

FORMULASI *PATCH BUCCAL MUCOADHESIVE* NIFEDIPIN MENGGUNAKAN KOMBINASI MATRIKS CARBOPOL® 940P DAN HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA (HPMC) K15M

Sandi Mahesa Yudhantara¹, Yahya Febrianto²

^{1,2}, Akademi Farmasi Nusaputera Semarang; Jl. Medoho III No. 2, telp/fax (024) 6747012

Email : sandi_mahesa@rocketmail.com

ABSTRAK

Nifedipin merupakan kelompok dari antagonis kalsium (*Calcium Entry Blockers*) yang digunakan untuk terapi hipertensi yang mempunyai $t_{1/2}$ 2-6 jam. Nifedipin mengalami *first pass metabolism* pada pemakaian oral, oleh karena itu dibuat penghantaran obat *buccal* dengan menggunakan sistem *mucoadhesive* yang dapat meningkatkan bioavailabilitas dan efektifitas nifedipin. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh konsentrasi Carbopol® 940P dan HPMC K15M terhadap sifat fisik *patch*, daya lekat dan pelepasan *patch buccal mucoadhesive* nifedipin.

Penelitian dilakukan menggunakan lima formula dengan variasi konsentrasi Carbopol® 940P dan HPMC K15M. Pengujian dilakukan terhadap sifat fisik *patch*, kekuatan *mucoadhesive* dan pelepasan obat. Analisis terhadap pelepasan obat ditetapkan dengan *apparatus* II USP model *padlle* dengan menggunakan 500 mL medium *buffer* fosfat pH 6,8 pada kecepatan pengadukan 50 rpm, suhu $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$ selama 6 jam.

Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa variasi konsentrasi Carbopol® 940P dan HPMC K15M berpengaruh terhadap *swelling index*, kekuatan daya lekat dan profil pelepasan *patch buccal mucoadhesive* nifedipin. Peningkatan proporsi HPMC K15M akan meningkatkan presentase *swelling index*, tetapi menurunkan jumlah obat yang dilepaskan. Peningkatan proporsi Carbopol® 940P akan meningkatkan durasi daya lekat *patch*. Proporsi kombinasi Carbopol® 940P 30 mg dan HPMC K15M 40 mg menghasilkan durasi daya lekat *patch* terlama.

PENDAHULUAN

Nifedipin termasuk derivat dihidropiridin yang merupakan kelompok dari antagonis kalsium (*Calcium Entry Blockers*) dan berkhasiat dalam pencegahan angina pectoris dan pengobatan hipertensi. Nifedipin bekerja dengan menghambat masuknya kalsium ke dalam sel-sel otot jantung dan sel-sel otot polos dinding arteri. Nifedipin mengalami metabolisme lintas pertama di hati dan dinding usus pada pemakaian secara oral dengan ketersediaan hayati antara 43-77% (Sheeba 2009). Obat yang mengalami metabolisme lintas pertama di hati sesuai diberikan dalam bentuk sediaan *buccal* (Nurwaini 2009).

Penghantaran obat melalui rute *buccal* adalah salah satu alternatif dari beragam rute penghantaran obat untuk mencapai sirkulasi sistemik (Patel *et al.* 2012). Sistem penghantaran obat melalui *buccal* adalah penghantaran obat melalui mukosa yang terletak di sepanjang pipi (*buccal*) (Mathiowitz 1999). Durasi maksimal dari retensi dan absorpsi obat *buccal* biasanya 4-6 jam karena makanan dan cairan dapat memindahkan sediaan yang digunakan (Mitra *et al.* 2007).

Sediaan *patch buccal mucoadhesive* dapat meningkatkan kerja obat sehingga mengurangi frekuensi pemberian dan menghindari *first pass metabolism*. Pemakaian secara *buccal*

lebih disukai daripada sublingual karena mukosa *buccal* kurang permeabel sehingga tidak menghasilkan *onset of absorption* terlalu cepat (Nurwaini *et al.* 2009). Mukosa *buccal* memiliki otot-otot yang lembut, memiliki *immobile* mukosa yang cukup banyak, dan tidak sering terkena air ludah seperti area sublingual (Shojaei 1998), sehingga merupakan area yang lebih sesuai untuk penghantaran obat secara transmukosa melalui mulut (Nurwaini *et al.* 2009).

