

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Deskripsi Metode *Literatur Review*

Studi Literatur (*literature review*) merupakan penelitian yang dilakukan oleh peneliti dengan mengumpulkan sejumlah jurnal-jurnal yang berkaitan dengan masalah dan tujuan penelitian. Teknik ini dilakukan dengan tujuan untuk mengungkapkan berbagai teori-teori yang relevan dengan permasalahan yang sedang dihadapi atau diteliti sebagai bahan rujukan dalam pembahasan hasil penelitian.

Literatur review berisi tentang berbagai rangkuman, ulasan dan pemikiran penulis tentang suatu topik penelitian dari berbagai pustaka seperti artikel, buku, jurnal, informasi dari internet dan lain lain yang berhubungan dengan topik penelitian.

Pembuatan tulisan ilmiah, membutuhkan beberapa literatur yang mendukung tulisan atau penelitian yang akan dilakukan. *Literature* yang digunakan harus mendukung penelitian yang akan dilakukan selain itu *literature* yang digunakan harus memenuhi kriteria yang sudah ditentukan yaitu menggunakan sumber pustaka dengan kurung waktu 10 tahun terakhir, selain itu pustaka yang digunakan harus terdaftar scimago untuk *literature* internasional dan terdaftar SINTA (*Science and Technology Index*) untuk *literature* nasional. Kriteria tersebut menunjukkan artikel yang digunakan ialah artikel yang berkualitas.

B. Informasi Jumlah Dan Jenis Artikel

Literature review merupakan penelitian yang dilakukan oleh peneliti dengan mengumpulkan sejumlah penelitian buku buku, atau majalah yang berkaitan dengan masalah yang diteliti. Dalam penelitian ini terdapat 6 jurnal yang direview yakni 5 jurnal internasional dan 1 jurnal nasional, yang jabarkan pada tabel 3.1.

Tabel 3. 1 Informasi Jurnal

Jurnal	Nama Jurnal	Tahun	ISSN
1	Heliyon	2021	ISSN:2405-8440
2	World Journal of Pharmaceutical Research	2019	ISSN 2277– 7105
3	Journal of Drug Delivery and Therapeutics	2021	ISSN: 2250-1177
4	International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research	2014	ISSN 0976 - 044X
5	International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences (IRJPAS)	2012	ISSN: 2277-4149
6	Jurnal Ilmiah Farmasi AKFAR	2021	pISSN: 2503-4707 eISSN: 2615-756X

C. Isi Jurnal

1. Jurnal 1

Judul Jurnal : Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal tablets of aceclofenac

Nama Jurnal : Heliyon

Penerbit : Elsevier Ltd.

Volume dan Halaman: 7, e06439

Tahun Terbit : 2021

Penulis Jurnal : Santosh Koirala, Prabin Nepal, Govinda Ghimire, Rojina Basnet, Ishwori Rawat, Asma Dahal, Jitendra Pandey, Kalpana Parajuli-Baral.

Isi Jurnal

a. Tujuan penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk memformulasi dan mengkarakterisasi tablet bukal mukoadhesif dari aceclofenac, menggunakan proporsi yang berbeda dari polimer karbopol 934 dan natrium karboksimetilselulosa.

b. Metode Penelitian

-Desain : Experimental

-Populasi dan Sampel :

Tabel 3. 2 Formula Tablet Bukal Aceclofenak

Bahan (Mg)	F5	F6	F7	F8
Aceclofenac	100	100	100	100
CP (karbopol 934)	25	30	35	40
Na-CMC	60	55	50	45
Magnesium stearate	5	5	5	5
MCCP 200	50	50	50	50
talk	5	5	5	5
aerosil	5	5	5	5
Hasil akhir	250	250	250	250

-Instrument: Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (HPLC), Spektrofotometer FTIR, Alat disolusi dan penguji kekerasan digital,

Pengujian kerapuhan, spektrofotometer UV dan kaliper vernier, sistem pemurnian air laboratorium, Mesin kompresi tablet (*single punch*)

-Metode :

1. Formulasi tablet mukoadhesif aceclofenac

Tablet mukoadhesif dibuat dengan memodifikasi metode yang telah ditetapkan sebelumnya dengan sedikit modifikasi. Teknik kempa langsung diterapkan untuk kempa tablet, menggunakan proporsi yang bervariasi dari berbagai tingkat polimer. Semua bubuk dalam bentuk murni ditimbang secara akurat. Aceclofenac kemudian dicampur dengan CP. Polimer yang tersisa dicampur dengan bedak dalam kantong terpisah. Kedua campuran ini kemudian dicampur selama 5 menit setelah melewati pengayak 40 mesh. MCCP 200 dan aerosil dicampur dalam kantong terpisah selama 2 menit. Kemudian dicampur dengan campuran sebelumnya selama 5 menit. Magnesium stearat ditambahkan dan campuran yang dihasilkan dicampur dan campuran tersebut kemudian dikompresi menjadi tablet yang memiliki berat rata-rata 250 mg, menggunakan *single punch*. Empat batch disiapkan dan diberi kode dari F1 hingga F4. Rincian komposisi setiap batch diperoleh dari penelitian sebelumnya, dengan beberapa modifikasi seperti yang diberikan dalam tabel 3.2.

