g/ml}$ )	Absorbansi
2	0,278
4	0,307
6	0,398
8	0,481
10	0,544
12	0,661
14	0,75

#### Grafik Kurva Baku



Gambar 1. Grafik Kurva Baku Penetapan Kadar

Persamaan Regresi :  $0,0405x + 0,1641$

$R^2 = 0,9856$

## Perhitungan Kadar

Tabel 11. Hasil Perhitungan Kadar

	Ab s	Kadar terhit ung (mg/1 000 mL)	Faktor Pengen ceran	Kadar teruk ur (mg/1 000 mL)	Volu me Medi um (mL)	Kandu ngan Total dalam Mediu m (mg)	Mean Kandu ngan Patch (mg)	SD	% Zat Akti f	Mea n	%R SD
R 1	0.4 25	6.44	10	64.42	100	6.44	6.49	0.0 4	102. 25	103. 04	0.04
R 2	0.4 29	6.54	10	65.41	100	6.54			103. 82		
R 3	0.4 27	6.49	10	64.9	100	6.49			103. 04		

## Langkah Perhitungan

### 1. Kadar Terhitung

Kadar terhitung didapatkan dari nilai x pada regresi sehingga dapat dicari dengan rumus sebagai berikut.

$$x = \frac{y - 1,641}{0,0405}$$

### Keterangan

y : nilai absorbansi sampel

### 2. Kadar Terukur

Kadar terukur adalah kadar yang sesungguhnya diukur per ml sampel. Pada penelitian ini digunakan medium 100 ml. Kadar terhitung dapat diukur dengan mengalikan kadar terhitung dengan faktor pengenceran atau dengan rumus sebagai berikut.

$$\text{Kadar Terukur} = \text{Kadar terhitung} \times \text{Faktor pengenceran}$$

### 3. Kadar Total dalam Medium

Kadar total dalam medium adalah jumlah senyawa aktif yang terlepas dan terlarut didalam medium PBS pH 6.8. Kadar total medium dapat dihitung

dengan mengalikan kadar terukur dengan volume medium atau dengan rumus sebagai berikut.

$$\text{Kadar Total dalam Medium} = \text{Kadar terukur} \times \text{Volume medium}$$

#### 4. % Zat Aktif

% zat aktif didapatkan dengan membagi kandungan total dalam medium dengan kandungan teoritis jumlah zat aktif di dalam *patch* berukuran 2 x 1 cm.

$$\% \text{ Zat Aktif} = \frac{\text{Kandungan total dalam medium}}{\text{Kandungan teoritis}} \times 100$$

#### 5. Kandungan Teoritis

Kandungan teoritis jumlah zat aktif di dalam *patch* berukuran 2 x 1 cm dapat dilakukan berdasarkan perbandingan luas permukaan cetakan dengan luas permukaan potongan *patch* terhadap zat aktif yang berhasil dimasukkan.

$$\% \text{ Zat Aktif} = \frac{\text{Luas Permukaan potongan patch}}{\text{Luas Permukaan Cetakan}} \times \text{jumlah total zat aktif}$$

#### Perhitungan

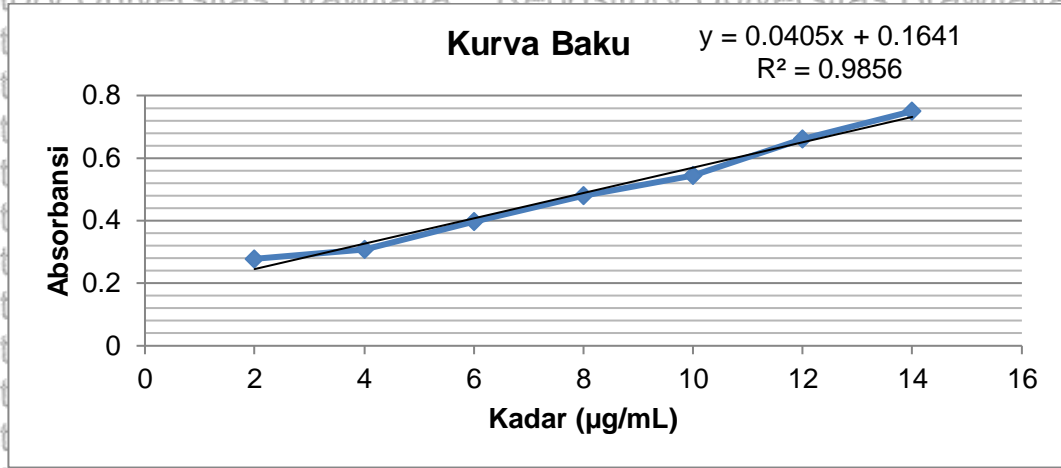
$$\begin{aligned} \text{Kandungan Teoritis} &= \frac{3,14 \times 4,5 \text{ cm} \times 4,5 \text{ cm}}{2 \text{ cm}^2} \times 200 \text{ mg} \\ &= \frac{63,58 \text{ cm}^2}{2 \text{ cm}^2} \times 200 \text{ mg} \\ &= 6,4 \text{ mg} \end{aligned}$$