Formulasi sistem bioadhesi menggunakan polimer sebagai komponen perekat yang mampu menghasilkan interaksi lekat dengan lapisan mukus pada membran mukosa. Polimer yang digunakan sebagai bahan matriks *mucoadhesive* terutama merupakan polimer hidrofilik anionik dengan sejumlah gugus pembentuk ikatan hidrogen, memiliki permukaan yang cocok untuk pembasahan oleh mukus dan cukup fleksibel untuk memasuki jaringan mukus atau celah jaringan (Wani *et al.* 2007). Polimer yang biasanya digunakan dalam formulasi *mucoadhesive* adalah carbopol, karboksimetilselulosa, natrium alginat, polikarbofil, tragakan, gum karaya, hidroksietilselulosa, hidroksipropilselulosa, hidroksipropilmetilselulosa, guar gum, polivinilpirolidon dan polietilenglikol (Dharmendra *et al.* 2012). Polimer yang digunakan dalam penelitian ini adalah Carbopol® 940P dan HPMC K15M.

Carbopol dan HPMC dipilih sebagai polimer *mucoadhesive* karena memiliki sifat *mucoadhesive* yang sangat kuat (Yadav *et al.* 2010). Penambahan carbopol dalam sediaan *mucoadhesive* dapat meningkatkan kekuatan bioadhesif (Varshosaz & Dehghan 2002). Carbopol sebagai polimer *mucoadhesive* memiliki sifat bioadhesif yang baik (Siregar & Wikarsa 2010), sedangkan HPMC memiliki kapasitas penyerapan air yang lebih terkontrol dibandingkan carbopol sehingga kombinasi carbopol dengan HPMC dapat

bekerja secara sinergis untuk meningkatkan kekuatan *mucoadhesive* formulasi (Majithiya *et al.* 2008).

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10S*), *dissolution tester* (*ElectrolabTD-08*), cetakan modifikasi yang dibuat oleh laboratorium teknologi farmasi Fakultas Farmasi UGM, *magnetic stirrer*, universal pH, dan neraca analitik.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Nifedipin, Carbopol® 940P derajat farmasi, HPMC K15M derajat farmasi, propilenglikol derajat farmasi, etilselulosa derajat farmasi, etanol 95%, metanol, KH_2PO_4 , NaOH, *aquadest*.

CARA KERJA

Pembuatan *patch*

Rancangan formula dibuat dengan menggunakan proporsi perbandingan kadar matriks Carbopol® 940P dan HPMC K15M yang berbeda.

Tabel 1. Formula *patch buccal mucoadhesive* nifedipin menggunakan variasi konsentrasi Carbopol® 940P dan HPMC K15M yang berbeda

Bahan	Komposisi				
	FI	F II	F III	F IV	F V
Nifedipin (mg)	20	20	20	20	20
HPMC K15M (mg)	60	55	50	45	40
Carbopol® 940P (mg)	10	15	20	25	30
Propilenglikol	5%	5%	5%	5%	5%
Etilselulosa (mg)	5	5	5	5	5

Proses pembuatan *patch* menggunakan metode *solvent casting*, dimana bahan – bahan dilarutkan sesuai dengan pelarutnya kemudian dicampur menjadi satu dan diaduk menggunakan *magnetic stirrer*, kemudian didiamkan selama semalam untuk mendapatkan larutan yang jernih dan bebas gelembung. Larutan dituangkan ke dalam cetakan dan

biarkan mengering pada suhu ruang dan terbentuk film yang fleksibel (Nurwaini 2009). Etilselulosa dilarutkan dalam etanol 95% dan dituangkan ke dalam cetakan sebagai *backing membrane*.

Pengujian *patch*

Keseragaman bobot

Uji keseragaman bobot dilakukan dengan menimbang 20 *patch* dari masing-masing formula secara acak menggunakan neraca analitik (Patel et al. 2007), kemudian dihitung rata-rata dan standar deviasi masing-masing formula.

Keseragaman ukuran

Uji keseragaman ukuran dilakukan dengan cara mengambil 10 *patch* secara acak dari setiap formula (Prasanth et al. 2012), kemudian mengukur diameter masing-masing sampel serta ketebalannya dengan jangka sorong (Patel et al. 2007).

Folding endurance

Uji *folding endurance* dilakukan dengan mengambil 3 *patch* dari tiap formula. *Patch* dilipat ke arah yang sama sampai rusak. Angka yang dihasilkan dari banyaknya lipatan ke arah yang sama tanpa merusak *patch* merupakan nilai *folding endurance* (Aswathy et al. 2014).

