

OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METIL SELULOSA K15M DAN NATRIUM KARBOKSIMETIL SELULOSA SEDIAAN *BUCCAL FILM*

**Ardianes Firmansya, Erin Yustira, Dwi Lista Ligarsari, Reiza Alvita Rafanida, Lusi
Nurdianti***

Departemen Farmasi, Program Studi S1 Farmasi, STIKes Bakti Tunas Husada Tasikmalaya,
Jawa Barat, Indonesia

*Email : lusinurdianti83@gmail.com

Received: 29/08/2021 , Revised: 02/12/2021 , Accepted: 04/02/2022, Published: 28/02/2022

ABSTRAK

Pada tahun 2020 jumlah kasus Demam Berdarah *Dengue* di Indonesia sampai November 2020 mencapai 95.893 kasus serta menyebabkan kematian sekitar 661 orang. Pengobatan simptomatis dengan meningkatkan trombosit obat komersial yang berada di pasaran yaitu sirup psidii, namun, bentuk sediaan dengan pemberian secara oral memiliki keterbatasan karena mengalami *first pass metabolism* di hati dan di usus besar sehingga menyebabkan bioavailabilitas obat yang rendah. Dengan dibuat bentuk sediaan *buccal film* dapat menjadi alternatif untuk mengatasi keterbatasan tersebut dalam pengobatan trombosit pada penyakit DBD. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan formula *buccal film* yang terbaik dengan melakukan optimasi konsentrasi HPMC K15M dan Na. CMC serta evaluasi karakterisasi sediaan *buccal film* dengan 3 variasi perbandingan konsentrasi terhadap 3 formula pada zat excipien polimer HPMC K15M dan Na. CMC antara lain F1 0,67% : 0,33% ; F2 0,65% : 0,5% ; F3 0,33% : 0,67%. Metode penelitian yang dilakukan secara eksperimental laboratorium diantaranya optimasi dan pembuatan sediaan *buccal film* dengan metode penguapan pelarut (*solvent casting*) serta evaluasi sediaan *buccal film*. Hasil yang diperoleh ketiga formula telah memenuhi evaluasi mutu sediaan *buccal film* dengan diperoleh formula 3 sebagai formula terbaik berdasarkan hasil viskositas 578,667 cP±35,85, pH campuran basah 6,24±0,08, daya tahan lipat >300 lipat, pH permukaan 6,85±0,026, keseragaman bobot *film* 6 mg±0,22, keseragaman ketebalan *film* 0,03 mm±0,009 yang menghasilkan *film* berwarna transparan, halus dan permukaan kering. Sehingga, disimpulkan bahwa dari 3 formula dengan variasi konsentrasi HPMC K15M dan Na.CMC didapatkan formula terbaik pada formula 3 serta hasil evaluasi karakterisasi memenuhi persyaratan dengan nilai standar deviasi paling kecil.

Kata kunci : Demam Berdarah *Dengue*, HPMC K15M, Na.CMC, *Buccal Film*

ABSTRACT

In 2020 the number of cases of Dengue Hemorrhagic Fever in Indonesia until November 2020 reached 95,893 cases and caused the death of around 661 people. Symptomatic treatment by increasing platelets is a commercial drug on the market, namely psidii syrup, however, the

dosage form by oral administration has limitations because it undergoes first pass metabolism in the liver and in the large intestine, causing low drug bioavailability. By making a dosage form, buccal film can be an alternative to overcome these limitations in the treatment of platelets in DHF. This study aims to obtain the best formula buccal film by optimizing the concentration of HPMC K15M and Na. CMC and evaluation of the characterization of preparations buccal film with 3 variations of concentration ratios against 3 formulas on HPMC K15M and Na. CMC polymer excipients include F1 0.67% : 0.33% ; F2 0.65% : 0.5% ; F3 0.33% : 0.67%. The research method is carried out experimentally in the laboratory including optimization and manufacture of preparations buccal film by solvent evaporation method (solvent casting) and evaluation of preparations buccal film. The results obtained by the three formula have met the evaluation of the quality of the preparation buccal film obtained formula 3 as the best formula based on the results of viscosity 578.667 cP±35.85, wet mixture pH 6.24±0.08, folding resistance >300 fold, surface pH 6.85±0.026, weight uniformity film 6 mg±0.22, uniformity of thickness film 0.03 mm±0.009 which produces film a transparent colored, smooth and dry surface. Thus, it was concluded that from the 3 formulas with variations in the concentration of HPMC K15M and Na.CMC, the best formula was found in formula 3 and the results of the characterization evaluation met the requirements with the smallest standard deviation value.