2. Evaluasi sifat tablet

a. Variasi berat badan

Dua puluh tablet dari setiap batch ditimbang menggunakan neraca elektronik dan dihitung berat rata-ratanya.

b. Kerapuhan

Dua puluh tablet dari setiap batch ditimbang dan dimasukkan ke dalam drum friabilator. Setelah 100 putaran friabilator, tablet diperoleh kembali. Tablet kemudian dibersihkan dari debu dan ditimbang. Kerapuhan dihitung dari persamaan.

$$\% \text{kerapuhan} = \frac{\text{berat awal} - \text{berat akhir}}{\text{berat awal}} \times 100$$

c. Kekerasan

Dua puluh tablet ($n = 20$) diambil untuk uji kekerasan menggunakan *hardness tester*. Tablet ditempatkan di antara dua probe, yang satu adalah probe bergerak dan yang lainnya adalah probe tak bergerak dari penguji kekerasan. Kemudian gaya diterapkan dari probe bergerak. Kekuatan untuk memecahkan tablet dicatat, yang diambil sebagai kekerasan tablet.

d. pH

Setiap batch ditentukan. Tablet ditempatkan dalam air suling dipertahankan pada pH 6,8 dan dibiarkan membengkak hingga 2 jam. pH permukaan tablet ditentukan dengan menggunakan elektroda pH meter.

e. Index pengembangan

Dari setiap batch, tiga tablet ditimbang secara individual (W_1)

dan ditempatkan secara terpisah dalam cawan petri dengan 5 mL buffer fosfat pH 6,8. Pada selang waktu 1, 2, 4, dan 8 jam dikeluarkan dari cawan petri dan kelebihan air dibuang dengan menggunakan kertas saring. Tablet yang membengkak ditimbang kembali (W2) dan persentase hidrasinya adalah dihitung untuk setiap tablet, menggunakan persamaan:

$$\text{indeks pembengkakan (\%)} = \frac{w^1 - w^0}{w^0} \times 100$$

Hasil Penelitian :

Tabel 3. 3 Hasil Penelitian Evaluasi Bukal Aceclofenak

Kelompok	F5	F6	F7	F8
Wt. Variasi (Mg)	252,55	251,75	249,85	249,7
Kekerasan (Kg)	8,99	9,41 0,81	9,50	11,25
Kerapuhan %	0,09	0,05	0,13	0,11
Ketebalan (mm)	4,05	4,0	3,8	3,9
pH permukaan	6.84	6.86 0,2	6.86 0,32	6.80
Pengembangan (%)	360	380	400	450
Kekuatan mukoadhesif (g)	43	43	45	48

Hasilnya digambarkan dalam tabel (3.3), dalam uji variasi berat, berat tablet bervariasi antara 249,7 2,55-252,55 2,03 mg yang berada dalam batas Farmakope yaitu deviasi 7,5%. Ketebalan tablet hampir seragam di semua batch dan ditemukan antara 3,8 0,00 hingga 4,05 0,05 mm. Demikian pula, kerapuhan tablet berkisar dari 0,09 sampai 0,13%, yang berada dalam kisaran yang dapat diterima seperti yang disebutkan dalam IP yaitu di bawah 1%, menunjukkan bahwa tablet dari semua batch

memiliki kekompakan yang baik dan menunjukkan ketahanan yang cukup terhadap guncangan mekanis dan abrasi. Dalam uji kekerasan, harness untuk batch yang berbeda ditemukan 11,25 - 1,34 kg yang menunjukkan kekerasan tablet melewati batas farmakope yaitu di atas 4-10 kg. Selain itu, pH permukaan semua batch berada di antara 6,80 - 6,86, yang mendekati pH netral dan semua batch berada dalam kisaran pH bukal yang dapat diterima 6,5 hingga 7,5. Tablet tidak menunjukkan perubahan signifikan dalam bentuk dan bentuk morfologisnya, selama penelitian. Semua formulasi menunjukkan peningkatan yang cukup besar dalam indeks pengembangan, sebanding dengan waktu meningkat, dan mencapai efek pengembangan maksimum pada 8 jam. Pengembangan tertinggi ditunjukkan oleh batch B8 yang mengandung CP dan Na CMC yaitu 450%. Dalam penelitian ini, kekuatan mukoadhesif dari formulasi dilaporkan sangat dipengaruhi oleh konsentrasi CP. Nilai terendah dilaporkan di B5 dan B6 (43g) di mana proporsi terendah dari CP dimasukkan. Demikian pula nilai tertinggi dilaporkan pada B8 (48g) yang memiliki jumlah CP tertinggi, di antara batch lainnya.

Kesimpulan :

Di antara 4 batch yang berbeda, sifat fisikokimia memenuhi standar farmakope. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa CP memiliki peran utama dalam meningkatkan kekuatan mukoadhesif. Perilaku pengembangan formulasi dapat dioptimalkan dengan mengubah

proporsi CP dan Na CMC. Namun konsentrasi Na CMC yang lebih tinggi dapat menyebabkan pelepasan obat secara tiba-tiba. Selain itu, formulasi tablet mukoadhesif aceclofenac dapat menjadi rute alternatif yang efektif untuk mencegah efek lintas pertama dan untuk meningkatkan bioavailabilitas aceclofenac melalui membran mukosa.