Surface pH study

Uji pH permukaan dilakukan dengan merendam *patch* terlebih dahulu di dalam larutan *buffer* fosfat pH 6,8 selama 2 jam pada suhu ruangan. Pengukuran pH dilakukan dengan menempel universal pH pada permukaan *patch* selama 1 menit, kemudian pH dicatat (Patel et al. 2007).

Swelling index

Uji *swelling* dilakukan dengan mengambil *patch* dari tiap formula dan ditimbang. Letakkan pada cawan petri lalu dituangi larutan *buffer* fosfat pH 6,8 dan diinkubasi pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Setelah diinkubasi antara 1 jam sampai dengan 3

jam, larutan *buffer* fosfat pH 6,8 dihilangkan dengan kertas saring. *Patch* yang telah mengembang kemudian dilakukan penimbangan lagi dan dihitung indeks pengembangannya. Percobaan tersebut kemudian direplikasi tiga kali dan dilaporkan rata-ratanya (Patel et al. 2007).

Uji waktu mukoadhesi

Uji waktu mukoadhesi dilakukan dengan mengaplikasikan *buccal patch* pada mukosa *buccal* kelinci segar (Parmar 2010). *Patch* dilembabkan dengan *buffer* fosfat pH 6,8 dan ditempelkan ke mukosa *buccal* kelinci yang direkatkan pada kaca arloji dengan pemberian gaya tekanan selama 20 detik. Kaca arloji digantung dan dicelupkan ke dalam 200 mL *buffer* fosfat pH 6,8 (suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$) dengan kecepatan pengadukan 50 rpm untuk memstimulasi lingkungan rongga *buccal* (Lala et al. 2011).

Keseragaman kandungan

Uji keseragaman kandungan dilakukan dengan mengambil sebanyak 10 *patch* secara acak kemudian tiap *patch* dipotong kecil-kecil. Pengukuran kadar dilakukan dengan mengambil setara 20 mg nifedipin kemudian dilarutkan dalam 100 mL metanol. Larutan diambil sebanyak 2,5 mL dan diencerkan dalam labu takar 50 mL dengan *buffer* fosfat pH 6,8 sampai tanda batas. Larutan dibaca pada gelombang maksimum nifedipin.

Penetapan kadar

Uji penetapan kadar dilakukan dengan mengambil 20 *patch* secara acak kemudian dipotong kecil-kecil. Pengukuran kadar dilakukan dengan mengambil setara 20 mg nifedipin kemudian dilarutkan dalam 100 mL metanol. Larutan diambil sebanyak 2,5 mL dan diencerkan dalam labu takar 50 mL dengan *buffer* fosfat pH 6,8 sampai tanda batas. Larutan dibaca pada gelombang maksimum nifedipin (Jacob et al. 2012).

Uji disolusi

Uji disolusi menggunakan *dissolution tester* (Electrolab TD-08) dengan menggunakan medium larutan *buffer* fosfat pH 6,8 sebanyak 500 mL, kecepatan pengadukan 50 rpm pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ (Ramani *et al.* 2013). Sampel diambil sebanyak 10 mL pada menit ke-5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360. Sejumlah volume yang sama dari *buffer* fosfat pH 6,8 dimasukkan ke dalam tabung disolusi sebagai pengganti sampel yang diambil. Pembacaan absorbansi dilakukan dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum nifedipin.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Keseragaman sediaan dapat ditetapkan dengan salah satu dari dua metode yaitu keseragaman bobot dan keseragaman kandungan. Sediaan yang mengandung jumlah zat aktif lebih dari 50 mg dapat ditetapkan dengan metode keseragaman bobot, sedangkan untuk sediaan yang mengandung jumlah zat aktif lebih kecil dapat ditetapkan dengan keseragaman kandungan.