- Cetakan yang digunakan dalam penelitian ini adalah cawan petri dengan diameter 9 cm.
- Zat aktif total yang dimasukkan ke dalam *patch* adalah 200 mg



Lampiran 11. Hasil Uji Disolusi

Kurva Baku



Gambar 2. Kurva Baku Uji Disolusi

Persamaan Regresi :  $0,0405x + 0,1641$

$R^2 = 0,9856$



## Perhitungan Disolusi

Tabel 12 Hasil Uji Disolusi Replikasi 1

Waktu (menit)	Abs	F P	Kadar Terhitung ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar Terukur ( $\mu\text{g/mL}$ )	Vol. Medium (mL)	Kadar Total dalam Medium ( $\mu\text{g}$ )	Vol. Samp ling (mL)	K <sub>Q</sub>	Kadar ter koreksi ( $\mu\text{g}$ )	%Disolusi	Q <sub>terko reksi kumulatif</sub>
30	0.176	1	0.29	0.294	500.	146.91	5.0	0.00	146.91	2.26	146.91
60	0.303	1	3.43	3.430	500.	1714.81	5.0	1.469	1716.28	26.44	1863.20
90	0.429	1	6.54	6.541	500.	3270.370	5.0	18.617	3288.99	50.67	5152.19
120	0.523	1	8.86	8.862	500.	4430.86	5.0	51.321	4482.19	69.05	9634.37
180	0.596	1	10.66	10.664	500.	5332.10	5.0	95.630	5427.73	83.61	15062.10
240	0.605	1	10.89	10.886	500.	5443.21	5.0	148.951	5592.16	86.15	20654.26
300	0.627	1	11.43	11.430	500.	5714.81	5.0	203.383	5918.20	91.17	26572.46
360	0.635	1	11.63	11.627	500.	5813.58	5.0	260.531	6074.11	93.57	32646.57

Tabel 13 Hasil Uji Disolusi Replikasi 2

Waktu (menit)	Ab	F	Kadar Terhitung (µg/mL)	Kadar Terukur (µg/mL)	Vol. Medium (mL)	Kadar Total dalam Medium (µg)	Vol. Sampeling (mL)	K <sub>Q</sub>	Kadar ter koreksi (µg)	%Disolusi	Q <sub>terko reksi kumulatif</sub>
30	0.173	1	0.22	0.220	500.0	109.88	5.0	0.000	109.88	1.69	109.88
60	0.301	1	3.38	3.380	500.0	1690.12	5.0	1.099	1691.22	26.05	1801.10
90	0.429	1	6.54	6.541	500.0	3270.370	5.0	18.000	3288.37	50.66	5089.47
120	0.518	1	8.74	8.738	500.0	4369.14	5.0	50.704	4419.84	68.09	9509.31
180	0.596	1	10.66	10.664	500.0	5332.10	5.0	94.395	5426.49	83.60	14935.80
240	0.608	1	10.96	10.960	500.0	5480.25	5.0	147.716	5627.96	86.70	20563.77
300	0.633	1	11.58	11.578	500.0	5788.89	5.0	202.519	5991.41	92.30	26555.17
360	0.639	1	11.74	11.736	500.0	5867.90	5.0	260.407	6128.31	94.41	32683.48