Keywords : Dengue Hemorrhagic Fever, HPMC K15M, Na.CMC, Buccal Film

PENDAHULUAN

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan penyakit yang diakibatkan oleh virus *dengue* yang memiliki 4 variasi antigen diantaranya DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN 4 (Noor Diansyah & Astha Triyono, 2013). Penularan virus *dengue* dengan cara melalui gigitan nyamuk *aedes albopictus*, *aedes polynesiensis* dan *aedes aegypti* (Wowor, 2017).

Pada tahun 2020 jumlah kasus DBD di Indonesia sampai minggu ke-49 mencapai 95.893 kasus, serta menyebabkan kematian sekitar 661 orang. Sebanyak 73,35% atau 377 kabupaten/kota sudah mencapai Incident Rate (IR) kurang dari 49/100.000 penduduk (Kemenkes RI, 2020). Di Asia Tenggara diperkirakan terdapat 100 juta kasus DBD dengan 50.000 kasus DBD yang

perlu perawatan di rumah sakit dimana penderita anak usia <15 tahun sebanyak 90%. Angka kematian di Asia Tenggara oleh penyakit DBD dengan perkiraan 25.000 setiap tahunnya mencapai 5 % (World Health Organization, 2011). Golongan dengan usia 15 - 44 tahun merupakan kelompok usia produktif, dimana pada usia ini kegiatan dan interaksi yang dilakukan jauh lebih banyak dalam satu hari daripada usia lainnya. Hal ini dapat berpotensi berinteraksi dengan nyamuk *Aedes aegypti* sebagai vektor DBD untuk menularkan virus *dengue* (Putu et al., 2017).

Tatalaksana terapi demam berdarah *dengue* bersifat simptomatis (sesuai gejala) dan suportif dengan diberikan cairan pengganti untuk mencegah timbulnya syok hipovolemi akibat kondisi terjadinya

kebocoran plasma (Indriyani & Gustawan, 2020). Pengobatan simtomatis terhadap menurunnya trombosit dapat menggunakan sediaan komersial yang berada di pasaran yaitu sirup psidii yang dapat meningkatkan trombosit, namun memiliki keterbatasan dimana pemberian secara oral pada sirup dapat mengalami *first pass metabolism* di hati dan di usus besar sehingga menyebabkan bioavailabilitas obat yang rendah (Puratchikody et al., 2011).

Untuk mengatasi keterbatasan dalam pengobatan terhadap peningkatan trombosit, maka dibuat sediaan *buccal* yang memiliki kemampuan meningkatkan waktu untuk mempertahankan kadar darah tunak (*Steady state*) dan memberikan bioavailabilitas yang lebih baik karena dapat menghindari metabolisme lintas pertama sehingga fraksi obat yang masuk ke sirkulasi sistemik akan lebih banyak (Kumar et al., 2010). Absorpsi yang optimal diperlukan pada penghantaran obat secara *buccal* untuk mempertahankan jumlah zat aktif pada dosis terapi di sirkulasi sistemik yaitu memformulasikan obat menjadi bentuk sediaan yang bersifat *mucoadhesive*. Dengan sistem penghantaran melalui rongga mulut adalah sediaan *buccal film* yang memiliki beberapa keuntungan yaitu bobot dan bentuk yang ringan serta fleksibel dibandingkan sediaan lain sehingga akan lebih

nyaman digunakan oleh pasien (Repka et al., 2011).