Tabel 2. Hasil uji keseragaman sediaan *patch buccal mucoadhesive* nifedipin

Formula	Bobot (mg)	Kandungan (%)	Kadar (mg)
F1	100,85 $\pm$ 3,73	99,31 $\pm$ 3,52	19,22 $\pm$ 0,63
F2	101,6 $\pm$ 4,12	101,16 $\pm$ 2,98	18,80 $\pm$ 0,49
F3	101,8 $\pm$ 4,5	99,98 $\pm$ 3,81	18,92 $\pm$ 1,07
F4	102,05 $\pm$ 3,38	101,94 $\pm$ 3,32	18,76 $\pm$ 0,81
F5	101,8 $\pm$ 3,52	101,22 $\pm$ 2,66	19,02 $\pm$ 0,66

Keterangan :

Formula 1 : 60 mg HPMC K15M dan 10 mg Carbopol® 940P
Formula 2 : 55 mg HPMC K15M dan 15 mg Carbopol® 940P
Formula 3 : 50 mg HPMC K15M dan 20 mg Carbopol® 940P
Formula 4 : 45 mg HPMC K15M dan 25 mg Carbopol® 940P
Formula 5 : 40 mg HPMC K15M dan 30 mg Carbopol® 940P

Proses produksi yang baik akan menghasilkan produk yang relatif seragam

dalam setiap satuan sediaan, sehingga diasumsikan bahwa bobot yang seragam mengandung jumlah zat aktif yang seragam (Sari *et al.* 2013). Hasil pengujian uji keseragaman bobot menunjukkan bobot *patch buccal mucoadhesive* nifedipin berkisar antara 94-109 mg. Keseragaman kandungan dipenuhi jika jumlah zat aktif terletak antara 85,0-115,0% dengan simpangan baku relatif kurang dari atau sama dengan 6,0% (DepKes 1995).

Uji keseragaman ukuran dijadikan parameter untuk mengevaluasi reproduktibilitas hasil produksi sediaan. Ukuran ketebalan dan diameter *patch* yang sesuai dengan persyaratan yang ada akan memberikan kemudahan dan kenyamanan dalam penggunaan.

Tabel 3. Hasil uji keseragaman ukuran *patch buccal mucoadhesive* nifedipin

Formula	Ketebalan (mm)	Diameter (cm)
F1	0,96 $\pm$ 0,03	1,29 $\pm$ 0,02
F2	0,96 $\pm$ 0,02	1,29 $\pm$ 0,02
F3	0,95 $\pm$ 0,03	1,28 $\pm$ 0,02
F4	0,95 $\pm$ 0,02	1,29 $\pm$ 0,02
F5	0,97 $\pm$ 0,03	1,26 $\pm$ 0,02

Keterangan :

Formula 1 : 60 mg HPMC K15M dan 10 mg Carbopol® 940P
Formula 2 : 55 mg HPMC K15M dan 15 mg Carbopol® 940P
Formula 3 : 50 mg HPMC K15M dan 20 mg Carbopol® 940P
Formula 4 : 45 mg HPMC K15M dan 25 mg Carbopol® 940P
Formula 5 : 40 mg HPMC K15M dan 30 mg Carbopol® 940P

Ketebalan buccal *patch* sebaiknya berkisar antara 0,5-1 mm, apabila lebih kecil akan menyulitkan dalam pemakaiannya (Mathiowitz *et al.* 1999), sedangkan ukuran *patch* yang terlalu tebal akan menimbulkan rasa tidak nyaman pada saat pemakaian, khususnya pada saat melakukan kegiatan seperti makan dan berbicara. Ukuran diameter buccal *patch* sebaiknya berkisar antara 1-2 cm dan memiliki bentuk oval atau bundar yang

nantinya akan memberikan kenyamanan terhadap pemakai (Rahul *et al.* 2013). Hasil pengukuran pada Tabel 3 menunjukkan tiap formula memenuhi kriteria ketebalan dan diameter yang disarankan.

Tabel 4. Hasil uji *folding endurance* patch buccal mucoadhesive nifedipin

Formula	F1	F2	F3	F4	F5
Lipatan	>300	>300	>300	>300	>300

Keterangan :

Formula 1 : 60 mg HPMC K15M dan 10 mg Carbopol® 940P

Formula 2 : 55 mg HPMC K15M dan 15 mg Carbopol® 940P

Formula 3 : 50 mg HPMC K15M dan 20 mg Carbopol® 940P

Formula 4 : 45 mg HPMC K15M dan 25 mg Carbopol® 940P

Formula 5 : 40 mg HPMC K15M dan 30 mg Carbopol® 940P

Folding endurance dijadikan parameter yang menunjukan fleksibilitas patch. Nilai *folding endurance* ditetapkan dengan melipat patch secara berulang-ulang ke arah yang sama sampai rusak atau dilipat sampai 300 kali, jumlah

pelipatan yang lebih dari 300 kali menandakan patch memiliki fleksibilitas yang baik (Patel *et al.* 2012). Hasil uji *folding endurance* menunjukkan patch tidak mengalami kerusakan ketika proses pelipatan diulang lebih dari 300 kali.

