

LAPORAN AKHIR
PENELITIAN NASIONAL PDUPT
TAHUN ANGGARAN 2019-2020



PENGEMBANGAN FILM EDIBLE BERBASIS PATI TAPIOKA
PEMBAWA ZAT AKTIF
MENJADI GINGIVAL MUCOADHESIVE PATCH

Ketua : Dr.Miksusanti, MS (0023076802)
Anggota Tim: Herlina,Ssi,MSi,Apt (0003077102)
Najma Annuria Fithrie (0025038802)


Dibiayai Oleh Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat
Direktorat Jendral Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset,Teknologi
dan Perguruan Tinggi

DENGAN NOMOR KONTRAK PENELITIAN
0086/UN9/SB3.P2M.PT/2019

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
NOVEMBER 2019

**HALAMAN PENGESAHAN
LAPORAN AKHIR PENELITIAN NASIONAL PDUPT**

Judul	PENGEMBANGAN FILM EDIBLE BERBASIS PATI TAPIOKA SEBAGAI PEMBAWA ZAT AKTIF MENJADI GINGIVAL MUCOADHESIVE PATCH
Kode/Rumpun/Ilmu	100/MIPA/3
Ketua Peneliti	
a. Nama Lengkap	Dr. Miksusanti, MSi
b. NIDN	0023076802
c. Jabatan Fungsional	Lektor Kepala
d. Program Studi	Kimia
e. No. Hp	081385423042
f. Alamat Email	miksusanti@gmail.com
Anggota Peneliti I	
a. Nama Lengkap	Herlina, Ssi, Msi, Apt
b. NIDN	0003077102
c. Perguruan Tinggi	Universitas Sriwijaya
Anggota Peneliti II	
a. Nama Lengkap	Najma Annurisa Fithrie, S.Farm, MSc, Apt
b. NIDN	0025038802
c. Perguruan Tinggi	Universitas Sriwijaya
Lama Penelitian Keseluruhan	2 Tahun
Penelitian Tahun I	
Biaya Tahun Berjalan	Rp.140.000.000

Mengetahui,
Dekan Fakultas MIPA,

Prof. Dr. Iskhaq Iskandar, M.Sc
NIP. 197210041997021001

Indralaya, 20 November 2019

Ketua Peneliti


Dr. Miksusanti, M.Si
NIP. 196807231994032003

Menyetujui,
Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat


Prof. Drs. Tatang Suciy, M.A., Ph.D)
NIP. 195904111984031002



HALAMAN JUDUL	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR LAMPIRAN	vii
DAFTAR SIGKATAN	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Penyakit Gingivitis	6
2.1.1 <i>Gingiva</i>	6
2.1.2 Pengertian Gingivitis	6
2.1.3 Etiologi Gingivitis	7
2.1.4 Patologi Gingivitis	8
2.1.4.1 Lesi Awal atau <i>Initial Lesion</i>	8
2.1.4.2 Lesi Dini atau <i>Early Lesion</i>	9
2.1.4.3 Lesi Mapan atau <i>Established Lesion</i>	10
2.1.4.4 Lesi Lanjut atau <i>Advanced Lesion</i>	11
2.1.5 Pengobatan Gingivitis	11
2.2 Tumbuhan Gambir	12
2.2.1 Klasifikasi Ilmiah	12
2.2.2 Deskripsi Gambir	13
2.2.3 Kandungan Kimia Gambir	13
2.2.4 Efek Farmakologi Gambir	15
2.2.4.1 Katekin Gambir sebagai Antiinflamasi	15
2.2.4.2 Katekin Gambir sebagai Antibakteri	16
2.2.4.3 Katekin Gambir sebagai Antioksidan	17
2.3 Ekstraksi	18
2.4 Mukoadhesif	18
2.4.1 <i>Wetting Theory</i>	19
2.4.2 <i>Electronic Theory</i>	20
2.4.3 <i>Adsorption Theory</i>	20
2.4.4 <i>Diffusion Theory</i>	20
2.4.5 <i>Fracture Theory</i>	21
2.4.6 <i>Mechanical Theory</i>	21
2.5 <i>Gingival Mucoadhesive Patch</i>	21
2.6 Monografi Bahan	25
2.6.1 Kitosan	25
2.6.2 Pati Tapioka	26
2.6.3 Gliserin	28
2.6.4 Asam Asetat	29
2.7 Evaluasi Sediaan <i>Patch</i> Mukoadhesif	30

	2.8	<i>Design of Experiments (DOE)</i>	31
	2.8.1	Desain Faktorial	32
BAB III		METODOLOGI PENELITIAN	34
	3.1	Waktu dan Tempat	34
	3.2	Alat dan Bahan	34
	3.2.1	Alat	34
	3.2.2	Bahan	34
	3.3	Prosedur Penelitian	34
	3.3.1	Pengambilan dan Ekstraksi Daun Gambir	35
	3.3.2	Karakterisasi Parameter Spesifik Ekstrak	36
	3.3.2.1	Organoleptis	36
	3.3.2.2	Penetapan Kadar Sari Larut Air	36
	3.3.2.3	Penetapan Kadar Sari Larut Etanol	36
	3.3.2.4	Uji Kualitatif Katekin Ekstrak dengan Kromatografi Lapis Tipis	37
	3.3.3	Karakterisasi Parameter Non Spesifik	37
	3.3.3.1	Penetapan Susut Pengeringan dan Kadar Air	37
	3.3.3.2	Penetapan Kadar Abu Total	38
	3.3.3.3	Penetapan Bobot Jenis.....	38
	3.3.4	Modifikasi Pati Tapioka	39
	3.3.5	Karakterisasi Pati Tapioka Modifikasi	39
	3.3.5.1	Uji Organoleptis	39
	3.3.5.2	Kelarutan Pati	39
	3.3.5.3	Studi Interaksi Kimia Pati Tapioka Modifikasi dengan FTIR.....	40
	3.4	Formulasi <i>Gingival Mucoadhesive Patch</i>	40
	3.4.1	Penentuan Dosis.....	40
	3.4.2	Penentuan Formula menggunakan Desain Faktorial .	41
	3.4.3	Pembuatan Sediaan <i>Gingival Mucoadhesive Patch</i> ...	41
	3.5	Evaluasi dan Karakterisasi <i>Gingival Mucoadhesive Patch</i> ..	42
	3.5.1	Keseragaman Ketebalan.....	42
	3.5.2	Keseragaman Bobot	42
	3.5.3	pH Permukaan	43
	3.5.4	<i>Folding Endurance Test</i>	43
	3.5.5	Persen Elongasi	43
	3.5.6	<i>Sweling Index</i>	44
	3.5.7	Waktu Mukoadhesif.....	44
	3.6	Evaluasi Formula Optimum Sediaan	45
	3.6.1	Kandungan Katekin dalam Sediaan	45
	3.6.2	Uji Difusi Zat Aktif	46
	3.6.3	Uji Stabilitas	46
	3.6.4	Studi Interaksi Kimia dengan FTIR	47
	3.7	Analisis Data	47
	3.7.1	Optimasi Formula dengan Desain Faktorial	47
	3.7.2	Analisis Perbandingan Hasil Analisis dengan Hasil Prediksi DX® 10.0	48
BAB IV		HASIL DAN PEMBAHASAN	49
	4.1	Ekstraksi	49

4.2	Karakterisasi Ekstrak Air Daun Gambir	50
4.2.1	Organoleptis	50
4.2.2	Perhitungan Susut Pengeringan	51
4.2.3	Perhitungan Kadar Air	51
4.2.4	Perhitungan Bobot Jenis	52
4.2.5	Penetapan Kadar Sari Larut Air dan Etanol	52
4.2.6	Penentuan Kadar Abu Total	53
4.2.7	Identifikasi Kualitatif Katekin pada Ekstrak dengan Kromatografi Lapis Tipis	54
4.3	Pemeriksaan Total Katekin pada Ekstrak	56
4.3.1	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	56
4.3.2	Pengukuran Kadar Katekin Ekstrak	56
4.4	Modifikasi Pati Tapioka Secara <i>Cross-linking</i>	57
4.4.1	Uji Organoleptis	59
4.4.2	Kelarutan	59
4.4.3	Studi Interaksi Kimia dengan FTIR	60
4.5	Formulasi Sediaan <i>Gingival Mucoadhesive Patch</i>	60
4.6	Evaluasi Sediaan <i>Patch</i>	63
4.6.1	Keseragaman Bobot	63
4.6.2	Keseragaman Ketebalan	65
4.6.3	pH Permukaan	67
4.6.4	<i>Folding Endurance</i>	68
4.6.5	Persen Elongasi	69
4.6.6	<i>Sweling Index</i>	71
4.6.7	Waktu Mukoadhesif	75
4.7	Analisis Korelasi	77
4.8	Penentuan Formula Optimum Sediaan <i>Patch</i>	79
4.9	Analisis Evaluasi Formula Optimum	82
4.9.1	Analisis Kadar Katekin Sediaan	83
4.9.2	Analisis Difusi Zat Aktif	84
4.9.2.1	Analisis Kompartemen Hasil Difusi	87
4.9.3	Analisis Stabilitas	89
4.9.4	Analisis Studi Interaksi Kimia dengan FTIR	91
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	93
5.1	Kesimpulan	93
5.2	Saran	94
	DAFTAR PUSTAKA	95
	LAMPIRAN	104

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1. Metode pembuatan <i>patch</i>	23
Tabel 2. Komposisi umum <i>patch</i>	24
Tabel 3. Evaluasi sediaan <i>patch</i> mukoadhesif.....	30
Tabel 4. Rancangan percobaan desain faktorial dua faktor dengan dua level	33
Tabel 5. Variasi konsentrasi polimer <i>patch</i>	41
Tabel 6. Formula sediaan <i>gingival mucoadhesive patch</i>	41
Tabel 7. Hasil uji kelarutan pati tapioka non modifikasi dan modifikasi.....	60
Tabel 8. Interpretasi spektra IR pati tapioka non modifikasi dan modifikasi	60
Tabel 9. Hasil pengujian keseragaman bobot <i>patch</i>	63
Tabel 10. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap %CV keseragaman bobot	63
Tabel 11. Hasil pengujian keseragaman ketebalan <i>patch</i>	65
Tabel 12. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap %CV keseragaman ketebalan.....	66
Tabel 13. Hasil pengujian persen elongasi <i>patch</i>	70
Tabel 14. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap %elongasi.....	70
Tabel 15. Hasil pengujian % <i>swelling index patch</i>	73
Tabel 16. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap % <i>swelling index</i>	73
Tabel 17. Hasil pengujian waktu mukoadhesif <i>patch</i>	75
Tabel 18. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap waktu mukoadhesif.....	76
Tabel 19. Hasil analisis Pearson korelasi	79
Tabel 20. Parameter farmakokinetik formula optimum <i>gingival mucoadhesive patch</i> dan ekstrak air daun gambir murni	88
Tabel 21. Interpretasi spektra IR ekstrak air daun gambir dan sediaan <i>patch</i> .	92

DAFTAR GAMBAR

		Halaman
Gambar 1.	Anatomi <i>gingiva</i>	6
Gambar 2.	Gingivitis kronis sedang.....	7
Gambar 3.	Tumbuhan gambir	13
Gambar 4.	Struktur kimia katekin.....	15
Gambar 5.	Mekanisme <i>mucoadhesion</i>	19
Gambar 6.	Struktur kitosan	26
Gambar 7.	Struktur pati.....	27
Gambar 8.	Struktur gliserin.....	28
Gambar 9.	Struktur asam asetat	29
Gambar 10.	Organoleptis ekstrak air daun gambir (a) kental (b) kering ...	50
Gambar 11.	Reaksi kompleks katekin dengan FeCl ₃	55
Gambar 12.	Pola noda pada ekstrak sebelum disemprot (a) di bawah lampu UV 366 nm (b) di bawah lampu UV 254 nm (c) dan setelah disemprot dengan FeCl ₃ 1%	56
Gambar 13.	Reaksi <i>cross-linking</i> pati tapioka dengan natrium tripolifosfat.....	58
Gambar 14.	Organoleptis <i>gingival mucoadhesive patch</i> ekstrak air daun gambir; F1(a) F2 (b) F3 (c) F4 (d).....	62
Gambar 15.	Grafik interaksi keseragaman bobot (a) <i>contour plot</i> (b).....	64
Gambar 16.	Grafik interaksi keseragaman ketebalan (a) <i>contour plot</i> (b).	67
Gambar 17.	Grafik interaksi persen elongasi (a) <i>contour plot</i> (b).....	71
Gambar 18.	Grafik hubungan antara waktu dengan % <i>swelling index</i> sediaan <i>patch</i>	50
Gambar 19.	Grafik interaksi <i>swelling index</i> (a) <i>contour plot</i> (b).....	74
Gambar 20.	Grafik interaksi waktu mukoadhesif (a) <i>contour plot</i> (b)	77
Gambar 21.	<i>Sumperimposed conotur plot overlay plot</i> sediaan <i>gingival mucoadhesive patch</i>	81
Gambar 22.	Hubungan antara waktu dan % terdifusi formula optimum <i>gingival mucoadhesive patch</i> ekstrak air daun gambir dengan ekstrak murni.....	85
Gambar 23.	Grafik penurunan % <i>recovery</i> kadar ekstrak murni dan sediaan <i>patch</i>	91

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1.	Perhitungan Dosis Ekstrak Air Daun Gambir pada Sediaan <i>Gingival Mucoadhesive Patch</i> 104
Lampiran 2.	Skema Kerja Umum 105
Lampiran 3.	Perhitungan Karakterisasi Ekstrak Air Daun Gambir 106
Lampiran 4.	Analisis Karakterisasi Pati Tapioka Modifikasi Secara <i>Cross-linking</i> dengan STPP 108
Lampiran 5.	Pemeriksaan Total Katekin 110
Lampiran 6.	Hasil Analisis <i>Gingiva Mucoadhesive Patch</i> Ekstrak Air Daun Gambir 112
Lampiran 7.	Hasil ANOVA <i>Gingiva Mucoadhesive Patch</i> dengan DX [®] 10.0 113
Lampiran 8.	Hasil Analisis Korelasi Uji Respon 4 Formula dengan Minitab [®] 17 116
Lampiran 9.	Hasil Output Penentuan Formula Optimum <i>Gingiva</i> <i>Mucoadhesive Patch</i> dengan DX [®] 10.0 117
Lampiran 10.	Penetapan Kandungan Katekin Sediaan 119
Lampiran 11.	Hasil Pengujian Difusi Zat Aktif 120
Lampiran 12.	Analisis Kompartemen Formula Optimum dan Ekstrak Murni 122
Lampiran 13.	Analisis Hasil Difusi Formula Optimum Menggunakan WINSAAM [®] 124
Lampiran 14.	Analisis Hasil Difusi Ekstrak Murni Menggunakan WINSAAM [®] 126
Lampiran 15.	Hasil Uji Stabilitas Formula Optimum dan Ekstrak Murni ... 128
Lampiran 16.	Contoh Perhitungan Optimasi Desain Faktorial Secara Manual Respon Persen Elongasi 129
Lampiran 17.	Spektra IR 130
Lampiran 18.	Dokumentasi 130

DAFTAR SINGKATAN

$\mu\text{g/mL}$: mikrogram per mililiter
μm	: mikrometer
ADI	: <i>Acceptable Daily Intake</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
COX-2	: Siklooksigenase-2
CV	: <i>Coefficient of Variance</i>
Df	: <i>Degree of Freedom</i>
DOE	: <i>Design of Experiments</i>
DPPH	: 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil
DX	: <i>Design Expert</i>
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecalis</i>	: <i>Enterococcus faecalis</i>
ERK	: <i>Extracellular Signal-regulated Protein Kinase</i>
FTIR	: <i>Fourier Transform Infra Red</i>
g	: gram
gBB	: gram berat badan
GF254	: <i>Gypsum Fluorescence 254</i>
HED	: <i>Human Equivalent Dose</i>
HGF	: <i>Hereditary Gingival Fibromatosis</i>
HME	: <i>Hot Melt Extrusion</i>
HPMC	: <i>Hydroxypropyl methylcellulose</i>
IC ₅₀	: <i>Inhibitory Concentration₅₀</i>
KgBB	: kilogram berat badan
KLT	: Kromatografi Lapis Tipis
L	: liter
LD ₅₀	: <i>Lethal Dose₅₀</i>
M	: molaritas
mL	: mililiter
mm	: milimeter
N	: normalitas
NF-kB	: <i>Nuclear Factor-kappaB</i>
nm	: nanometer

°C	: derajat celsius
<i>P. intermedia</i>	: <i>Provotella intermedia</i>
p.a.	: <i>pro analysis</i>
PEG	: Poli Etilen Glikol
pH	: <i>potential of hydrogen</i>
pKa	: <i>power of constanta acid</i>
PMN	: Polimorfonuklear
ppm	: <i>part per million</i>
PVA	: Polivinil Asetat
<i>p-value</i>	: <i>probability-value</i>
PVP	: Polivinil Pirolidon
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
Roxb.	: Roxburgh
Rpm	: rotasi per menit
RSE	: <i>Residual Standard Error</i>
SD	: Standar Deviasi
STPP	: <i>Sodium Tripolyphosphate</i>

I.PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gingivitis merupakan penyakit gigi dan mulut dengan prevalensi terbanyak kedua setelah karies di Indonesia. Gingivitis merupakan penyakit gigi dan mulut dengan prevalensi terbanyak kedua setelah karies di Indonesia. Gingivitis merupakan penyakit gigi dan mulut dengan prevalensi terbanyak kedua setelah karies di Indonesia.

Gingivitis berada pada urutan kedua sebagai penyakit gigi dan mulut yang banyak diderita masyarakat di Indonesia setelah karies gigi dengan prevalensi tinggi sebesar 96,58% (Wijaya dkk., 2017). Persatuan Dokter Gigi Indonesia (PDGI) menyatakan bahwa prevalensi gingivitis di seluruh dunia sebesar 75 – 90% (Widyawati, 2010). Penyakit gingivitis yang tidak dirawat dan dengan tingkat keparahan yang besar dapat berkembang menjadi periodontitis yang menyebabkan kerusakan jaringan lebih lanjut secara lokal dan sistemik melalui pembuluh darah (Kasuma, 2014).

Pemanfaatan senyawa aktif bahan alam yang berpotensi dalam pengobatan gingivitis salah satunya adalah gambir dengan kandungan utamanya berupa senyawa polifenol yakni katekin (Aditya dan Ariyanti, 2016). Katekin merupakan senyawa polifenol yang berpotensi sebagai antiinflamasi, antioksidan dan antibakteri. Gambir kualitas super mengandung katekin hingga sebesar 73,3%. Aktivitas antioksidan gambir ditunjukkan dengan kemampuannya dalam mereduksi hidrogen peroksida, superoksida dan radikal hidroksil (Amir *et al.*, 2012). Kemampuan antioksidan gambir ini dapat dimanfaatkan sebagai proteksi pada gigi dan jaringan sekitar terhadap iritan.

Polifenol atau katekin dari gambir juga memiliki kemampuan menghambat bakteri Gram positif. Konsentrasi ekstrak gambir memiliki konsentrasi minimum yang efektif menghambat pertumbuhan bakteri *Enterococcus faecalis* dalam konsentrasi 1% dan waktu kontak 24 jam dengan diameter zona hambat sebesar

21,39 mm (Katu *et al.*, 2016). Bakteri *Enterococcus faecalis* merupakan bakteri Gram positif yang biasanya ditemukan pada kasus periodontitis apikal kronis (Wang *et al.*, 2012). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Pitriyah (2016) bahwa pemberian isolat katekin gambir dengan dosis 10 mg/kgBB merupakan dosis optimal paling baik dalam menghambat radang pada telapak kaki tikus karena daya hambatnya sebanding dengan natrium diklofenak 20,56 mg/kgBB. Mekanisme katekin sebagai antiinflamasi yaitu dengan menghambat enzim siklooksigenase dan lipooksigenase (Heinrich *et al.*, 2004).

Pengobatan gingivitis yang sedang dikembangkan saat ini salah satunya yaitu sediaan *gingival mucoadhesive patch*. Sediaan obat kumur klorheksidin dan sediaan oral gel juga sering digunakan dalam pengobatan gingivitis. Namun, sediaan tersebut memiliki kekurangan yaitu lama waktu kontak yang relatif singkat menyebabkan penghantaran obat menjadi kurang efektif. Selain itu, pemakaian sediaan obat kumur klorheksidin dengan konsentrasi 0,1% dalam jangka waktu 4 bulan dapat memberikan efek toksik dan menyebabkan pengelupasan membran mukosa mulut serta peningkatan resiko terjadinya kanker mulut (Roth and Calmes, 1981). Selain itu sediaan obat kumur juga mengandung alkohol sebesar 5 – 25% yang dapat menyebabkan peningkatan terjadinya resiko kanker rongga mulut bila penggunaannya dilakukan secara terus-menerus dalam jangka panjang (Quinery *et al.*, 2005). Oleh karena itu, diperlukan sebuah desain sediaan farmasi yang mampu memperbaiki kekurangan dari sediaan di atas yakni *patch* mukoadhesif dengan menggunakan bahan alam.

Salah satu jenis *patch* mukoadhesif yang dapat dikembangkan adalah mukoadhesif film hidrogel, dengan mengkombinasikan dua polimer yaitu kitosan

dan pati tapioka yang telah dimodifikasi. Kitosan sendiri memiliki polikation bermuatan positif yang mampu menghambat atau menekan pertumbuhan bakteri dan kapang (Thariq dkk., 2016) sehingga cocok dijadikan polimer pada sediaan *patch* untuk pengobatan gingivitis. Pati tapioka memiliki permeabilitas air yang tinggi karena sifatnya yang hidrofilik (Pareta dan Edirisinghe, 2006). Perbaikan sifat hidrofilik dan higroskopis dari pati dapat dilakukan dengan modifikasi kimia seperti *cross-linking* (Kawijia dkk., 2017). Pati tapioka yang telah *dicross linking* dengan *sodium tripolyphosphate* (STPP) dapat membentuk ikatan-ikatan (jembatan) baru antar molekul di dalam pati itu sendiri atau diantara molekul pati yang satu dengan molekul pati yang lain (Koswara, 2009) sehingga menyebabkan pati akan lebih sulit untuk dihidrolisis oleh enzim yang ada di mulut.

Penggunaan kombinasi dari dua polimer ini bertujuan untuk memperoleh pelepasan obat yang lebih efektif. Sistem polimerik ini juga dapat membantu menjaga senyawa obat agar tetap dalam keadaan yang stabil terhadap degradasi akibat proses oksidasi selama proses pengujian dibandingkan dengan kestabilan jika hanya ekstrak murni. Selain itu, sediaan *patch* ini perlu ditambahkan *plasticizer* yaitu gliserin. Molekul gliserin akan mengganggu kekompakan polimer-polimer bahan dasar dengan menurunkan interaksi intermolekul dan meningkatkan mobilitas polimer (Fatma dkk., 2015) sehingga memperbaiki fleksibilitas dan ekstensibilitas dari sediaan *patch*.

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dilakukanlah penelitian mengenai formulasi dan optimasi sediaan *gingival mucoadhesive patch* ekstrak air daun gambir berbasis polimer kitosan, pati tapioka serta gliserin sebagai *plasticizer* sekaligus *enhancer* untuk mempermudah penetrasi obat ke dalam

membran mukosa bukal. Optimasi formula dilakukan dengan menggunakan desain faktorial 2^2 pada Design Expert® 10.0 agar dapat melihat pengaruh faktor terhadap lebih dari satu respon dalam satu kali percobaan dan juga dapat melihat pengaruh interaksi antara faktor terhadap respon (Bolton *and* Bon, 2004).

1.2 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Menentukan konsentrasi polimer yang paling berpengaruh terhadap karakterisasi sediaan *gingival mucoadhesive patch* ekstrak air daun *Uncaria gambir* Roxb. yang dihasilkan.
2. Menentukan konsentrasi polimer yang menghasilkan formulasi optimum pada sediaan *gingival mucoadhesive patch* ekstrak air daun *Uncaria gambir* Roxb.
3. Menentukan interaksi yang terjadi antara senyawa katekin dengan polimer, laju difusi, stabilitas serta waktu mukoadhesif pada formula optimum sediaan *gingival mucoadhesive patch* ekstrak air daun *Uncaria gambir* Roxb.

Manfaat Penelitian

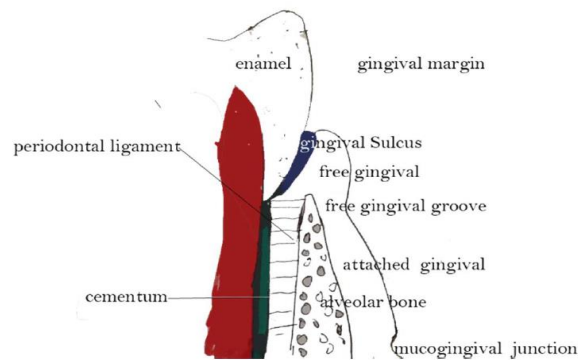
Manfaat dari penelitian ini dapat dijadikan sebagai bahan rujukan dalam pembuatan bentuk sediaan periodontal untuk terapi gingivitis menggunakan senyawa yang berasal dari bahan alam. Selain itu, penelitian ini juga dapat dijadikan sebagai rujukan dalam menentukan konsentrasi atau formula optimum polimer kitosan dan pati tapioka terkait pelepasan atau laju difusi senyawa aktif, serta pengembangan *gingival mucoadhesive patch* dari ekstrak air daun gambir

(*Uncaria gambir* Roxb.) sebagai bentuk inovasi dari sediaan periodontal yang dapat digunakan dalam terapi pengobatan gingivitis.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Gingivitis

2.1.1 *Gingiva*



Gambar 1. Anatomi *gingiva* (Madukwe, 2014)

Gingiva adalah bagian dari mukosa yang berhubungan erat dengan elemen-elemen pada gigi, ruang interdental dan juga tulang alveolar. Ciri-ciri *gingiva* yang sehat yaitu berwarna merah muda, bagian tepinya berbentuk seperti pisau, dan menutupi susunan gigi-geligi sesuai dengan konturnya (Maruanaya dkk., 2015). Gusi atau yang disebut juga dengan *gingiva* termasuk bagian dari jaringan periodontal yang letaknya paling luar dan berfungsi melindungi jaringan di bawah perlekatan gigi (Herijulianti dkk., 2009).

2.1.2 Pengertian Gingivitis

Gingivitis (radang gusi) merupakan lesi inflamasi atau peradangan yang terjadi pada jaringan lunak di daerah sekitar gigi atau jaringan *gingiva* (Neville *et al.*, 2002). Gingivitis terjadi akibat proses peradangan *gingiva* yang disebabkan oleh faktor pemicu. Prevalensi gingivitis sendiri di Amerika Serikat mencapai lebih dari 82% pada penduduk usia muda dan lebih dari 50% pada orang dewasa

(Albandar dan Rams, 2002). Persatuan Dokter Gigi Indonesia (PDGI) menyatakan bahwa prevalensi gingivitis di seluruh dunia sebesar 75 – 90% (Widyawati, 2010).



Gambar 2. Gingivitis kronis sedang (Stephen, 2018)

2.1.3 Etiologi Gingivitis

Menurut Manson dan Eley (1993), gingivitis disebabkan oleh faktor primer dan faktor sekunder. Faktor primer dari gingivitis adalah plak gigi yang merupakan deposit lunak yang membentuk biofilm yang menumpuk ke permukaan gigi atau permukaan jaringan keras di rongga mulut. Plak gigi tidak dapat terlihat jika jumlahnya sedikit kecuali diberi dengan larutan disklosing atau sudah mengalami diskolorisasi oleh pigmen-pigmen yang berada dalam rongga mulut. Munculnya plak gigi ditandai dengan warna abu-abu, abu-abu kekuningan dan kuning jika terjadi penumpukan (Dalimunthe, 2008).

Lapisan plak pada peradangan gingiva memiliki ketebalan 400 μm . Peradangan gingiva berhubungan dengan akumulasi plak di sekitar marginal gingiva. Kondisi ini menyebabkan perubahan komposisi plak dari mikroflora *Streptococci* menjadi *Actinomyces sp.* Selama perkembangan gingivitis, mikroflora mengalami peningkatan pada jumlah spesies. Beberapa penelitian menyatakan bahwa terjadi peningkatan mikroba *Fusobacterium nucleatum*, *P.intermedia*, *Capnocytophaga sp*, *Eubacterium sp*, *Spirochete* pada gingiva yang mengalami peradangan (Dalimunthe, 2008). Faktor sekunder dibagi menjadi 2,

yaitu faktor lokal dan faktor sistemik. Faktor lokal pada lingkungan gingiva merupakan predisposisi dari akumulasi deposit plak yang menghalangi pembersihan plak. Faktor-faktor tersebut adalah restorasi gagal, kavitas karies, tumpukan sisa makanan, gigi tiruan sebagian lepasan yang desainnya tidak baik, pesawat orthodonti, susunan gigi-geligi yang tidak teratur, merokok tembakau dan mikroorganisme. Proses peradangan gingiva dimulai oleh faktor lokal tersebut (Manson dan Eley, 1993).

Faktor sekunder gingivitis yang kedua adalah faktor sistemik. Faktor ini dapat memodifikasi respons gingiva terhadap iritasi lokal. Faktor sistemik adalah faktor yang mempengaruhi tubuh secara keseluruhan, misalnya faktor genetik terlihat pada *Hereditary Gingival Fibromatosis* (HGF) dan beberapa kelainan mukokutaneus yang bermanifestasi sebagai peradangan gingiva, faktor nutrisi yang juga dapat mempengaruhi keadaan gingiva dan daya tahannya terhadap iritasi plak, dan faktor hormonal yang dapat menimbulkan perubahan jaringan gingiva yang merubah respons terhadap produk-produk plak, serta hematologi setiap individu yang jelas berbeda (Manson dan Eley, 1993).

2.1.4 Patogenesis Gingivitis

Menurut Cope (2011), proses perkembangan gingivitis terjadi dalam 4 tahap yaitu sebagai berikut.