2. Jurnal 2

Judul Jurnal : Formulation and Evaluation of Buccal Tablets of Rizatriptan Benzoate

Nama Jurnal : World Journal of Pharmaceutical Research

Penerbit : Utical Sciences factor

Volume dan Halaman : 8, Edisi 12, 1311-1353

Tahun Terbit :2019

Penulis jurnal :Kanchan Mandal M. dan Dr. Dhara B. Patel

Isi Jurnal

Tujuan penelitian

Tujuan penelitian berkaitan dengan formulasi dan evaluasi penghantaran obat bukal bioadhesive tablet Rizatriptan Benzoate, yang dimetabolisme secara ekstensif oleh hati.

Metode Penelitian

-Desain : Experimental

-Populasi dan Sampel :

Tabel 3. 4 Formula Bukal Rizatriptan Benzoat

Bahan (Mg)	F1	F2	F3
Rizatriptan benzoat	12,5	12,5	12,5
Na CMC	10	20	30
Karbopol 971P	20	20	20
Manitol (pearlitol SD200)	52,5	42,5	32,5
PVP K30	5	5	5
aspartam	4	4	4
talk	4	4	4
Mg stearat	2	2	2
Lapisan kue atil selulosa	40	40	40
jumlah	150	150	150

-Instrument: spektrofotometri UV, disintegrasi USP, termometer, jangka sorong, Friabilator tipe Roche, timbangan digital elektronik

-Metode :

1. Metode persiapan Tablet

disiapkan oleh Metode Kompresi Langsung

2. Evaluasi Tablet Bukal

a. Variasi berat

Dua puluh tablet dari setiap formulasi ditimbang menggunakan timbangan digital elektronik dan dihitung berat rata-ratanya.

b. Kekerasan

Kekerasan ditentukan dengan mengompresi tablet secara diametris pada tiga tablet dari setiap batch menggunakan alat uji kekerasan Monsanto dan dihitung nilai rata-ratanya.

c. Kerapuhan

Friabilitas adalah ukuran kekuatan tablet. Friabilator tipe Roche

digunakan untuk menguji kerapuhan dengan prosedur berikut. Dua puluh tablet ditimbang secara akurat dan ditempatkan di alat pengguling yang berputar pada 25 rpm menjatuhkan tablet melalui jarak enam inci dengan revolusi. Setelah 4 menit, tablet ditimbang dan persentase kehilangan ditentukan.

$$\% = \frac{w_0(kg) - w_1(kg)}{w_0(kg)} \times 100\%$$

d. pH

Tablet dibiarkan membengkak dengan menjaganya agar tetap kontak dengan 5 ml air suling (pH $7,0 \pm 0,05$) selama 2 jam pada suhu kamar. PH diukur dengan membawa elektroda ke dalam kontak dengan permukaan tablet dan memungkinkan untuk menyeimbangkan selama 1 menit.

e. Studi pengembangan

Tablet ditimbang satu per satu (W1) dan ditempatkan secara terpisah dalam cawan Petri dengan 5 ml, saliva simulasi pH 6,8. Pada selang waktu 1, 2, 4, 6 dan 8 jam, tablet dikeluarkan dari cawan petri dan kelebihan air dihilangkan dengan hati-hati menggunakan kertas saring. Tablet yang bengkak kemudian ditimbang kembali (W2) dan persentase hidrasi dihitung menggunakan rumus berikut:

$$\% \text{ Indeks Pembengkakan (SI)} = [(W_2 - W_1) / W_1] \times 100$$

Hasil Penelitian :

Tabel 3. 5 Hasil Penelitian Evaluasi Rizatriptan Benzoat

	F1	F2	F3
Variasi berat badan (mg)	150,13	150,25	150,88
Kekerasan (kg/cm ²)	5,53	5,45	5,42
Kerapuhan (%)	0,85	0,78	0,96
pH	7,10	7,20	7,20
Waktu tinggal (jam)	4,9	5,4	5,9
Pengembangan (%)	40	44	37
Kekuatan mukoadhesif (g)	29,66	25,49	33,52

Uji variasi bobot untuk semua formulasi memenuhi batas IP ($\pm 7,5\%$). ketebalan dari tablet ditemukan hampir seragam di semua formulasi F1 sampai F3. Hasil menunjukkan bahwa kerapuhan kurang dari 1% untuk semua formulasi memastikan bahwa tablet secara mekanis kuat. Hasil menunjukkan bahwa persentase kandungan obat ditemukan 96 sampai 99% sehingga disimpulkan bahwa semua formulasi berada dalam batas yang dapat diterima..

Kesimpulan :

Tablet bukal mukoadhesif yang disiapkan untuk studi spektrum inframerah menunjukkan bahwa tidak ada interaksi obat-eksipien. Semua tablet yang disiapkan berada dalam kisaran variasi berat, kekerasan, ketebalan, kerapuhan dan kandungan obat yang dapat diterima sesuai spesifikasi farmakope. PH permukaan tablet bukal yang disiapkan berada pada kisaran pH saliva, menyarankan agar tablet yang disiapkan dapat digunakan tanpa risiko iritasi mukosa. Tablet bukal menunjukkan pengembangan yang baik

hingga 8 jam dalam air suling menjaga integritas formulasi yang diperlukan untuk bioadhesi. Rilis in-vitro dari Rizatriptan Benzoate diperpanjang selama 8 jam.