Uji *swelling index* dijadikan parameter untuk mengetahui presentase pengembangan patch dan meramalkan pelepasan zat aktif. Polimer hidrofilik yang digunakan akan menyerap air dan mengembang membentuk lapisan gel berpori yang nantinya akan menjadi *barrier* dalam pelepasan zat aktif.

Hasil pengujian menunjukkan presentase *swelling index* meningkat pada menit 180 seiring dengan bertambahnya proporsi HPMC, hal ini disebabkan karena carbopol memiliki daya hidrasi dan swelling yang cepat (Cruz *et al.* 2007), sedangkan HPMC memiliki daya hidrasi dan waktu swelling yang lebih terkontrol (Nokhodchi *et al.* 2012). Penurunan hasil *swelling index* pada F4 dan F5 terjadi karena polimer carbopol pada patch secara perlahan mengalami erosi di dalam medium.

Tabel 5. Hasil uji *swelling index* patch buccal mucoadhesive nifedipin

Formula	F1	F2	F3	F4	F5
<i>Swelling index</i> T ₁₈₀ (%)	220,27±1,07	226,9±3	238,09±4,43	216,46±4,16	219,59±1,64

Keterangan :

Swelling index T₁₈₀ (%) : Kemampuan mengembang patch pada menit ke-180

Formula 1 : 60 mg HPMC K15M dan 10 mg Carbopol® 940P

Formula 2 : 55 mg HPMC K15M dan 15 mg Carbopol® 940P

Formula 3 : 50 mg HPMC K15M dan 20 mg Carbopol® 940P

Formula 4 : 45 mg HPMC K15M dan 25 mg Carbopol® 940P

Formula 5 : 40 mg HPMC K15M dan 30 mg Carbopol® 940P

Uji waktu mukoadhesi

Uji waktu mukoadhesi dijadikan parameter untuk mengukur seberapa lama kemampuan patch melekat pada mukosa buccal. Pengujian dilakukan dengan mengaplikasikan patch pada mukosa buccal kelinci segar (Parmar 2010).

Tabel 6. Hasil uji waktu mukoadhesi patch buccal mucoadhesive nifedipin

Formula	Daya Lekat (menit)
F1	153±12
F2	160±19
F3	200±23
F4	187±35
F5	276±31

Keterangan :

Formula 1 : 60 mg HPMC K15M dan 10 mg Carbopol® 940P
Formula 2 : 55 mg HPMC K15M dan 15 mg Carbopol® 940P
Formula 3 : 50 mg HPMC K15M dan 20 mg Carbopol® 940P
Formula 4 : 45 mg HPMC K15M dan 25 mg Carbopol® 940P
Formula 5 : 40 mg HPMC K15M dan 30 mg Carbopol® 940P

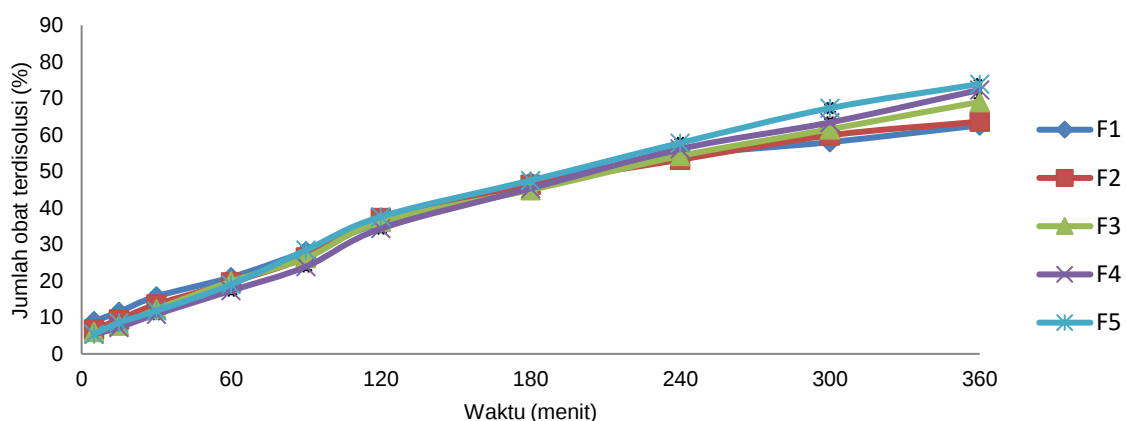
Durasi mukoadhesi meningkat seiring dengan bertambahnya proporsi carbopol, hal ini disebabkan karena carbopol memiliki gugus pembentuk ikatan hidrogen, sehingga akan menyebabkan gaya tarik antara patch dengan mukus (Carvalho *et al.* 2010). Penurunan durasi daya lekat pada F4 terjadi karena carbopol merupakan polimer sintetik yang rantai polimernya terhubung silang-menyilang (*crosslinked*), dimana susunan rantai tersebut mengakibatkan sediaan menjadi kaku, sehingga membatasi interpenetrasi polimer terhadap mukosa.