2.1.4.1 Lesi Awal atau *Initial Lesion*

Lesi awal terjadinya gingivitis dimulai setelah empat hari adanya akumulasi plak (Page, 1986). Bakteri adalah penyebab utama dari penyakit periodontal, namun pada tahap ini hanya menyerang jaringan dalam batas normal dan hanya berpenetrasi superfisial. Beberapa hari pertama, plak ini terdiri dari

bakteri *Cocci* dan batang 22 Gram positif, lalu hari berikutnya organisme filamen, dan terakhir *Spirochetes* atau bakteri Gram negatif. Gingivitis ringan mulai terjadi pada tahap ini (Cope, 2011). Akumulasi plak dapat dipengaruhi oleh faktor kebersihan (*hygiene*) mulut yang dapat memicu keberadaan bakteri pembentuk plak terutama *Streptococcus mutans*, anatomi gigi, restorasi, dan kontur gingiva. Faktor-faktor tersebut dapat menyebabkan terjadinya destruksi jaringan yang salah satunya dipengaruhi proses inflamasi (Komman dan Loe, 2000). Terjadinya perubahan vaskuler berupa vasodilatasi dan peningkatan aliran darah sebagai aktivitas bakteri oleh leukosit dan stimulasi pada sel endothelial merupakan karakteristik yang terjadi pada fase *initial lesion*. Secara klinis respon gingiva sendiri belum terlihat. Tahap ini disebut juga sebagai gingivitis subklinis (Fine, 1995).

2.1.4.2 Lesi Dini atau *Early Lesion*

Akumulasi plak pada lesi awal yang terus berkembang selama kurun waktu lebih kurang tujuh hari atau satu minggu dapat menjadi pemicu terjadinya lesi dini atau *early lesion* gingivitis. Karakteristik yang ditunjukkan pada tahap lesi dini ini berupa adanya infiltrat limfosit (70% merupakan sel T) dan makrofag dominan serta sejumlah sel-sel kecil di dalam plasma di bagian tepinya. Terjadinya peradangan akut pada tahap ini mengakibatkan kolagen hilang hingga mencapai 60 – 70%. Selain itu, juga terjadi perubahan patologis pada fibroblas, membesarnya ukuran mitokondria, dan terputusnya retikulum endoplasma dari membran selnya karena mengalami vakuolisasi pada selnya. Jika dilihat secara klinis, lesi dini ini sudah tampak seperti penyakit gingivitis (Page, 1986).

2.1.4.3 Lesi Mapan atau *Established Lesion*

Tahap ini disebut sebagai gingivitis kronis karena seluruh pembuluh darah membengkak dan padat, sedangkan pembuluh balik terganggu atau rusak sehingga aliran darah menjadi lambat. Terlihat perubahan warna kebiruan pada gingiva. Sel-sel darah merah keluar ke jaringan ikat dan terganggunya hemoglobin menyebabkan warna daerah peradangan menjadi gelap. Aktivitas kolagenolitik sangat meningkat karena kolagenase banyak terdapat di jaringan gingiva yang diproduksi oleh beberapa bakteri oral maupun polimorfonuklear leukosit (Cope, 2011).

Lesi yang sudah mantap (*established lesion*) digolongkan menjadi dua tipe diantaranya yang pertama yaitu lesi yang tidak berubah dalam kurun waktu berbulan-bulan bahkan hingga bertahun-tahun atau disebut juga dengan tipe stabil, dan yang kedua yaitu lesi yang dapat berubah secara progresif menjadi lesi yang lebih destruktif. Tipe kedua ini merupakan tipe yang lebih aktif. Proses perubahan lesi secara progresif menjadi lesi destruktif telah dipelajari tetapi belum bisa dijelaskan dengan pasti bagaimana mekanismenya. Karakteristik yang ditunjukkan oleh lesi mapan ini adalah berkembangnya sel-sel plasma dominan dan limfosit B. Terjadinya perkembangan ini kemungkinan disebabkan karena terbentuknya poket *gingival*. Karakteristik lainnya adalah adanya sejumlah makrofag yang tampak pada daerah atau regio lamina propia dari dinding poket, serta adanya sejumlah neutrofil yang tampak pada *junctional epithelium* (Page, 1986).

2.1.4.4 Lesi Lanjut atau *Advanced Lesion*

Lesi lanjut atau *advanced lesion* terjadi apabila telah lebih dari 14 hari. Tahap ini ditunjukkan dengan adanya perluasan lesi ke dalam tulang alveolar dan telah menunjukkan fase kerusakan periodontal. Secara mikroskopis, terdapat fibrosis pada *gingiva* dan kerusakan jaringan akibat imunopatologis. Secara umum pada tahap *advanced lesion*, sel plasma berlanjut pada 23 jaringan ikat dan neutrofil pada epitel *junctional* serta *gingiva* (Cope, 2011).

2.1.5 Pengobatan Gingivitis

Tatalaksana pengobatan gingivitis dapat dilakukan dengan pemberian obat yang bekerja sebagai antibakteri dan antiinflamasi. Sediaan farmasi yang tersedia di pasaran untuk mengatasi penyakit gingivitis berupa sediaan oral gel dengan merk dagang *Oxyfresh Super Relief Dental Gel*[®] (George *et al.*, 2013). Sediaan gel oral juga memiliki beberapa kekurangan diakibatkan oleh sifatnya yang hidrofilik sehingga menyebabkan sediaan mudah larut dalam air liur dan sangat mudah tertelan. Hal tersebut berdampak pada berkurangnya lama waktu perlekatan gel pada daerah radang sehingga menurunkan efektivitas penghantaran obat (Angela, 2005).

Sediaan obat kumur klorheksidin juga sering digunakan dalam pengobatan gingivitis. Namun, sediaan obat kumur klorheksidin juga memiliki efek samping yang cukup serius. Pemakaian klorheksidin dengan konsentrasi 0,1% dalam jangka waktu 4 bulan dapat memberikan efek toksik dan menyebabkan pengelupasan membran mukosa mulut serta peningkatan resiko terjadinya kanker mulut (Roth *and* Calmes, 1981). Selain itu sediaan obat kumur yang juga mengandung alkohol sebesar 5 – 25% dapat menyebabkan peningkatan terjadinya

resiko kanker rongga mulut bila penggunaannya dilakukan secara terus-menerus dalam jangka panjang (Quinery *et al.*, 2005).

Penelitian mengenai pemanfaatan bahan alami dalam terapi pengobatan gingivitis sudah banyak dilakukan. Salah satunya menurut penelitian yang dilakukan Prestiyanti (2014) bahwa berkumur dengan teh bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) yang dilakukan setiap pagi dan malam hari selama lima hari efektif mempercepat penyembuhan gingivitis pascaskeling. Zat yang terkandung dalam teh bunga rosella yaitu polifenol yang memiliki aktivitas sebagai antivirus, antibakteri, antiinflamasi dan antioksidan. Menurut beberapa penelitian kandungan polifenol mampu menghambat perkembangan bakteri *Streptococcus sanguis* yang menjadi pemicu terbentuknya plak gigi dan pencetus gingivitis (Suwandi, 2012).

2.2 Tumbuhan Gambir

2.2.1 Klasifikasi Ilmiah

Menurut Aditya dan Ariyanti (2016), gambir diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Gentianales
Familia	: Rubiaceae
Genus	: <i>Uncaria sp</i>
Spesies	: <i>Uncaria gambir</i> Roxb.

2.2.2 Deskripsi Gambir



Gambar 3. Tumbuhan gambir (Sagala dkk., 2000)

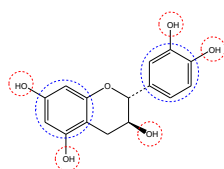
Tanaman gambir (*Uncaria Gambir* Roxb.) merupakan tanaman daerah tropis yang termasuk famili *Rubiacea* dengan ketinggian sekitar 1,5 – 2 meter yang banyak tumbuh di daerah dataran tinggi pada negara Argentina, Philipina dan Indonesia. Gambir adalah sari getah yang diekstraksi dari daun dan ranting tanaman gambir. *Uncaria gambir* Roxb. berupa tumbuhan perdu setengah merambat atau memanjat dengan percabangan memanjang dan mendatar, batang menyegi empat terutama ketika muda dan dipersenjatai dengan duri-duri yang melengkung seperti kait. Daun-daun tunggal, berhadapan, agak seperti kulit, oval hingga jorong lebar, pangkalnya membundar atau bentuk jantung, ujungnya meruncing, permukaan tidak berbulu (licin), dengan tangkai daun pendek. Bunganya tersusun majemuk dalam bongkol dengan diameter 3,5 – 4,5 cm, mahkota berwarna merah muda atau hijau, kelopak bunga pendek, mahkota bunga berbentuk corong (seperti bunga kopi), benang sari lima. Buah berupa kapsula dengan dua ruang, panjangnya 14 – 18 mm, berbiji banyak, bersayap, dan bertangkai hingga 20 mm (Sabarni, 2015).

2.2.3 Kandungan Kimia Gambir

Tanaman gambir sebagai salah satu sumber antioksidan merupakan tanaman perdu termasuk famili *Rubiaceae* (kopi-kopian) yang mengandung

senyawa polifenol. Gambir mengandung katekin sebesar 73,3%. Selain katekin, ekstrak gambir mengandung beberapa komponen flavonoid yaitu *pirocatechol* (20 – 30%), *quercetin* (2 – 4%) (Aditya dan Ariyanti, 2016). Selain itu, ada flavonoid lain dari dimer *flavan-chalcan* yaitu gambiriin A1, gambiriin A2, gambiriin A3 (streokimia belum diketahui) bersamaan dengan dimer *proanthocyanidin* yaitu gambiriin C (Gerhard, 2004). Getah gambir murni mengandung *D-catechin* dan *dl-catechin* (3 – 35%) dan produk kondensasi asam *katechutannat* (sekitar 24%), *quercetin*, asam galat, asam elagat, katekol, pigmen, dan lain-lain (Aditya dan Ariyanti, 2016).

Katekin termasuk ke dalam struktur flavonoid dan tidak berwarna (Amoes dkk, 2004). Senyawa ini bersifat asam lemah ($pK_{a1} = 7,72$ dan $pK_{a2} = 10,22$), larut alkohol dingin, etil asetat, air panas serta asam asetat glacial dan aseton, relatif sukar larut dalam air dingin dan ester, tidak larut dalam $CHCl_3$, metil eter,



dan benzen. Sangat tidak stabil di udara terbuka, bersifat mudah teroksidasi pada pH mendekati netral (pH 6,9), dan lebih stabil pada pH rendah

(2,8 dan 4,9). Sifat lain yang dimiliki katekin adalah mudah terurai oleh cahaya dengan laju reaksi lebih besar pada pH rendah (3,45) dibandingkan pH 4,9 (Lucida, 2006).

Keterangan: - - - - = kromofor
 - - - - = ausokrom

Gambar 4. Struktur kimia katekin (Lucida, 2006)

2.2.4 Efek Farmakologi Gambir

Gambir dikenal oleh masyarakat sebagai bahan tambahan dalam menyirih yang dapat menguatkan gigi dan gusi, salah satu bahan untuk keperluan adat istiadat, obat diare, obat maag atau asam lambung. Secara modern gambir banyak digunakan sebagai bahan baku farmasi seperti obat-obatan, bahan perekat, bahan membatik, dan campuran larutan bir (Sagala dkk., 2000). Komponen kimia dalam gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) menunjukkan aktivitas antiinflamasi yang kuat, antioksidan, efek hipotensi, dan dapat menjadi salah satu alternatif dalam menangani penyakit infeksi bakteri (Amir *et al.*, 2012).

2.2.4.1 Katekin Gambir sebagai Antiinflamasi

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Pitriyah (2016) bahwa pemberian isolat katekin gambir dengan dosis 10 mg/kgBB merupakan dosis optimal paling baik dalam menghambat radang pada telapak kaki tikus karena daya hambatnya sebanding dengan natrium diklofenak 20,56 mg/kgBB. Penelitian lain yang dilakukan oleh Sari (2010), grafik persentase penghambatan radang telapak kaki tikus oleh ekstrak kering air gambir dengan dosis sebesar 7 mg/200gBB menunjukkan penghambatan radang yang optimum dan tidak berbeda signifikan dengan natrium diklofenak 3,04 mg/200gBB. Dosis tersebut dijadikan sebagai acuan dalam penentuan dosis sediaan *gingival mucoadhesive patch* yang akan dibuat.

Katekin pada gambir tergolong ke dalam flavonoid dan merupakan senyawa yang memiliki aktivitas farmakologi sebagai antiinflamasi. Mekanisme

flavonoid sebagai antiinflamasi yaitu dengan menghambat enzim siklooksigenase dan lipooksigenase (Heinric, 2004) dengan dihambatnya enzim COX dan lipooksigenase maka pelepasan eikasonoid (prostaglandin dan leukotrien) akan dihambat. Pelepasan eikosanoid merupakan titik permulaan terjadinya respon inflamasi secara umum (Nijveltd *et al.*, 2001).

Komponen penyusun polifenol katekin yang paling banyak yaitu EGCG yang jumlahnya sekitar 50 – 80% dari jumlah katekin total (Dewi, 2008). EGCG mampu menghambat ekspresi COX-2 (Shimizu *et al.*, 2005). Kemampuan menghambat ekspresi COX-2 ini disebabkan adanya kemampuan menekan aktivitas NF-kB dan sinyal ekstraseluler yang diatur oleh protein kinase (ERK). Kemampuan katekin dalam menghambat sekresi mediator inflamasi lainnya seperti *nitric oxide* dan prostaglandin (Jang *et al.*, 2014) menjadi salah satu alasan digunakannya katekin dalam terapi atau pengobatan gingivitis.

2.2.4.2 Katekin Gambir sebagai Antibakteri

Ekstrak gambir mengandung katekin yang merupakan antibakteri yang ampuh dan anti jamur dengan efek samping minimal. Analisis statistik ekstrak gambir dengan konsentrasi 1% dan waktu kontak 24 jam efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Enterococcus faecalis* dengan rata-rata diameter zona hambat sebesar 21,39 mm yang bahkan lebih besar dari zona inhibisi 5 mL NaOCl 5,25% sebagai kontrol positif dan kontrol negatif berupa air suling steril. *Enterococcus faecalis* merupakan bakteri Gram positif yang umumnya ditemukan pada kasus retensi endodontik (Katu *et al.*, 2016).

Percobaan lain mengenai pengolahan basah, produk dan ekstrak polifenol dari daun tanaman gambir menghasilkan sifat antibakteri terhadap *Staphylococcus*

aureus paling tinggi dengan diameter hambat yakni $9,45 \pm 0,25$ mm. Penghambatan katekin hanya pada bakteri Gram positif sedangkan pada bakteri Gram negatif seperti *E. coli* tidak terjadi penghambatan. Sasaran penghambatan oleh polifenol atau katekin dari gambir tertuju pada dinding sel bakteri. Katekin akan berikatan dengan unit peptida pada komponen peptidoglikan dari dinding sel. Terjadinya pengikatan tersebut dapat mengacaukan integritas dinding sel bakteri dan menyebabkan kebocoran pada sel bakteri Gram positif (Pambayun dkk., 2007).

2.2.4.3 Katekin Gambir sebagai Antioksidan

Katekin diidentifikasi sebagai senyawa bioaktif utama di gambir (Anggraini *et al.*, 2011). Aktivitas antioksidan dan antiradikal dari ekstrak metanol *Uncaria gambir* dievaluasi dengan metode DPPH *radical-scavenging* dengan asam askorbat dijadikan sebagai standar. Aktivitas terhadap radikal DPPH dari ekstrak metanol *Uncaria gambir* memiliki nilai IC_{50} sebesar $18,27 \mu\text{g/mL}$ dan asam askorbat sebesar $7,79 \mu\text{g/mL}$ (Amir *et al.*, 2012). Aktivitas radikal *scavenging* DPPH berkisar antara 92,0 – 93,1% dan kandungan katekin berkisar antara $99,4 - 108,5 \mu\text{g/mL}$ (Anggraini *et al.*, 2011).

Katekin berperan pada lesi awal gingivitis yakni sebagai antioksidan eksternal yang dapat menangkal radikal bebas *reactive oxygen spesies* (ROS) yang merupakan produk samping yang dihasilkan akibat adanya peningkatan respon imun PMN terhadap invasi bakteri pada awal mula timbulnya penyakit gingivitis (Chapple, 1996; Cope, 2011). Aktivitas antioksidan katekin dari gambir dimanfaatkan sebagai proteksi pada gigi dan jaringan sekitar terhadap iritan dalam penyembuhan gingivitis.

2.3 Ekstraksi

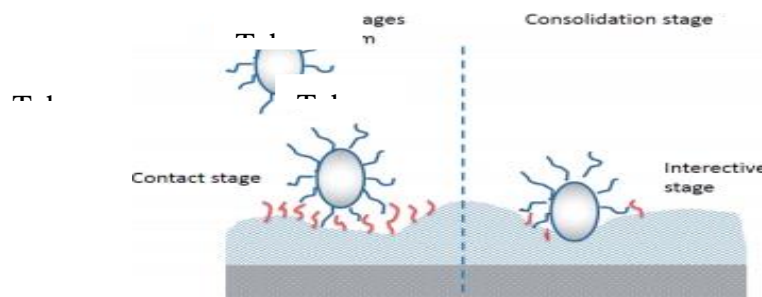
Ekstraksi adalah kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan menggunakan pelarut cair (Ditjen POM, 2000). Proses ekstraksi dihentikan ketika tercapai kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi dalam sel tanaman (Mukhriani, 2014). Senyawa aktif yang terdapat dalam berbagai simplisia dapat digolongkan kedalam golongan minyak atsiri, alkaloida, flavonoida dan lain-lain. Pemilihan pelarut dan cara ekstraksi yang tepat dapat disesuaikan dengan diketahuinya kandungan senyawa aktif dalam simplisia. Metode ekstraksi dengan menggunakan pelarut terdiri dari dua cara yaitu cara dingin dan cara panas. Maserasi dan perkolasi termasuk ke dalam metode ekstraksi dengan cara dingin sedangkan refluks, sokhletasi, infusa, dekokta, dan digesti termasuk ke dalam metode ekstraksi dengan cara panas (Depkes RI, 2000).

2.4 Mukoadhesif

Mukoadhesif sendiri menunjukkan adanya pelekatan polimer pada permukaan mukosa (Roy *et al.*, 2009). Sistem penghantaran obat dengan mukoadhesif memanfaatkan polimer yang larut dalam air serta dapat melekat. Kemampuan mukoadhesif inilah yang dapat digunakan untuk menetapkan sasaran obat pada tempat spesifik atau daerah tertentu di dalam tubuh untuk periode waktu yang lebih lama. Proses adhesi dapat terjadi jika molekul dapat melekat pada suatu permukaan dengan ikatan tertentu. Ikatan yang dapat terjadi antara lain adalah ikatan kovalen, ikatan ionik, ikatan hidrogen, ikatan Van Der Waals, ikatan

hidrofobik, ikatan yang membentuk jembatan disulfida, daya hidrasi, daya elektrostatik, dan daya sterik (Kalvitha *et al.*, 2011).

Ada dua tahap yang dapat menjelaskan proses interaksi antara bahan mukoadhesif dengan membran mukosa. Tahap pertama adalah kontak, ditandai dengan terjadinya kontak antara bagian mukoadhesif dengan bagian membran mukosa atau selaput lendir yang ditandai dengan penyebaran dan pembengkakan sediaan, memulai kontak mendalam dengan lapisan lendir. Tahapan kedua adalah tahap konsolidasi (penggabungan), terjadinya berbagai interaksi fisikokimia untuk membentuk suatu gabungan dan melihat pelekatan serta untuk memperpanjang lamanya waktu pelekatan sediaan (Kaul *et al.*, 2011).



Gambar 5. Mekanisme mucoadhesion (Kumar *et al.*, 2013)

Ada enam teori utama mukoadhesif pada membran mukosa sebagai berikut:

2.4.1 Wetting Theory

Kemampuan *bioadhesive* atau lendir untuk menyebar dan mengembang ketika kontak dengan substrat yang sesuai merupakan faktor penting dalam pembentukan ikatan. Teori pembasahan berlaku untuk sistem cair yang berguna untuk memprediksi afinitas ke permukaan untuk menyebar di atasnya. Afinitas ini dapat ditentukan dengan menggunakan teknik pengukuran seperti sudut kontak. Aturan umum menyatakan bahwa semakin rendah sudut kontak maka semakin

besar afinitasnya. Sudut kontak harus sama atau mendekati nol yang menyatakan bahwa penyebaran obat tersebut baik (Charvalho *et al.*, 2010).

2.4.2 *Electronic Theory*

Teori elektronik didasarkan pada premis bahwa baik bahan mukoadhesif dan membran biologis memiliki muatan listrik yang berlawanan yang dengan demikian, ketika bahan mukoadhesif dan membran bersentuhan atau terjadi kontak akan terjadi transfer elektron yang mengarah ke susunan lapisan ganda elektronik pada antarmuka membran biologis, di mana kekuatan menarik dalam lapisan ganda elektronik ini menentukan besarnya kekuatan mukoadhesif (Charvalho *et al.*, 2010). Dipol akan berinteraksi dengan musin yang bermuatan negatif sedangkan inti hidrofobik koloidnya akan berinteraksi dengan mukosa.

2.4.3 *Adsorption Theory*

Menurut teori adsorpsi, polimer mukoadhesif melekat pada lendir oleh interaksi kimia sekunder antara lain seperti ikatan Van der Waals dan ikatan hidrogen, tarikan elektrostatis atau interaksi hidrofobik. Teori ini adalah salah satu teori bioadhesion yang paling banyak diterima (Charvalho *et al.*, 2010). Dua jenis ikatan kimia yang dihasilkan dari kekuatan interaksi antara polimer dan mukosa adalah ikatan kimia primer yang bersifat kovalen dan ikatan kimia sekunder yang memiliki banyak daya tarik yang berbeda (Kuldeep *and* Shiv, 2015).

2.4.4 *Diffusion Theory*

Teori difusi menggambarkan interpenetrasi polimer dan rantai musin ke kedalaman yang cukup untuk menciptakan ikatan perekat semi permanen. Menurut teori ini dipercaya bahwa gaya adhesi akan meningkat seiring dengan

meningkatnya penetrasi rantai polimer. Meningkatnya penetrasi ini tergantung pada koefisien difusi, fleksibilitas dan sifat dari rantai mukoadhesif, mobilitas dan lamanya waktu kontak. Berdasarkan literatur, kedalaman interpenetrasi yang diperlukan untuk menghasilkan ikatan *bioadhesive* yang efisien terletak pada kisaran 0,2 – 0,5 μm (Charvalho *et al.*, 2010).

2.4.5 Fracture Theory (Dehydration Theory)

Fracture theory merupakan teori yang paling sering digunakan dalam studi tentang pengukuran mekanisme *mucoadhesion*. Teori ini menganalisa gaya atau kekuatan yang diperlukan untuk memisahkan dua permukaan setelah adhesi terjadi dan tidak memperhitungkan interpenetrasi atau difusi dari rantai polimer. Akibatnya, teori ini cocok digunakan dalam perhitungan untuk bahan *bioadhesive* yang bersifat kaku atau semi-kaku yang rantai polimer tidak dapat menembus ke dalam lapisan lendir. Mekanisme dehidrasi terjadi ketika bahan mukoadhesif menyerap air dari permukaan mukosa yang kemudian akan mengembang dan menciptakan sendi mukoadhesif yang kuat (Charvalho *et al.*, 2010).

2.4.6 Mechanical Theory

Teori mekanik menganggap bahwa adhesi terjadi karena pengisian ketidakrataan pada permukaan kasar oleh cairan mukoadhesif. Selain itu, daerah permukaan kasar tersebut akan meningkatkan area antarmuka untuk dapat berinteraksi sehingga membantu pelepasan energi (Charvalho *et al.*, 2010). Menurut teori mekanik ini bahwa difusi cairan adhesif ke dalam retakan mikro dan penyimpangan yang terdapat pada permukaan substrat menyebabkan terbentuknya struktur yang saling bertautan yang menghasilkan adhesi (Saraswathi *et al.*, 2013).

2.5 *Gingival Mucoadhesive Patch*

Patch merupakan salah satu sediaan yang dapat menghantarkan obat langsung ke tempat aksi. Sediaan *patch* dideskripsikan sebagai sediaan yang terdiri dari dua lapisan, lapisan yang mengandung polimer yang adhesif dilapisi dengan lapisan *backing* yang *impermeable* (Koyi dan Arshad, 2013). Lapisan mukoadhesif pada *patch* dapat melekat pada mukosa oral, daerah di gusi dan lainnya untuk mengontrol pelepasan zat aktif. Sifat fleksibilitas yang baik dari *patch* dapat ditoleransi oleh pasien dibandingkan dengan sediaan mukoadhesif tablet. Selain itu, *patch* juga lebih dapat menjamin keakuratan dosis dibandingkan dengan sediaan gel atau salep (Shravan *et al.*, 2012).

Tipe *patch* ada dua jenis antara lain yaitu tipe matriks dan tipe *reservoir* (searah). *Patch* dengan tipe matriks dirancang agar zat aktif, polimer dan bahan tambahan lainnya dicampur bersama sedangkan *patch* dengan tipe *reservoir* (searah) dirancang dalam sistem reservoir yang mengandung lubang untuk zat aktif dan dalam bahan tambahan lainnya agar terpisah dari lapisan adhesif. Lapisan *backing* yang *impermeable* digunakan untuk mengontrol arah pelepasan zat aktif (Shravan *et al.*, 2012). Polimer yang bersifat *impermeable* dengan air dapat digunakan untuk membentuk lapisan *backing* pada *patch*. Lapisan *backing* ini harus memiliki fleksibilitas yang baik, kekuatan tarik yang tinggi serta permeasi air melewati lapisan ini harus rendah. Fungsi utama lapisan *backing* ini adalah memberikan aliran zat aktif tertelan bersama saliva. Bahan yang digunakan dalam pembuatan lapisan *backing* harus bersifat inert. Ketebalan lapisan ini

berkisar antara 75 – 100 μm . Polimer mukoadhesif dalam sediaan *patch* digunakan untuk menghantarkan zat aktif ke tempat spesifik dan untuk mengoptimalkan penghantaran obat dikarenakan adanya kontak yang lebih lama. Lapisan polimer ini akan berkontak dengan mukosa yang merupakan faktor penting dalam keberhasilan penghantaran obat (Yogananda *and* Rakesh, 2012).

Tabel 1. Metode pembuatan *patch*

Metode Pembuatan <i>Patch</i>	Proses Pembuatan
<i>Solvent casting</i>	Metode ini sering digunakan dalam pembuatan film oral. Komponen yang larut dalam pelarut dilarutkan untuk menghasilkan larutan kental yang jernih. Zat aktif dalam komponen lainnya dilarutkan dalam sejumlah kecil pelarutnya dan dikombinasikan menjadi larutan <i>bulk</i> . Campuran ini ditambahkan ke dalam larutan kental. Udara yang terperangkap dipindahkan dengan vakum. Larutan yang dihasilkan dicetak sebagai film dan dibiarkan mengering, kemudian di potong-potong menjadi lembaran dengan ukuran yang diinginkan.
<i>Holt melt extrusion (HME)</i>	<i>Holt melt extrusion (HME)</i> umum digunakan untuk membuat granul, tablet <i>sustained release</i> , sistem penghantaran obat transdermal dan transmukosal. Film yang diproses dengan teknik ini melibatkan pembentukan polimer menjadi film dengan proses pemanasan. Campuran pembawa obat diisikan ke dalam <i>hopper</i> dan dicampur serta dilelehkan dengan <i>ekstruder</i> . <i>Die</i> akan membentuk lelehan menjadi bentuk film yang diinginkan. HME meliputi pencampuran pembawa obat pada suhu lebih rendah dan waktu tinggal lebih singkat (< 2 menit), ketiadaan pelarut organik, produk buangan minimum, kontrol parameter operasi yang baik, dapat untuk operasi berkelanjutan dan <i>scale up</i> .
<i>Direct milling</i>	Proses pembuatan dengan menggunakan metode ini dilakukan tanpa menggunakan pelarut. Obat dan bahan tambahan lainnya secara mekanik dicampur dengan menggunakan <i>direct milling</i> atau <i>kneading</i> biasanya tanpa menggunakan larutan sedikitpun. Setelah dicampur, hasilnya digulung di <i>release liner</i> hingga mencapai ketebalan yang diinginkan kemudian dilapisi dengan lapisan <i>backing</i> .
<i>Semisolid casting</i>	Metode dispersi ini digunakan untuk komponen yang tidak dapat dicampur dengan obat, lalu dispersi padatan akan dibentuk menjadi film oleh <i>die</i> .
<i>Rolling method</i>	Metode <i>rolling</i> dilakukan dengan cara menggulung larutan atau suspensi yang mengandung obat pada pembawa. Larutan utama air dan campuran air dengan alkohol. Film dikeringkan, digulung kemudian dipotong sesuai bentuk dan ukuran yang diinginkan.

(Shravan *et al.*, 2012)

Tiga kategori utama aplikasi sediaan mukoadhesif dalam sistem penghantaran obat adalah memperlama waktu tinggal, kontak intensif dengan membran pengasorpsi, dan lokalisasi sistem penghantaran obat (Goeswin, 2008). Formulasi sediaan *patch* yang baik dipengaruhi oleh basis polimer, *plasticizer*, dan *enhancer*. Komposisi umum *patch* pada umumnya tercantum pada Tabel 2 sebagai berikut.