Validasi desain dilakukan dan RO1 batch yang dioptimalkan disiapkan untuk menetapkan target pelepasan obat dan kekuatan mukoadhesif. Batch RO1 melepaskan 29% obat dan 99% dalam 8 jam secara berkelanjutan. Batch RO1 menunjukkan permeabilitas yang baik hingga 8 jam. Model yang paling pas adalah Higuchi ($R^2 = 0,9784$) dan menunjukkan bahwa pelepasan obat ditemukan tidak Jenis difusi Fickian. Formulasi ditemukan stabil selama 1 bulan selama studi stabilitas. Juga, formulasi sdibandingkan dengan produk yang dipasarkan.

3. Jurnal 3

Judul Jurnal : Muco-adhesive buccal tablets of candesartan
cilexetil for oral delivery: preparation, in-vitro
and ex-vivo evaluation

Nama Jurnal : Journal of Drug Delivery and Therapeutics

Penerbit : JDDT

Volume dan Halaman : 11 (1-d): 35-42

Tahun Terbit : 2021

Penulis Jurnal Kumara Swamy Samanthula, Agaiah Emas Bairi,
Mahendra Kumar CB

Isi Jurnal

Tujuan penelitian

untuk merancang, mengembangkan formulasi, dan mengevaluasi tablet bukal mukoadhesif CC (CC-BT) untuk meningkatkan bioavailabilitas oral. Oleh karena itu, CC-BT dikembangkan dan dievaluasi untuk sistem yang dioptimalkan berdasarkan berbagai parameter yang mencakup studi disolusi dan permeasi in vitro melalui membran babi.

Metode Penelitian

-Desain : Experimental

-Populasi dan Sampel :

Tabel 3. 6 Formula Bukal Candesartan Cilexetil

Bahan (Mg)	F7	F8	F9
Candesartan cilexetil (CC)	16	16	16
Karbopol 934P	15	15	15
Na CMC	30	45	60
talkum	2	2	2
Mg stearat	2	2	2
aspartame	1	1	1
Berat total	150	150	150

-Instrument: jangka sorong, spektrofotometer UV-Visible

-Metode :

1. Persiapan tablet bukal mukoadhesif

Tablet berpelekat bukal dibuat dengan teknik kempa langsung menggunakan berbagai konsentrasi karbopol 934P, dan natrium karboksi metil selulosa (Na CMC). Obat, masing-masing polimer, dan kemudian lolos saringan no. 80 untuk mendapatkan ukuran partikel yang seragam. Kemudian semua bahan selain pelumas dan glidan telah digabungkan dengan bantuan tritulasi selama 10 sampai 15 menit dalam mortar dengan alu untuk mencapai campuran yang

seragam. Selanjutnya, magnesium stearat dan talk ditambahkan. Bubuk gabungan diubah menjadi tablet dengan berat 150mg menggunakan perangkat tablet yang memiliki punch dan die set datar dengan diameter 8 mm.

2. Evaluasi tablet bukal

a. Kekerasan dan ketebalan

Pengujian dilakukan untuk tiga tablet dari setiap formulasi menggunakan alat uji kekerasan. rata-rata yang diharapkan dan nilai deviasi standar dihitung. Ketebalan tiga tablet bukal mukoadhesif yang dipilih secara acak ditentukan dengan bantuan jangka sorong. Tablet individu dari setiap formulasi telah dipilih, dan hasil rata-rata dicatat.

b. Variasi berat dan kerapuhan

Variasi berat dilakukan untuk 20 tablet yang dipilih secara acak dari setiap batch menggunakan keseimbangan elektronik, dan nilai rata-rata dihitung. Perbedaan persentase dalam variasi berat harus berada dalam batas yang diizinkan

Dengan menggunakan friabilator Roche, sampel tablet yang telah ditimbang sebelumnya ditempatkan dalam wadah plastik kemudian dioperasikan selama 100 putaran (4 menit dan 25 rpm), setiap putaran tablet dijatuhkan jarak 6 inci, tablet telah ditimbang kembali; kehilangan dalam berat tablet adalah ukuran kerapuhan dan dinyatakan dalam persen sebagai:

$$F (\%) = [1 - WF / W_0] \times 100$$

Dimana, W_0 adalah berat tablet sebelum pengujian dan WF adalah berat tablet setelah pengujian

c. waktu tinggal mukoadhesif

Waktu tinggal adalah salah satu parameter penting dari tablet mukoadhesif bukal. Itu ditentukan dengan menggunakan alat disolusi USP, dan media terdiri dari 500 mL buffer fosfat pH 6,8 dipertahankan pada $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$. Jaringan bukal babi direkatkan ke permukaan lempengan kaca, dilekatkan secara vertikal ke peralatan. Tablet mukoadhesif ditekan di atas mukosa babi yang dipotong dan direkatkan selama 30 detik, dan direndam dalam keranjang. Aparat dayung diputar pada 25 rpm, dan waktu yang dibutuhkan untuk erosi lengkap atau pelepasan dari mukosa dicatat.

d. Studi pengembangan

Perilaku pengembangan sistem perekat bukal mukoadhesif adalah properti penting untuk pelepasan obat dan bioperekat yang seragam dan berkepanjangan. Sifat pengembangan dan karakteristik erosi tablet ditentukan oleh persentase hidrasi dan erosi atau disolusi matriks.