Uji disolusi

Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui proses melarutnya suatu obat dari sediaan padat ke dalam suatu medium tertentu (Sinko 2011). Profil disolusi *patch* nifedipin digambarkan dengan suatu grafik

antara waktu (menit) dan jumlah obat terdisolusi (%) yang menggambarkan profil pelepasan obat secara *in vitro*. HPMC merupakan polimer yang mampu mengontrol pelepasan obat secara perlahan. Formula dengan proporsi HPMC yang tinggi menunjukkan penurunan pelepasan obat di akhir, tetapi meningkatkan pelepasan obat di awal (*initial burst realese*). Hal ini disebabkan oleh HPMC yang mempunyai kemampuan hidrasi secara terkontrol sehingga membutuhkan waktu yang lebih lama untuk mengembang, sehingga diperlukan polimer yang mampu mengembang dan membentuk gel dengan cepat agar dapat mencegah terjadinya *initial burst realese*. Carbopol memiliki sifat menarik air (hidrasi) yang tinggi, sehingga dapat mengembang dan membentuk gel dengan cepat (Cruz *et al.* 2007). Formula dengan proporsi carbopol yang meningkat dapat menurunkan pelepasan obat di awal dan mencegah terjadinya *initial burst realese*, sehingga kombinasi carbopol dan HPMC dapat bekerja secara sinergis dalam mengontrol pelepasan obat di awal dan akhir.

Grafik 1. Profil disolusi *patch buccal mucoadhesive* nifedipin dalam medium buffer fosfat pH 6,8



Keterangan :

Formula 1 : 60 mg HPMC K15M dan 10 mg Carbopol® 940P
Formula 2 : 55 mg HPMC K15M dan 15 mg Carbopol® 940P
Formula 3 : 50 mg HPMC K15M dan 20 mg Carbopol® 940P
Formula 4 : 45 mg HPMC K15M dan 25 mg Carbopol® 940P
Formula 5 : 40 mg HPMC K15M dan 30 mg Carbopol® 940P

KESIMPULAN

Variasi konsentrasi Carbopol® 940P dan HPMC K15M berpengaruh terhadap sifat fisik *patch* yang meliputi *swelling index* dan kekuatan daya lekat. Persentase *swelling index* meningkat seiring dengan bertambahnya proporsi HPMC K15M, sedangkan durasi kekuatan daya lekat meningkat seiring dengan bertambahnya proporsi Carbopol® 940P. Peningkatan proporsi HPMC K15M dapat menurunkan jumlah total obat yang dilepaskan. Kombinasi matriks Carbopol® 940P 40 mg dan HPMC K15M 30 mg menghasilkan durasi kekuatan daya lekat *patch* terlama.