Tabel 2. Komposisi umum *patch*

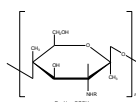
Komposisi	Persyaratan	Contoh
Bahan aktif	Bahan aktif mungkin berasal dari setiap kelas zat aktif farmasi yang dapat diberikan secara oral atau melalui mukosa bukal. Menurut literatur, API dapat ditambahkan dari 5 – 25% b/b dari berat total polimer. Formulasi yang efektif, dosis obat harus dalam mg (kurang dari 20 mg/hari). Obat - obatan yang menunjukkan ketidakstabilan pada metabolisme <i>first-effect</i> dan pasien yang sulit menelan tablet adalah kandidat terbaik untuk menggunakan <i>patch</i> bukal mukoadhesif.	Carvedilol.
Polimer mukoadhesif	Berperan dalam membantu menghantarkan zat aktif ke tempat aksi yang spesifik serta mengoptimalkan target penghantaran obat.	Kitosan, HPMC, Na alginat, PVP, PVA, carbopol, eudragit.
<i>Backing</i> membran	Harus memiliki fleksibilitas yang baik, bersifat <i>impermeable</i> dengan air, kekuatan tarik yang tinggi, permeasi air melewati lapisan ini harus rendah, memiliki ketebalan sekitar 75 – 100 μm .	Etil selulosa, poliuretan, poliester.
<i>Plasticizer</i>	Biasanya <i>plasticizer</i> digunakan dalam konsentrasi 0 – 20% b/b dari berat polimer kering. <i>Plasticizer</i> membantu meningkatkan fleksibilitas strip dan mengurangi kerapuhan strip. Aliran polimer juga menjadi lebih baik dengan penambahan <i>plasticizer</i> .	PEG 400, minyak jarak, gliserin
Peningkat penetrasi	Harus tidak toksik, inert, tidak menimbulkan iritasi, dan tidak menyebabkan alergi. Peningkat penetrasi dirancang untuk tujuan meningkatkan penyerapan, pencarian sistemik serta meningkatkan penetrasi agar lebih efektif dan aman dalam penghantaran obat.	Asam oleat, Propilen glikol, polimer tiolat
<i>Diluent</i>		Laktosa.
<i>Sweetening agent</i>		Aspartam, dekstrosa, manitol, dan lain-lain.

<i>Flavouring agent</i>	Jumlah rasa yang dibutuhkan untuk menutupi rasa tidak enak dari <i>patch</i> tergantung pada jenis rasa dan kekuatannya.	Menthol, <i>clove oil</i> , <i>peppermint</i> , <i>sweetmint</i> .
-------------------------	--	--

(Yogananda *and* Rakesh, 2012).

2.6 Monografi Bahan

2.6.1 Kitosan



Gambar 6. Struktur kitosan (Rowe *et al.*, 2009)

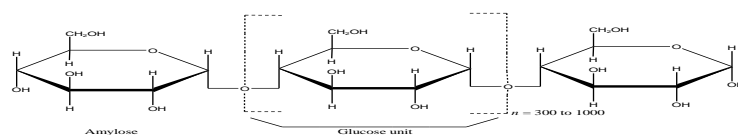
Kitosan atau nama lainnya 2-amino-2-deoxy-(1,4)-b-D-glucopyranan merupakan senyawa turunan dari hasil proses deasetilasi kitin yang banyak terkandung didalam hewan laut seperti udang dan kepiting. Kitosan mempunyai bentuk mirip dengan selulosa dan bedanya terletak pada gugus rantai C kedua. Polimer kitosan adalah salah satu polimer rantai panjang dengan rumus molekul $(C_8H_{11}NO_4)_n$ dihasilkan dari kitin melalui proses deasetilasi sempurna maupun sebagian dengan cara menghilangkan gugus asetil (CH_3-CO) dengan atom hidrogen (H) menjadi gugus amina (NH_2). Polimer kitosan merupakan polimer rantai panjang yang disusun oleh monomer-monomer glukosamin (2-amino-2-deoksi-D-glukosa). Biopolimer ini disusun oleh dua jenis amino yaitu glukosamin (2-amino-2-deoksi-D-glukosa, 70 – 80%) dan N-asetilglukosamin (2-asetamino-2-deoksi-D-glukosa, 20 – 30%) (Thariq dkk., 2016).

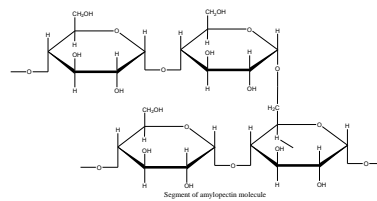
Kitosan telah digunakan secara luas dalam bidang medis terutama sebagai biopolimer yang biasanya digabungkan dengan material pengganti tulang dan gigi karena bersifat *biocompatible*, *biodegradable* dan non-toksik. Berdasarkan sifat tersebut kitosan banyak digunakan di bidang kesehatan dan obat-obatan seperti

untuk bahan pelepasan obat dan sebagai *growth factor* pada pelapis obat. Sifat bakteriostatik dan fungistatik yang dimiliki kitosan dapat mencegah terjadinya infeksi. Kemampuan kitosan dalam menekan pertumbuhan bakteri disebabkan karena kitosan memiliki polikation bermuatan positif yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri dan kapang (Thariq dkk., 2016) sehingga cocok dibuat sediaan *patch* dalam pengobatan gingivitis.

Karakteristik dari kitosan diantaranya struktur yang tidak teratur, bentuknya kristalin atau semikristalin (Thariq dkk., 2016). Selain itu dapat juga berbentuk padatan amorf berwarna putih dan tidak berbau. Kitosan memiliki pH 4 – 6 (1% *w/v aqueous solution*) dengan densitas sebesar 1,35 – 1,40 g/cm³. Nilai LD₅₀ kitosan untuk tikus secara oral adalah lebih dari 16 g/kg. Garam kitosan memiliki kelarutan sangat larut dalam air, praktis tidak larut dalam etanol (95%), pelarut organik lainnya, dan larutan netral atau alkali pada pH di atas sekitar 6,5, larut dengan mudah dalam sebagian besar larutan asam organik encer atau pekat dan sampai batas tertentu dalam asam anorganik mineral (kecuali asam fosfat dan asam sulfat). Kelarutan kitosan dipengaruhi oleh tingkat deasetilasi (Rowe *et al.*, 2009). Kitosan kering tidak mempunyai titik lebur. Bila disimpan dalam jangka waktu yang relatif lama pada suhu sekitar 100°F maka sifat keseluruhannya dan viskositasnya akan berubah. Bila kitosan disimpan lama dalam keadaan terbuka maka akan terjadi dekomposisi warna menjadi kekuningan dan viskositasnya menjadi berkurang (Thariq dkk., 2016).

2.6.2 Pati Tapioka





Gambar 7. Struktur pati (Rowe *et al.*, 2009)

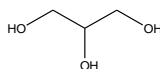
Pati memiliki rumus empiris $(C_6H_{10}O_5)_n$ dimana $n = 300 - 1000$. Dispersi pati berair biasanya memiliki pH 4 – 8. Kelarutannya praktis tidak larut dalam etanol dingin (96%) dan dalam air dingin. Pati mengalami *swelling* secara instan dalam air sekitar 5 – 10% pada 37°C. Pati larut dalam air panas pada suhu di atas suhu gelatinisasi yaitu 55°C. Pati sebagian larut dalam *dimethylsulfoxide* dan *dimethylformamide* (Rowe *et al.*, 2009). Pati tapioka ini mempunyai sifat-sifat yang sangat potensial untuk dimanfaatkan dalam industri pangan diantaranya sebagai pengental (*thickener*), pengisi (*filler*), bahan pengikat (*binder*), penghancur (*disintegrant*) dan sebagai bahan penstabil (*stabilizer*), selain itu tapioka juga bisa dijadikan sebagai bahan pembentuk *edible film* (Wahyudi, 2009).

Pati tapioka mempunyai sifat mudah terdehidrasi, mengembang dengan cepat, mudah pecah, mudah kehilangan viskositas, dan menghasilkan bodi yang lemah (Wahyudi, 2009). Pati memiliki permeabilitas air yang tinggi karena sifat pati yang hidrofilik (Pareta dan Edirisinghe, 2006). Selain itu diperlukan perbaikan sifat hidrofilik dan higroskopis dari pati, dapat dilakukan dengan modifikasi kimia seperti *cross linking* (Kawijia dkk., 2017). Modifikasi secara kimia dapat dilakukan dengan cara menambahkan *cross linking agent* yang dapat menyebabkan terbentuknya ikatan-ikatan (jembatan) baru antar molekul di dalam pati itu sendiri atau diantara molekul pati yang satu dengan molekul pati yang lain

(Koswara, 2009) sehingga menyebabkan pati akan lebih sulit untuk dihidrolisis oleh enzim yang ada di mulut. Hal ini menyebabkan pelepasan obat atau zat aktif ke dalam mukosa akan berlangsung secara perlahan-lahan dan terkontrol. Contoh *cross linking agent* yang sering digunakan adalah *mono* atau *orthophosphate* atau *sodium tripolyphosphate* (STPP) (Wahyudi, 2009).

Menurut Whistler *and* Smart (1967), hasil dari reaksi antara pati dengan STPP adalah pati *monophosphate* dan dengan kadar STPP yang dinyatakan tidak lebih dari 0,4%. Pembentukan pati *monophosphate* ini akan membuat dispersi yang mempunyai viskositas tinggi, kejernihan tinggi, stabilitas yang lebih baik dibandingkan dengan yang tidak dilakukan perbaikan dengan penambahan STPP, hal ini dikarenakan dengan adanya kelompok *monophosphate* dapat menurunkan temperatur gelatinisasi pati secara nyata. Hal ini menyebabkan *patch* yang dihasilkan dari bahan dasar pati tapioka dengan penambahan STPP memiliki sifat fisik dan mekanik yang lebih baik (Stephen, 1995).

2.6.3 Gliserin

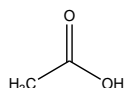


Gambar 8. Struktur gliserin (Rowe *et al.*, 2009)

Gliserin atau yang dikenal juga dengan gliserol memiliki rumus empiris $C_3H_8O_3$ dengan berat molekul 92,09 g/mol. Pemerian gliserin berupa cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, kental, dan higroskopik, rasanya manis kira-kira 0,6 kali lebih manis dari sukrosa. Titik didih dari gliserin 290°C (dengan dekomposisi) dan titik lebur 17,8°C dengan densitas sebesar 1,2620 g/cm³ pada suhu 25°C. Kelarutan gliserin sedikit larut dalam aseton, praktis tidak larut dalam benzen, minyak dan kloroform, larut dalam etanol (95%), metanol dan air, larut

dalam 500 bagian eter dan dalam 11 bagian etil asetat. Gliserin berfungsi sebagai pengawet antimikroba, *cosolvent*, *emollient*, humektan, *plasticizer*, pelarut, agen pemanis, dan agen tonisitas. Penggunaan oral terutama dalam pembuatan film atau *patch* gliserin berfungsi sebagai *plasticizer*. Nilai LD₅₀ gliserin pada tikus adalah 4,1 g/kg (Rowe *et al.*, 2009).

2.6.4 Asam Asetat



Gambar 9. Struktur asam asetat (Rowe *et al.*, 2009)

Ethanoic acid atau yang dikenal juga dengan asam asetat memiliki rumus empiris C₂H₄O₂ dengan berat molekul sebesar 60,05 g/mol. Asam asetat glasial berupa massa kristal atau larutan volatil yang jernih dan tidak berwarna dengan bau yang menyengat, memiliki nilai LD₅₀ sebesar 3310 mg/kgBB pada tikus per oral serta tidak dinyatakan nilai ADI (*Acceptable Daily Intake*) atau *acceptable*. Titik didih dari asam asetat adalah 118°C dan titik leburnya 17°C. Nilai konstanta disosiasi (pK_a) dari asam asetat sebesar 4,76 dengan pH 2,4 (larutan encer 1 M). Asam asetat dapat dicampur dengan etanol, eter, gliserin, air, dan *fixed* dan *volatile oils*. Bersifat stabil dalam wadah penyimpanan yang kuat dan tahan bocor dalam ruangan berventilasi pada suhu 16°C. Fungsi asam asetat pada sediaan *patch* digunakan untuk melarutkan kitosan dengan konsentrasi yang digunakan 1 – 2% (Rowe *et al.*, 2009; BPOM RI, 2013).

2.7 Evaluasi Sediaan *Patch* Mukoadhesif

Tabel 3. Evaluasi sediaan *patch* mukoadhesif

Jenis Uji	Prosedur	Kriteria
Uji pH permukaan	Sediaan <i>patch</i> dipotong kemudian potongan <i>patch</i> dibiarkan mengembang dalam dapar fosfat sebanyak 1 mL yang telah diukur pHnya terlebih dahulu menggunakan kertas pH. Kemudian diukur kembali pH permukaan <i>patch</i>	Syarat pH sediaan yang baik adalah 5,6 – 7.

	setelah 30 menit dan bandingkan dengan warna yang tertera pada indikator pH.	
Uji ketebalan	Ketebalan masing-masing <i>patch</i> diukur menggunakan alat jangka sorong. Sebanyak 10 buah <i>patch</i> diukur ketebalannya dari 3 sisi yang berbeda kemudian hitung nilai SD dan %CV hasil pengukuran.	Rentang ketebalan 0,5 – 20 mm dengan syarat %CV yang baik kurang dari 5%.
Uji keseragaman bobot	Sediaan <i>patch</i> yang sudah dipotong sesuai ukuran dipilih secara acak sebanyak 10 buah kemudian ditimbang bobotnya menggunakan timbangan analitik. Hasil penimbangan dicatat kemudian dihitung nilai SD dan %CV.	Syarat yang baik %CV kurang dari 5%.
Uji persen elongasi	Sebanyak 3 buah <i>patch</i> dari setiap formula yang telah dipotong sesuai ukuran dihitung panjang awalnya menggunakan penggaris. Kemudian ditarik hingga meregang lalu diukur kembali panjang peregangan <i>patch</i> setelah ditarik. Nilai persen elongasi dihitung dengan membagi selisih antara panjang peregangan <i>patch</i> setelah ditarik dan panjang awalnya.	
Uji waktu mukoadhesif	Waktu mukoadhesif dilakukan menggunakan mukosa bukal kambing segar, diisikan ke dalam <i>beaker glass</i> sampai dengan 2,5 cm dengan ditambahkan lem sianokrilat. Sebelumnya <i>patch</i> yang telah dibasahi dengan dpar fosfat pH 6,8 ditempelkan pada mukosa buka kambing segar yang telah disiapkan. Kemudian <i>beaker glass</i> diisi dengan 500 mL dpar fosfat pH 6,8 pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Setelah 2 menit diaduk dengan kecepatan 50 rpm untuk menggambarkan suasana bukal. Selanjutnya dilakukan pengamatan tentang kelekatan <i>patch</i> . Waktu yang dibutuhkan untuk melepaskan <i>patch</i> dari bukal mukosa kambing dicatat sebagai waktu mukoadhesif. Syarat waktu mukoadhesif yang baik adalah sekitar 3 – 5 jam.	Syarat waktu mukoadhesif yang baik yaitu sekitar 3 – 5 jam.
Uji <i>swelling index</i>	<i>Patch</i> secara individual yang telah dipotong sesuai ukuran ditimbang bobotnya (W1). Selanjutnya dimasukkan ke dalam cawan petri yang berisi 5 mL cairan <i>buffer</i> fosfat dengan pH 6,8. <i>Patch</i> diangkat pada interval waktu yang telah ditentukan (menit ke-5, 15, 30, dan 60) dan cairan	Syarat <i>sweling index</i> semakin lama maka nilai <i>swelling</i>

Jenis Uji	Prosedur	Kriteria
	yang tersisa di permukaan <i>patch</i> diserap menggunakan kertas saring. Selanjutnya ditimbang kembali bobot pada setiap interval waktu (W2). Data indeks pengembangan yang diperoleh pada waktu t (Wt) dibuat grafik <i>plot</i> antara waktu dan indeks pengembangan sehingga akan didapatkan persamaan regresi dan nilai <i>slope</i> agar diperoleh kecepatan indeks pengembangan.	<i>index</i> semakin besar.
<i>Folding endurance test</i>	<i>Folding endurance test</i> dapat dilakukan dengan melipat <i>patch</i> yang telah dipotong sesuai ukuran pada tempat yang sama hingga <i>patch</i> tersebut patah.	Jumlah lipatan yang menunjukkan daya tahan lipatan yang baik adalah hingga 300 kali.
Uji stabilitas	Pegujian stabilitas dilakukan dengan menempatkan <i>patch</i> dengan formula optimum pada dua kondisi yang berbeda yaitu suhu oven 40°C dan suhu lemari es 4°C masing-masing selama 24 jam yang dihitung dalam 1 siklus. Pengujian ini dilakukan selama 3 siklus dengan pengukuran kadar sediaan yang dihitung setiap siklusnya.	Syarat uji stabilitas konsentrasi zat aktif dalam setiap <i>patch</i> berada pada rentang 90 – 110% dengan nilai RSE kurang dari 5%.

(Yogananda and Rakesh, 2012; Kaul *et al.*, 2011; Nurwaini dkk., 2009).

2.8 Design of Experiments (DOE)

Design of Experiments (DOE) merupakan salah satu pendekatan statistik dalam metode kualitas yang diterapkan untuk meningkatkan kualitas pelayanan pada industri manufaktur dan jasa. Terdapat beberapa metode DOE yang digunakan yaitu *Factorial Design*, *Mixture Design*, *Response Surface Method*, dan *Taguchi Method*. DOE merupakan salah satu pendekatan statistik yang kerap kali digunakan untuk meningkatkan kualitas pelayanan, baik dalam bentuk kualitas produk maupun efisiensi proses. Kelebihan metode DOE antara lain dapat mempelajari pengaruh dua atau lebih faktor dari suatu percobaan secara bersamaan, memerlukan lebih sedikit sumber daya (seperti jumlah percobaan yang diperlukan, waktu, biaya material, dan sebagainya), dapat memperhitungkan

adanya interaksi antar faktor, metode DOE lanjutan juga bisa dipakai untuk mencari strategi terbaik dalam menetapkan nilai untuk tiap level dalam suatu faktor, dan dapat membangun suatu model matematis yang akurat untuk memperkirakan besarnya hasil yang dapat dicapai apabila nilai dari tiap level faktor diubah (Bolton *and* Bon, 2004).

2.8.1 Desain Faktorial (*Factorial Design*)

Factorial design adalah suatu percobaan yang perlakuannya terdiri atas semua kemungkinan kombinasi taraf dari beberapa percobaan dengan menggunakan faktor f dengan level l untuk setiap faktornya yang disimbolkan dengan percobaan faktorial f^l . Percobaan faktorial 2^2 artinya menggunakan 2 faktor dan level untuk tiap faktornya terdiri dari 2 level. Percobaan faktorial 2^2 juga sering ditulis dalam bentuk percobaan faktorial 2×2 . Penyimbolan yang terakhir sering digunakan untuk percobaan faktorial dimana level dari masing-masing faktornya berbeda. Tujuan dari percobaan faktorial adalah untuk melihat interaksi antara faktor yang diuji. Adakalanya kedua faktor saling sinergi terhadap respons (positif), namun adakalanya juga keberadaan salah satu faktor justru menghambat kinerja dari faktor lain (negatif). Adanya kedua mekanisme tersebut cenderung meningkatkan pengaruh interaksi antar faktor yang dijadikan sebagai acuan untuk mengukur kegagalan salah satu faktor terhadap setiap level faktor lainnya (Bolton *and* Bon, 2004).

Optimasi *patch* mukoadhesif ekstrak kering air gambir menggunakan polimer kitosan dan pati tapioka menggunakan desain faktorial dua level yaitu level rendah dan level tinggi. Besarnya pengaruh dari masing-masing faktor maupun interaksi dari desain faktorial dan analisis statistik oleh ANOVA dapat

ditentukan secara manual dengan menghitung selisih antara rata-rata respon pada level rendah (Bolton *and* Bon, 2004). Rancangan percobaan dari desain faktorial dua faktor dengan dua level adalah sebagai berikut.

Tabel 4. Rancangan percobaan desain faktorial dua faktor dengan dua level

Formula	Pengaruh Faktor A	Pengaruh Faktor B	Interaksi
1	-1	-1	+1
2	+1	-1	-1
3	-1	+1	-1
4	+1	+1	+1

Keterangan:

(+1) = level tinggi (H)

(-1) = level rendah (L)

Formula (1) = faktor A level rendah, faktor B level rendah

Formula (2) = faktor A level tinggi, faktor B level rendah

Formula (3) = faktor A level rendah, faktor B level tinggi

Formula (4) = faktor A level tinggi, faktor B level tinggi

Pengaruh utama faktor A dan faktor B serta interaksinya ditunjukkan dengan Persamaan (1), (2), dan (3) (Amstrong, 2006).

Efek faktor A =(1)

Efek faktor B =(2)

Efek interaksi =(3)

Analisis statistika ANOVA secara manual dapat dihitung dengan mengelompokkan data hasil pengujian respon terhadap masing-masing faktor dan dirata-ratakan kemudian dihitung *sum of square* masing-masing faktor, *sum of square within*, *sum of square between* dan *sum of square total*. Selanjutnya akan diperoleh nilai *degree of freedom* (DF) kemudian dibandingkan dengan nilai F_{tabel} dengan nilai F_{hitung} yang diperoleh. Jika nilai F_{hitung} lebih besar dari nilai F_{tabel} maka menunjukkan bahwa baik faktor maupun interaksi antar faktor berpengaruh terhadap respon secara signifikan dan begitu sebaliknya.

III. METODOLOGI PENELITIAN

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain alat-alat gelas, bejana maserasi, piknometer, krus silikat, *furnance*, spektrofotometer UV-Vis, timbangan analitik *readability* 0,0001 dan 0,01 g, pipa kapiler, oven, lemari pendingin, pH meter, *spin bar*, *magnetic stirrer*, *Franz diffusion cell*, *Fourier-Transform InfraRed Spectroscopy* (FTIR), *stopwatch*, *centrifuge*, jangka sorong, penggaris, penjepit kertas, dan ayakan mesh 80.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini diantaranya adalah daun gambir siap panen, kitosan, pati tapioka, gliserin, katekin, akuades, *aluminium foil*, lem sianokrilat, metanol *p.a.*, etil asetat *p.a.*, plat KLT silika gel GF254, NaOH, membran mukosa gusi kambing, dan membran selofan, KH_2PO_4 , HCl, toluena, dan asam asetat glasial.

3.3 Prosedur Penelitian

Penentuan dosis formulasi sediaan *gingival mucoadhesive patch* ekstrak kering air gambir dilakukan menggunakan rumus HED (*Human Equivalent Dose*)

dan penentuan konsentrasi excipien yang digunakan serta metode pembuatan *patch* yang didapatkan dari literatur. Sediaan *patch* yang telah dibuat kemudian dievaluasi karakteristiknya berdasarkan parameter pengujian sediaan *patch* dan ditentukan formula optimum dengan menggunakan desain faktorial (Alfitianingsih, 2016).

3.3.1 Pengambilan dan Ekstraksi Daun Gambir (*Uncaria gambir* Roxb.)

Sampel daun gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) diperoleh dari desa Babatoman, Kecamatan Sekayu, Kabupaten Banyuasin, Provinsi Sumatera Selatan dikumpulkan kemudian disortir dalam keadaan yang masih segar. Proses pengambilan sampel dilakukan pada pagi hari. Tanaman gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) dideterminasi di Herbarium Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia, Purwodadi.

Sampel daun gambir segar dipanaskan dalam air dengan suhu maksimum 90°C dengan perbandingan air:simplisia (2:1) selama 1,5 jam kemudian diperas untuk memperoleh ekstrak kental. Hasil ekstrak kental yang telah diperoleh dimasukkan ke dalam wadah yang terbuat khusus dari kayu dengan ukuran 3 cm x 30 cm x 10 cm (P x L x T) yang disebut paruku selama 24 jam. Selanjutnya ekstrak dibentuk kotak atau bulat dan dikeringkan secara manual menggunakan sinar matahari selama 3 hari (Anggraini *et al.*, 2011). Persen hasil rendemen sampel dihitung dengan menggunakan rumus pada Persamaan 4.

$$\% \text{ Rendemen} = x \ 100\% \dots\dots\dots(4)$$

3.3.2 Karakterisasi Parameter Spesifik Ekstrak

3.3.2.1 Organoleptis

Pengamatan organoleptis ekstrak kering air gambir dilakukan dengan pengenalan secara fisik dengan menggunakan panca indera. Organoleptik yang dideskripsikan antara lain bentuk, warna, aroma (bau), dan rasa.

3.3.2.2 Penetapan Kadar Sari Larut Air

Sebanyak 1 g ekstrak dimaserasi dengan 25 mL kloroform:air (1:9) selama 24 jam menggunakan labu ukur sambil berkali-kali digojok selama 6 jam pertama. Selanjutnya didiamkan selama 18 jam kemudian disaring. Filtrat yang diperoleh diambil sebanyak 5 mL diuapkan hingga kering di dalam cawan penguap yang telah ditara. Kemudian panaskan residu pada suhu 105°C hingga bobot konstan (Saifudin dkk., 2011). Persentase kadar senyawa larut air dihitung dengan menggunakan rumus pada Persamaan 5 (Depkes RI, 2000).

$$\% \text{ Kadar senyawa larut air} = \frac{W_1 - W_0}{W_2 - W_0} \times 100\% \dots\dots\dots(5)$$

Keterangan:

W_0 = bobot cawan kosong

W_1 = bobot ekstrak awal

W_2 = bobot cawan + residu di oven

3.3.2.3 Penetapan Kadar Sari Larut Etanol

Sebanyak 1 g ekstrak (W_1) dilarutkan dengan 25 mL etanol 96% selama 24 jam dalam labu ukur sambil digojok selama 6 jam pertama. Selanjutnya didiamkan selama 18 jam dan disaring. Filtrat yang diperoleh diambil sebanyak 5 mL lalu diuapkan hingga kering di dalam cawan penguap yang telah ditara (W_0). Kemudian panaskan residu pada suhu 105°C hingga bobot konstan. Persentase kadar senyawa larut air dihitung dengan menggunakan rumus pada Persamaan 6 (Depkes RI, 2000).

$$\% \text{ Kadar senyawa larut etanol} = \frac{W_1 - W_0}{W_2 - W_0} \times 100\% \dots\dots\dots(6)$$

Keterangan:

W_0 = bobot cawan kosong

W_1 = bobot ekstrak awal

W_2 = bobot cawan + residu di oven

3.3.2.4 Uji Kualitatif Katekin Ekstrak dengan Kromatografi Lapis Tipis

Larutan ekstrak air gambir ditotolkan pada plat KLT dengan ukuran 5 x 1 cm yang telah dibuat batas atas dan batas bawahnya menggunakan pensil. Campuran pelarut yang digunakan untuk mengelusi ekstrak adalah campuran metanol:etil asetat:toluena (1:3:1,25). Plat KLT yang telah ditotolkan dengan larutan ekstrak sebelumnya kemudian dimasukkan ke dalam *chamber* yang telah dijenuhkan dan ditunggu hingga pelarut mencapai batas atas plat. Larutan pendeteksi digunakan larutan FeCl_3 1% yang dapat mendeteksi adanya kandungan polifenol (katekin) (Wagner *and* Bladt, 1996).

3.3.3 Karakterisasi Parameter Non Spesifik

3.3.3.1 Penetapan Susut Pengerinan dan Kadar Air

Sebanyak 1 g ekstrak ditimbang dan dimasukkan ke dalam cawan penguap yang sebelumnya telah ditara. Sebelum dilakukan penimbangan, ekstrak dalam botol timbang diratakan terlebih dahulu hingga membentuk lapisan kurang lebih setebal 5 – 10 mm kemudian dimasukkan ke dalam oven. Pengerinan dilakukan pada suhu 105°C hingga diperoleh bobot yang konstan (Depkes RI, 2008). Krus dibiarkan dalam keadaan tertutup dan mendingin dalam desikator hingga suhu kamar, kemudian dicatat bobot konstan yang diperoleh. Persentase kadar air dan susut pengerinan dihitung menggunakan Persamaan 7 dan 8 sebagai berikut.

$$\text{Susut pengerinan} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\% \dots\dots\dots(7)$$

$$\text{Kadar air} = \frac{W_2 - W_1}{W_2} \times 100\% \dots\dots\dots(8)$$

3.3.3.2 Penetapan Kadar Abu Total

Sebanyak 1 g ekstrak ditimbang (W_1) dan dimasukkan ke dalam krus silikat yang telah dipijar pada suhu 600°C . Ekstrak dipijar secara perlahan-lahan hingga arang habis, lalu didinginkan dan ditimbang. Apabila dengan cara tersebut arang sulit atau tidak dapat dihilangkan ditambahkan dengan air panas, diaduk, disaring menggunakan kertas saring bebas abu. Sisa penyaringan beserta kertas saring bebas abu dipijarkan dalam krus silikat yang sama. Selanjutnya filtrat dimasukkan ke dalam krus silikat, diuapkan dan dipijar dan ditimbang hingga bobot konstan (W_2). Kadar abu total dihitung terhadap bahan yang telah dikeringkan di udara dan dinyatakan dalam bentuk %b/b (Depkes RI, 2000). Kadar abu total dihitung menggunakan Persamaan 9.

$$\% \text{ Kadar abu total} = \frac{W_2 - W_0}{W_1 - W_0} \times 100\% \dots\dots\dots(9)$$

Keterangan:

- W_0 = Bobot cawan kosong
- W_1 = Bobot cawan + ekstrak sebelum pengabuan
- W_2 = Bobot cawan + ekstrak setelah pengabuan

3.3.3.3 Penetapan Bobot Jenis

Piknometer bersih dan kering dalam keadaan kosong ditimbang dan dicatat bobotnya (W_0). Piknometer dikalibrasi menggunakan air yang telah dipanaskan pada suhu 25°C hingga tanda batas lalu ditimbang dan catat bobotnya (W_1). Selanjutnya piknometer dikosongkan kembali dan dengan cara yang sama, piknometer diisi dengan ekstrak yang telah dicairkan hingga tanda batas kalibrasi lalu ditimbang dan catat bobotnya (W_2). Bobot jenis ekstrak dihitung menggunakan Persamaan 10 (Depkes RI, 2000).

$$BJ = \frac{W_2 - W_0}{W_1 - W_0} \times BJ \text{ air} \dots\dots\dots(10)$$

Keterangan:

- W_0 = Bobot piknometer kosong (g)

W_1 = Bobot piknometer + air (g)
 W_2 = Bobot piknometer + ekstrak (g)
BJ air = 1

3.3.4 Modifikasi Pati Tapioka

Langkah awal proses modifikasi pati dengan perlakuan STPP yaitu timbang 15 g pati tapioka kemudian dilarutkan dalam 37,5 mL akuades. Kemudian ditambahkan STPP 1,5% dari berat pati diaduk hingga homogen lalu dilakukan pengaturan pH sampai 10,5 dengan menggunakan NaOH 5%. Larutan diaduk secara terus-menerus dan dipanaskan sampai suhu $\pm 45^\circ\text{C}$ selama 1 jam. Setelah itu ditambahkan HCl 0,1 N ke dalam larutan untuk mengakhiri reaksi sampai pH 5,5. Larutan pati dicuci dengan akuades dan dinetralkan dengan NaOH 5% lalu disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit. Pati dikeringkan dalam oven pada suhu 40°C sampai bobot konstan. Pati tapioka yang telah kering diayak dengan ayakan 80 *mesh* (Maharani dkk., 2017).