Penghantaran sediaan *buccal film* dengan menggunakan rongga mulut yang diletakkan diantara gusi dan pipi bagian dalam sebagai sistem penghantarnya. Mukosa *buccal* memiliki aksesibilitas yang baik, hal ini menyebabkan akses langsung melalui vena jugularis ke sirkulasi sistemik, dimana vena jugularis ini merupakan jalur yang dilewati obat-obatan menuju kelenjar hati dari sistem metabolisme. (Mairi et al., 2018). Penggunaan polimer hidrosipropil metil selulosa (HPMC) dan natrium karboksimetil selulosa (Na. CMC) termasuk kedalam komponen sediaan *buccal film* sebagai polimer hidrofilik yang digunakan dalam kombinasi dengan tujuan untuk meningkatkan fleksibilitas *film* (Madhavi B et al., 2013).

Pada penelitian ini dipilih bentuk sediaan *buccal film*, diharapkan dapat memberikan kemudahan dalam pemakaiannya. Selain mudah dalam pemakaiannya, *buccal film* dapat diterapkan pada pasien yang tidak kooperatif saat terapi dibutuhkan. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan formula sediaan *buccal film* yang dapat memenuhi syarat evaluasi karakterisasi.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah wadah plastik, oven (Memert), timbangan analitik (Metler Toledo), gelas ukur (Iwaki pyrex), gelas kimia (Iwaki pyrex), pipet testes, *magnetic stirrer* (IKA Jerman), *viscometer Brookfield (RDVD 10)*, *pH meter* (Ionix), cawan petri (RRC), mikrometer sekrup (RRC)

Bahan-bahan yang digunakan antara lain aquadeion, HPMC K15M (Dipa Prasada Husada), Na.CMC (Teknis), Tween 80 (Teknis) dan PEG 400 (Teknis).

Jalannya Penelitian

1. Optimasi dan Pembuatan Sediaan *Buccal Film*

Optimasi dilakukan terhadap 3 formula dengan variasi terhadap konsentrasi HPMC K15 dan Na. CMC yang dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Formulasi Optimasi Sediaan *Buccal Film*

Bahan		Jumlah (% b/v)		
		F1	F2	F3
HPMC K15M	Polimer	0,67	0,65	0,33
Na CMC	Polimer	0,33	0,5	0,67
Tween 80	<i>Chemical Enhancer</i>	0,05	0,05	0,05
PEG 400	<i>Plasticizer</i>	0,05	0,05	0,05
Aquadeion	Pelarut		ad 100	

Sediaan *buccal film* dipreparasi menggunakan metode penguapan pelarut (*solvent casting*). HPMC K15M sebagai polimer dilarutkan dengan aquadeion kemudian diaduk menggunakan *magnetic stirrer* hingga mengembang dan setelah homogen kemudian Na. CMC dimasukan serta dilarutkan dengan menggunakan aquadeion diaduk menggunakan *magnetic stirrer*.

Kemudian PEG 400 dan tween 80 dicampurkan ke dalam larutan tersebut dan diaduk homogen dengan menggunakan *magnetic stirrer*. Setelah terdispersi

homogen, ditambahkan sisa aquadeion serta diaduk hingga homogen menggunakan *magnetic stirrer*. Larutan dituang ke dalam cetakan dan dikeringkan pada suhu 50°C dalam oven selama 24 jam hingga *film* terbentuk. Setelah kering, *film* dipotong dengan ukuran 3x2 cm² menggunakan *scalpel* steril (Gotalia, 2012).

2. Evaluasi Karakterisasi *Buccal Film*

Evaluasi karakteristik yang dilakukan meliputi organoleptik, viskositas campuran basah, pH campuran basah, keseragaman bobot *film*, daya tahan lipat,

keseragaman ketebalan *film* dan pH permukaan *film*.

2.1. Uji Organoleptik

Dilakukan meliputi tekstur, warna, bau, bentuk dan kondisi permukaan *buccal* yang dihasilkan (Sari, Kurmala. 2021)

2.2. Viskositas

Pengujian viskositas dilakukan terhadap campuran basah diukur menggunakan alat *viscometer brookfield* spindel 4 dengan kecepatan 50 rpm (Ahire & Gorle, 2021).