Tabel 14 Hasil Uji Disolusi Replikasi 3

Waktu (menit)	Ab	F	Kadar Terhitung (µg/mL)	Kadar Terukur (µg/mL)	Vol. Medium (mL)	Kadar Total dalam Medium (µg)	Vol. Sampeling (mL)	K <sub>Q</sub>	Kadar ter koreksi (µg)	%Disolusi	Q <sub>terko reksi kumulatif</sub>
30	0.175	1	0.27	0.269	500.0	134.57	5.0	0.000	134.57	2.07	134.57
60	0.304	1	3.45	3.454	500.0	1727.16	5.0	1.346	1728.51	26.63	1863.07
90	0.428	1	6.52	6.516	500.0	3258.025	5.0	17.17	3276.64	50.48	5139.72
120	0.522	1	8.84	8.837	500.0	4418.52	5.0	51.198	4469.72	68.86	9609.43
180	0.597	1	10.69	10.689	500.0	5344.44	5.0	95.383	5439.83	83.80	15049.26
240	0.605	1	10.89	10.886	500.0	5443.21	5.0	148.827	5592.04	86.15	20641.30
300	0.629	1	11.48	11.479	500.0	5739.51	5.0	203.259	5942.77	91.55	26584.06
360	0.636	1	11.65	11.652	500.0	5825.93	5.0	260.654	6086.58	93.76	32670.64

## Langkah Perhitungan

### 1. Kadar Terhitung

Kadar terhitung didapatkan dari nilai  $x$  pada regresi sehingga dapat dicari dengan rumus sebagai berikut.

$$x = \frac{y - 1,641}{0,0405}$$

#### Keterangan

$y$  : nilai absorbansi sampel

### 2. Kadar Terukur

Kadar terukur adalah kadar yang sesungguhnya diukur per ml sampel. Kadar terhitung dapat diukur dengan mengalikan kadar terhitung dengan faktor pengenceran atau dengan rumus sebagai berikut.

$$\text{Kadar Terukur} = \text{Kadar terhitung} \times \text{Faktor pengenceran}$$

### 3. Kadar Total dalam Medium

Kadar total dalam medium adalah jumlah senyawa aktif yang terlepas dan terlarut didalam medium disolusi. Kadar total medium dapat dihitung dengan mengalikan kadar terukur dengan volume medium atau dengan rumus sebagai berikut.

$$\text{Kadar Total dalam Medium} = \text{Kadar terukur} \times \text{Volume medium}$$

### 4. $K_Q$

Koreksi Q atau  $K_Q$  adalah jumlah obat yang terbuang saat dilakukan sampling sebelumnya. Koreksi dihitung dengan cara mengalikan kadar terukur sebelumnya dengan volume sampling, lalu dikoreksi dengan jumlah obat yang telah terambil dari proses sampling sebelumnya atau dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut.

$$K_Q = (\text{Kadar terukur} \times \text{Volume sampling}) + K_{Q\text{sebelumnya}}$$

5. Kadar<sub>terkoreksi</sub>

Kadar terkoreksi adalah jumlah zat aktif yang seharusnya terukur did dalam medium. Perhitungan kadar terkoreksi dapat dilakukan dengan menjumlahkan kadar total dalam medium dengan koreksi atau dengan rumus sebagai berikut.

$$Kadar_{terkoreksi} = Kadar_{total\ dalam\ medium} \times koreksi$$

## 6. %Disolusi

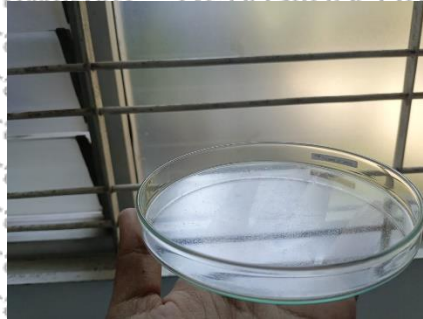
Persentase disolusi adalah fraksi obat yang telah terdisolusi ke dalam medium dari dalam *patch* pada periode waktu tertentu. Persentase disolusi dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut.

$$\%Disolusi = \frac{Kadar_{terkoreksi}}{Kadar\ senyawa\ aktif\ dalam\ patch} \times 100\%$$