3.3.5 Karakterisasi Pati Tapioka Modifikasi

3.3.5.1 Uji Organoleptis

Pengamatan organoleptis pati tapioka modifikasi dilakukan dengan pengenalan secara fisik dengan menggunakan panca indera. Organoleptis yang dideskripsikan antara lain bentuk, warna, aroma (bau), dan rasa kemudian dibandingkan dengan pati tapioka sebelum dimodifikasi.

3.3.5.2 Kelarutan Pati

Timbang 1 gram pati tapioka modifikasi kemudian dilarutkan dengan 20 mL aquadest. Setelah itu dipanaskan pada suhu 70°C selama 30 menit, kemudian sentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 20 menit. Sebanyak 10 mL supernatan didekantasi lalu dikeringkan sampai bobotnya konstan. Lakukan hal

yang sama pada pati tanpa modifikasi. Kelarutan pati dihitung berdasarkan Persamaan 11 (Amin, 2013).

$$\% \text{Kelarutan} = \frac{\text{massa terlarut}}{\text{massa sampel}} \times 100\% \dots\dots\dots(11)$$

3.3.5.3 Studi Interaksi Kimia Pati Tapioka Modifikasi dengan FTIR

Sampel pati tapioka termodifikasi dan pati tapioka tanpa modifikasi dimasukkan dalam alat FTIR kemudian *discanning* dengan bilangan panjang gelombang 4000 – 250 cm^{-1} (Junaedi, 2012).

3.4 Formulasi *Gingival Mucoadhesive Patch*

Pembuatan sediaan *gingival mucoadhesive patch* dimulai dengan penentuan dosis ekstrak air gambir yang digunakan sebagai bahan aktif atau zat aktif serta konsentrasi eksipien yang digunakan dalam pembuatan sediaan *patch*. Penentuan dosis *patch* dihitung menggunakan rumus HED (*Human Equivalent Dose*) dari hasil penelitian uji aktivitas antiinflamasi ekstrak air gambir, sedangkan untuk penentuan konsentrasi eksipien yang digunakan didapatkan dari literatur jurnal yang membuat sediaan *mucoadhesive patch* (Deshmane *et al.*, 2009; Sari, 2010).

3.4.1 Penentuan Dosis

Ukuran cawan petri yang digunakan dalam pembuatan sediaan *gingival mucoadhesive patch* adalah cawan petri berdiameter 9 cm dengan luas cawan petri 63,585 cm^2 . Luas *patch* yang akan dibuat adalah 1 cm^2 (1 cm x 1 cm) dan mengandung 5,06 mg ekstrak kering air gambir yang didapatkan dari perhitungan menggunakan rumus HED (*Human Equivalent Dose*) dengan dosis hewan sebesar 7 mg/200gBB (Sari, 2010). *Patch* yang akan dibuat dengan luas 63,585 cm^2 maka

dibutuhkan sebanyak 321,740 mg ekstrak kering air gambir per cawan petri (Lampiran 1).

3.4.2 Penentuan Formula menggunakan Desain Faktorial

Formulasi sediaan *gingival mucoadhesive patch* yang mengandung ekstrak kering air gambir dibuat dengan menggunakan desain faktorial 2^2 sebanyak empat formula. Perbedaan variasi konsentrasi low (-1) dan *high* (+1) polimer kitosan dan pati tapioka pada setiap formula sehingga diperoleh empat formula sediaan *gingival mucoadhesive patch* ekstrak kering air daun gambir yang ditampilkan pada Tabel 6.

Tabel 5. Variasi konsentrasi polimer patch

Polimer patch	Low (-1)	High (+1)
Kitosan	600 mg	900 mg
Pati tapioka	150 mg	300 mg

Tabel 6. Formula sediaan *gingival mucoadhesive patch*

Bahan	Fungsi	F1	F2	F3	F4
Ekstrak air gambir (mg)	zat aktif	321,74	321,74	321,74	321,74
Kitosan (mg)	polimer	600	900	600	900
Pati tapioka (mg)	polimer	150	150	300	300
Gliserin (%)	<i>plasticizer</i>	5	5	5	5
Asam asetat 1,5% (mL)	pelarut	30	30	30	30

3.4.3 Pembuatan Sediaan *Gingival Mucoadhesive Patch*

Pembuatan sediaan *patch* menggunakan *solvent casting method*. Hal pertama yang dilakukan adalah siapkan gliserin dan timbang kitosan, pati tapioka serta ekstrak kering air gambir yang telah digerus halus sesuai dengan komposisi yang ada pada empat formula yang telah ditentukan. Selanjutnya membuat larutan asam asetat 1,5% dengan cara melarutkan asam asetat 1,5 mL dalam 100 mL akuades.

Larutkan kitosan dengan 15 mL asam asetat 1,5% diaduk selama 30 menit dengan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 750 rpm. Masukkan pati

tapioka dan tambahkan 10 mL asam asetat 1,5% kemudian aduk selama 30 menit menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 750 rpm. Ekstrak air daun gambir ditambahkan dengan 5% gliserin dan 5 mL asam asetat 1,5% diaduk homogen lalu masukkan ke dalam campuran kitosan dan pati tapioka kemudian aduk dengan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 750 rpm hingga homogen. Setelah itu larutan yang telah homogen dituang ke dalam cawan petri yang berdiameter 9 cm kemudian dibiarkan mengering menggunakan oven dengan suhu 40°C. *Patch* yang telah kering dipreparasi dengan cara memotong *patch* dengan ukuran 1 x 1 cm dan simpan dalam wadah yang terlindungi (Tiara, 2017).

3.5 Evaluasi dan Karakterisasi *Gingival Mucoadhesive Patch*

3.5.1 Keseragaman Ketebalan

Ketebalan masing-masing *patch* diukur menggunakan alat jangka sorong dengan ketelitian 0,01 mm. Sebanyak 10 buah *patch* diukur ketebalannya dari 3 sisi yang berbeda kemudian hitung nilai SD dan %CV hasil pengukuran. Rentang ketebalan 0,5 – 20 mm dengan syarat %CV yang baik kurang dari 5% dihitung dengan menggunakan Persamaan 12 (Yogananda *and* Rakesh, 2012).

$$\% CV = \dots\dots\dots(12)$$

3.5.2 Keseragaman Bobot

Sediaan *patch* yang sudah dipotong sesuai ukuran dipilih secara acak sebanyak 10 buah kemudian ditimbang bobotnya menggunakan timbangan analitik. Hasil penimbangan dicatat kemudian dihitung nilai SD dan %CV (Yogananda *and* Rakesh, 2012).

3.5.3 pH Permukaan

Pengujian pH pada sediaan *patch* dengan cara yaitu sediaan *patch* dipotong kemudian potongan *patch* dibiarkan mengembang dalam dapar fosfat sebanyak 1 mL yang telah diukur pHnya terlebih dahulu menggunakan kertas pH. Kemudian diukur kembali pH permukaan *patch* setelah 30 menit dan dibandingkan dengan warna yang tertera pada indikator pH. Syarat pH sediaan yang baik adalah 5,6 – 7 (Yogananda and Rakesh, 2012).

3.5.4 *Folding Endurance Test*

Folding endurance test dapat dilakukan dengan melipat *patch* yang telah dipotong sesuai ukuran pada tempat yang sama hingga *patch* tersebut patah. Jumlah lipatan yang menunjukkan daya tahan lipatan yang baik adalah hingga 300 kali (Yogananda and Rakesh, 2012).

3.5.5 Persen Elongasi

Sebanyak 3 buah *patch* dari setiap formula yang telah dipotong sesuai ukuran dihitung panjang awalnya menggunakan penggaris. *Patch* ditarik hingga meregang lalu diukur kembali panjang peregangan *patch* setelah ditarik. Nilai persen elongasi dihitung dengan membagi selisih antara panjang peregangan *patch* setelah ditarik dan panjang awalnya sesuai dengan Persamaan 13 (Kaul *et al.*, 2011).

$$\% \text{ Elongasi} = \dots\dots\dots(13)$$

Keterangan:

Lo = panjang awal *patch*

L = panjang *patch* setelah mengalami peregangan

3.5.6 *Swelling Index*

Pengujian *swelling* diawali dengan menimbang *patch* secara individual (W1) yang telah dipotong sesuai ukuran. Selanjutnya dimasukkan ke dalam cawan petri yang berisi 5 mL cairan *buffer* fosfat dengan pH 6,8. *Patch* diangkat pada interval waktu yang telah ditentukan (menit ke-5, 15, 30, dan 60) dan cairan yang tersisa di permukaan *patch* diserap menggunakan kertas saring. Kemudian ditimbang kembali bobot pada setiap interval waktu (W2) (Yogananda and Rakes, 2012). Data indeks pengembangan yang diperoleh pada waktu t (Wt) dibuat grafik *plot* antara waktu dan indeks pengembangan sehingga akan didapatkan persamaan regresi dan nilai *slope* agar diperoleh kecepatan indeks pengembangan. Nilai *swelling index* dapat dihitung menggunakan Persamaan 14.

$$\text{Indeks pengembangan} = \frac{W_2 - W_1}{W_1} \times 100\% \dots\dots\dots(14)$$

3.5.7 Waktu Mukoadhesif

Preparasi mukosa bukal kambing dilakukan dengan cara memotong bagian rongga mulut kambing menjadi dua bagian yaitu bagian atas dan bagian bawah. Bagian mukosa gusi kambing disayat secara perlahan mengikuti alur dengan menggunakan bantuan pisau bedah, pinset dan gunting. Rendam mukosa gusi kambing yang telah dipisahkan dari rongga mulut kambing dengan larutan NaCl fisiologis dan bersihkan bagian lemak yang terkandung di bawah mukosa. Media cairan yang digunakan dalam pengujian waktu mukoadhesif ini adalah dapar fosfat pH 6,8 yang dibuat dengan cara melarutkan 6,805 g KH_2PO_4 dan 0,896 g NaOH ke dalam 1 L akuades.

Waktu mukoadhesif dilakukan menggunakan mukosa bukal kambing segar, membran mukosa ditempelkan pada gelas preparat dengan bantuan lem

sianoakrilat. Sebelumnya *patch* yang telah dibasahi dengan dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 1 mL ditempelkan pada mukosa bukal kambing segar yang telah disiapkan. Kemudian *beaker glass* diisi dengan 500 mL dapar fosfat pH 6,8 pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Setelah 2 menit diaduk dengan kecepatan 50 rpm untuk menggambarkan suasana bukal. Selanjutnya dilakukan pengamatan tentang mukoadhesif *patch*. Waktu yang dibutuhkan untuk *patch* lepas dari mukosa bukal kambing dicatat sebagai waktu mukoadhesif. Syarat waktu mukoadhesif yang baik adalah sekitar 3 – 5 jam (Nurwaini dkk., 2009).

3.6 Evaluasi Formula Optimum Sediaan

3.6.1 Kandungan Katekin dalam Sediaan

Larutan induk katekin standar konsentrasi 100 ppm dibuat dengan cara menimbang 1 mg katekin standar dilarutkan dalam etil asetat *p.a* kemudian ditambahkan etil asetat *p.a* hingga tanda batas labu ukur 10 mL. Selanjutnya dilakukan pengenceran konsentrasi menjadi 10, 20, 30, 40, dan 50 ppm lalu diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum sebesar 279 nm. Kurva kalibrasi yang diperoleh dibuat ke dalam persamaan regresi. Sebanyak 3 buah *patch* mukoadhesif dari formula optimum dengan ukuran 1 cm x 1 cm yang diasumsikan mengandung 5.06 mg ekstrak air gambir kemudian ditambahkan 5 mL asam asetat 1,5% diamkan selama 15 menit hingga *patch* mengembang. Selanjutnya tambahkan 5 mL etil asetat *p.a* ke dalam labu ukur 10 mL kemudian diaduk selama 30 menit menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 500 rpm. Larutan dipisahkan menggunakan corong pisah dan diambil fase etil asetat lalu lakukan pengukuran absorbansi larutan pada panjang gelombang 279 nm menggunakan

spektrofotometer UV (Rahmah, 2018). Hitung kadar katekin berdasarkan data hasil absorbansi dengan menggunakan persamaan regresi dari kurva kalibrasi. Kadar katekin ekstrak dapat dihitung dengan Persamaan 15.

$$Y = a + bx \dots \dots \dots (15)$$

Keterangan:

Y = nilai absorbansi
 x = konsentrasi ekstrak (ppm)
 a = *intersept c*
 b = *slope m*

3.6.2 Uji Difusi Zat Aktif

Pengujian ini dilakukan untuk formula optimum dengan menggunakan alat Franz *diffusion cell* pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$. Membran mukosa *buccal* kambing diletakkan diantara kompartemen donor dan kompartemen akseptor pada alat Franz *diffusion cell*. *Patch* diletakkan menghadap membran mukosa *buccal* lalu kompartemen donor diisi dengan 1 mL larutan *buffer* fosfat pH 6,8 dan diasuk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 500 rpm. Sebanyak 5 mL larutan *buffer* fosfat diambil dari kompartemen akseptor pada interval waktu menit ke 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360. Tambahkan juga sejumlah larutan *buffer* fosfat dengan volume yang sama, kemudian larutan tersebut diencerkan dan dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Pengujian dilakukan sebanyak triplo lalu dihitung % terdifusi dengan Persamaan 16 (Yogananda *and* Rakesh, 2012).

$$\% \text{ Terdifusi} = x 100\% \dots \dots \dots (16)$$

3.6.3 Uji Stabilitas

Uji stabilitas dilakukan menggunakan metode *heating-cooling cycle* yang dilakukan dengan cara *patch* disimpan pada suhu 4°C selama 24 jam lalu dikeluarkan dan ditempatkan pada suhu $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ selama 24 jam. Pengujian

diulang selama 3 siklus atau 6 hari dan untuk melihat kestabilannya dilakukan pengujian terhadap kadar pada hari ke- 0 dan 6 (Chetan *et al.*, 2014). Uji stabilitas juga dilakukan pula terhadap ekstrak air daun gambir dengan perlakuan yang sama lalu bandingkan mana yang lebih stabil antara ekstrak murni atau sediaan.

3.6.4 Studi Interaksi Kimia dengan FTIR

Pengujian menggunakan alat *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR) dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya interaksi antara senyawa aktif dan eksipien yang digunakan dalam pembuatan sediaan *patch* mukoadhesif. Sampel yang digunakan dalam analisis ini yaitu ekstrak kering air gambir, *patch* formula optimum tanpa ekstrak kering air gambir dan *patch* formula optimum dengan ekstrak kering air gambir. Semua sampel yang akan dianalisis dikeringkan hingga bobotnya konstan untuk kemudian diserbukkan. Sebanyak 20 mg sampel kemudian dicampur dengan 10 mg kristal KBr lalu gerus hingga homogen. Campuran tersebut kemudian dimasukkan ke dalam wadah berbentuk cakram untuk membentuk pelet. Selanjutnya pelet dimasukkan dalam FTIR dengan *scanning* bilangan panjang gelombang $4000 - 250 \text{ cm}^{-1}$ (Junaedi, 2012).

3.7 Analisis Data

3.7.1 Optimasi Formula dengan Desain Faktorial

Hasil analisis pengujian sifat fisik meliputi bobot, ketebalan, pH, *swelling index*, dan ketahanan lipatan (*folding endurance*) dari keempat formula *patch* dinyatakan sebagai rata-rata \pm SD. Data yang diperoleh dioptimasi menggunakan Design Expert[®] 10 sehingga didapatkan *contour plot* masing-masing respon terhadap faktor. Hasil dari optimasi masing-masing respon diperoleh data berupa nilai b_0 , b_1 , b_2 , b_{12} yang kemudian akan dimasukkan ke dalam persamaan $Y = b_0 +$

$b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$. Berdasarkan persamaan tersebut akan diperoleh informasi mengenai pengaruh masing-masing faktor terhadap respon melalui penandaan nilai (+/-) dari setiap faktor. Tanda negatif (-) pada awal nilai menunjukkan bahwa faktor tersebut dapat menurunkan nilai respon sedangkan tanda positif (+) menunjukkan bahwa faktor tersebut menaikkan nilai respon.

Hasil perhitungan menggunakan rumus tersebut dapat dibuat *contour plot* dengan menggunakan *software* Design Expert® 10.0. Pembuatan *contour plot* dari analisis sifat fisik (bobot, ketebalan, *folding endurance*, dan *swelling index*), difusi zat aktif, waktu mukoadhesif dan stabilitas bertujuan untuk mengetahui efek masing-masing faktor terhadap respon serta efek kombinasi faktor terhadap respon (Bolton and Bon, 2004). *Contour plot* digabungkan menjadi *contour plot super imposed or overlay plot* untuk mengetahui komposisi optimum dari kombinasi kitosan dan pati tapioka yang digunakan sebagai polimer pada pembuatan *gingiva mucoadhesive patch* (Wibowo, 2013).

3.7.2 Analisis Perbandingan Hasil Analisis dengan Hasil Prediksi DX® 10.0

Analisis ini dilakukan terhadap data hasil pengujian uji kesergaman bobot, ketebalan, ketahanan lipatan atau *folding endurance*, *swelling index*, dan waktu mukoadhesif yang mempunyai nilai *desirability* yang tertinggi (nilainya mendekati 1) yang kemudian dibandingkan dengan hasil prediksi yang diperoleh dari Design Expert® 10.0 dengan menggunakan program OpenStat®. Selanjutnya dihitung nilai % RSE (*Residual Standard Error*) dengan menggunakan Persamaan 17.

$$\% \text{ RSE} = x \ 100\% \dots\dots\dots(17)$$

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Ekstraksi

Penelitian ini menggunakan ekstrak air daun gambir yang mengandung katekin sebagai zat aktif dalam formulasi sediaan *gingival mucoadhesive patch*. Ekstrak air daun gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) dibuat menggunakan metode pengolahan basah dengan cara dipanaskan dalam air (1:2) dengan suhu kurang dari 90°C selanjutnya ditekan dan diendapkan. Metode pemanasan pada suhu ini dipilih karena sifat senyawa katekin yang akan diambil pada ekstrak tidak tahan terhadap pemanasan pada suhu tinggi (Harborne, 1987).

Daun gambir yang digunakan berupa daun gambir segar sebanyak 11,6 kg yang telah dicuci bersih. Penggunaan sampel daun segar pada penelitian ini diharapkan dapat menghindari terjadinya degradasi senyawa yang terdapat di dalam daun gambir. Adanya degradasi akibat proses oksidasi yang mungkin terjadi pada daun gambir akan mempengaruhi jumlah kandungan senyawa katekin. Ekstrak kental air daun gambir yang diperoleh diendapkan dan dikeringkan di bawah sinar matahari. Pengeringan ekstrak kental air daun gambir di bawah sinar matahari juga harus dengan ditutup kain hitam untuk mengurangi degradasi katekin dan komponen senyawa aktif lainnya pada ekstrak air gambir (Syafri dkk., 2012).

Hasil rendemen ekstrak gambir yang diperoleh pada penelitian ini sebesar 4,4368%. Rendemen merupakan nilai hasil perbandingan antara ekstrak yang diperoleh dengan simpisia awal. Besar kecilnya nilai rendemen menunjukkan keefektifan proses ekstraksi dan banyaknya kandungan senyawa yang tersari.

Perolehan hasil rendemen ekstrak ini tidak memenuhi persyaratan rendemen ekstrak air daun gambir yang telah ditetapkan di dalam Farmakope Herbal, yaitu sebesar 5,2% (Depkes RI, 2008). Kecilnya perolehan rendemen ekstrak air daun gambir ini dipengaruhi oleh faktor diantaranya yaitu tingkat ketuaan atau kedewasaan daun dan tata cara pengolahannya (Pambayun dkk., 2007). Daun gambir yang digunakan merupakan campuran daun gambir muda hingga sedang. Tahapan proses pengolahan yang dilakukan pada penelitian ini juga masih tradisional, yaitu tanpa menggunakan alat *press* hidrolik seperti pada olahan ekstrak air gambir skala pabrik. Phitungan nilai persen rendemen dapat dilihat pada Lampiran 3.

4.2 Karakterisasi Ekstrak Air Daun Gambir

4.2.1 Organoleptis



Gambar 10. Organoleptis ekstrak air daun gambir (a) kental (b) ekstrak kering

Pengujian organoleptis bertujuan untuk memastikan kualitas atau mutu ekstrak secara kualitatif menggunakan panca indera. Berdasarkan penelitian diperoleh ekstrak air daun gambir berwarna coklat muda dengan aroma yang khas sedikit keasaman. Berbentuk balok yang tipis, memiliki rasa sedikit sepat dan mirip seperti tanah. Secara organoleptis, ekstrak yang dihasilkan memiliki karakteristik warna, rasa, dan aroma yang sama dengan yang tertera pada Farmakope Herbal Indonesia kecuali bentuknya yang tidak kubus. Bentuk ekstrak

yang dihasilkan tergantung pada bentuk cetakan yang digunakan serta ketebalan ekstrak selama proses pengeringan.

4.2.2 Perhitungan Susut Pengeringan

Susut pengeringan menyatakan seberapa besar jumlah senyawa atau zat yang hilang selama proses pengeringan seperti senyawa yang mudah menguap atau pelarut selain air yang tersisa selama proses ekstraksi berlangsung (Depes RI, 2013). Parameter susut pengeringan termasuk ke dalam parameter non spesifik. Persyaratan susut pengeringan berdasarkan Farmakope Herbal adalah tidak lebih dari 16%. Hasil pengujian terhadap ekstrak air daun gambir diperoleh persen susut pengeringan ekstrak sebesar 1,8223% yang berarti memenuhi persyaratan. Hal ini menyatakan bahwa sebanyak 1,8223% dari senyawa yang terekstrak oleh air merupakan senyawa yang mudah menguap.

4.2.3 Perhitungan Kadar Air

Kadar air merupakan parameter non spesifik yang menyatakan jumlah air yang terkandung dalam ekstrak karena berada dalam lingkungan atau udara terbuka. Menurut Depkes RI (2008), kadar air yang terkandung dalam ekstrak tidak lebih dari 14%. Hasil pengujian terhadap ekstrak air daun gambir diperoleh persen kadar airnya sebesar 1,7748% yang berarti memenuhi persyaratan. Kadar air dalam ekstrak dapat berasal dari sisa pelarut yaitu air yang tidak menguap seluruhnya selama proses pengeringan dengan memanfaatkan panas cahaya matahari yang tidak terlalu tinggi. Selain itu, kadar air dapat berasal dari pengaruh uap air yang dapat masuk ketika ekstrak berada dalam lingkungan atau udara terbuka. Kadar air dapat mempengaruhi kestabilan ekstrak. Peningkatan kadar air dalam ekstrak menyebabkan aktivitas air juga meningkat sehingga memungkinkan

terjadinya peningkatan cemaran mikroba pada ekstrak. Cemaran mikroba inilah yang menurunkan stabilitas ekstrak.

4.2.4 Perhitungan Bobot Jenis

Bobot jenis menunjukkan nilai rasio pebandingan antara massa zat persatuan volume. Tingkat kemurnian dan kontaminasi ekstrak dapat berkaitan dengan bobot jenis (Depkes RI, 2000). Berdasarkan hasil pengukuran diperoleh bobot jenis ekstrak air daun gambir sebesar 1,028 g/mL. Hal ini menunjukkan bahwa dalam 1 mL satuan volume terdapat 1,028 g ekstrak. Tidak adanya sumber yang tertera secara jelas mengenai bobot jenis ekstrak air daun gambir sehingga hasil yang diperoleh tergantung pada konsentrasi ekstrak yang diujikan.

4.2.5 Penetapan Kadar Sari Larut Air dan Etanol

Parameter ini termasuk ke dalam parameter standarisasi sesifik yang bertujuan untuk mengetahui besar kandungan senyawa dalam ekstrak yang terlarut dalam air dan etanol. Hasil pengujian menunjukkan bahwa kadar sari larut air sebesar 55% dan kadar sari larut etanol sebesar 78,333%. Persyaratan untuk kadar sari larut air maksimal sebesar 50% dan larut etanol maksimal sebesar 70,5%. Hal ini menandakan bahwa ekstrak air daun gambir memiliki nilai kadar sari larut air dan larut etanol lebih besar dibandingkan persyaratan. Nilai kadar sari larut etanol yang lebih besar dibandingkan dengan kadar sari larut air disebabkan karena kandungan senyawa-senyawa dalam ekstrak yang dapat larut dalam etanol lebih besar daripada air. Komponen terbesar yang larut dalam etanol dalam hal ini yaitu katekin (Sulistyaningrum *et al.*, 2013). Apabila kadar sari larut air lebih besar artinya kandungan senyawa polar polisakarida seperti karbohidrat di dalam ekstrak lebih banyak dibandingkan kandungan katekin.

4.2.6 Penentuan Kadar Abu Total

Penetapan kadar abu total bertujuan untuk memberikan gambaran kandungan mineral internal dari ekstrak yang berasal dari proses awal sampai terbentuknya ekstrak (Depkes RI, 2000). Kadar abu total diperoleh dengan membandingkan bobot awal ekstrak dengan bobot ekstrak setelah pemanasan pada suhu $600^{\circ}\text{C} \pm 25^{\circ}\text{C}$. Pemasanan dengan suhu tinggi ini bertujuan untuk menghilangkan senyawa yang tidak tahan terhadap pemanasan suhu tinggi, terutama logam berat atau logam lainnya. Material yang tersisa setelah pemanasan dapat berupa abu fisiologis yang berasal dari jaringan tanaman itu sendiri atau abu non fisiologis seperti residu yang berasal dari material asing seperti logam, tanah atau pasir dan sebagainya. Kadar abu total dapat dijadikan tahap awal dalam mengetahui ada atau tidaknya pencemaran ekstrak dari logam (Sulistyaningrum *et al.*, 2013).

Hasil pengujian ekstrak air daun gambir diperoleh kadar abu total sebesar 4,97%. Persyaratan kadar abu total berdasarkan Farmakope Herbal Indonesia kurang dari 0,5% sedangkan menurut mutu Standar Nasional Indonesia (SNI) maksimal sebesar 7%. Hal ini menunjukkan bahwa hasil pengujian kadar abu total ekstrak air daun gambir tidak memenuhi persyaratan Farmakope Herbal Indonesia namun masih memenuhi persyaratan mutu SNI. Kadar abu di dalam ekstrak dapat dipengaruhi oleh kandungan mineral yang mungkin terkandung dalam pelarut air yang digunakan dalam proses ekstraksi atau dipengaruhi oleh faktor tanah tempat tumbuhnya gambir.

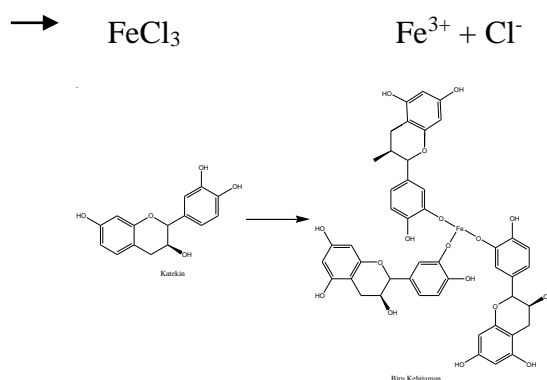
4.2.7 Identifikasi Kualitatif Katekin pada Ekstrak dengan Kromatografi Lapis Tipis

Pengujian kualitatif menggunakan kromatografi lapis tipis memiliki beberapa kelebihan diantaranya yaitu proses pemisahan senyawa baik organik alam-senyawa organik sintetik, kompleks organik anorganik, dan ion anorganik dapat dilakukan dalam waktu yang cukup cepat hanya dengan menggunakan alat yang murah. Selain itu, jumlah pelarut dan cuplikan yang diperlukan di dalam uji juga hanya sedikit. Identifikasi senyawa yang dipisahkan di dalam metode ini diperoleh dari nilai faktor retensi dengan cara membandingkan jarak tempuh senyawa terlarut dengan senyawa pelarut (Muntasiroh, 2010). Pengujian ini berfungsi untuk memastikan adanya kandungan katekin yang masih terkandung di dalam ekstrak.

Senyawa polifenol katekin ekstrak air daun gambir pada pengujian ini diidentifikasi menggunakan fase gerak metanol:etil asetat:toluena (1:3:1,25). Ketiga fase gerak ini diperoleh dari hasil uji pendahuluan berbagai fase gerak berdasarkan prinsip kepolarannya. Pola noda pada UV 366 nm memperlihatkan warna kuning-merah. Setelah itu dilakukan uji penampak noda polifenol menggunakan FeCl_3 1% untuk mengamati senyawa organik polifenol (katekin) secara umum pada uji kualitatif menggunakan KLT.