2.3. pH Campuran Basah

Pengujian pH campuran basah diukur menggunakan alat pH meter (Asy et al., 2021).

2.4. Uji Ketahanan lipat

Dilakukan secara manual dengan cara melipat *film* berulang kali ditempat yang sama sampai pecah atau hingga 300 kali (Mairi et al., 2018).

2.5. Uji keseragaman bobot *film*

Keseragaman bobot *film* dengan cara *film* dipotong 1x1 cm². Bobot lima *film* diambil serta lakukan penimbangan (Mairi et al., 2018).

2.6. Uji ketebalan *film*

Keseragaman *film* diukur dengan menggunakan mikrometer terhadap empat posisi *film* yang berbeda serta dihitung rata-rata (Mairi et al., 2018).

2.7. pH permukaan *film*

Pengujian pH permukaan *film* yaitu merendam *film* menggunakan 20 mL dapar fosfat pH 6,8 dalam cawan petri dengan durasi 1 jam dalam suhu kamar (Ansari et al., 2018). Nilai pH permukaan kemudian diukur menggunakan pH meter (Qomariyah et al., 2017). Nilai pH sediaan *buccal* yang baik apabila berkisar 5,6-7 (Saputra et al., 2018).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini dilakukan optimasi pada 3 formula dengan variasi terhadap konsentrasi HPMC dan Na. CMC yaitu F1 0,67% : 0,33%, F2 0,65% : 0,5% dan F3 0,33% : 0,67%. Pada uji organoleptik campuran basah diperoleh pada F1 dan F2 berwarna transparan dan kental. Sedangkan, pada F3 menghasilkan berwarna transparan dan sedikit kental. Hasil uji karakteristik organoleptik campuran basah dan sediaan *buccal film* tercantum pada tabel 2.

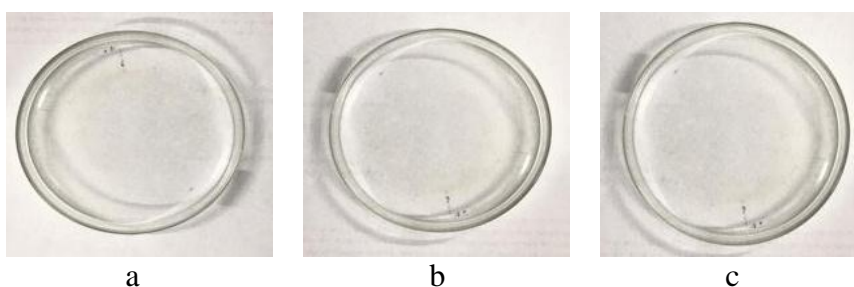
Berdasarkan hasil penelitian, formula terbaik diperoleh pada formula 3 dengan konsentrasi HPMC K15M 0,33% dan Na. CMC 0,67% menghasilkan campuran basah berwarna transparan dengan nilai viskositas 552 cP, sehingga mudah dalam proses penuangan dibandingkan dengan formula lain dilihat

dari nilai viskositas campuran F1 dan F2 yaitu 1286,667 cP dan 1088 cP. Selain itu, pada pH campuran basah didapat 6,24 telah sesuai dengan persyaratan. Kemudian, sediaan *buccal film* yang diperoleh pada F3 berwarna putih transparan, halus dan permukaannya kering yang memiliki daya tahan lipat >300 sesuai dengan persyaratan bahwa daya tahan lipat sediaan film yang baik adalah >300 (Mairi et al., 2018). Kemudian, pH permukaan sediaan *buccal*

film F3 diperoleh data sebesar 6,85 sesuai dengan pH permukaan *buccal film* yang baik yaitu berkisar 5,6 – 7 (El-Maghraby & Abdelzaher, 2015). Serta sesuai dengan rentang nilai pH saliva pada mulut yaitu pada rentang 5,6 sampai dengan 7 (Inayah et al., 2018). Hasil uji karakteristik organoleptik optimasi sediaan *buccal film* formula 1, 2 dan 3 tercantum pada gambar 1.