DARTAR PUSTAKA

- Aswathy SN, Vidhya KM, Saranya TR, Sreelakshmy KR, Sreeja CN. 2014. *Mucoadhesive Buccal Patch of Cefixime Using Biodegradable Natural Polymer. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6. 366-371.
- Carvalho FC, Bruschi ML, Evangelista RC, and Gremião MPD. 2010. *Mucoadhesive drug delivery system. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 46. 1-17.
- Cruz AP, Rodrigues PO, Cardoso TM, & Silva MAS. 2007. *Mechanical and Imaging Studies of Hydrophilic Matrices formed by Polymeric Blends of HPMC and Carbopol. Latin American Journal of Pharmacy*. 26 (2). 171-178.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta : Dirjen POM.
- Dharmendra S, Surendra JK, Sujata M, Ashish P, Shweta S. 2012. *Mucoadhesive Drug Delivery System : A Review. International Journal of Pharmaceutical and Biological Archives*, 3(6). 1287-1291.
- Jacob L, Sajeeth CI, Santhi K. 2012. *Design, Development and Evaluation of Mucoadhesive Patches of Nifedipine for Buccal Delivery. International Journal of Pharmacy & Technology*. 3883-3900.
- Lala R, Thorat AA, Gargote CS, Awari NG. 2011. *Preparation of buccoadhesive polymeric film of ketoprofen and its evaluation. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6 (6). 267-274.
- Majithiya RJ, Raval AJ, Umrethia ML, Ghosh PK, Murthy RSR. 2008. *Enhancement of mucoadhesion by blending anionic, cationic and nonionic polymers. Drug Deliv. Technol*, 8 (2). 40-45.
- Mathiowitz E. 1999. *Controlled Drug Delivery (Vol. 1 & 2)*. New York : John Wiley & Sons, Inc.
- Mitra AK, Alur KH, Johnston TP. 2007. *Peptides and protein : buccal absorption*. Dalam : Swarbrick J. (ed) *Encyclopedia of Pharmaceutical technology*. New York & London : Informa Healthcare. 2664-2677.
- Nokhodchi A, Raja S, Patel P, & Addo KA. 2012. *The Role of Oral Controlled Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. Bio Impact* 2 (4). 175-187.
- Nurwaini S, Wikantyasning EDR, Chandika FNM. 2009. *Formulasi Patch Bukal Mukoadhesif Propanolol HCl*. Surakarta : Jurnal Farmasi Indonesia Pharmacon. 46-49.
- Parmar HG, Jain JJ, Patel KT and Patel VM. 2010. *Buccal Patch: A Technical Note. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, Vol. 4, Issue 3. 178-182.
- Patel N, Aparna L, Uma S, Swaraj P. 2012. *Design and Characterisation of Mucoadhesive Buccal Patch of Glimepiride. International Journal of Research in Pharmacy and Science*, 2. 116-128.
- Patel VM, Prajapati BG, and Patel MM. 2007. *Design and characterization of chitosan-containing mucoadhesive*

- buccal patches of propranolol hydrochloride. Acta Pharm*, 57. 61-72.
- Prasanth VV, Mamatha Y, Selvi A, Sam TM, Abin A. 2012. *Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Patches of Aceclofenac. Scholars Research Library*. 297-306.
- Rahul S, Bushetti S, Subhangi W & Bhagwat S. 2013. *Development and Evaluation Rizatriptan Patches for Buccal. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Vol. 2, Issue 6. 5020-5045.
- Ramani K, Singh S, Deshmukh PK & Chatap V. 2013. Design and Development of Atorvastatin Calcium Buccoadhesive Bilayered Devices for Oral drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 1-6.
- Sari DP, Marfiana N, Rofifah YN, & Putri VN. 2013. Formulasi Patch Amoksisilin dengan Kombinasi Polimer HPMC (Hidroksi Propil Metil Selulosa) dan PVP (Polivinil Piroolidon) sebagai Pendekatan Penanganan Sariawan. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta. 3-17.
- Sheeba FR. 2009. *Formulation and Evaluation of Nifedipine sublingual tablets. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, Vol. 2, No: 3. 44-48.
- Shojaei AH. 1998. *Buccal Mucosa As A Route For Systemic Drug Delivery: A Review. J Pharm Pharmaceut Sci*, 1 (1). 22.
- Sinko JP. 2011. *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Science: Physycal Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Science* 6th Ed. New York Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer. 300-305, 451.
- Siregar CJP, Wikarsa S. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*, Cetakan 2. Jakarta : EGC. 499.
- Varshosaz J & Dehghan Z. 2002. *Development and characterization of buccoadhesive nifedipine tablets. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 135-141.
- Wani MS, Parakh SR, Dehghan MH, Polshettiwar SA, Chopade VV, Pandev VV. 2007. *Current Status in Buccal Drug Delivery System. Pharmainfo.net*, 5 (2).
- Yadav VK, et al. 2010. *Mucoadhesive polymers : means of improving the mucoadhesive properties of drug delivery system. J ChemPharmRes*, Vol. 2, No. 5. 418-432.