Hasil Penelitian :

Tabel 3. 7 Hasil Penelitian Evaluasi Bukal Candesartan Cilexetil

	F7	F8	F9
Kekerasan (Kg / cm ²)	3,95	4,33	4,45
Ketebalan (mm)	2,58	2,59	2,59
Variasi Berat (mg)	150	151	150
Kerapuhan (%)	0,63	0,49	150
Waktu tinggal (jam)	6,35	8	7,40
Pengembangan (%)	75,59	76,88	71,78

Pengujian kekerasan, ketebalan, variasi berat, yang diperoleh berada dalam batas farmakope dan diberikan dalam tabel (3.7) yaitu Kekerasan tablet berkisar 3,95 - 4,45 kg / cm² dan ketebalan tablet berkisar antara 2,58 - 2,59 mm. Keseragaman bobot bervariasi antara 4,45 dan 3,95 mg dan nilai kerapuhannya kurang dari 1%. Waktu tinggal mukoadhesif hasilnya mengungkapkan bahwa kombinasi Carbopol dengan Na CMC menunjukkan waktu bioadhesi lebih dari 6 jam. Formulasi yang dioptimalkan yaitu, F8 menunjukkan waktu retensi maksimum dibandingkan formulasi lain. Nilai pengembangan tablet menunjukkan adanya peningkatan nilai pengembangan seiring dengan peningkatan kandungan polimer. Formulasi F8 memberikan pembengkakan maksimum dan ditemukan 76,88% dalam waktu 8 jam.

Kesimpulan :

Semua tablet yang disiapkan berada dalam batas Farmakope yang dapat diterima untuk parameter evaluasi. Formulasi F2 yang dioptimalkan adalah yang terbaik dalam hal pelepasan obat, permeasi mukoadhesif melintasi membran mukosa. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa

formulasi tablet bukal mukoadhesif CC menjanjikan karena dapat mengontrol penghantaran obat, meningkatkan bioavailabilitas, dan mungkin merupakan kandidat yang baik untuk penghantaran bukal. Selanjutnya, penelitian *invivo* dalam mode hewan diperlukan untuk membuktikan kinerja bioavailabilitas formulasi.

4. Jurnal 4

Judul Jurnal : Formulation and *In vitro* Evaluation of Buccal Mucoadhesive Tablets of Promethazine HCl

Nama Jurnal : International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research

Penerbit : Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res

Volume dan Halaman : 12, 61-69

Tahun Terbit : 2014

Penulis Jurnal : Iman S. Jaffar, Nidhal K. Maraie

Isi Jurnal

Tujuan penelitian

mengembangkan tablet bukal mukoadhesif yang terdiri dari obat yang mengandung lapisan mukoadhesif dan lapisan penahan bebas obat untuk memungkinkan pelepasan obat searah.

Metode Penelitian

-Desain : Experimental

-Populasi dan Sampel :

Tabel 3. 8 Formula Bukal Prometazin HCl

Bahan (Mg)	F4	F5	F6
Prometazin HCL	10	10	10
Karbopol 940P	5	10	15
Na CMC	45	40	35
Na sakarin	0,5	0,5	0,5
laktosa	76,5	76,5	76,5
talk	1	1	1
Mg stearat	2	2	2
EC	25	25	25
total	165	165	165

-Instrument: jangka sorong, mesin tablet pons tunggal , Friabilator tipe

Roche

-Metode :

1. Formulasi Tablet,

Metode Kompresi Langsung

Semua bahan termasuk obat, polimer dan eksipien ditimbang secara akurat dan melewati saringan 0,630 mm untuk mendapatkan ukuran partikel yang seragam. Obat dan semua bahan kecuali pelumas dicampur dalam urutan bobot naik dan dicampur selama 15 menit. Setelah bahan tercampur merata, pelumas ditambahkan dan diaduk kembali selama 5 menit. Campuran yang disiapkan dari masing-masing formulasi dikompresi dengan menggunakan pons 8 mm pada mesin tablet pons tunggal. Setelah tablet dikompresi, pukulan atas dihilangkan dengan hati-hati tanpa mengganggu pengaturan

dan bahan lapisan pendukung ditambahkan di atas tablet dan dikompresi lagi.

2. Evaluasi Tablet Mukoadhesif Bukal

a. Kekerasan Tablet

Tablet memerlukan sejumlah kekuatan atau kekerasan dan ketahanan terhadap kerapuhan, untuk menahan guncangan mekanis penanganan dalam pembuatan, pengemasan dan pengiriman. Kekerasan tablet ditentukan dengan menggunakan alat uji kekerasan listrik. Dinyatakan dalam Kg /cm². Tiga tablet diambil dari setiap formulasi dan nilai mean dan standar deviasi dihitung.

b. Kerapuhan Tablet

Friabilitas adalah ukuran kekuatan tablet. Friabilator tipe Roche digunakan untuk menguji kerapuhan. Sepuluh tablet ditimbang secara akurat dan ditempatkan dalam alat pengguling yang berputar pada 25 rpm. Setelah 4 menit, tablet ditimbang dan persentase kehilangan ditentukan.