Tabel 2. Hasil Evaluasi Karakteristik Organoleptik Optimasi Sediaan *Buccal Film*

Formulasi	Hasil Organoleptik	
	Campuran Basah	<i>Buccal film</i>
F1	Transparan, kental	Transparan, halus, permukaan kering
F2	Transparan, kental	Transparan, halus, permukaan kering
F3	Transparan, sedikit kental	Transparan, halus, permukaan kering



Gambar 1. a. Formula 1 ; b. Formula 2 ; c. Formula 3

Pada uji keseragaman bobot dan ketebalan menunjukkan bahwa peningkatan jumlah polimer pada formula secara langsung menyebabkan peningkatan bobot dan ketebalan sediaan *buccal film* yang dibentuk (Inayah et al., 2018). Keseragaman bobot dan ketebalan *film* diperoleh bobot

rata-rata sebesar $6 \text{ mg} \pm 0,21$ dan $0,033 \text{ mm} \pm 0,17$ dibandingkan dengan F1 dan F2 yaitu $12,26 \pm 0,47$ dan $7,21 \pm 0,45$. Hal ini sesuai dengan persyaratan yang menyebutkan bahwa semakin kecil nilai standar deviasinya maka semakin baik keseragamannya (Nugroho et al., 2015).

Hasil uji karakteristik optimasi sediaan *buccal film* tercantum pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil Evaluasi Karakteristik Optimasi Sediaan *Buccal Film*

Formula	Viskositas (Cp)±SD	pH campuran basah ±SD	Daya tahan lipat	pH <i>film</i> ±SD	Bobot (mg) ±SD	Ketebalan (mm) ±SD
F1	1245,333 ±20,53	6,89 ±0,07	>300	6,98 ±0,02	12,26 ±0,49	0,07±0,04
F2	1142,66 ±43,88	6,84 ±0,09	>300	6,93 ±0,025	7,21 ±0,46	0,05±0,02
F3	578,667 ±35,85	6,24 ±0,08	>300	6,85 ±0,026	6 ±0,22	0,03±0,009

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil evaluasi diperoleh bahwa ketiga formula telah memenuhi standar persyaratan daya tahan lipat, pH campuran basah dan pH permukaan *film* serta diperoleh formula terbaik pada F3. Hal tersebut dapat dilihat dari nilai standar deviasi keseragaman bobot dan ketebalan, dimana semakin kecil nilai standar deviasinya maka semakin baik pula keseragamannya serta viskositas yang dihasilkan paling kecil daripada F1 dan F2. Nilai viskositas tersebut bersangkutan kemudahan tuang sediaan dimana semakin kecil nilai viskositas maka tingkat kekentalan sediaan akan semakin menurun sehingga akan mempermudah penuangan sediaan. Selain itu, ketika kekentalan sediaan menurun maka hal tersebut akan mempengaruhi ketebalan dan bobot dari sediaan *buccal film* yang sudah kering

DAFTAR PUSTAKA

- Ahire, K., & Gorle, A. P. (2021). An overview on methods of preparation and characterizaion of nanoemulsion. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 10(8), 897–908. <https://doi.org/10.20959/wjpps20218-19575>
- Ansari, M., Sadarani, B., & Majumdar, A. (2018). Optimization and evaluation of mucoadhesive buccal films loaded with resveratrol. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 44, 278–288. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.12.007>
- Asy, Z. H. R., Puspita, O. E., & Shalas, A. F. (2021). Optimasi Formula Nanoemulsi Nifedipin Dengan Metode Self-Nanoemulsifying