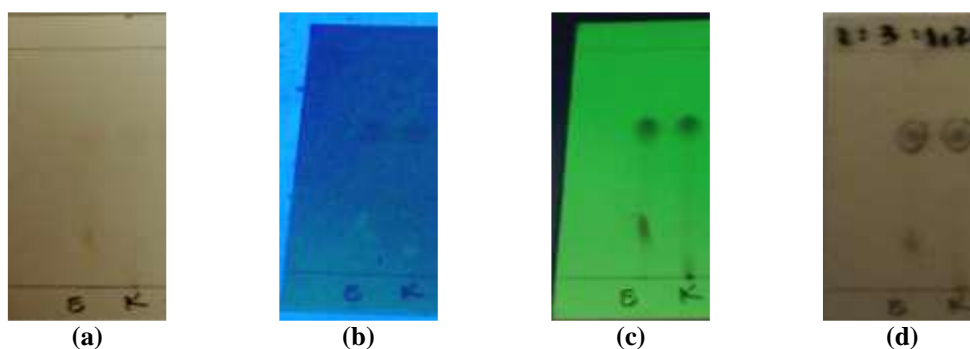
Reagen FeCl_3 1% yang digunakan mampu membentuk kompleks ikatan dengan senyawa katekin pada ekstrak. Hasil positif pada pengujian ini ditandai dengan terbentuknya warna biru kehitaman atau hijau kehitaman. Reaksi warna ini diperkirakan terjadi karena salah satu gugus hidroksil pada ekstrak mereduksi atom Fe sehingga membentuk kompleks yang ditandai dengan adanya perubahan

warna. Perolehan hasil pengujian pada ekstrak air daun gambir ini dinyatakan positif dengan warna biru kehitaman. Perubahan warna yang dihasilkan ini mengindikasikan bahwa ekstrak air daun gambir memiliki kandungan senyawa fenolik golongan tannin terhidrolisis yang cukup besar. Salah satunya katekin sendiri termasuk ke dalam tannin terhidrolisis yang diperkirakan mendominasi kandungan ekstrak. Hasil reaksi pengujian ini dapat dilihat pada Gambar 11.



Gambar 11. Reaksi kompleks katekin dengan FeCl_3 (Nafisah dkk., 2014)

Rata-rata perolehan nilai faktor retensi (R_f) pada pengujian ini adalah 0,65. Berdasarkan penelitian Astutiningsih dkk. (2014) menjelaskan bahwa nilai R_f yang baik pada pengujian KLT sebesar 0,6 – 0,8 dan perolehan hasil uji KLT katekin yang telah dilakukannya memiliki R_f sebesar 0,45 – 0,88. Hasil pengujian katekin ekstrak secara kualitatif menggunakan kromatografi lapis tipis dapat dilihat pada Gambar 12.



Keterangan: E = Ekstrak, K = Katekin

Gambar 12. Pola noda pada ekstrak sebelum disemprot (a) di bawah lampu UV 366 nm (b) di bawah lampu UV 254 nm (c) dan setelah disemprot FeCl_3 1% (d)

4.3 Pemeriksaan Total Katekin pada Ekstrak

4.3.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan untuk mendapatkan panjang gelombang serapan maksimum yang akan digunakan untuk pengukuran absorbansi pengujian kandungan katekin total ekstrak. Penentuan panjang gelombang optimum digunakan larutan standar katekin dengan konsentrasi 100 ppm. *Scanning* panjang gelombang katekin yang diperoleh adalah 279 nm. Nilai panjang gelombang yang diperoleh ini sama dengan hasil penelitian Isnawati dkk. (2012) dan Rahmawati dkk. (2012) yaitu sebesar 279 nm.

4.3.2 Pengukuran Kadar Katekin Ekstrak

Sebelum dilakukan pengukuran kadar katekin ekstrak terlebih dahulu dilakukan pembuatan kurva kalibrasi sebanyak tiga kali replikasi. Berdasarkan kurva kalibrasi diperoleh nilai persamaan regresi linier yang akan digunakan untuk menentukan kandungan total katekin yang terdapat di dalam ekstrak air daun gambir. Persamaan regresi linier yang diperoleh berdasarkan hasil konsentrasi pengenceran (ppm) berbanding absorbansi yaitu $Y = -0,0537 + 0,0212x$ dengan linearitas sebesar 0,9922. Nilai linearitas yang baik adalah yang mendekati atau sama dengan 1. Nilai linearitas menunjukkan adanya korelasi antara konsentrasi dan absorbansi yang dihasilkan. Data absorbansi dan perhitungan lengkap kurva baku katekin standar tertera pada Lampiran 5.

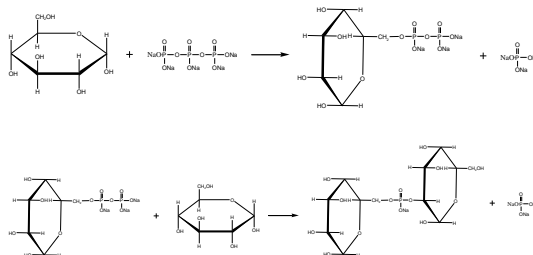
Pengujian kadar katekin di dalam ekstrak air daun gambir dilakukan pada konsentrasi 50,6 ppm (5,06 mg dalam 10 mL). Pengukuran kadar katekin ekstrak pada konsentrasi ini dipilih karena konsentrasi ini merupakan konsentrasi optimum yang digunakan untuk dosis sediaan untuk 1 buah *pacth* ukuran 1 cm x 1

cm. Total katekin yang diperoleh dari ekstrak air daun gambir sebesar 34,0989%. Kadar katekin yang dimiliki oleh ekstrak air gambir pada pengujian ini belum memenuhi persyaratan Farmakope Herbal yaitu tidak kurang dari 90%. Isnawati dkk. (2012) dan Yeni *et al.* (2014) mengemukakan bahwa adanya perbedaan kadar katekin pada berbagai mutu dapat disebabkan karena penggunaan simplisia bagian tanaman tertentu dengan mutu berbeda yang dipengaruhi umur tanamannya sehingga pengambilan getah gambir belum waktunya. Selain itu, perbedaan lain dapat disebabkan oleh metode ekstraksi dan ada/tidaknya perlakuan pemurnian ekstrak.

4.4 Modifikasi Pati Tapioka Secara *Cross-Linking*

Sebanyak 100 gr pati tapioka ditambahkan dengan 250 mL akuades hal ini bertujuan untuk melarutkan pati. Langkah selanjutnya setelah pati larut kemudian ditambahkan STPP 1,5% dari berat pati. Penambahan STPP akan membentuk jembatan antara rantai molekul sehingga didapatkan jaringan makro molekul yang kaku dan akan memperkuat ikatan antar molekul pati. Semakin tinggi konsentrasi STPP yang ditambahkan akan meningkatkan derajat substitusi gugus fosfat menggantikan gugus OH pada pati. Fungsi penambahan NaOH 5% dan HCl 0,1 N bertujuan untuk menjaga kondisi pH saat fosforilasi karena reaksi *cross-linking* umumnya terjadi pada kondisi netral sampai sedikit basa. Setelah itu larutan pati dicuci dengan akuades untuk menghilangkan garam, reagen yang tidak bereaksi dan pengotor hasil samping reaksi tersebut. Pati tapioka dikeringkan di oven dengan suhu 40 °C hingga bobotnya konstan untuk memastikan tidak ada sisa pelarut yang digunakan selama proses berlangsung dan menjaga stabilitas pati agar tidak ditumbuhi mikroba. Pemilihan suhu pengeringan dikarenakan

umumnya reaksi *cross-linking* berjalan pada suhu ruang hingga diatas 50°C (Wurzburg, 1989). Reaksi *cross-linking* antara pati tapioka dengan STPP dapat dilihat pada Gambar 13.



Gambar 13. Reaksi *cross-linking* pati tapioka dengan natrium tripolifosfat (Yuliana, 2011)

Modifikasi secara *cross-linking* ini akan merubah sifat rheologi dari pati dan sifat resistensinya terhadap asam. Pati tapioka sendiri tidak tahan pada kondisi asam dan mudah mengalami hidrolisis pada kondisi asam sedangkan pelarut yang digunakan dalam pembuatan sediaan *patch* yakni asam asetat 1,5% sehingga proses ini dapat memperbaiki sifat tersebut. *Cross-link* pati fosfat memperlihatkan sifat fungsional yang lebih baik seperti tahan terhadap temperatur tinggi, pH rendah, pengadukan yang kuat, dan meningkatkan stabilitas atau menjaga integritas granul pati, menyebabkan granul pati tidak mudah pecah sehingga dapat mencegah hilangnya viskositas sediaan (Yuliana, 2011). Selain itu dapat mencegah hidrolisis pati oleh enzim yang ada di mulut ketika sediaan *patch* diaplikasikan sehingga proses pelepasan obat dapat terkontrol.

4.4.1 Uji Organoleptis

Pengujian organoleptis bertujuan untuk memastikan kualitas atau mutu pati tapioka secara kualitatif menggunakan panca indera. Berdasarkan penelitian diperoleh pati tapioka modifikasi secara *cross-linking* yang jika dibandingkan dengan pati tapioka non modifikasi memiliki organoleptis berupa serbuk dengan tekstur yang sedikit lebih kasar, warnanya jauh lebih putih, rasa hambar, dan tidak

berbau. Secara organoleptis hampir mirip dengan pati tapioka non modifikasi yang pemerianannya serbuk tidak berbau dan hambar, halus, putih hingga putih (Rowe *et al.*, 2009).

4.4.2 Kelarutan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pati tapioka yang dimodifikasi secara *cross-linking* memiliki % kelarutan yang lebih rendah dibandingkan pati yang tidak mendapatkan perlakuan modifikasi. Nilai % kelarutan rata-rata pati tapioka non modifikasi sebesar 30,35% sedangkan yang di modifikasi sebesar 12,32%. Penurunan kelarutan ini disebabkan karena meningkatnya *swelling power*. Saat pati tapioka modifikasi dipanaskan, air akan masuk ke dalam granula pati dan pati akan mengembang menjadi pasta yang lama kelamaan akan semakin meningkat seiring dengan derajat substitusi dan hal ini akan menurunkan kelarutan pati. Selain itu, beberapa gugus hidroksil pati telah terikat dengan gugus fosfat hal ini menyebabkan berkurangnya jumlah gugus hidroksil yang dapat berinteraksi dengan air sehingga kelarutan pati akan menurun (Yuliana, 2011).

Tabel 7. Hasil uji kelarutan pati tapioka non modifikasi dan modifikasi

Replikasi	Kelarutan Pati Tapioka Non Modifikasi (%)	Kelarutan Pati Tapioka Modifikasi (%)
1	30,36	12,24
2	30,40	12,37
3	30,29	12,34
Rata-rata	30,35	12,32

4.4.3 Studi Interaksi Kimia dengan FTIR

Analisis FTIR bertujuan untuk mengetahui adanya kemungkinan terbentuk ikatan kimia baru pada pati tapioka yang dimodifikasi secara *cross-linking* menggunakan STPP. Hasil pengujian menunjukkan tidak terdapat interaksi kimia antara STPP dengan pati tapioka karena tidak terbentuknya puncak baru

(Lampiran 4). Ketidakberhasilan proses modifikasi secara *cross-linking* ini kemungkinan disebabkan oleh kecilnya konsentrasi STPP yang digunakan serta kondisi pH lautan yang tidak stabil sehingga menyebabkan reaksi fosforilasi tidak terjadi.

Tabel 8. Interpretasi spektra IR pati tapioka non modifikasi dan pati tapioka modifikasi (Coates, 2006)

Dugaan gugus fungsi	Bilangan gelombang teoritis (cm ⁻¹)	Intensitas		Bilangan gelombang(cm ⁻¹)	
		PNM	PM	PNM	PM
O-H	3500 – 3300	K	K	3297,87	3288,23
C-H	3000 – 2800	L	L	2930,61	2931,74
C=C	1880 – 1620	L	L	1646,46	1645,42
C-H aromatik	860 – 680	S	S	762,91	763,11

Keterangan:

PNM = Pati non modifikasi

PM = Pati modifikasi

K = kuat

S = sedang

L = lemah

4.5 Formulasi Sediaan *Gingival Mucoadhesive Patch*

Pembuatan *patch* mukoadhesif ekstrak air daun gambir digunakan metode *solvent casting*. Metode tersebut dipilih karena proses pembuatannya mudah dan sederhana untuk skala laboratorium. Bahan penyusun *patch* terdiri dari polimer berupa kombinasi antara kitosan dan pati tapioka modifikasi, pelarut berupa asam asetat 1,5%, *plasticizer* berupa gliserin, dan bahan aktif berupa ekstrak air daun gambir yang berkhasiat sebagai antiinflamasi, antibakteri, dan antioksidan yang cocok digunakan untuk pengobatan gingivitis.

Kombinasi polimer kitosan dan pati tapioka modifikasi dipilih karena sifat dan fungsinya yang berbeda. Kitosan dipilih karena dapat meningkatkan lama perlekatan sediaan pada mukosa sedangkan pati tapioka modifikasi dapat meningkatkan pelepasan obat dengan *swelling* matriks. Pelarut yang digunakan untuk melarutkan polimer adalah asam asetat 1,5% hal ini dikarenakan dalam

suasana asam, gugus amina pada kitosan akan mengalami protonasi menjadi ammonium kuartener (NH_4^+) sehingga kitosan menjadi bermuatan positif. Proses protonasi ini dapat meningkatkan kelarutan kitosan dalam asam.

Penambahan gliserin sebagai *plasticizer* pada formula *patch* bertujuan untuk meningkatkan fleksibilitas dan ekstensibilitas *patch* dengan cara berikatan dengan matriks polimer, gliserin dapat meningkatkan volume kosong antara rantai polimer yang memungkinkan segmen rantai bergerak bebas sehingga meningkatkan pergerakan polimer (Hanpin *and* Stephen, 2013). Fungsi lain gliserin yaitu sebagai *enhancer* yang dapat meningkatkan atau mempermudah penetrasi obat ke dalam membran mukosa. Pembuatan sediaan *patch* dimulai dengan melarutkan kitosan dalam asam asetat 1,5% sebanyak 15 mL menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 750 rpm selama 60 menit. Pati tapioka modifikasi terlebih dahulu dilarutkan menggunakan asam asetat 1,5% dengan suhu 55°C hingga mengembang selanjutnya suhu diturunkan menjadi 25°C dan larutan didinginkan. Suhu tinggi yang digunakan untuk melarutkan pati tapioka dikarenakan proses hidrolisisnya yang tinggi yang menyebabkan kelarutan dalam air menjadi rendah sehingga membutuhkan panas untuk dapat melarut dengan sempurna. Kecepatan pengadukan 750 rpm dipilih karena kelarutan kitosan yang memerlukan pengadukan yang cukup kuat untuk dapat melarut dengan baik. Selanjutnya ekstrak air daun gambir dilarutkan terlebih dahulu menggunakan gliserin yang juga mampu berperan sebagai kosolven. Sebelum dilarutkan untuk mempermudah proses melarutnya ekstrak air daun gambir diserbukkan dahulu dengan cara digerus terlebih dahulu.

Ekstrak yang telah homogen secara sempurna kemudian dimasukkan ke dalam campuran polimer sebelumnya yang suhunya telah diturunkan menjadi suhu ruang kembali untuk mencegah kerusakan kandungan zat aktif di dalam ekstrak. Campuran yang telah homogen selanjutnya dituang ke dalam cawan petri berdiameter 9 cm dan dikeringkan menggunakan oven dengan suhu $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ selama 12 jam. Suhu pengeringan $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ dikarenakan kandungan senyawa katekin di dalam *patch* bersifat mudah teroksidasi pada suhu di atas 45°C . *Patch* yang telah kering dikeluarkan dari cawan petri dan dipotong dengan ukuran 1 cm x 1 cm, diperoleh ± 5 buah. *Patch* kemudian dilapisi aluminium *foil* disimpan dalam wadah kedap udara dan diberi *silica gel* untuk mencegah agar tidak lembab. organoleptis sediaan *patch* dapat dilihat pada Gambar 14.



Gambar 14. Organoleptis *gingival mucoadhesive patch* ekstrak air daun gambir; F1 (a) F2 (b) F3 (c) dan F4 (d)

4.6 Evaluasi Sediaan *Pacth*

4.6.1 Keseragaman Bobot

Evaluasi keseragaman bobot bertujuan untuk menjamin bahwa tercapainya keseragaman *patch* hingga keseragaman kandungan zat aktif dalam masing-masing *patch*. Evaluasi ini dilakukan dengan menimbang secara acak 10 buah *patch* dengan ukuran 1 cm^2 lalu ditimbang bobotnya dengan timbangan analitik dan dilakukan sebanyak 3 kali replikasi. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa keempat formula menghasilkan bobot yang seragam dilihat dari nilai %CV yang memenuhi syarat yaitu kurang dari 5%. Bobot *patch* yang terbesar

dihasilkan oleh formula 4 dan bobot terkecil dihasilkan oleh formula 1. Hal ini dikarenakan konsentrasi polimer (kitosan dan pati tapioka modifikasi) yang digunakan pada formula 4 merupakan konsentrasi tertinggi (level *high*) yaitu masing-masing sebesar 900 mg dan 300 mg sedangkan pada formula 1, konsentrasi polimer kitosan dan pati tapioka modifikasi yang digunakan merupakan konsentrasi terendah (level *low*) yaitu masing-masing 600 mg dan 150 mg. Hasil evaluasi keseragaman bobot dari keempat formula tertera pada Tabel 9.

Tabel 9. Hasil pengujian keseragaman bobot *patch*

Formula	Bobot rata-rata ± SD	%CV
1	0,0313 ± 0,0001	0,6058
2	0,0393 ± 0,0002	0,5842
3	0,0362 ± 0,0003	1,0488
4	0,0436 ± 0,0002	0,4816

Tabel 10. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap evaluasi keseragaman bobot *patch*

Faktor	%CV Keseragaman Bobot	
	ANOVA <i>p-value</i>	Keterangan
Kitosan	<0,0001	Signifikan
Pati Tapioka Modifikasi	<0,0001	Signifikan
Interaksi	<0,0001	Signifikan

Hasil analisis permodelan ANOVA terhadap %CV keseragaman bobot didapatkan nilai *p-value* sebesar < 0,0001 ($p < 0,05$). Nilai *p-value* yang diperoleh menunjukkan hasil bahwa proporsi dari setiap faktor tersebut maupun interaksinya berpengaruh terhadap respon keseragaman bobot secara signifikan. Persamaan 19 menunjukkan efek masing-masing faktor dan interaksinya berdasarkan hasil analisis menggunakan DX[®]10. Berdasarkan persamaan di bawah ini menunjukkan bahwa variasi kitosan menurunkan bobot sediaan, variasi pati tapioka modifikasi meningkatkan bobot dan interaksi keduanya menurunkan bobot sediaan.

$$Y = +0,68 - 0,15 X_A + 0,084 X_B - 0,14 X_A X_B \dots \dots \dots (19)$$

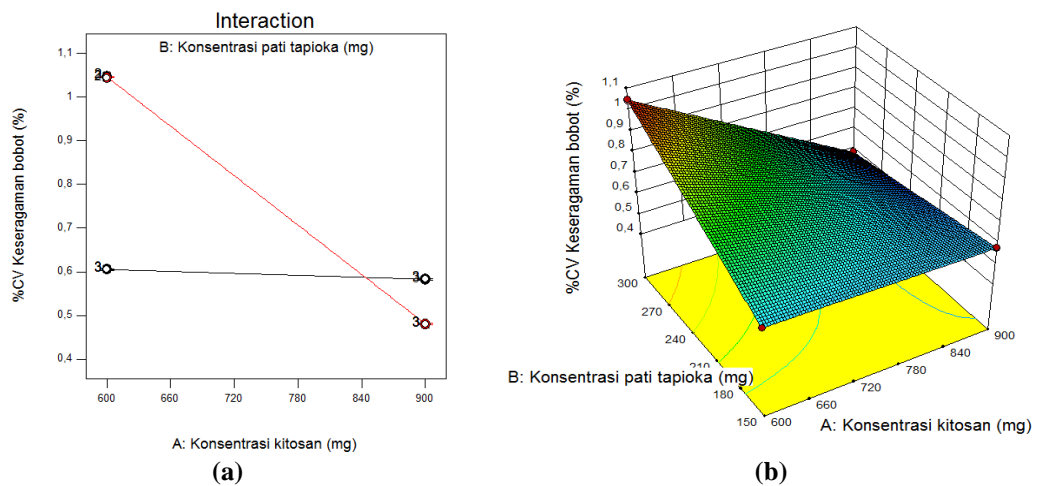
Keterangan:

Y = %CV keseragaman bobot

X_A = Proporsi kitosan

X_B = Proporsi pati tapioka modifikasi

$X_A X_B$ = Proporsi kitosan dan pati tapioka modifikasi



Gambar 15. Grafik interaksi keseragaman bobot (a) grafik 3D surface (b)

Skema interaksi pada Gambar 15 di atas menghasilkan grafik garis hitam dan merah yang berpotongan dan hal ini menunjukkan bahwa terdapat interaksi antara konsentrasi pati tapioka dengan konsentrasi kitosan. Grafik 3D *surface* menunjukkan bahwa area merah yaitu konsentrasi kitosan rendah dan pati tapioka tinggi dapat meningkatkan respon %CV keseragaman bobot sedangkan area biru tua menunjukkan bahwa konsentrasi kitosan tinggi dan pati tapioka yang rendah dapat menurunkan respon %CV keseragaman bobot.

4.6.2 Keseragaman Ketebalan

Ketebalan *patch* berbanding lurus dengan bobot *patch*. Selain itu, ketebalan *patch* merupakan parameter yang dapat mempengaruhi analisis lain yaitu *folding endurance* dan persen elongasi. Ketebalan *patch* dipengaruhi oleh variasi komposisi polimer dan proses pengeringan. Semakin banyak komposisi polimer yang digunakan maka semakin tebal *patch* yang dihasilkan dan *patch*

yang kering sempurna juga akan menghasilkan nilai ketebalan yang kecil dibandingkan *patch* yang masih lembab. Evaluasi keseragaman ketebalan menggunakan jangka sorong dengan cara mengukur ketiga sisi *patch* yang berbeda yaitu secara diagonal, horizontal dan vertikal.

Berdasarkan hasil pengujian didapatkan %CV keseragaman ketebalan kurang dari 5%. Hal ini menyatakan bahwa keempat formula menghasilkan ketebalan *patch* yang seragam dengan reproduisibilitas pengujian yang baik. Ketebalan maksimal dihasilkan oleh formula 4 dengan konsentrasi polimer kitosan dan pati tapioka masing-masing yaitu 900 mg dan 300 mg sedangkan ketebalan minimal dihasilkan oleh formula 1 dengan konsentrasi kitosan dan pati tapioka masing-masing yaitu 600 mg dan 150 mg. Peningkatan konsentrasi polimer menunjukkan adanya peningkatan ketebalan pada *patch*.

Tabel 11. Hasil pengujian keseragaman ketebalan *patch*

Formula	Ketebalan rata-rata \pm SD	%CV
1	0,3746 \pm 0,002516	0,6716
2	0,4710 \pm 0,001732	0,3677
3	0,4113 \pm 0,001154	0,2805
4	0,5350 \pm 0,001000	0,1869

Nilai *p-value* yang dihasilkan dari %CV keseragaman ketebalan keempat formula berdasarkan hasil analisis ANOVA sebesar $> 0,0001$ (*not significant*) yang artinya bahwa variasi komposisi polimer tiap formula mempengaruhi keseragaman ketebalan *patch* yang dihasilkan namun tidak berpengaruh secara signifikan. Efek kedua faktor secara masing-masing maupun interaksi keduanya menurunkan respon ketebalan *patch* yang ditandai dengan hasil persamaan yang negatif. Nilainya dapat dilihat pada Persamaan .

$$Y = +1,34878 - 0,159433 X_A - 0,165617 X_B - 0,0520667 X_A X_B \dots \dots \dots (20)$$

Keterangan:

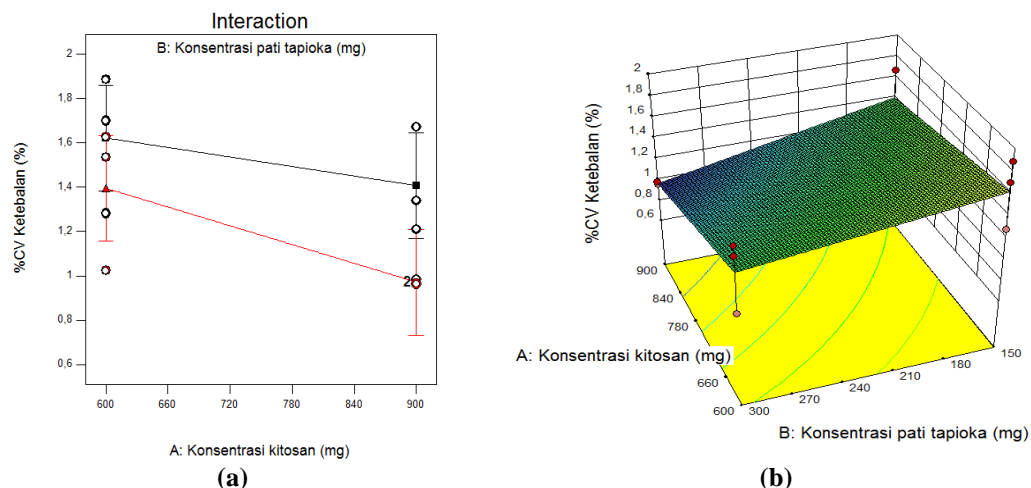
Y = %CV keseragaman ketebalan

- X_A = Proporsi kitosan
 X_B = Proporsi pati tapioka modifikasi
 $X_A X_B$ = Proporsi kitosan dan pati tapioka modifikasi

Tabel 12. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap %CV keseragaman ketebalan

Faktor	%CV Keseragaman Ketebalan	
	ANOVA <i>p-value</i>	Keterangan
Kitosan	0,0613 ($p > 0,05$)	Tidak signifikan
Pati Tapioka Modifikasi	0,0538 ($p > 0,05$)	Tidak signifikan
Interaksi	0,4977 ($p > 0,05$)	Tidak signifikan

Berdasarkan Tabel 12 menunjukkan bahwa kitosan, pati tapioka modifikasi dan juga interaksi kedua faktor tidak berpengaruh signifikan terhadap respon ketebalan *patch*. Hal ini dikarenakan bahwa proses pengeringan yang tidak merata serta lama waktu pengeringan lebih mempengaruhi respon keseragaman ketebalan atau ukuran dibandingkan karena pengaruh variasi konsentrasi faktor ataupun interaksinya dapat meningkatkan ketebalan *patch*, namun tidak signifikan. Skema interaksi antara kedua faktor menunjukkan adanya dua garis hitam dan merah yang berarti variasi level dari tiap faktor menghasilkan %CV keseragaman ketebalan di titik yang berbeda. Grafik 3D *surface* menunjukkan area hijau kekuningan yaitu konsentrasi kitosan rendah dan pati tapioka rendah menghasilkan respon %CV keseragaman ketebalan yang besar. Area biru menunjukkan konsentrasi kitosan tinggi dan pati tapioka tinggi menghasilkan respon %CV keseragaman ketebalan yang kecil.



Gambar 16. Grafik interaksi keseragaman ketebalan (a) grafik 3D *surface* (b)

4.6.3 Analisis pH Permukaan

Pengujian pH permukaan pada *patch* bertujuan untuk mengetahui pH *patch* yang diharapkan mendekati pH netral atau pH biologis mulut (cairan saliva) yaitu sekitar 5,8 – 7,4 agar tidak menimbulkan iritasi pada permukaan mukosa bukal saat digunakan (Chaudari *et al.*, 2014). Analisis pH permukaan digunakan alat ukur yaitu pH indikator universal. Larutan yang digunakan dalam pengujian ini yaitu larutan buffer fosfat pH 6,8 karena menyerupai pH cairan saliva. Berdasarkan hasil pengujian diperoleh hasil keempat formula memiliki pH 6. Hal ini menunjukkan bahwa pH *patch* aman untuk digunakan secara oral pada bagian mukosa bukal.

Nilai *p-value* yang didapatkan sebesar 1,000 (*not significant*) yang artinya perbedaan variasi konsentrasi polimer dari keempat formula tidak berpengaruh secara signifikan terhadap pH permukaan sediaan *patch*. Hasil analisis statistika ANOVA didapatkan nilai *p-value* yang sama untuk masing-masing faktor ataupun interaksi keduanya yaitu sebesar 0,3466 (*not significant*). Persamaan desain faktorial *coded factors* untuk faktor A, B, dan interaksi bernilai 0. Hal ini dikarenakan data hasil analisis pH permukaan untuk keempat formula sama.

Skema interaksi maupun grafik *contour plot* yang dihasilkan menunjukkan bahwa variasi faktor maupun level memberikan hasil yang sama, ditunjukkan dengan satu garis pada grafik interaksi dan area biru pada grafik 3D *surface*.

4.6.4 Analisis *Folding Endurance*

Evaluasi ketahanan lipatan ini bertujuan untuk melihat kemampuan ketahanan *patch* terhadap pelipatan secara berulang. Ketahanan lipatan berhubungan dengan fleksibilitas dan ekstensibilitas *patch* yang dipengaruhi oleh komposisi *plasticizer*. Gliserin sebagai *plasticizer* dapat meningkatkan fleksibilitas matriks film dengan cara menurunkan ikatan hidrogen dari kedua polimer. Bila *plasticizer* berikatan dengan matriks polimer, *plasticizer* dapat meningkatkan volume kosong antara rantai polimer yang memungkinkan segmen rantai bergerak bebas sehingga meningkatkan pergerakan polimer, *patch* menjadi lebih fleksibel dan elastis (Hanpin and Stephen, 2013). Pengujian ini dilakukan dengan melipat *patch* pada sisi yang sama secara berulang hingga *patch* retak atau patah dengan syarat nilai *folding endurance* yang baik harus > 300 lipatan. *Patch* yang memiliki ketahanan lipatan yang baik maka tidak mudah sobek dan rapuh. Berdasarkan hasil pengujian didapatkan bahwa keempat formula memiliki nilai *folding endurance* yang baik.

Nilai *p-value* yang dihasilkan sebesar 1,000 (*not significant*) yang artinya bahwa variasi konsentrasi faktor tidak berpengaruh signifikan terhadap ketahanan lipatan *patch*. Hasil analisis statistika ANOVA didapatkan nilai *p-value* yang sama untuk masing-masing faktor ataupun interaksi keduanya yaitu sebesar 0,3466 (*not significant*). Persamaan desain faktorial *coded factors* untuk faktor A, B, dan interaksi bernilai 0. Hal ini dikarenakan data hasil analisis *folding*

endurance untuk keempat formula adalah sama. Skema interaksi maupun grafik *contour plot* yang dihasilkan menunjukkan bahwa variasi faktor maupun level memberikan hasil yang sama, ditunjukkan dengan satu garis pada grafik interaksi dan area biru pada grafik 3D *surface*.