c. PH permukaan

pH permukaan tablet bukal ditentukan untuk menyelidiki kemungkinan efek samping in vivo. Karena pH asam atau basa dapat menyebabkan iritasi pada mukosa bukal, maka ditentukan untuk menjaga pH permukaan sedekat mungkin dengan netral. Elektroda kaca gabungan digunakan untuk

tujuan ini. Tablet dibiarkan membengkak dengan menjaganya agar tetap kontak dengan 1 ml air suling selama 2 jam pada suhu kamar. Pengukuran pH dilakukan dengan cara mendekatkan elektroda dengan permukaan tablet dan membiarkannya setimbang selama 1 menit.²⁰

d. Variasi berat

Dua puluh tablet bukal ditimbang satu per satu. Persyaratan memenuhi USP 30 jika tidak lebih dari dua tablet berbeda dari berat rata-rata lebih dari 7,5% dan tidak ada tablet yang berbeda beratnya dengan persentase dua kali lipat, tablet akan diterima.

e. Waktu Mukoadhesi

Waktu mukoadhesi dilakukan setelah aplikasi tablet pada mukosa usus domba potong segar. Jaringan usus domba difiksasi di bagian dalam gelas kimia dengan lem cyanoacrylate. Sisi dari setiap tablet dibasahi dengan 1 ml buffer fosfat (6.8) dan dilekatkan pada jaringan usus domba dengan menerapkan kekuatan ringan dengan ujung jari selama 20 detik. Gelas diisi dengan 800 ml buffer fosfat (pH 6,8), setelah 2 menit kecepatan pengadukan 150 putaran per menit (rpm) menggunakan pengaduk magnet (Barnstead Thermolyne, (UK) diterapkan untuk mensimulasikan pergerakan rongga bukal.

f. Studi Pengembangan

Tablet bukal diletakkan pada kaca objek penutup, ditimbang dan dicatat beratnya. Tablet bersama-sama dengan kaca penutup ditempatkan dalam cawan Petri yang berisi 15 ml larutan dapar fosfat (pH 6,8). Secara berkala (1, 2, 4 dan 6 jam), tablet bersama dengan kaca penutup dikeluarkan dari cawan Petri, dan kelebihan air permukaan dihilangkan dengan hati-hati menggunakan kertas saring. Tablet yang bengkak kemudian ditimbang kembali. Percobaan ini dilakukan dalam rangkap tiga.

Hasil Penelitian :

Tabel 3. 9 Hasil Penelitian Evaluasi Prometazin HCl

	F4	F5	F6
Kekerasan (kg/cm ²)	5	6,2	7,7
Kerapuhan (%)	0,38	0,4	0,43
Ph permukaan	6,34	6,05	5,92
Waktu tinggal (jam)	6,10	7	8,30
Pengembangan (%)	50,35	53,8	60,3
Kekuatan mukoadhesif (g)	14,3	16,4	18,5

Karakteristik fisiko-mekanis tablet bukal yang disiapkan ditunjukkan pada tabel (3.9), kekerasannya berada pada kisaran 5 - 7,7 kg /cm² menunjukkan bahwa tablet memiliki sifat kekuatan yang memadai untuk menahan penanganan dan tekanan mekanis dan itu meningkat dengan meningkatnya konsentrasi karbopol 940P ini karena kapasitas pengikatannya. Uji friabilitas menunjukkan bahwa susut bobot yang dihasilkan lebih rendah dari 1% untuk semua tablet yang menunjukkan

kekompakan dan ketahanan mekanis yang baik. Nilai pH permukaan berkisar antara 5,92 - 6,34 yang menunjukkan bahwa semua formulasi memberikan pH yang dapat diterima dalam kisaran pH saliva 5,5 hingga 7,0.37 Evaluasi variasi berat menunjukkan semua tablet yang disiapkan dengan persyaratan USP. Waktu tinggal tablet berkisar antara 6,10 - 8,30 jam, perbedaan ini dapat disebabkan oleh kombinasi berbagai jumlah polimer yang mungkin mempengaruhi mukoadhesi. Waktu mukoadhesi ditemukan meningkat dengan formulasi yang mengandung konsentrasi karbopol 940P yang lebih tinggi. Ini karena sifat mukoadhesif karbopol yang tinggi dan interpenetrasi rantai polimer ke dalam membran lendir. Indeks pengembangan tertinggi untuk formulasi mengandung natrium alginat dan Na CMC sebagai polimer sekunder bersama dengan karbopol 940P sebagai polimer primer, karena hidrasi yang mudah dengan waktu kontak yang lebih sedikit dan sifat pengembangan yang cepat dari polimer ini dibandingkan dengan turunan selulosa lainnya.

Kesimpulan :

Studi keseluruhan mengungkapkan bahwa prometazin HCl dapat dibuat sebagai tablet mukoadhesif bukal yang melepaskan obat melalui mukosa bukal untuk memperpanjang durasi yang dapat mengurangi 1st melewati metabolisme yang mengarah untuk meningkatkan bioavailabilitasnya.

5. Jurnal 5

Judul Jurnal : Formulation and Evaluation of Nifedipine Buccal
Tablets

Nama Jurnal : International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences (IRJPAS)

Penerbit : Andhra Pradesh

Volume dan Halaman : 2 (6): 18-32

Tahun Terbit : 2012

Penulis : K. Naga Raju, P. Ramreddy, M. Chinna Eswaraiah

Jurnal

Isi Jurnal

Tujuan penelitian

tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengembangkan bukal mukoadhesif. sistem pengiriman obat sive untuk Nifedipine dengan studi pro.