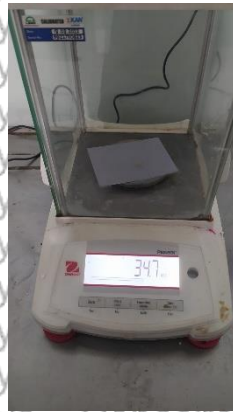




Lampiran 12. Dokumentasi Proses Evaluasi Patch



Gambar 3. Dokumentasi uji organoleptik

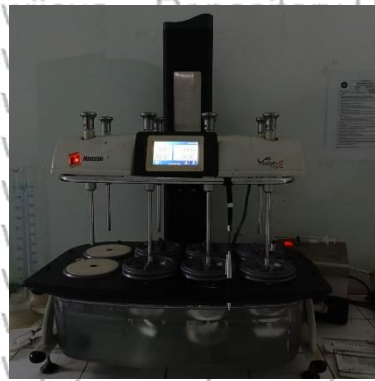


Gambar 4. Dokumentasi uji keseragaman bobot





Gambar 5. Dokumentasi uji ketebalan *patch*

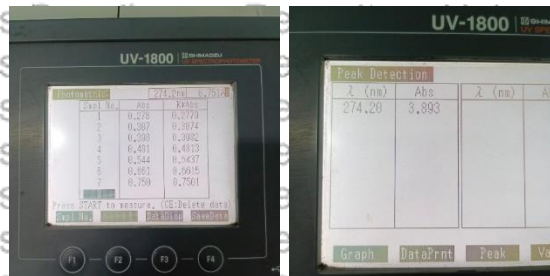


Gambar 6. Dokumentasi proses uji disolusi





**Gambar 7.** Dokumentasi proses uji penetapan kadar



**Gambar 8.** Dokumentasi proses pembuatan kurva baku dan penentuan panjang gelombang maksimum



**Gambar 9.** Dokumentasi proses uji *mucoadhesive strength*



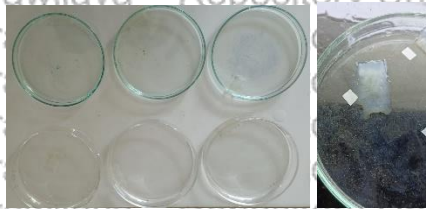
**Gambar 10.** Dokumentasi proses uji *mucoadhesive time*



**Gambar 11.** Dokumentasi proses uji *moisture content*



**Gambar 12.** Dokumentasi proses evaluasi *folding endurance*



**Gambar 13.** Dokumentasi proses evaluasi *percentage erosion*

Lampiran 13. Certificate of Analysis Teofilin

PT. Kimia Farma Tbk  
Plant Banjaran  
Batukurut, Arjasari Bandung 40379  
Telp. 022- 4204043 Fax. 022-4237079



INSPECTION REPORT

Bahan aktif

Inspection Lot : 10000063912	Start Inspection Date : 10.02.2022
Material Document : 50016803530001/2022	End Inspection Date : 11.02.2022
Material Number : 31000258	Inspected By : TATANG
Material Description : THEOPHYLLINE	Production Date : 15.11.2021
Batch Number : 0000101678	Expiration Date : 31.10.2025
Vendor Batch : CB202111015	Next Inspection Date : 11.02.2023
Lot Size : 1.000 KG	Purchase Order : 6200001461
Sample Size : 40 BOX	Manufacturer : JILIN SHULAN SYNTHETIC, CHINA
Vendor : GUANGZHOU SHANYING CHEMICAL	Sampling Date : 10.02.2022
	Sampling By : ANANG