- Drug Delivery System (SNEDDS). *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 6(2), 85–95. <http://pji.ub.ac.id>
- El-Maghraby, G. M., & Abdelzaher, M. M. (2015). Formulation and evaluation of simvastatin buccal film. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5(4), 70–77. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2015.50412>
- Gotalia, F. (2012). *Formulasi Film Bucal Mukoadesif dengan Pragelatinisasi Pati Singkong Ftalat Sebagai Polimet Pembentuk Film*.
- Inayah, S., Febrina, L., Tobing, N. E. K. P., & Fadraersada, J. (2018). Formulasi dan Evaluasi Sediaan Patch Bukal Mukoadhesif Celecoxib. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 8, 177–183. <https://doi.org/10.25026/mpc.v8i1.321>
- Indriyani, D. P. R., & Gustawan, I. W. (2020). Manifestasi klinis dan penanganan demam berdarah dengue grade 1: sebuah tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis*, 11(3), 694. <https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.847>
- Kemendes RI. (2020, December 3). *Data Kasus Terbaru DBD di Indonesia*. Kementerian Kesehatan RI. <https://www.kemkes.go.id/article/view/20120300001/data-kasus-terbaru-dbd-di-indonesia.html>
- Kumar, S. G., Kumar, P. T., & Charyulu, N. R. (2010). Formulation and in-vitro evaluation of buccoadhesive compacts of salbutamol sulphate. *Internasional Journal of Drug Development & Research*, 2(4), 912–920. <http://www.ijddr.in>
- Madhavi B, R., Murthy, V. S., Rani A, P., & Gattu, D. K. (2013). Buccal Film Drug Delivery System-An Innovative and Emerging Technology. *Journal of Molecular Pharmaceutics & Organic Process Research*, 1(3). <https://doi.org/10.4172/2329-9053.1000107>
- Mairi, D. S., Wulan, I., & Handayani, L. (2018). Formulasi dan

- Karakterisasi Buccal Film Salbutamol Sulfat. *Pharmauho Majalah Farmasi, Sains Dan Kesehatan*, 4(1), 57–59.
- Noor Diansyah, M., & Astha Triyono, E. (2013). Effect of red yeast rice (*Monascus Purpureus*) extract to the trombopoietin level in dengue infected patients. *Folia Medica Indonesiana*, 49, 220–225.
- Nugroho, C. B., Yuniarsih, N., & Widiawan, S. (2015). *Pengaruh Kecepatan Putar Poros terhadap Massa dan Volume Bakso yang Dihasilkan pada Vertical Meatballs Machine*. 7(2), 119–122.
- Puratchikody, A., Prasanth, V. V., Mathew, S. T., & Kumar, B. A. (2011). Development and characterization of mucoadhesive patches of salbutamol sulfate for unidirectional buccal drug delivery. *Acta Pharmaceutica*, 61(2), 157–170. <https://doi.org/10.2478/v10007-011-0011-9>
- Putu, L., Saraswati, C., & Mulyantari, N. K. (2017). Prevalensi Demam Berdarah Dengue (DBD) Primer dan Sekunder Berdasarkan Hasil Pemeriksaan Serologis Di Rumah Sakit Balimed Denpasar. *Jurnal Medika*, 6(8), 2303–1395. <http://ojs.unud.ac.id/index.php/enum>
- Qomariyah, N., Ameliana, L., & Oktora Ruma Kumala Sari, L. (2017). Optimasi Konsentrasi Hidroksipropil Selulosa dan Polivinilpirolidon dalam Sediaan Optimasi Konsentrasi Hidroksipropil Selulosa dan Polivinilpirolidon dalam Sediaan Buccal Film Simvastatin. *Jurnal Pustaka Kesehatan*, 5(1).
- Repka, M. A., Chen, L.-I., Chan, R. S., & Wilson, C. G. (2011). *Controlled Release in Oral Drug Delivery*. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1003-4>
- Saputra, N. T., Suartha, I. N., & Dharmayudha, A. A. G. O. (2018). Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus. *Buletin Veteriner Udayana*, 10(2), 116.

[https://doi.org/10.24843/bulvet.](https://doi.org/10.24843/bulvet.2018.v10.i02.p02)

2018.v10.i02.p02

World Health Organization. (2011). *Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever*. World Health Organization Regional Office for South-East Asia.

Wowor, R. (2017). Pengaruh Kesehatan Lingkungan terhadap Perubahan Epidemiologi Demam Berdarah di Indonesia. *Jurnal E-Clinic (ECI)*, 5(2).