Metode Penelitian

-Desain : Experimental

-Populasi dan Sampel :

Tabel 3. 10 Formula Bukal Nifedipin

Bahan (Mg)	F1	F2	F4	F6	F8	F9	F10
Nifedipin	30	30	30	30	30	30	30
HPMC E15	30	30	20	15	10	10	-
Sodium CMC	30	10	30	20	30	20	50
starch	30	30	30	30	30	30	30
MCC (selulosa Mikrocrystal)	75	95	95	110	95	105	85
Mg stearat	5	5	5	5	5	5	5
Etil selulosa	50	50	50	50	50	50	50

-Instrument: spektrofotometer UV

-Metode :1. studi preformulasi

a. studi kompatibilitas obat dan eksipien

Spektrum IR campuran fisik obat individu Nifedipine dan obat dengan polimer direkam menggunakan PerkinElmer FTIR menggunakan teknik pelet. Spektrum dipindai pada rentang bilangan gelombang 4000 hingga 400 cm^{-1}

b. karakterisasi campuran formulasi

Campuran formulasi dikarakterisasi dengan menentukan *bulk density*, *tapped density*, sudut diam, *rasio Hausener* dan *indeks kompresibilitas*

2. pembuatan formulasi

Tablet dua lapis buccoadhesive adalah disiapkan menggunakan polimer yang berbeda baik sendiri atau dalam kombinasi dengan berbagai rasio sebagai ringkasan. Tablet dua lapis dibuat dengan kempa langsung. prosedur yang melibatkan dua langkah berurutan. Campuran obat / polimer buccoadhesive dibuat dengan mencampur obat dan polimer secara homogen dalam mortar kaca selama 15 menit. Magnesium stearat (MS) ditambahkan sebagai pelumas pada bahan yang diblender dan dicampur. Serbuk yang telah dicampur kemudian dikompresi ringan pada punch berwajah datar 8 mm menggunakan mesin kompresi tablet *rotary punch*, punch atas kemudian dibiarkan ke atas dan bahan lapisan pendukung ditambahkan etil selulosa di atasnya dan akhirnya dikompresi pada gaya kompresi konstan.

3. evaluasi tablet

Tablet yang diformulasikan dievaluasi untuk parameter fisikokimia seperti variasi berat, kekerasan, ketebalan dan kandungan obat dan juga dievaluasi untuk mukoadhesi in-vitro, pembengkakan in-vitro, permeasi obat ex-vivo dan pelepasan obat in-vitro.

Hasil Penelitian :

Tabel 3. 11 Hasil Penelitian Evaluasi Nifedipin

	F1	F2	F4	F6	F8	F9	F10
Rata-rata bobot (mg)	249,6	249	250,4	249,6	249,4	249,8	249,6
Kekerasan (kg/cm ²)	4,6	4,63	5,43	4,63	4,10	3,63	7,36
Kerapuhan (%)	0,64	0,48	0,64	0,50	0,68	0,56	0,32
Pengembangan (%)	0,92	0,68	0,89	0,62	0,84	0,92	0,92
Kekuatan mukoadhesif (g)	25,8	18,9	23,6	19,7	24,3	22,3	28,6

Berat rata-rata tablet adalah ditemukan antara 249,4 - 250,4 mg. Kekerasan tablet mulai dari 4,60 - 7,36 kg / cm². Kerapuhan berkisar antara 0,32 - 0,68%. Laju hidrasi tercepat diperoleh dari F9 dalam waktu 6 jam. Diamati bahwa laju pembengkakan meningkat dengan peningkatan kandungan polimer karbopol dan Na CMC dari tablet yang disiapkan. Formulasi F9, F8, F10 menunjukkan tingkat pelepasan Nifedipine yang relatif tinggi yang disebabkan oleh pembengkakan dan erosi NaCMC dan karbopol yang cepat. Formulasi F10 yang mengandung NaCMC dalam

jumlah tinggi terkikis selama studi disolusi sebelum masa studi yang ditentukan. Hasil penelitian ditemukan semakin meningkat konsentrasi polimer pengontrol laju pelepasan obat mungkin lebih lambat. Hal ini menunjukkan bahwa semua campuran formulasi memiliki karakteristik aliran dan kecepatan aliran yang baik.

Kesimpulan :

laju pelepasan obat dari tablet bukal dapat diatur oleh konsentrasi polimer yang digunakan dalam pembuatan tablet. Pelepasan obat yang diatur dengan cara urutan nol yang dicapai menunjukkan bahwa tablet matriks hidrofilik Nifedipine, yang dibuat dengan menggunakan Na CMC dapat berhasil digunakan sebagai pelepasan terkontrol adhesive selama sistem pengiriman. Kekuatan bioadhesif yang baik dari formulasi kemungkinan akan meningkatkan waktu tinggal bukalnya, dan akhirnya, meningkatkan tingkat bioavailabilitas. Namun, keseimbangan yang tepat antara berbagai tingkat kedua polimer sangat penting untuk memperoleh pelepasan terkontrol yang tepat dan bioadhesi.