4.6.5 Analisis Persen Elongasi

Pengujian persen elongasi dilakukan untuk melihat elastisitas *patch* terhadap tegangan mekanik yang dapat merusak bentuk *patch*. Evaluasi ini berkaitan dengan evaluasi *folding endurance*. Persen elongasi menunjukkan perubahan panjang *patch* maksimum saat diberikan gaya tarik sampai *patch* putus atau dengan kata lain menunjukkan kemampuan *patch* untuk memanjang saat diberi tarikan. Berdasarkan pengujian, nilai persen elongasi terkecil dihasilkan oleh formula 1 yaitu rata-rata 43% sedangkan nilai persen elongasi terbesar dihasilkan oleh formula 2 dengan rata-rata sebesar 76%. Penelitian Siswanto (2013) menyatakan bahwa penambahan komposisi kitosan terhadap karakteristik membran menyebabkan terbentuknya ukuran pori yang semakin kecil sehingga mengakibatkan nilai kuat tarik dan elongasi meningkat. Bertambahnya konsentrasi kitosan menyebabkan jarak antar molekul pada kitosan semakin rapat dan pori-pori yang terbentuk semakin kecil sehingga memiliki kekuatan tarik yang besar.

Tabel 13. Hasil pengujian persen elongasi *patch*

Formula	%Elongasi rata-rata \pm SD
1	43,3333 \pm 5,7735
2	76,6666 \pm 11,5470
3	56,6666 \pm 11,5470
4	53,3333 \pm 5,7735

Analisis ANOVA menghasilkan nilai *p-value* 0,0124 (*significant*) yang artinya perbedaan komposisi di tiap formula mempengaruhi respon persen elongasi. Faktor kitosan meningkatkan respon persen elongasi, sedangkan pati tapioka modifikasi menurunkan respon persen elongasi. Interaksi kedua faktor menurunkan respon persen elongasi (Persamaan 21). Menurut penelitian Setiani dkk. (2013), semakin besar persentase kitosan maka nilai kuat daya tariknya akan cenderung meningkat, hal ini dikarenakan akan semakin banyak interaksi hidrogen yang terdapat dalam *patch* sehingga ikatan antar rantai akan semakin kuat dan sulit untuk diputus karena memerlukan energi yang besar untuk memutuskan ikatan tersebut.

$$Y = +57,5 + 7,5 X_A - 2,5 X_B - 9,16667 X_A X_B \dots \dots \dots (21)$$

Keterangan:

Y = %Elongasi

X_A = Proporsi kitosan

X_B = Proporsi pati tapioka modifikasi

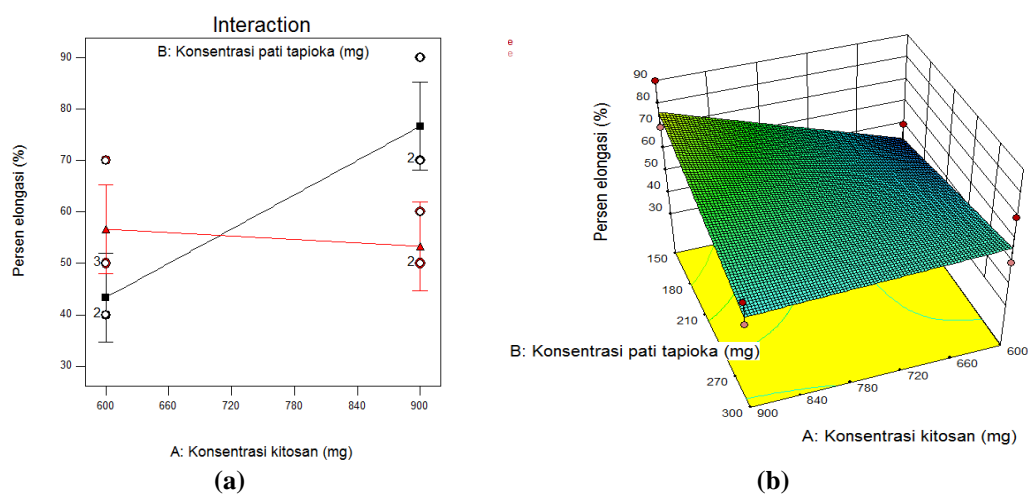
X_AX_B = Proporsi kitosan dan pati tapioka modifikasi

Tabel 14. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap % elongasi

Faktor	% Elongasi	
	ANOVA <i>p-value</i>	Keterangan
Kitosan	0,0216 (<i>p</i> < 0,05)	Signifikan
Pati Tapioka Modifikasi	0,3706 (<i>p</i> > 0,05)	Tidak signifikan
Interaksi	0,0083 (<i>p</i> < 0,05)	Signifikan

Analisis ANOVA terhadap masing-masing faktor dan interaksi menghasilkan nilai *p-value* yang tertera pada Tabel 14. Faktor kitosan berpengaruh secara signifikan terhadap respon persen elongasi sedangkan pati tapioka modifikasi tidak secara signifikan. Interaksi kedua faktor berpengaruh secara signifikan terhadap respon. Pati tapioka memiliki fleksibilitas tinggi namun sifatnya sangat tergantung pada kelembaban. Semakin banyak air yang diserap di lingkungan sekitar akan meningkatkan kekuatan sobek dari *patch* (Tang and

Alavi, 2011). Nilai interaksi kedua polimer memberikan nilai 0,0083 yang artinya pengaruhnya lebih kecil terhadap respon persen elongasi. Grafik interaksi menunjukkan garis yang saling berpotongan artinya konsentrasi kitosan dengan konsentrasi pati tapioka mempunyai interaksi dalam meningkatkan atau menurunkan persen elongasi. Grafik 3D *surface*, nilai persen elongasi tertinggi ditunjukkan pada area berwarna hijau kekuningan yakni konsentrasi kitosan tinggi dan pati tapioka rendah, sedangkan area biru tua menunjukkan konsentrasi kitosan rendah dan pati tapioka rendah yang menghasilkan persen elongasi terkecil.



Gambar 17. Grafik interaksi persen elongasi (a) grafik 3D *surface* (b)

4.6.6 Analisis *Swelling Index*

Swelling index pada sediaan *patch* adalah titik kritis dalam menentukan sifat bioadhesif dari polimer dan penting untuk memprediksikan pelepasan zat aktif. Perbedaan konsentrasi polimer pada setiap formula menjadi faktor penentu % indeks pengembangan yang dihasilkan. Nilai % *swelling index* yang terbesar ditunjukkan oleh formula 2 sebesar 75,93% dengan konsentrasi kitosan 900 mg dan pati tapioka modifikasi 150 mg sedangkan nilai % *swelling index* yang terkecil ditunjukkan oleh formula 3 sebesar 44,86% dengan konsentrasi kitosan 600 mg dan

pati tapioka modifikasi 300 mg. Hasil pengujian digambarkan dengan kurva hubungan antara waktu dengan % indeks pengembangan.

Gambar 18. Grafik hubungan antara waktu dengan %swelling index sediaan patch

Berdasarkan grafik waktu pengembangan berbanding lurus dengan %swelling index. Semakin lama waktu maka patch semakin mengembang. Hal ini dikarenakan polimer hidrofilik yakni pati tapioka modifikasi yang menyerap air sangat cepat karena adanya rongga volume kosong yang diisi oleh pelarut yang berdifusi ke dalam patch dan mempercepat pelarutan gel. Terbentuknya lapisan gel akan menghambat penetrasi cairan ke dalam sediaan, sehingga seiring bertambahnya waktu peningkatan persen pengembangan akan melambat (Chaudhary, 2012). Konsentrasi polimer kitosan level tinggi dan pati tapioka level rendah menyebabkan jarak antar polimer yang tidak terlalu rapat, pori-pori pun cukup besar sehingga menghasilkan persen pengembangan terbesar dibandingkan formula lainnya.

Tabel 15. Hasil pengujian %swelling index patch

Formula	Swelling Index rata-rata \pm SD
1	48,19 \pm 2,9506
2	75,93 \pm 0,7863
3	44,86 \pm 1,1815

4	$57,76 \pm 1,2050$
---	--------------------

Tabel 16. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap %swelling index

Faktor	%Swelling index	
	ANOVA p-value	Keterangan
Kitosan	< 0,0001 (p < 0,05)	Signifikan
Pati Tapioka Modifikasi	< 0,0001 (p < 0,05)	Signifikan
Interaksi	< 0,0001 (p < 0,05)	Signifikan

Nilai *p-value* respon indeks pengembangan adalah < 0,0001 (*significant*) yang artinya perbedaan komposisi tiap formula mempengaruhi respon indeks pengembangan. Analisis ANOVA terhadap faktor kitosan, pati tapioka modifikasi, dan interaksinya menghasilkan nilai *p-value* < 0,05 yang artinya berpengaruh secara signifikan (Tabel 16). Persamaan 22 menunjukkan bahwa faktor kitosan meningkatkan respon *swelling index* sedangkan faktor pati tapioka serta interaksi keduanya menurunkan respon *swelling index*. Kitosan sebagai polimer mukoadhesif yang digunakan pada formulasi merupakan matriks hidrogel atau matriks yang tidak larut air tetapi menyerap air sehingga memiliki kemampuan *swelling* (mengembang). Proses pengembangan dapat meningkatkan area permukaan dalam proses interpenetrasi polimer-mukus (Singh *et al.*, 2013). Kitosan dapat berikatan hidrogen secara intramolekuler dan intermolekuler pada strukturnya (Gocho *et al.*, 2000). Ikatan hidrogen yang terbentuk selanjutnya berikatan dengan air sehingga dapat membentuk hidrogel.

$$Y = +56,6875 + 10,1608 X_A - 5,3725 X_B - 3,70917 X_{AB} \dots \dots \dots (22)$$

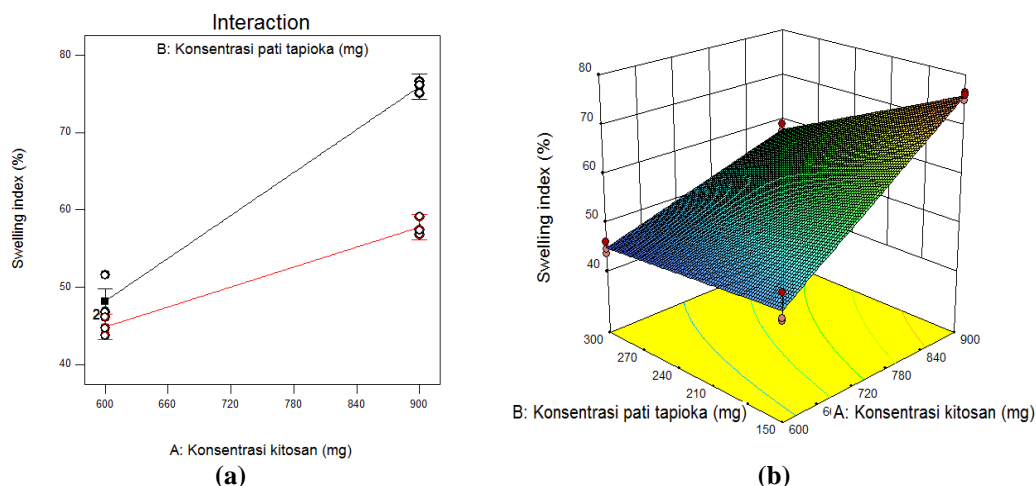
Keterangan:

Y = %Swelling index

X_A = Proporsi kitosan

X_B = Proporsi pati tapioka modifikasi

X_AX_B = Proporsi kitosan dan pati tapioka modifikasi



Gambar 19. Grafik interaksi *swelling index* (a) grafik 3D *surface* (b)

Skema interaksi menunjukkan konsentrasi rendah kitosan dan pati tapioka tinggi menghasilkan persen pengembangan terbesar, sebaliknya konsentrasi tinggi kitosan dan pati tapioka rendah menghasilkan persen pengembangan terkecil. Faktor kitosan berpengaruh secara signifikan karena struktur kitosan memiliki gugus OH dan NH₂ yang dapat berikatan hidrogen intramolekul maupun intermolekul (Gocho dkk., 2000) menyebabkan saling terkaitnya kitosan. Semakin tinggi konsentrasi kitosan, jarak antar molekul dalam kitosan akan semakin rapat dan pori-pori yang terbentuk pada sediaan akan semakin kecil sehingga air sulit berdifusi ke dalam sediaan menyebabkan kemampuan untuk mengembang semakin berkurang, sehingga semakin tinggi konsentrasi kitosan maka kemampuan *patch* untuk mengembang semakin kecil. Grafik 3D *surface* menunjukkan %*swelling index* terendah dengan level kitosan rendah dan pati tapioka tinggi ditunjukkan oleh area berwarna biru tua sedangkan area merah untuk %*swelling index* terbesar dengan level kitosan tinggi dan pati tapioka rendah.

4.6.7 Analisis Waktu Mukoadhesif

Evaluasi waktu mukoadhesif bertujuan untuk melihat berapa lama waktu yang dibutuhkan oleh *patch* untuk menempel pada membran mukosa. Lamanya waktu mukoadhesif dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain massa molekul dari polimer, waktu kontak antara polimer dengan mukosa, rata-rata indeks pengembangan polimer dan membran biologi yang digunakan (Patel *et al.*, 2007). Massa molekul yang besar akan menghasilkan interpenetrasi dan pembelitan dengan rantai musin, dengan peningkatan waktu kontak terjadi proses peningkatan hidrasi dari matriks polimer dan interpenetrasi dari rantai polimer. Membran mukosa gusi yang digunakan adalah mukosa gusi kambing karena cairan mukosanya dapat menyerupai cairan mukosa gusi manusia. Medium yang digunakan adalah dapar fosfat pH 6,8 untuk mengkondisikan sediaan sesuai tempat aplikasinya. Pengamatan terhadap *patch* dilakukan secara visual dan waktu dicatat sampai *patch* terlepas. Hasil pengujian menunjukkan bahwa waktu mukoadhesif terlama adalah formula 4 dan waktu mukoadhesif tersingkat adalah formula 1.

Tabel 17. Hasil pengujian waktu mukoadhesif *patch*

Formula	Waktu Mukoadhesif (menit) rata-rata \pm SD
1	174 \pm 6,5574
2	209 \pm 8,1445
3	185 \pm 4,7258
4	320 \pm 1,1547

Analisis statistika DX[®]10 menunjukkan, efek faktor kitosan maupun pati tapioka modifikasi serta interaksi keduanya meningkatkan respon waktu mukoadhesif (Persamaan 23). Kitosan memiliki unit glukosamin dan gugus amino bebas yang dapat berinteraksi dengan unit asam sialat dari musin glikoprotein,

yakni komponen mukus (Gandhi *and* Pandey, 2010). Adsorpsi musin oleh kitosan didominasi oleh tarikan elektrostatik antara muatan positif dari kitosan dan muatan negatif dari musin glikoprotein sehingga menunjukkan sifat mukoadhesif. Adanya gugus hidrofilik yang dimiliki pati tapioka modifikasi melalui ikatan hidrogen mengakibatkan kemampuan melekat pada mukus. Kombinasi polimer hidrogel dan hidrofilik pada formulasi ini menghasilkan kemampuan mukoadhesif yang baik.

$$Y = +222,25 + 42,5833 X_A + 30,5833 X_B + 24,9167 X_{AB} \dots \dots \dots (23)$$

Keterangan:

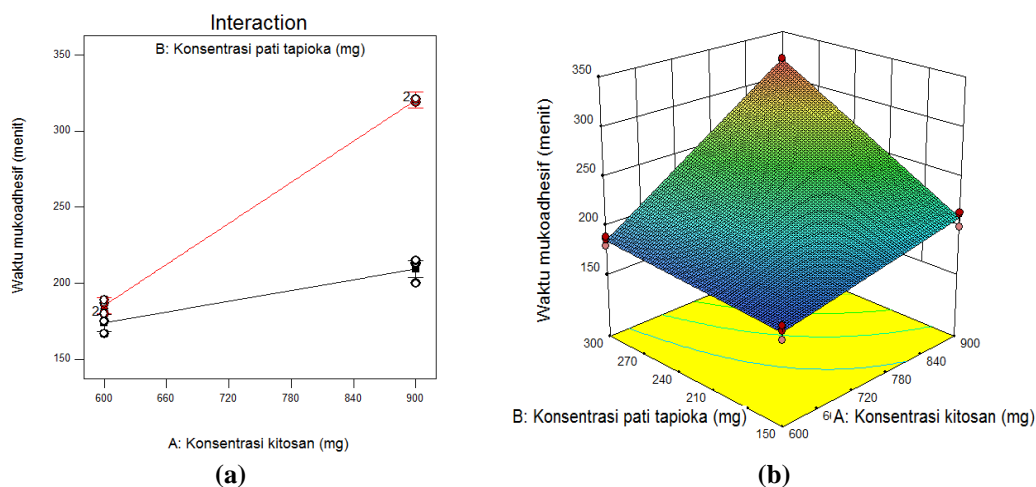
- Y = Waktu mukoadhesif
 X_A = Proporsi kitosan
 X_B = Proporsi pati tapioka modifikasi
 $X_A X_B$ = Proporsi kitosan dan pati tapioka modifikasi

Tabel 18. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap waktu mukoadhesif

Faktor	Waktu mukoadhesif	
	ANOVA <i>p-value</i>	Keterangan
Kitosan	<0,0001 ($p < 0,05$)	Signifikan
Pati Tapioka Modifikasi	<0,0001 ($p < 0,05$)	Signifikan
Interaksi	<0,0001 ($p < 0,05$)	Signifikan

Analisis ANOVA terhadap faktor dan interaksi menghasilkan nilai *p-value* < 0,0001 ($p-value < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa faktor kitosan dan pati tapioka modifikasi berpengaruh secara signifikan terhadap respon waktu mukoadhesif. Grafik interaksi di bawah menunjukkan bahwa konsentrasi level rendah kitosan dan pati tapioka modifikasi menghasilkan waktu mukoadhesif tersingkat yang ditandai dengan garis hitam, dan sebaliknya konsentrasi level tinggi kitosan dan pati tapioka modifikasi menghasilkan waktu mukoadhesif terlama, yang ditandai dengan garis merah. Grafik 3D *surface* juga menunjukkan area biru dengan konsentrasi faktor level kitosan rendah dan pati tapioka rendah

menghasilkan waktu mukoadhesif tersingkat dan area merah dengan konsentrasi faktor level kitosan tinggi dan pati tapioka tinggi menghasilkan waktu mukoadhesif terlama.



Gambar 20. Grafik interaksi waktu mukoadhesif (a) grafik 3D surface (b)

4.7 Analisis Korelasi

Korelasi merupakan salah satu istilah dalam statistika yang menyatakan derajat hubungan linier (searah) antara dua variabel atau lebih. Koefisien korelasi merupakan koefisien yang menggambarkan tingkat keeratan hubungan sebab akibat antara dua respon atau lebih (Santoso, 2009). Analisis korelasi ini dilakukan menggunakan Minitab[®]17 menggunakan metode korelasi Pearson karena semua data respon yang dihasilkan terdistribusi normal berdasarkan hasil *normality test* dengan nilai *p-value* > 0,05. Analisis korelasi dilakukan terhadap semua respon antara lain respon keseragaman bobot, keseragaman ketebalan, persen elongasi, *swelling index*, dan waktu mukoadhesif.

Batas-batas koefisien korelasi berkisar antara -1 sampai +1. Jika nilai $r > 0$, terjadi hubungan linier yang positif artinya semakin besar nilai variabel X maka semakin besar pula nilai variabel Y. Nilai $r < 0$ menunjukkan terjadi hubungan linier yang negatif artinya semakin besar nilai variabel X maka semakin kecil nilai

variabel Y. Apabila nilai $r = 1$ atau $r = -1$, terjadi hubungan linier sempurna berupa garis lurus, sedangkan r yang makin mengarah ke angka 0 maka garis semakin tidak lurus. Nilai $p\text{-value} < 0,05$ artinya berpengaruh signifikan sedangkan $p\text{-value} > 0,05$ berpengaruh tidak signifikan (Santoso, 2009).

Korelasi antara %CV keseragaman bobot dan %CV keseragaman ketebalan memiliki hubungan linier positif dan $p\text{-value}$ sebesar 0,379 ($p\text{-value} > 0,05$) yang artinya semakin meningkat %CV keseragaman bobot maka %CV keseragaman ketebalan juga meningkat dengan pengaruh yang tidak signifikan. Begitu pula dengan korelasi antara persen elongasi dengan *swelling index*, korelasi antara *swelling index* dengan waktu mukoadhesif dan korelasi antara persen elongasi dengan waktu mukoadhesif memiliki hubungan linier positif. Semua korelasi memiliki pengaruh yang tidak signifikan ditandai dengan nilai $p\text{-value} > 0,05$.

Nilai Pearson korelasi antara %CV keseragaman bobot dengan persen elongasi memiliki hubungan linier yang negatif dan $p\text{-value}$ sebesar 0,379 ($p\text{-value} > 0,05$) yang artinya semakin meningkat %CV keseragaman bobot maka semakin menurunkan nilai %elongasi dan *swelling index*. Begitu pula dengan korelasi antara %CV keseragaman bobot dengan *swelling index*, korelasi antara %CV keseragaman bobot dengan waktu mukoadhesif dan korelasi antara %CV keseragaman ketebalan dengan persen elongasi, *swelling index* dan waktu mukoadhesif juga memiliki hubungan linier yang negatif. Semua korelasi memiliki pengaruh yang tidak signifikan ditandai dengan nilai $p\text{-value} > 0,05$. Hasil korelasi dapat dilihat pada Tabel 19 dan hasil analisis korelasi Pearson dan grafik *scatterplot* dapat dilihat pada Lampiran 7.

Tabel 19. Hasil analisis Pearson korelasi

Hubungan	Nilai Korelasi	p-value
Keseragaman bobot - ketebalan	0,621	0,379
Keseragaman bobot - %elongasi	-0,034	0,966
Keseragaman bobot - <i>swelling index</i>	-0,550	0,450
Keseragaman bobot - waktu mukoadhesif	-0,559	0,441
Ketebalan - %elongasi	-0,395	0,605
Ketebalan - <i>swelling index</i>	-0,199	0,801
Ketebalan - waktu mukoadhesif	-0,689	0,311
%elongasi - <i>swelling index</i>	0,850	0,150
%elongasi - waktu mukoadhesif	0,025	0,975
<i>Swelling index</i> - waktu mukoadhesif	0,250	0,750

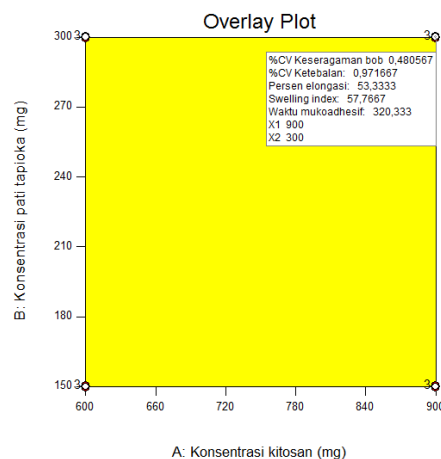
4.8 Penentuan Formula Optimum Sediaan Patch

Formula optimum sediaan *gingival mucoadhesive patch* dipilih menggunakan Design Expert[®]10 dengan kriteria %CV keseragaman bobot, %CV keseragaman ketebalan, persen elongasi yang *minimum* dengan *importance* +++, *swelling index in range* dengan *importance* +++++, dan waktu mukoadhesif *maximum* dengan *importance* +++++. Pengujian *folding endurance* dan pH permukaan tidak dianalisis lebih lanjut karena data yang dihasilkan untuk semua formula sama. Nilai %CV keseragaman bobot dan ketebalan yang rendah menunjukkan bahwa bobot dan ketebalan *patch* yang dibuat semakin seragam dan zat aktif yang terkandung di dalam sediaan juga semakin seragam. *Importance* +++ dipilih karena nilai keseragaman bobot dan ketebalan merupakan sifat fisik mendasar yang harus ada di tiap sediaan. Selain itu, respon keseragaman bobot, ketebalan dan persen elongasi tidak terlalu penting dalam menentukan formula optimum.

Kriteria *in range* pada respon *swelling index* diharapkan agar kemampuan *swelling patch* mukoadhesif yang diformulasikan optimal. Jika kemampuan *swelling* sediaan terlalu kecil, pelepasan zat aktif dari sediaan juga akan semakin kecil, dan jika kemampuan *swelling* sediaan terlalu besar akan berpengaruh

terhadap bobot dan tebal sediaan yang akan meningkat, mengakibatkan ketidaknyamanan pasien saat proses penggunaan. *Importance* ++++ dipilih karena *swelling index* lebih penting di atas keseragaman bobot, ketebalan dan persen elongasi. Nilai *swelling index* berpengaruh terhadap pelepasan zat aktif. Waktu mukoadhesif yang maksimum dengan *importance* +++++ merupakan parameter paling penting dalam sediaan *gingival mucoadhesive patch*. Semakin lama sediaan melekat di mukosa maka waktu tinggal sediaan di tempat aplikasi semakin panjang serta memperpanjang waktu absorpsi zat aktif, sehingga diharapkan nantinya dapat meningkatkan kinerja terapi obat dan meningkatkan kepatuhan pasien.

Setelah dianalisis, didapatkan 5 *solution* formula optimum yang dapat menghasilkan *gingival mucoadhesive patch* sesuai dengan kriteria yang diinginkan. Hasil selengkapnya terlampir pada Lampiran 8. Jumlah kitosan yang memberikan respon optimal adalah 887,234 – 900 mg dan jumlah pati tapioka modifikasi yang memberikan respon optimal adalah 289,953 – 300 mg. Berdasarkan 5 formula ini, terpilih 1 formula yang menghasilkan nilai *desirability* tertinggi yakni 0,968 (mendekati 1) ditandai dengan kata *selected*, yaitu formula dengan konsentrasi kitosan 900 mg dan pati tapioka modifikasi 300 mg. Nilai *desirability* merupakan nilai yang menyatakan seberapa dekat nilai respon sediaan yang diprediksi dengan nilai respon yang diinginkan. Semakin besar nilai *desirability* (mendekati 1), maka semakin dekat nilai respon yang diprediksi dengan nilai respon yang diinginkan (Stat-Ease Inc., 2016).



Gambar 21. Superimposed contour plot overlay plot sediaan gingival mucoadhesive patch

Overlay plot akan menghasilkan dua warna, yakni kuning dan abu-abu. Warna kuning menunjukkan nilai respon yang memasuki *range* dari kriteria yang diinginkan sedangkan warna abu-abu menunjukkan nilai respon yang tidak memenuhi kriteria sifat fisik *patch*. Grafik *overlay plot* di atas menunjukkan komposisi optimal polimer kitosan dan pati tapioka yang terpilih dan memenuhi persyaratan respon yang diinginkan yakni daerah dengan respon yang optimum, ditunjukkan dengan warna kuning. Variasi konsentrasi faktor kitosan yakni 600 – 900 mg dan pati tapioka 150 – 300 mg menghasilkan rentang respon dengan kriteria yang diinginkan sehingga menghasilkan warna kuning di seluruh bagian. Hasil prediksi respon terhadap formula optimal yang terpilih yaitu, hasil uji %CV keseragaman bobot sebesar 0,480567, %CV keseragaman ketebalan sebesar 0,971667, persen elongasi sebesar 53,333%, *swelling index* 57,7667%, dan waktu mukoadhesif 320 menit. Hasil prediksi ini berdasarkan analisis desain faktorial dan diharapkan *solution* terpilih ini dapat memberikan kriteria *gingival patch* mukoadhesif yang baik.

4.9 Analisis Evaluasi Formula Optimum

Formula optimum *gingival mucoadhesive patch* ekstrak air daun gambir yang dibuat berdasarkan komposisi hasil analisis menggunakan Design Expert[®]10 memiliki karakteristik yang tidak jauh berbeda dengan formula lain sebelum dioptimasi. Evaluasi formula optimum dilakukan terhadap 3 *batch* formula dengan tujuan mengetahui kualitas sediaan yang dihasilkan dan konsistensi dari setiap *batch* serta memastikan bahwa sediaan yang akan dihasilkan sesuai dengan persyaratan yang telah ditetapkan. Penentuan %CV keseragaman bobot untuk formula optimum menghasilkan nilai rata-rata 0,4816% dan %CV keseragaman ketebalan menghasilkan nilai rata-rata 0,1869%. Nilai tersebut masih dapat diterima karena memenuhi persyaratan %CV yaitu di bawah 5%. Pengujian persen elongasi formula optimum menghasilkan nilai rata-rata 53% yakni nilai elongasi *patch* yang cukup optimal. Nilai rata-rata pengujian *swelling index* yaitu 57,7666%, artinya kemampuan *swelling* formula optimum cukup optimal. Waktu mukoadhesif formula optimum menghasilkan waktu rata-rata 320 menit, hasil ini melebihi prediksi DX[®]10 yang artinya formula optimum *gingival patch* mukoadhesif ini memiliki kemampuan mukoadhesif yang baik.

Residual Standard Error (RSE) atau nilai persen kesalahan didapatkan dari data hasil semua pengujian untuk formula optimum yang telah dihitung berdasarkan Persamaan 17 dengan nilai prediksi yang didapat dari Design Expert[®]10. Hasil % RSE menunjukkan keakuratan dari nilai prediksi, semakin kecil nilai persen kesalahan, semakin akurat karena semakin mendekati nilai prediksi (Loong *et al.*, 2014). Nilai % RSE terbesar ditunjukkan oleh CV keseragaman ketebalan dan *swelling index*, dan nilai % RSE terkecil adalah CV

keseragaman bobot dan waktu mukoadhesif yang artinya paling akurat karena mendekati nilai prediksi.