Characteristic	Result	Unit	Specification	Method
Bentuk	Serbuk halus		Serbuk halus	FI V (2014)
Warna	Putih		Putih	FI V (2014)
Bau	Tidak berbau		Tidak berbau	FI V (2014)
Rasa	Pahit		Pahit	FI V
Sifat Bahan	Stabil di udara		Stabil di udara	FI V (2014)
Kelarutan dalam air	Sukar larut dalam air		Sukar larut dalam air	FI V (2014)
Kelarutan dalam air	Lebih mudah larut dalam air panas		Lebih mudah larut dalam air panas	FI V (2014)
Kelarutan dalam pelarut organik	Agak sukar larut dalam ethanol		Agak sukar larut dalam ethanol	FI V (2014)
Kelarutan dalam pelarut anorganik	Mudah larut dim larutan alkali hidroksid		Mudah larut dim larutan alkali hidroksid	FI V (2014)
Kelarutan dalam pelarut organik	Mudah larut dalam amonia		Mudah larut dalam amonia	FI V (2014)
Kelarutan dalam pelarut organik	Agak sukar larut dalam kloroform		Agak sukar larut dalam kloroform	FI V (2014)
Kelarutan dalam pelarut organik	Agak sukar larut dalam eter		Agak sukar larut dalam eter	FI V (2014)
Identifikasi - Instrumen	Spektrum IR sesuai standar baku		Spektrum IR zat uji sesuai zat baku	FI V (2014)
Jarak Lebur Awal	272,0	°C	270,00 - 274,00	FI V (2014)
Jarak lebur akhir	273,2	°C	270,00 - 274,00	FI V (2014)
Keasaman (mL)	0,3	ml	max 1,00	FI V (2014)
Susut Pengerinan (%)	0,24	%	max 0,60	FI V (2014)

1 of 2

PT. Kimia Farma Tbk  
Plant Banjaran  
Batukurut, Arjasari Bandung 40379  
Telp. 022- 4204043 Fax. 022-4237079



INSPECTION REPORT

Bahan aktif

Sisa Pejajaran (%)	0,01	%	max 0,15	FI V (2014)
Kadar (%)	99,94	%	99,00 - 101,00	BP 2015

Usage Decision : DILULUSKAN

Authorization	In Charge/Position	Signature	Date/Time	Note
Prepared By	Dina Nurani, S.Farm Spv. Pemeriksaan Bahan Baku		11.02.2022	
Approve	Agil Petrus Wicaksono, S.Farm Assistant Manager Pengawas Mutu		11.02.2022	

2 of 2

JILIN SHULAN SYNTHETIC PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
NO.2066 PEOPLE'S MAIN ROAD,SHULAN CITY,JILIN PROVINCE,CHINA



**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

吉林省舒兰合成药业股份有限公司检验报告单

Name 品名	Theophylline Anhydrous 无水茶碱	Certificate No. 检验编号	2021099
Batch No. 批号	CB202111015	Test Date 检验日期	Nov.17,2021
Manufacture Date 生产日期	Nov.15,2021	Expiry Date 有效日期	Oct.2025
Batch Size 批数量	1000kg	Package 包装	25kg/Caroon 25千克/箱
Specification 检验依据	BP2020、USP38、EP10.0 英国药典2020版、美国药典38版、欧洲药典10版		
Items 分析项目	Specifications 质量标准	Results 分析结果	
Characters 性状	A white,crystalline powder. 白色结晶性粉末	Satisfactory 符合规定	
Identifications 鉴别	Infrared Absorption 红外吸收图谱与对照品图谱一致。	Confirmed 符合规定	
Acidity 酸度	50ml of solution S consumes 0.01mol/l NaOH≤ 1ml 50ml溶液消耗0.01mol/l NaOH≤ 1ml	Complies 符合规定	
Appearance of solution 溶液的外观	Clear, Colorless 澄清, 无色	Complies 符合规定	
Related Substances 有关物质	Any unspecified impurities NMT 0.1% 单个杂质≤0.1% Total Impurities NMT 0.5% 杂质总和≤0.5%	Undetected 未检出	
Heavy Metals 重金属	≤20ppm	< 20 ppm	
Loss on Drying 干燥失重	≤0.45%	0.16%	
Sulphated Ash 硫酸化灰份	≤0.1%	0.04%	
Melting Point 熔点	271-274℃	271.3-272.1℃	
Assay 含量	99.0-101.0%	99.4%	
Conclusion: The product complies with BP2020、USP38、EP10.0 结论: 本品符合英国药典2020版、美国药典38版、欧洲药典10版			

Stamp: 质检: 赵广彬      QC: 质检: 赵广彬      Analyst: 检验人: 李利娟      Checker: 复核人: 张敏静

Gambar 14. Certificate of Analysis Teofilin