6. Jurnal 6

Judul Jurnal : Optimasi Formula Tablet Bukal Mukoadhesive Glibenklamid Menggunakan Matriks CMC Na Serta Asam Oleat Sebagai Enhancer

Nama Jurnal : Jurnal Ilmiah Farmasi AKFAR

Penerbit : -

Volume dan Halaman : Vol. 4 No. 1

Tahun Terbit : 2021

Penulis Jurnal : Asa Falahi, Dewi Rashati, M.Farm

Isi Jurnal

Tujuan penelitian

Tujuan penelitian berkaitan dengan formulasi dan evaluasi penghantaran obat bukal bioadhesive tablet Rizatriptan Benzoate, yang dimetabolisme secara ekstensif oleh hati

Metode Penelitian

-Desain : Experimental

-Populasi dan Sampel :

Tabel 3. 12 Formula Bukal Glibentklamid

Bahan (Mg)	F1	F2	F3	F4
Glibentklamid	5	5	5	5
Karbopol 934P	15	15	15	15
Na CMC	50	50	25	25
Asam oleat	5	2	5	2
Mg stearat	5	5	5	5
manitol	30	30	30	30
Aspartam	2	2	2	2
jumlah	162	137	159	134

-Instrument: alat gelas, timbangan analitik, *magnetic stirrer*, mesin cetak tablet, pH meter, mortir dan stamper, dan kertas saring

-Metode :Tablet mukoadhesif glibenklamid dilakukan dengan metode cetak langsung. Serbuk polimer dan zat aktif dimasukkan ke dalam mortir dan dicampur hingga homogen. Setelah itu ditambahkan Mg stearat kemudian dicetak secara manual menggunakan mesin pencetak tablet 8 mm *flat faced*

punches. Tablet yang dihasilkan selanjutnya dilakukan pengujian kadar Glibenklamid dan beberapa pengujian sifat fisik antara lain kekerasan tablet, kerapuhan tablet, pengukuran pH tablet dan kemampuan mengembang tablet. Optimasi formulasi pada penelitian ini menggunakan rancangan acak desain faktorial. Ada 2 faktor yang dievaluasi, dimana masing-masing terdiri dari 2 level, dan uji eksperimental dilakukan pada seluruh 4 kemungkinan kombinasi

Hasil Penelitian :

Tabel 3. 13 Hasil evaluasi bukal glibenklamid

	F1	F2	F3	F4
Keseragaman (mg)	97,605	97,300	96,587	96,081
Kekerasan (Kg)	6,5	3,0	3,0	2,1
Kerapuhan (%)	0,352	0,476	0,534	0,358
pH	7	7	6	7
Pengenmbangan (%)	165	142	157	165

Uji organoleptis tablet memiliki bentuk yang bulat seperti tablet pada umumnya dan dicetak dengan mesin pencetak tablet *rotary single punch*. Warna putih pada tablet disebabkan oleh bahan yang digunakan berwarna putih kecuali asam oleat yang berwarna kuning hingga kecoklatan, namun karena konsentrasi asam oleat yang digunakan hanya 2 mg dan 5 mg maka tidak akan memberikan warna secara signifikan pada tablet. Tablet memiliki tekstur yang halus

seperti tablet pada umumnya. Perolehan nilai NP pada uji keseragaman bobot juga menunjukkan hasil yang tidak sesuai. Nilai NP untuk formula 1, 2, 3 dan 4 secara berurutan adalah 97,605; 97,300; 96,587; dan 96,081. Hasil kekerasan tablet formula 1, 2, 3 dan 4 secara berurutan adalah 6,5kg; 3,3kg; 3,0kg; dan 2,1kg. Hasil analisis data menunjukkan ada perbedaan yang signifikan pada hasil kekerasan tablet, hasil tersebut bahwa menunjukkan bahwa variasi kombinasi matriks CMC Na dan asam oleat sebagai enhancer mempengaruhi hasil kekerasan tablet bukal mukoadhesive glibenklamid. Kekerasan tablet dari semua formula tidak memenuhi syarat.

Hasil uji kerapuhan tablet formula 1, 2, 3 dan 4 secara berurutan adalah 0,352%; 0,476%; 0,534%; dan 0,358%, kerapuhan tablet yang didapatkan pada pengujian sifat fisik tablet bukal mukoadhesif glibenklamid yaitu memenuhi persyaratan dan sesuai dengan literatur. Menurut hasil yang didapatkan pada penelitian kali ini, kandungan CMC Na yang lebih tinggi akan menurunkan kerapuhan tablet. Hal tersebut sesuai dengan pernyataan bahwa CMC Na dapat meningkatkan ikatan antar partikel sehingga persentase kerapuhan tablet menurun. Hasil pH permukaan tablet formula 1, 2, 3 dan 4 secara berurutan adalah 7, 7, 6 dan 7. Hasil uji menunjukkan bahwa keempat formula memenuhi persyaratan rentang pH permukaan tablet bukal. *Swelling index* pada keempat formula tablet bukal

mukoadhesive memenuhi syarat uji yaitu semakin meningkat seiring bertambahnya waktu.

Kesimpulan: Variasi jumlah polimer CMC Na serta asam oleat sebagai *enhancer* berpengaruh terhadap sifat fisik tablet bukal mukoadhesif glibenklamid. Jumlah polimer CMC Na serta asam oleat sebagai enhancer yang optimal pada tablet glibenklamid adalah CMC Na sebesar 37,5 mg dan asam oleat sebesar 3,5 ml.