4.9.1 Analisis Kadar Katekin Sediaan

Penentuan kadar katekin dalam sediaan *patch* mukoadhesif formula optimum dilakukan menggunakan metode spektrofotometri sama halnya dengan penentuan kadar katekin di dalam ekstrak air daun gambir. Pengukuran kadar dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 279 nm yang sudah *discanning* sebelumnya. Hasil kurva kalibrasi yang telah diperoleh menghasilkan nilai koefisien korelasi sebesar 0,9922 yang menunjukkan linieritas yang baik antara absorbansi dan konsentrasi larutan kurva baku (ppm). Persamaan yang digunakan untuk menghitung kadar katekin dalam sediaan *gingival mucoadhesive patch* yaitu:

$$Y = 0,0212x - 0,0537 \dots\dots\dots(24)$$

Keterangan:

Y = Absorbansi

X = Kadar katekin ekstrak air daun gambir (ppm atau $\mu\text{g/mL}$)

Pengujian kadar katekin sediaan dilakukan sebanyak 3 kali replikasi agar hasil yang diperoleh tingkat akurasi lebih tinggi. Pelarut yang digunakan untuk melarutkan *patch* adalah asam asetat 1,5% dan etil asetat p.a dengan perbandingan 1:1. Sediaan terlebih dahulu ditambahkan 5 mL asam asetat 1,5%, yakni pelarut komponen *patch* pada formulasi selama 15 menit untuk membuat *patch* mengembang dengan maksimal. Sediaan kemudian ditambahkan 5 mL etil asetat p.a. dan larutan dihomogenkan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 750 rpm selama 30 menit untuk mengekstraksi senyawa katekin yang terkandung di dalam sediaan. Etil asetat p.a digunakan karena kelarutan katekin paling baik dengan menggunakan etil asetat.

Dua fase larutan yang terbentuk karena perbedaan bobot jenis tersebut selanjutnya dipisahkan menggunakan corong pisah. Fase atas merupakan larutan etil asetat p.a. sedangkan fase bawah merupakan larutan asam asetat 1,5%. Fase etil asetat diambil untuk dianalisis kadar katekin yang terkandung di dalam sediaan *gingival mucoadhesive patch* menggunakan spektrofotometer UV dengan panjang gelombang 279 nm. Analisis kadar sediaan *patch* dilakukan dengan memasukkan nilai hasil absorbansi ke dalam persamaan kurva baku (Persamaan 19). Setelah dilakukan analisis spektrofotometri, diperoleh %*recovery* kadar katekin yang terkandung di dalam formula optimum *gingival mucoadhesive patch* sebesar 92,1667%. Hasil ini sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan yaitu 90 – 110% (USP, 2007).

4.9.2 Analisis Difusi Zat Aktif

Evaluasi ini dilakukan dengan tujuan untuk melihat kemampuan zat aktif berpenetrasi melalui membran sesuai dengan rute pemberian. Pengujian ini dilakukan menggunakan alat Franz *Diffusion Cell*. Prinsip kerja dari alat tersebut adalah dengan meletakkan membran semi permeabel diantara kedua kompartemennya yaitu kompartemen donor dan kompartemen akseptor kemudian senyawa aktif yang masuk menembus membran ke dalam cairan akseptor diukur kadarnya menggunakan spektrofotometri. Membran semi permeabel yang digunakan pada uji ini untuk sediaan *gingival mucoadhesive patch* adalah membran mukosan bukal kambing. Penggunaan membran ini dikarenakan agar menyesuaikan dengan tempat aplikasi sediaan *gingival mucoadhesive patch*. Analisis difusi dilakukan dengan membandingkan proses difusi senyawa katekin dari ekstrak air daun gambir dengan senyawa katekin dari sediaan.

Pengukuran kadar difusi memerlukan kurva kalibrasi yang berbeda dengan kurva kalibrasi penetapan kadar dikarenakan perbedaan pelarut yang digunakan serta rentang konsentrasi yang dibutuhkan. Kurva kalibrasi lam penetapan kadar hasil difusi dibuat dengan melarutkan standar katekin dalam media difusi yaitu dapar fosfat pH 6,8 dengan variasi konsentrasi antara lain 300; 30; 3; 0,3 dan 0,03 ppm. Hasil kurva kalibrasi yang telah diperoleh menghasilkan nilai r sebesar 0,9957 yang menunjukkan linieritas yang baik antara absorbansi dan konsentrasi larutan kurva baku (ppm). Linieritas merupakan aspek penting dalam pembuatan kurva kalibrasi, semakin linier suatu persamaan maka kesalahan dalam memperkirakan konsentrasi akan semakin kecil (Loco *et al.*, 2002). Persamaan regresi linier yang diperoleh dari kurva kalibrasi yaitu:

$$Y = 0,005936x + 0,1536 \dots \dots \dots (25)$$

Keterangan:

Y = Absorbansi

X = Kadar difusi katekin (ppm)

Gambar 22. Hubungan antara waktu dan %terdifusi formula optimum *gingival mucoadhesive patch* ekstrak air daun gambir dengan ekstrak murni

Berdasarkan Gambar 22 dapat dilihat perbedaan profil difusi yang dihasilkan antara ekstrak air daun gambir yang berada dalam bentuk sediaan *patch*

dengan ekstrak air daun gambir murni yang hanya berada dalam cairan pembawa menunjukkan bahwa % terdifusi ekstrak murni lebih besar dibandingkan persen terdifusi sediaan. Hal ini dikarenakan oleh ekstrak air daun gambir dapat langsung melarut pada medium pembawa sehingga senyawa katekin dapat langsung terdifusi ke akseptor sedangkan senyawa katekin yang ada di dalam sediaan terhalangi atau terjatoh oleh adanya matriks polimer.

Grafik uji difusi menunjukkan bahwa difusi ekstrak air daun gambir dari matriks polimer mengalami penundaan yang terlihat dengan adanya *lag time* di menit-menit awal. *Lag time* adalah tenggang waktu antara saat pemberian obat dengan munculnya kadar obat di sirkulasi sistemik. Waktu laten (*lag time*) mencerminkan penundaan penembusan senyawa ke bagian *stratum corneum* dan pencapaian gradien difusi. Berdasarkan hukum difusi Fick menunjukkan bahwa suatu molekul obat akan berhasil melalui membran apabila mempunyai kelarutan yang cukup (C_s yang besar) dan sifat lipofilisitas yang cukup untuk berpartisi menuju membran (Loftsson *et al.*, 2005). Adanya waktu yang dibutuhkan pelarut untuk berdifusi ke dalam matriks sampai terjadi proses *swelling* dan pembentukan pori oleh polimer kitosan dan pati tapioka modifikasi menyebabkan kecilnya % terdifusi ekstrak dari sediaan *gingival mucoadhesive patch* dibandingkan ekstrak murni dapat langsung melarut pada medium pembawa sehingga senyawa katekin dapat langsung terdifusi ke akseptor.

Rata-rata jumlah total terdifusi senyawa katekin di dalam ekstrak murni yang dapat dilepaskan adalah 3372,9780 μg dan jumlah total senyawa katekin yang dapat terdifusi dari sediaan *patch* sebesar 2988,3231 μg dari total 5060 μg ekstrak yang terkandung di dalam sediaan ataupun jumlah awal ekstrak murni.

Kecilnya jumlah kandungan katekin ekstrak yang dapat terdifusi dari matriks *patch* disebabkan karena adanya *lag time* dan hambatan dari ikatan hidrogen yang terbentuk antara polimer kitosan dan pati tapioka modifikasi sehingga menghalangi masuknya pelarut ke dalam matriks. Pati tapioka modifikasi akan menyerap air dan kitosan membentuk hidrogel akan mempersempit rongga yang ada pada matriks sehingga menghalangi pelepasan senyawa katekin pada matriksnya (Sjohaei, 1998). Selain itu, kelarutan senyawa katekin yang kecil di dalam air yakni $0,9445 \pm 0,11$ mg/mL, menyebabkan senyawa katekin akan cenderung dilepaskan secara perlahan ke dalam medium aseptor sehingga akan menghasilkan pelepasan yang kecil pula (Lucida, 2006). Hal inilah yang menyebabkan proses pelepasan obat pada *patch* terjadi dengan sistem *sustained release* (lepas lambat).

4.9.2.1 Analisis Kompartemen Hasil Difusi

Analisis kompartemen hasil difusi dilakukan menggunakan *software* WinSAAM[®] yang dapat menganalisis studi hasil metabolik sehingga dapat diketahui parameter farmakokinetiknya. Berdasarkan *lag time*, model kompartemen dibagi menjadi dua yaitu *non-model* (2 kompartemen) dan *lag model* (3 kompartemen) (Ikasari *et al.*, 2015). Analisis kompartemental dilakukan untuk mengetahui apakah ada pengaruh *lag time* terhadap laju molekul menembus membran. Analisis korelasi dilakukan terhadap data Q_0 dan Q_c yang diperoleh dari analisis WinSAAM[®] dengan metode Pearson pada aplikasi Minitab[®].

Model 3 kompartemen dari hasil analisis difusi formula optimum menunjukkan nilai koefisien korelasi yang lebih besar dibandingkan model 2 kompartemen, yang artinya sediaan *patch* memiliki *lag time* dalam absorpsi obat.

Model 3 kompartemen dari hasil analisis difusi ekstrak air daun gambir juga menunjukkan nilai koefisien korelasi yang lebih besar dibandingkan model 2 kompartemen, yang artinya ekstrak murni memiliki *lag time* dalam absorpsi obat. Nilai *p-value* yang dihasilkan $<0,05$ yang artinya terdapat korelasi dengan data model sehingga model prediksi dapat memperkirakan keadaan sesungguhnya (Lampiran 13).

Formula optimum *patch* memiliki *lag time* karena dibutuhkan waktu bagi pelarut untuk berdifusi ke dalam matriks sediaan dan mempengaruhi kecepatan difusi senyawa katekin dari sediaan *patch* melalui membran mukosa bukal kambing. *Lag time* dibutuhkan senyawa katekin untuk keluar dari matriks polimer dan kemudian dibawa oleh medium menembus membran. Ekstrak air daun gambir juga memiliki *lag time* untuk menembus membran karena kelarutan senyawa katekin dalam air rendah sehingga ekstrak sulit terlarut pada medium pembawa yaitu larutan *buffer* fosfat pH 6,8.

Tabel 20. Parameter farmakokinetik formula optimum *gingival mucoadhesive patch* dan ekstrak air daun gambir

Parameter Farmakokinetika	Sediaan	
	Formula Optimum	Ekstrak Murni
C _{pmax} (µg)	2988,32	3372,98
t _{max} (menit)	360	360
K _a (/menit)	1,109	0,1
V _d (L)	0,633	0,1

Hasil analisis parameter farmakokinetika dari data penelitian difusi formula optimum dan ekstrak air daun gambir meliputi konsentrasi plasma maksimum, dan waktu maksimum. Nilai dari parameter tersebut dapat dilihat pada Tabel 20. Nilai laju absorpsi dari formula optimum *patch* dari pengolahan *software* WinSAAM[®] sebesar 1,109/menit dengan volume distribusi 0,633 L. Perbandingan nilai laju absorpsi dari ekstrak murni air daun gambir sebesar

0,1/menit dengan volume distribusi 0,1 L. Volume distribusi berhubungan dengan konsentrasi plasma dan jumlah obat di dalam tubuh. K_a menyatakan besar kecilnya laju absorpsi obat. Nilai K_a akan mempengaruhi nilai volume distribusi, semakin banyak obat yang diabsorpsi maka akan meningkatkan jumlah obat yang terdistribusi dalam cairan tubuh.

4.9.3 Analisis Stabilitas

Uji stabilitas dilakukan dengan tujuan untuk melihat kestabilan konsistensi sediaan pada kondisi yang telah ditentukan dibandingkan dengan ekstrak murni. Pengujian stabilitas formula optimum *gingival mucoadhesive patch* ekstrak air daun gambir dilakukan terhadap kadar katekin dengan membandingkan terhadap stabilitas kadar ekstrak air daun gambir murni. Pengujian stabilitas yang dilakukan adalah stabilitas dipercepat dengan metode *heating/cooling cycle*. Sediaan disimpan di dalam kulkas dengan suhu 4 dan oven dengan suhu 40°C setiap 24 jam (1 siklus) selama 6 hari. Analisis kadar sediaan maupun ekstrak murni dilakukan pada hari ke-0, 2, 4 dan 6. Sediaan dibungkus dengan menggunakan aluminium *foil* dan ekstrak air daun gambir diletakkan di dalam vial yang ditutup rapat dengan aluminium *foil*.

Pengukuran kadar katekin ekstrak murni dan dalam sediaan *gingival mucoadhesive patch* pada hari ke-0 diperoleh hasil bahwa kadar katekin pada ekstrak murni sebesar 35,5204 µg/mL, sedangkan kadar katekin pada sediaan *patch* sebesar 32,7374 µg/mL. Selama pengujian *heating/cooling cycle* diharapkan kadar ekstrak murni maupun sediaan tetap stabil atau tidak berkurang secara drastis. Kadar ekstrak murni hari ke-2, 4, dan 6 secara berurutan sebesar 34,8128 µg/mL, 33,9952 µg/mL dan 33,3349 µg/mL sedangkan kadar katekin pada

sediaan *patch* pada hari ke-2, 4, 6 secara berturut-turut sebesar 32,2657 $\mu\text{g/mL}$, 32,0298 $\mu\text{g/mL}$ dan 31,7154 $\mu\text{g/mL}$. Pengujian stabilitas *heating/cooling cycle* berakhir pada hari ke-6.

Berdasarkan hasil pengujian stabilitas *heating/cooling cycle* terhadap formula optimum maupun ekstrak air daun gambir dapat disimpulkan bahwa sediaan *patch* lebih stabil dibandingkan ekstrak murni selama 6 hari pengujian (3 siklus). Terlihat bahwa persentase kadar katekin yang berkurang dari hari ke-0 dan ke-6 mengalami penurunan sebesar 6,15% sedangkan kadar katekin sediaan *patch* mengalami penurunan sebesar 3,12%. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa kadar ekstrak murni dan sediaan berkurang tidak lebih dari 10% selama 6 hari proses *heating/cooling cycle*. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan *gingival mucoadhesive patch* dapat menjaga kestabilan kadar senyawa katekin ekstrak air daun gambir dibandingkan dengan ekstrak murni sendiri. Adanya ikatan hidrogen yang terbentuk antara ekstrak air daun gambir dan matriks *patch* dapat melindungi senyawa aktif dan sensitif seperti polifenol dari perubahan suhu signifikan serta degradasi akibat proses oksidasi selama proses pengujian (Nakagawa *et al.*, 2012). Grafik perbedaan stabilitas kadar dapat dilihat pada Gambar 23.

Gambar 23. Grafik penurunan %*recovery* kadar ekstrak murni dan sediaan *patch*

4.9.4 Analisis Studi Interaksi Kimia dengan FTIR

Interaksi kimia antara kitosan, pati tapioka modifikasi, ekstrak air daun gambir, dan zat tambahan gliserin dipelajari menggunakan spektrofotometer FTIR pada bilangan gelombang $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$. Analisis FTIR bertujuan untuk mengetahui adanya kemungkinan terbentuk ikatan kimia baru pada sediaan *patch* karena interaksi polimer, zat aktif, dan *plasticizer* yang digunakan. Telah dilakukan identifikasi bilangan gelombang pada spektra IR ekstrak air daun gambir, plasebo sediaan (kitosan, pati tapioka modifikasi, gliserin), dan sediaan *gingival mucoadhesive patch* ekstrak air daun gambir.

Interaksi kimia terjadi jika pada spektra sediaan *patch* terdapat puncak baru yang menandakan terbentuknya gugus fungsi baru akibat interaksi ekstrak murni dan plasebo. Hasil pengujian menunjukkan tidak terdapat interaksi kimia antara ekstrak dengan polimer dan *plasticizer* karena tidak terbentuknya puncak baru. Puncak absorpsi timbul pada daerah $3500 - 3300 \text{ cm}^{-1}$ karena vibrasi regang O-H. Ikatan hidrogen menyebabkan puncak melebar dan terjadi pergeseran kearah bilangan gelombang yang lebih pendek. Regang O-H pada spektra ekstrak air daun gambir lebih lebar mencirikan gugus hidroksil yang dimiliki oleh senyawa katekin.

Daerah $1500 - 500 \text{ cm}^{-1}$ pada spektra ekstrak air daun gambir merupakan daerah *fingerprint* yang masih terlihat pada spektra sediaan *patch*. Adanya perbedaan intensitas yang dinyatakan dengan nilai transmittan, ditentukan oleh konsentrasi sampel dalam medium yang digunakan. Intensitas juga dipengaruhi oleh dipol atau polaritas gugus fungsional. Semakin kuat dipol suatu gugus fungsional, semakin kuat pula serapannya. Makin polar suatu molekul, momen

dipol makin besar sehingga frekuensi vibrasinya juga semakin besar (Coates, 2006).

Analisis gugus fungsi pada spektra IR dapat dilihat pada Tabel 21 yang menunjukkan bilangan gelombang yang diperoleh sesuai dengan gugus fungsi dugaan yang terdapat dalam ekstrak, plasebo, dan sediaan *patch*. Spektra IR masing-masing baik ekstrak air daun gambir, plasebo, dan sediaan *patch* mukoadhesif dapat dilihat pada Lampiran 18. Tidak adanya perubahan gugus fungsi menandakan bahwa ekstrak air daun gambir dapat diformulasikan dalam sediaan *patch* mukoadhesif.

Tabel 21. Interpretasi spektra IR ekstrak air daun gambir dengan sediaan *patch* (Coates, 2006)

Dugaan gugus fungsi	Bilangan gelombang teoritis (cm ⁻¹)	Intensitas			Bilangan gelombang (cm ⁻¹)		
		E	P	S	E	P	S
O-H	3500 – 3300	k	k	k	3195,05	3280,43	3278,62
C-H	3000 – 2800	-	s	s	-	2881,32	2925,69
CO ₂	2380 – 2300	-	l	l	-	2359,76	2359,94
C=C	1880 – 1620	k	l	-	1622,38	1645,53	-
C-O	1260 – 1050	s	l	-	1051,42	1151,41	-
C-N	1360 – 1000	-	k	k	-	1031,52	1031,26
C-H aromatik	860 – 680	s	s	-	671,11	667,82	-

E = Ekstrak
P = Plasebo
S = Sediaan *patch*
k = Kuat
s = Sedang
l = Lemah

V.KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian mengenai optimasi formula *gingival mucohesive patch* ekstrak air daun gambir dengan kombinasi polimer kitosan dan pati tapioka modifikasi menggunakan desain faktorial, dapat disimpulkan bahwa:

1. Kitosan berpengaruh signifikan dalam meningkatkan keseragaman bobot, ketebalan, *swelling index* dan waktu mukoadhesif tetapi tidak signifikan dalam meningkatkan *folding endurance*, persen elongasi dan pH permukaan. Pati tapioka modifikasi berpengaruh signifikan dalam meningkatkan keseragaman bobot, *swelling index* dan waktu mukoadhesif tetapi tidak signifikan dalam menurunkan keseragaman ketebalan, *folding endurance*, pH permukaan dan persen elongasi.
2. Konsentrasi optimum kitosan dan pati tapioka modifikasi yang dibutuhkan untuk menghasilkan formula optimum adalah kitosan sebesar 900 mg dan pati tapioka modifikasi sebesar 600 mg.
3. Terdapat perbedaan nilai % terdifusi antara formula optimum dan ekstrak murni dengan nilai berturut-turut adalah 59,06214% dan 66,65965% serta keduanya mengikuti model kompartemen tiga atau *lag* model. Kandungan katekin formula optimum *patch* sebesar $0,0327374 \pm 0,00011$ mg/mL sampel ekstrak. Sediaan *patch* lebih stabil dibandingkan ekstrak air daun gambir murni ditandai dengan persentase penurunan kadar katekin yang lebih kecil. Analisis FTIR menunjukkan tidak adanya interaksi kimia

antara ekstrak air daun gambir dengan polimer dan *plasticizer* karena tidak terbentuknya gugus fungsi baru.

5.2 Saran

Adapun saran yang dapat diberikan yakni:

1. Kondisi yang optimal seperti pengaturan suhu yang lebih rendah dan kelembaban yang terkontrol dalam proses formulasi *patch* dengan zat aktif ekstrak perlu dilakukan optimasi untuk penelitian selanjutnya.
2. Perlu ditambahkan *permeation enhancer* untuk meningkatkan laju difusi atau penetrasi sediaan *gingival mucoadhesive patch*.
3. Pengujian waktu kadaluwarsa perlu dilakukan agar dapat diketahui secara pasti seberapa lama sediaan *gingival mucoadhesive patch* dapat disimpan dan digunakan.

DAFTAR PUSTAKA

- Aditya, M. & Ariyanti, P.R. 2016, Manfaat gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) sebagai antioksidan, *Jurnal Fakultas Kedokteran Universitas Lampung*, **3(5)**: 129 – 133.
- Albandar, J. & Rams, T. 2002, Global epidemiology of periodontal disease: An overview, *J Periodontol* 2000, **29**: 153 – 176.
- Alfiliatiningsih, T. 2016, ‘Optimasi kombinasi hidrosil propil metil selulosa dan carbopol dalam sediaan buccal film simvastatin menggunakan desain faktorial’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Jember, Indonesia.
- Amin, N.A. 2013, ‘Pengaruh suhu fosforilasi terhadap sifat fisikokimia pati tapioka termodifikasi’, *Skripsi*, S.T.P., Jurusan Teknologi Pertanian, Fakultas Pertanian, Universitas Hasanuddin, Indonesia.
- Amir, M., Mujeeb, M., Khan, A., Ashraf, K., Sharma, D. & Aqil, M. 2012, Phytochemical analysis and *in vitro* antioxidant activity of *Uncaria gambir*, *International Journal of Green Pharmacy*: 67 – 72.
- Amoes, Z.I., Triputranto, A., Rusmandana, B. & Ngudiwaluyo, S. 2004, *Teknologi pasca panen gambir*, BBPT Press, Jakarta, Indonesia.
- Amstrong, N.A. 2006, *Pharmaceutical experimental design and interpretation*, 2nd edition, Taylor & Francis Group, University of Cardiff, UK.
- Angela, A. 2005, Pencegahan primer pada anak yang beresiko karies tinggi, *Maj Ked Gigi (Dent J)*, **38(3)**: 130 – 134.
- Anggraini, T., Tai, A., Yoshino, T. & Itani, T. 2011, Antioxidative activity and catechin content of four kinds of *Uncaria gambir* extract from West Sumatra Indonesia, *African J of Biochem Res*, **5(1)**: 33 – 38.
- Astutiningsih, C., Setyani, W. & Hindratna, H. 2014, Uji daya antibakteri dan identifikasi isolat senyawa katekin dari daun teh (*Camellia sinensis* L. Var Assamica), *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*, **11(2)**: 50 – 57.
- Bolton, S. & Bon, C. 2004, *Pharmaceutical statistic practical and clinical applications*, 4th edition, Marcel Dekker Inc, New York, USA.
- BPOM RI. 2013, *Peraturan kepala badan pengawas obat dan makanan republik Indonesia Nomor 8 Tahun 2013 tentang batas maksimum penggunaan bahan tambahan pangan pengatur keasaman*, Jakarta, Indonesia.

- Caudhari, V., Sarode, S., Sathe, S. & Vadnere, G. 2014, Mucoadhesive buccal drug delivery system: A review, *An International Journal of Pharmaceutical Science*, **5(2)**: 142 – 162.
- Chapple, I.L.C. 1996, Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal disease, *Clin Mol Pathol*, **49(5)**: 247 – 255.
- Charvalho, F.C., Bruschi, M.L., Evangelista, R.C. & Gremiao, M.P.D. 2010, Mucoadhesive drug delivery systems, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Science*, **46(1)**: 1 – 17.
- Chetan, A., Kishor, S. & Sanjay C. 2014, Study on self nano emulsifying drug delivery system of poorly water soluble drug rosuvastatin calcium, *World Journal of Pharmaceutical Research*, **3(4)**: 2137 – 2151.
- Coates, J, 2006, *Interpretation of infrared spectra: A practical approach*, John Wiley & Son, Newtown, Connecticut, USA.
- Cope, G. 2011, Gingivitis: Symptoms, causes and treatment, *J Dental Nursing*, **7(8)**: 436 – 439.
- Dalimunthe, S.H. 2008, *Periodonsia*, Departemen Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia.
- Depkes RI. 2000, *Inventaris tanaman obat Indonesia*, jilid ke-2, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Depkes RI. 2008, *Farmakope herbal Indonesia*, Direktorat Jendral POM, Jakarta, Indonesia.
- Deshmane, S.V., Madhuri, A.C., Anil, V.C., Unmesh, M.J. & Kailash, R.B. 2009, Chitosan based sustained release mucoadhesive buccal patches containing verapamil HCl, *Int J Pharm Sci*, **1(1)**: 216 – 229.
- Deshmane, S., Joshi, U., Channawar, M., Biyani, K. & Chandewar, A. 2010, Design and characterization of cabopol-HPMC-ethyl cellulose based buccal compact containing propranolol HCl, *Indan J.Pharm. Educ. Res*, **44(3)**: 253 – 258.
- Dewi, K. 2008, Pengaruh ekstrak teh hijau (*Camelia sinensis* var. Assamica) terhadap penurunan berat badan, kadar trigliserida dan kolesterol total pada tikus jantan galur Wistar, *JKM*, **7(2)**: 1 – 10.
- Ditjen POM. 2000, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*, edisi ke-1, Direktorat Jendral POM, Jakarta, Indonesia.

- Fatma., Malaka, R. & Taufik, M. 2015, Karakteristik edible film berbahan whey dange dan agar dengan menggunakan gliserol dengan persentase berbeda, *JITP*, **4(2)**: 63 – 69.
- Fine, D.H. 1995, Chemical agents to prevent and regulate plaque development, *Periodontol*, **8**: 87 – 107.
- Gandhi, M. & Pandey, P. 2010, Chitosan as potential carrier for bioadhesive drug delivery system, *J Natura Conscientia*, **1(3)**: 223 – 226.
- George, J., Shoba, R. & Flemingson, J. 2013, Folic acid: A positive influence on periodontal tissues during health and disease, *International Journal of Health & Allied Science*, **2(3)**: 142 – 145.
- Gerhard, L. 2014, Advanced in chemistry and bioactivity of the genus *Uncaria*, *Phytotherapy Research*, **4(18)**: 74 – 259.
- Gocho, H., Shimizu, H., Tanioka, A., Chou, T.J. & Nakajima, T. 2000, Effect of polymer chain end on sorption isotherm of water by chitosan, *Carbohydrate Polymers*, **41(1)**: 87 – 90.
- Goeswin, A. 2008, *Sistem penghantaran obat pelepasan terkendali*, Penerbit Institut Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia.
- Harborne, J.B. 1987, *Metode fitokimia, penuntun cara modern menganalisis tumbuhan*, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Padmawinata, K. & Soediro, I., Institut Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia.
- Heinrich, M., Barnes, J., Gibbons, S. & Williamson, E.M. 2004, *Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy*, 1st edition, Churchill Livingstone Elsevier, Hungary.
- Herijulianti, S., Megananda, H.P. & Nurjanah, N. 2009, *Ilmu pencegahan penyakit jaringan keras dan jaringan pendukung gigi*, Jurusan Kedokteran Gigi Poltekkes Depkes, Bandung, Indonesia.
- Ikasari, E.D., Fudholi, A., Martono, S. & Marchaban. 2015, Compartmental modelling approach of floating-mucoadhesive nifedipine tablet in vitro and in vivo, *Int J Pharma Sci Res*, **6(8)**: 1169 – 1178.
- Jang, M., Jeong, S.W., Cho, S.K., Ahn, K.S., Lee, J.H. & Yang, D.C. 2014, Anti-inflammatory effects of an ethanolic extract of guava (*Psidium guajava* L.) leaves in vitro and in vivo, *Journal of Medicinal Foods*, **17(6)**: 678 – 85.
- Junaedi. 2012, 'Preparasi dan karakterisasi eksipien koproses karagenan (Kappa dan Jota) dengan pregelatinisasi pati singkong propionat sebagai eksipien dalam sediaan tablet mengapung famotidin', *Tesis*, M.Farm., Magister Ilmu

Kefarmasian, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.

- Kasuma, N. 2014, Efektivitas propolis toothpaste sebagai initial therapy pada mild gingivitis, *Jurnal Sains dan Teknologi*, **1(1)**: 89 – 94.
- Katu, H., Sumintarti., Mattulada, I.K., Samad, R., Hatta, M. & As'ad, S. 2016, Inhibitory concentration and minimum contact time gambir extract (*Uncaria gambir* Roxb.) against bacterial growth *Enterococcus faecalis*, *IJSBAR*, **3(27)**: 239-246.
- Kaul., Mahima., Surender, V., Aruna, R. & Sapna, S. 2011, An overview on buccal drug delivery system, *Int J Pharm Sci Res*, **4**: 83 – 89.
- Kavitha, M.G.K., Kumar, M.R. & Singh, S. 2011, Novel mucoadhesive polymer-a review, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **1(8)**: 37 – 42.
- Kawijia., Atmaka, W. & Lestariana, S. 2017, Studi karakteristik pati singkong utuh berbasis *edible film* dengan modifikasi *cross linking* asam sitrat, *Jurnal Teknologi Pertanian*, **18(2)**: 143 – 152.
- Komman, K.S. & Loe, H. 2000, The role of local factor in the etiology of periodontal disease, *Periodontol*, **83**: 89 – 97.
- Koswara, S. 2009, *Teknologi modifikasi pati*, diakses tanggal 01 September 2018, <ebookpangan.com>.
- Koyi, P. & Arshad, B.K. 2013, Buccal patches: A review, *Int J Pharm Sci Res*, **4**: 83 – 89.
- Kuldeep, V. & Shiv, G.K. 2015, Buccal patches: Novel advancement in mucoadhesive drug delivery system, *IAJPR*, **5(2)**: 727 – 740.
- Kumar, K., Dhawan, N., Sharma, H., Vaidya, S. & Vaidya, B. 2013, Bioadhesive polymers: novel tool for drug delivery, *Artificial cells, Nanomedicine, and Biotechnology an International Journal*, **42(4)**: 274 – 283.
- Loco, J.V., Elskens, M., Croux, C. & Beemaert, H. 2002, Linearity of calibration curves: use and misuse of the correlation coefficient, *Springer-Verlag*, **7**: 281 – 286.
- Loftsson, T., Konradsdottir, F. & Masson, M. 2005, Influence of aqueous diffusion layer from aqueous cyclodextrin solutions through biological membrans, *Int J Pharm*, **61**: 83 – 89.
- Loong, N.C., Basri, M., Fang, L.F., Masoumi, H.R.F., Tripathy, M., Karjiban, R.A., *et al.* 2014, Comparison of box-behnken and central composite

- designs in optimization of fullerene loaded palm-based nano-emulsions for cosmeceutical application, *Ind Crop Prod*, **59**: 309 – 317.
- Lucida, H. 2006, *Determination of the ionization constants and the stability of catechin from gambir (Uncaria gambir (Hunter) Roxb)*, ASOPMS 12 International Conference, Padang, Indonesia.
- Lucida, H., Bakhtiar, A. & Putri, A,W. 2007, Formulasi sediaan antiseptik mulut dari katekin gambir, *J Sains Tek Far*, **12(1)**: 1 – 3.
- Madukwe, U.I. 2014, Anatomy of periodontium: A biological basis for radiographic evaluation of periradicular pathology, *Journal of Dentistry and Oral Hygiene*, **6(7)**: 70 – 76.
- Maharani, Y., Hamzah, F. & Rahmayuni, 2017, Pengaruh perlakuan *sodium tripolyphosphate* (STPP) pada pati sugu termodifikasi terhadap ketebalan, transparansi dan laju perpindahan uap air *edible film*, *Jom Faperta*, **4(2)**: 1 – 11.
- Manson, J.D. & Eley, B.M. 1993, *Buku ajar periodonti*, Hipokrates, Jakarta, Indonesia.
- Maruanaya, A.M., Marianti, N.W. & Pangemanan, D.H.C. 2015, Gambaran status gingiva menurut kebiasaan menyikat gigi sebelum tidur malam hari pada siswa sekolah dasar negeri 70 Manado, *Journal e-G*, **2(3)**.
- Mukhriani. 2014, Ekstraksi, pemisahan senyawa, dan identifikasi senyawa aktif, *Jurnal Kesehatan Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar*, **7(2)**.
- Muntasiroh, A. 2010, 'Isolasi dan identifikasi komponen kimia fraksi teraktif buah merah (*Pandanus conoideus* Lam.) hasil uji toksisitas secara *brine shrimp lethality test*', *Skripsi*, S.Si., Jurusan biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia.
- Nafisah, M., Tukiran., Suyatno. & Hidayati, N. 2014, Uji skrining fitokimia pada ekstrak heksan, kloroform dan metanol dari tanaman patikan kebo (*Euphorbiae hirtae*), *Prosiding Seminar Nasional Kimia*, Surabaya, Indonesia.
- Nakagawa, K., Surassmo, S., Min, S.G. & Choi, M.J. 2012, Stabilization of microcapsules using a freeze-dried gelatin matrix: Aqueous redispersibility and the ingredient activity, *J Food Eng*, **102**: 177 – 188.
- Neville, B.W., Damm, D.D. & Allen, C.M. 2002, *Oral pathology clinical pathologic correlations*, 2nd edition, Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, USA.

- Nijveldt, R.J., Nood, E.V., Hoon, D., Boelens, P.G., Norren, K.V. & Leeuwen. P. 2001, Flavonoids : A review of probable mechanisms of action and potential applications, *Am J Clin Nutr*, **74**: 25 – 418.
- Nurwaini, S., Erin D.R., Wikantyasning & Febrind, C.N.M. 2009, Formulasi patch bukal mukoadhesif propanolol HCl, *Pharmacon*, **10(2)**.
- Page, R.C. 1986, Gingivitis, *J Clin Periodontol*, **13**: 345 – 355.
- Pambayun, R., Gardjito, M., Sudarmadji, S. & Kuswanto, K.P. 2007, Phenolic content and antibacterial properties of various extracts of gambir (*Uncaria gambir* Roxb.), *Majalah Farmasi Indonesia*, **18(3)**: 141 – 146.
- Pambayun, R., Gardjito, M., Sudarmadji, S. & Rahayu, K. 2007, Kandungan fenolik ekstrak daun gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) dan aktivitas antibakterinya, *AGRITECH*, **2(27)**: 89 – 94.
- Pareta, R. & Edirisinghe, M.J. 2006, A novel method for the preparation of starch film and coatings, *Carbohydrate Polym*, **63**: 425 – 431.
- Patel, D.P., Setty, C.M., Mistry, G.N., Patel, L.S., Patel, T.J., Mistry, P.C., *et al*. 2009, Development and evaluation of ethyl cellulose-based transdermal films of furosemide for improved in vitro skin permeation, *Pharm Sci Tech*, **10(2)**: 437 – 442.
- Pitriyah, P. 2016, ‘Uji aktivitas antiinflamasi isolat katekin gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) terhadap udem kaki tikus putih jantan galur *Sparaguedawley* yang diinduksi karagenan’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta, Jakarta, Indonesia.
- Prestiyanti, N.M.I. 2014, ‘Efektifitas berkumur dengan larutan teh rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) mempercepat penyembuhan gingivitis pascakeling’, *Skripsi*, S.Kg., Program Studi Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Mahasaraswati, Denpasar, Indonesia.
- Quinery, M., Soers, C., Desynder, M., Dekeyser, C., Pauwels, M. & Van, S.D.A. 2005, A 0,05% cetyl pyridinium chloride/0,05% chlorhexidine mouth rinse during maintenance phase after initial periodontal therapy, *J Clin Periodontal*, **32(4)**: 390 – 400.
- Rahmah, A. 2018, ‘Uji efek inhibitor enzim asetilkolinesterase (AchE) ekstrak air gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) untuk terapi alzheimer’, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Roth, G.I. & Calmes, R. 1981, *Oral biology*, The CV Mosby Company, St.Louis, USA.

- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th edition, Pharmaceutical Press, Grayslake, USA.
- Roy, S.K., Pal, A., Anis, K., Pramanik. & Prabakhar, B. 2009, Polymers in mucoadhesive drug delivery system: A brief note, *Designed Monomers and Polymers*, **12(6)**: 483 – 495.
- Sabarni. 2015, Teknik pembuatan gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) secara tradisional, *Journal of Islamic Science and Technology*, **1(1)**.
- Sagala, J.F., Hartono, R. & Azhar, I. 2000, Potensi pemanfaatan gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) di kecamatan Pergetteng Getteng Sengkut, Kabupaten Pakpak Barat, Provinsi Sumatera Utara, *Jurnal Program Studi Kehutanan Fakultas Pertanian Universitas Sumatera Utara*.
- Saifudin, A., Viesa, R. & Hilwan, Y.T. 2011, *Standarisasi bahan obat alam*, edisi ke-1, Graha Ilmu, Yogyakarta, Indonesia.
- Santoso, H. 2009, 'Analisis korelasi berdasarkan koefisien kontigensi menurut cramer dan simulasinya', *Skripsi*, S.Si., Program Studi Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Semarang, Semarang, Indonesia.
- Saraswathi, B., Balaji, A. & Umashankar, M.S. 2013, Polymers in mucoadhesive drug delivery system-latest updates, *International Jurnal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **5(3)**: 423 – 430.
- Sari, G.P. 2010, 'Uji efek analgetik dan antiinflamasi ekstrak kering air gambir secara *in vivo*', *Skripsi*, S.Farm., Program Stusi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.
- Setiani, W., Sudiarti, T. & Rahmidar, L. 2013, Preparasi dan karakteristik edible film dari poliblend pati sukun-kitosan, *Valensi*, **3(2)**: 100 – 109.
- Shargel, L., WuPong, S. & Yu, A. 2012, *Biofarmasetika dan farmakokinetika terapan*, Edisi ke-5, diterjemahkan dari Bahasa fasich oleh Budi Suprapti, Airlangga University Press, Surabaya, Indonesia.
- Shravan, K., Murali, K., Nagaraju, T., Gowthami, R. & Rajashekar, M. 2012, Comprehensive review on buccal delivery, *Int J Pharm*, **2(1)**: 205 – 217.
- Singh, S., Mohan, G. & Sunil, B.B. 2013, A review on in vitro-in vivo mucoadhesive strength assesment, *PhTechMed*, **2(1)**: 223.
- Sjohaei, A.H., 1998, Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: A review, *J Pharm Pharma Sci*, **1(1)**: 22.

- Stat-Ease Inc. 2016, *Handbook of experimenters*, East Hennepin Ave, Minneapolis, USA.
- Stephen, J.M. 1995, *Food polysacharides and their aplication a science of monograph, textbook and reference book*, Morcel Dekker Inc., New York, USA.
- Stephen, J.M. 2018, *Gingivitis*, diakses tanggal 01 September 2018, <<https://emedicine.medscape.com/article/763801-overview>>.
- Suwandi, T. 2012, 'Pengembangan potensi antibakteri kelopak bunga *Hibiscus sabdariffa* L. (rosela) terhadap *Streptococcus sanguinis* penginduksi gingivitis menuju obat herbal terstandar', *Tesis*, Sp. Perio., Program Studi Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Syafril, N.D.S., Astuti, Y.I. & Suparman. 2012, Uji sifat fisis gel antiacne ekstrak daun gambir (*Uncaria gambir* Roxb) dalam basis Na CMC dan uji aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*, *Pharmacy*, **9(2)**: 118 – 127.
- Tang, X. & Alavi, S. 2011, Recent advances in starch, polyvinyl alcohol based polymer blends, nanocomposites and their biodegradability, *Carbohydr Polym*, **85**: 7 – 16.
- Thariq, M.R.A., Fadli, A., Rahmat, A. & Handayani, R. 2016, *Pengembangan kitosan terkini pada berbagai aplikasi kehidupan : Review*, Jurusan Teknik Kimia, Fakultas Teknik, Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia.
- Tiara, A. 2017, 'Formulasi dan optimasi gingival patch mukoadhesif ekstrak etil asetat daun gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) dengan kombinasi polimer kitosan-PVA menggunakan desain faktorial', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- USP Convention. 2007, United statesof pharmacopeia national formulary, twinbrook parkway, *United States Pharmacopeial Convention*, **7(8)**: 436 – 439.
- Wagner, H. & Bladt, S. 1996, *Plant drug analysis: A thin layer chromatography atlas*, 2nd edition, Springer, New York, USA.
- Wahyudi. 2009, 'Karakterisasi pati ubi kayu (*Manihot esculenta* Crantz.) varietas mentega untuk pembuatan *edible film* dengan penambahan *sodium tripolyphosphate* (STTP),' *Skripsi*, S.P., Program Studi Teknologi Hasil Pertanian, Fakultas Pertanian, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia.

- Wang, Q.Q., Cheng-Fei, Z., Chun-Hung, C. & Xiao-Fei, Z. 2012, Prevalence of *Enterococcus faecalis* in saliva and filled root canals of teeth associated of apical periodontitis, *International Journal of Oral Science*, 1 – 5.
- Whistler, K.D. & Smart, I.C. 1967, *Starch Chemistry and Technology*, Academic Press Inc., New York.
- Wibowo, V.H. 2013, 'Optimasi komposisi hidroksi propil metil selulosa dan kitosan sebagai sistem floating-mucoadhesive tablet teofilin', *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Jember, Indonesia.
- Widyawati, E. 2010, *Gusi sehat, bayi selamat*, diakses tanggal 16 Februari 2018, <<http://www.go4healthylife.com/article/456/1/gusisehatjaninselamat/page.html>>.diunduh>.
- Wijaya, N.P., Ulfah, N. & Krismariono, A. 2017, Keparahan gingivitis pada pasien poligigi puskesmas Mulyorejo tahun 2016 menggunakan gingival index, *Jurnal Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga*.
- Wurzburg, O.B. 1989, *Modified starches: Properties and uses*, CRF, Florida.
- Yogananda, R. & Rakesh, B. 2012, An overview on mucoadhesive buccal patches, *Int J U Pharm Life Sci*, **2(2)**: 348 – 373.
- Yuliana. 2011, 'Karakterisasi prigelatinisasi pati singkong fosfat yang dibuat dengan menggunakan natrium tripolifosfat sebagai eksipien dalam sediaan farmasi', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Dosis Ekstrak Air Daun Gambir pada Sediaan *Gingival Mucoadhesive Patch*

Dosis acuan diambil dari penelitian Sari (2010) sebesar 7 mg/kgBB terhadap tikus betina. Setelah dikonversikan diperoleh dosis untuk manusia sebesar 5,06 mg. Luas cawan petri yang akan digunakan adalah 63,585 cm² dengan diameter 9 cm. Luas *patch* yang akan dibuat adalah 1 cm x 1 cm = 1 cm² dan dalam 1 cm² tersebut mengandung 5,06 mg ekstrak air daun gambir, sehingga jika akan dibuat *patch* dengan luas 63,585 cm² maka dibutuhkan sebanyak 321,74 mg ekstrak air daun gambir per cawan petri.

Dosis hewan yang digunakan = 7 mg/200 gBB = 35 mg/kgBB

$$\begin{aligned} \text{HED (Human Equivalent Dose)} &= \text{Dosis hewan } () \times ()^{0,33} \\ &= 35 () \times ()^{0,33} \\ &= 35 \text{ mg} \times 0,1446 \\ &= 5,06 \text{ mg} \end{aligned}$$

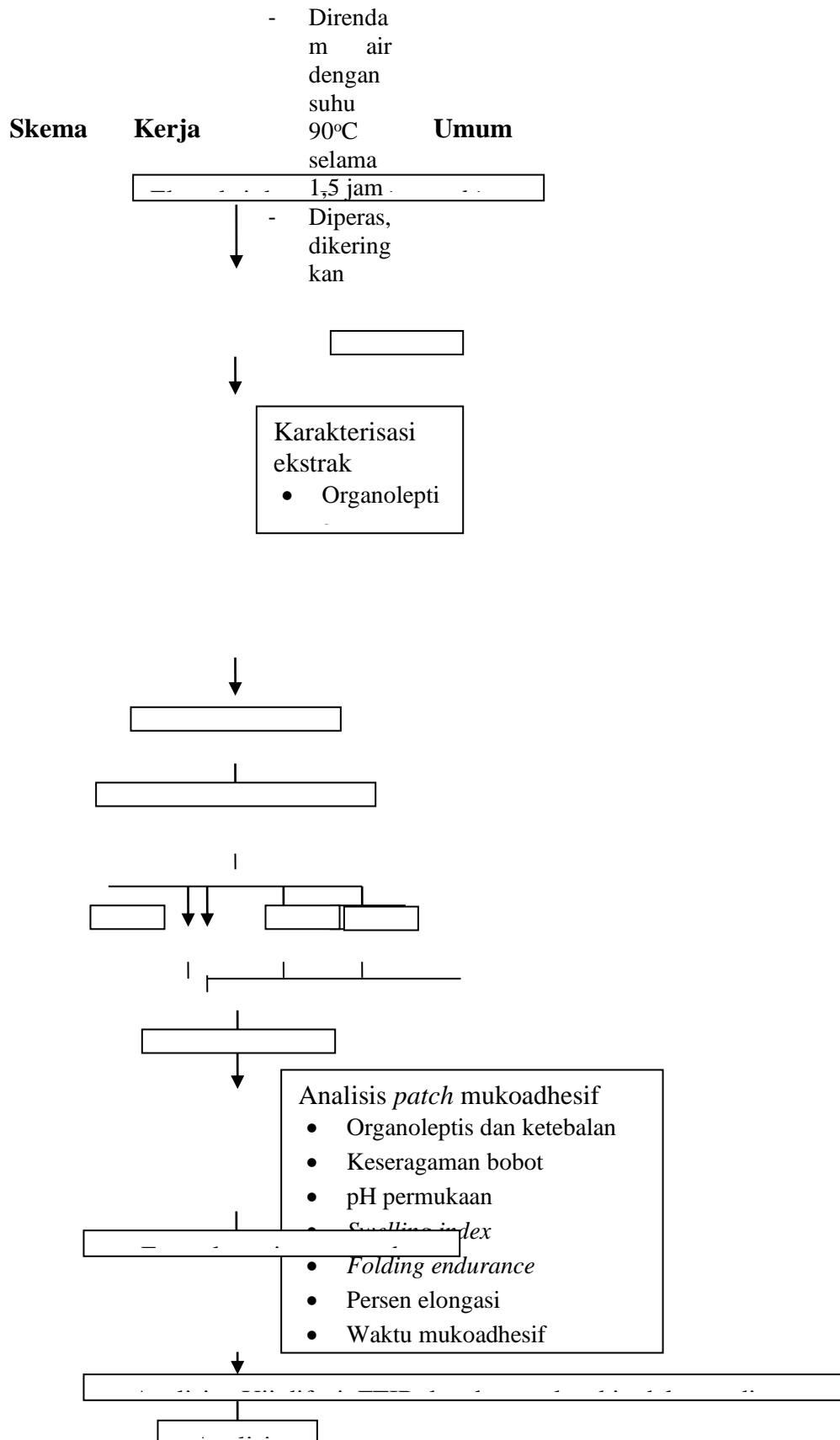
$$\begin{aligned} \text{Luas cawan petri} &= \pi r^2 \\ &= 3,14 \times 4,5^2 \\ &= 63,585 \text{ cm}^2 \end{aligned}$$

Dosis ekstrak air daun gambir = 5,06 mg/*patch*

Luas 1 *strip patch* = 1 cm x 1 cm = 1 cm²

Dosis dalam cawan petri = = 321,74 mg

Lampiran 2.



Lampiran 3. Pehitungan Karakterisasi Ekstrak Air Daun Gambir

a. Perhitungan Persen Rendemen

$$\begin{aligned} \text{Bobot wadah + ekstrak} &= 653,23 \text{ g} \\ \text{Bobot wadah kosong} &= 138,56 \text{ g} \\ \text{Bobot simplisia} &= 11,6 \text{ kg} = 11.600 \text{ g} \\ \text{Bobot ekstrak} &= 653,23 \text{ g} - 138,56 \text{ g} \\ &= 514,67 \text{ g} \\ \% \text{rendemen} &= \times 100\% \\ &= 4,437\% \end{aligned}$$

b. Bobot Jenis Ekstrak

Replikasi	Bobot pikno kosong (g)	Bobot pikno+ air (g)	Bobot pikno + ekstrak (g)	BJ (g/mL)
1	15,57	25,34	25,62	1,0287
2	15,57	25,34	25,62	1,0287
3	15,57	25,34	25,60	1,0266
Rata-rata \pm SD				1,0280 \pm 0,0012
CV (%)				0,0115

c. Perhitungan Susut Pengeringan dan Kadar Air

Tabel perhitungan susut pengeringan ekstrak air gambir

Replikasi	Bobot awal (g)	Bobot akhir (g)	Susut Pengeringan (%)
1	49,57	48,66	1,8358
2	49,57	48,67	1,8156
3	49,57	48,67	1,8156
Rata-rata(%) \pm SD			1,8223 \pm 0,0116
CV (%)			0,6391

Tabel perhitungan kadar air ekstrak air gambir

Replikasi	Bobot awal (g)	Bobot akhir (g)	Kadar Air (%)
1	55,01	54,07	1,7385
2	55,01	54,06	1,7537

3	55,01	54,07	1,7385
Rata-rata(%) ± SD			1,7748 ± 0,0109
CV (%)			0,6227

d. Kadar Sari Larut Air

Replikasi	Bobot awal (g)	Bobot ekstrak (g)	Bobot akhir (g)	Kadar Sari Larut Air (%)
1	48,56	1	48,67	55
2	48,56	1	48,67	55
3	48,56	1	48,67	55
Rata-rata(%) ± SD				55 ± 0
CV (%)				0

e. Kadar Sari Larut Etanol

Replikasi	Bobot awal (g)	Bobot ekstrak (g)	Bobot akhir (g)	Kadar Sari Larut Etanol (%)
1	48,56	1	48,72	75
2	48,57	1	48,72	80
3	48,57	1	48,72	80
Rata-rata(%) ± SD				78,3333 ± 2,8868
CV (%)				3,6852

f. Kadar Abu Total

Replikasi	Bobot krus kosong (g)	Bobot ekstrak (g)	Bobot krus + abu (g)	Kadar abu total (%)
1	134,27	1,01	134,32	4,955
2	134,27	1,01	134,32	4,955
3	14,27	1	134,32	5
Rata-rata ± SD				4,97 ± 0,0260
CV (%)				0,5227

Lampiran 4. Analisis Karakterisasi Pati Tapioka Modifikasi Secara *Cross-linking* dengan STPP

a. Kelarutan

Replikasi	Pati Tapioka Modifikasi			Pati Tapioka Non Modifikasi		
	Bobot Awal (g)	Bobot Akhir (g)	%Kelarutan	Bobot Awal (g)	Bobot Akhir (g)	%Kelarutan
1	1	0,1224	12,24	1	0,3036	30,36
2	1	0,1237	12,37	1	0,3040	30,40
3	1	0,1234	12,34	1	0,3029	30,29

- Pati Tapioka Non Modifikasi

Bobot awal = 1 g

Bobot setelah = 0,1224 g

%Kelarutan = $\frac{0,1224}{1} \times 100\% = 12,24\%$

- Pati Tapioka Modifikasi

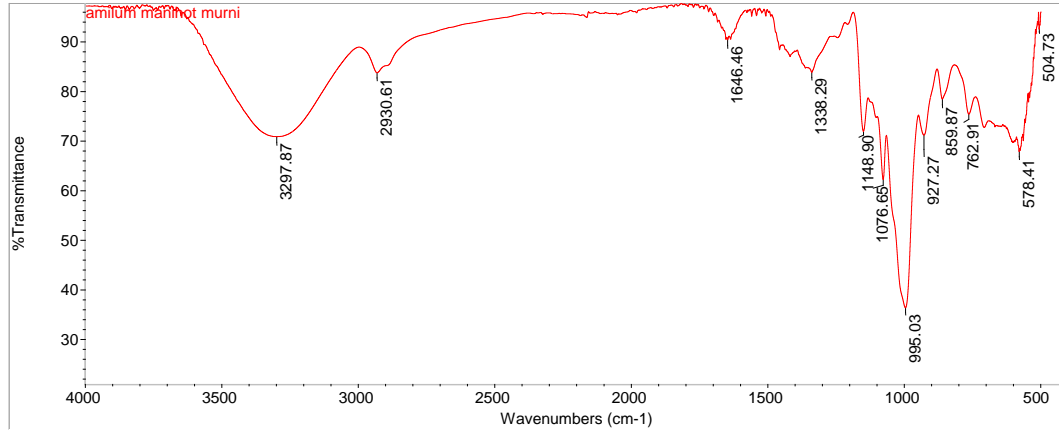
Bobot awal = 1 g

Bobot setelah = 0,3036 g

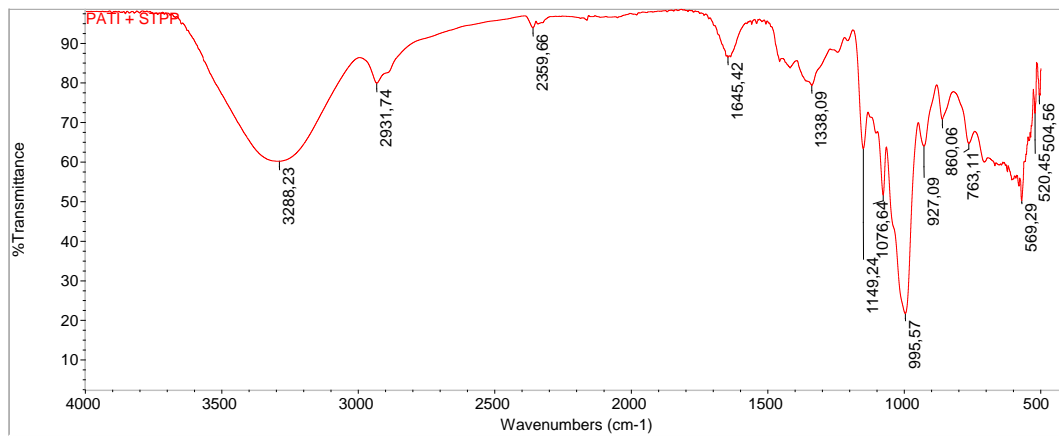
%Kelarutan = $\frac{0,3036}{1} \times 100\% = 30,36\%$

b. Spektra IR

- Pati Tapioka Non Modifikasi

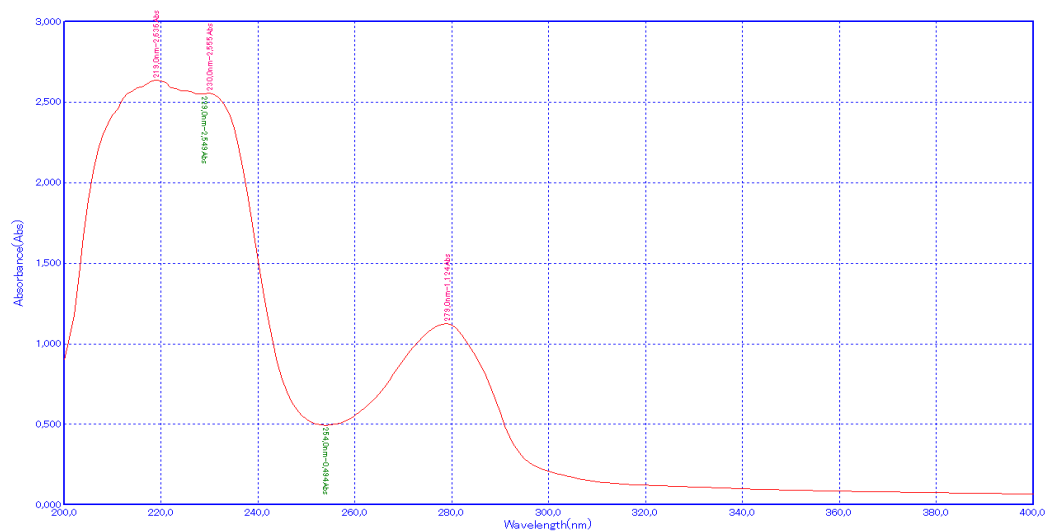


- Pati Tapioka Modifikasi



Lampiran 5. Pemeriksaan Total Katekin

a. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum



b. Kurva Kalibrasi Katekin

Larutan induk katekin = = 100 ppm

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbansi I	Absorbansi II	Absorbansi III	Rata-rata	SD	%CV
10	0,196	0,192	0,195	0,1943	0,002082	1,0711
20	0,359	0,360	0,360	0,3597	0,000577	0,1605
30	0,514	0,514	0,516	0,5147	0,001155	0,2243
40	0,824	0,822	0,823	0,8230	0,001	0,1215
50	1,023	1,027	1,022	1,024	0,002646	0,2583
R	0,9919	0,9923	0,9924	0,9922		

c. Penetapan Kadar Katekin Ekstrak Air Daun Gambir

Replikasi	Absorbansi	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Kadar (mg/mL)
1	0,697	35,4103	0,0354103
2	0,699	35,5047	0,0355047
3	0,702	35,6462	0,0356242
Rata-rata \pm SD	0,6993 \pm 0,00251	35,5204 \pm 0,11873	0,03551 \pm 0,00011
%CV	0,3589		

Persamaan kurva baku:

$$y = -0,0537 + 0,0212x$$

$$0,6993 = -0,0537 + 0,0212x$$

$$x =$$

$$x = 35,5204 \mu\text{g/mL}$$

Jadi, dalam 1 mL sampel terdapat 35,5204 μg katekin.

Catatan: 1 mL diambil dari total 10 mL larutan induk

$$x = x \ 35,5204 \mu\text{g} = 355,204 \mu\text{g} \text{ atau } 0,355204 \text{ mg katekin.}$$

Untuk 5,06 mg ekstrak dalam sediaan *patch* yaitu:

$$x = x \ 5,06 \text{ mg} = 1,7973 \text{ mg katekin}$$

$$\% \text{Recovery} = x \ 96\% = 34,0989\%$$

**Lampiran 6. Hasil Analisis *Gingiva Mucoadhesive Patch* Ekstrak Air Daun
Gambir**

a. %CV Keseragaman Bobot

Formula	Bobot rata-rata ± SD	%CV
1	0,0313 ± 0,0001	0,6058
2	0,0393 ± 0,0002	0,5842
3	0,0362 ± 0,0003	1,0488
4	0,0436 ± 0,0002	0,4816

f. *Swelling Index*

Formula	<i>Swelling Index</i> rata-rata ± SD
1	48,19 ± 2,9506
2	75,93 ± 0,7863
3	44,86 ± 1,1815
4	57,76 ± 1,2050

b. %CV Keragaman Ketebalan

Formula	Ketebalan rata-rata ± SD	%CV
1	0,3746 ± 0,002516	0,6716
2	0,4710 ± 0,001732	0,3677
3	0,4113 ± 0,001154	0,2805
4	0,5350 ± 0,001000	0,1869

g. Waktu Mukoadhesif

Formula	Waktu Mukoadhesif (menit) rata-rata ± SD
1	174 ± 6,5574
2	209 ± 8,1445
3	185 ± 4,7258
4	320 ± 1,1547

c. pH permukaan

Formula	pH rata-rata ± SD	%CV
1	6 ± 0	0
2	6 ± 0	0
3	6 ± 0	0
4	6 ± 0	0

d. *Folding Endurance*

Formula	<i>Folding Endurance</i> rata-rata ± SD	%CV
1	300 ± 0	0
2	300 ± 0	0
3	300 ± 0	0
4	300 ± 0	0

e. Persen Elongasi

Formula	%Elongasi rata-rata ± SD
1	43,3333 ± 5,7735
2	76,6666 ± 11,5470
3	56,6666 ± 11,5470
4	53,3333 ± 5,7735

Lampiran 7. Hasil ANOVA *Gingiva Mucoadhesive Patch* dengan DX[®] 10.0

1. Penentuan signifikansi nilai *p-value* pada keempat formula terhadap respon

a. *Folding Endurance*

Response 1 Folding endurance

ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F
Model	0,000	3	0,000	0,000	1.0000 not significant
<i>A-Konsentra:</i>	<i>1,292E-026</i>	<i>1</i>	<i>1,292E-026</i>	<i>1,00</i>	<i>0,3466</i>
<i>B-Konsentra:</i>	<i>1,292E-026</i>	<i>1</i>	<i>1,292E-026</i>	<i>1,00</i>	<i>0,3466</i>
<i>AB</i>	<i>1,292E-026</i>	<i>1</i>	<i>1,292E-026</i>	<i>1,00</i>	<i>0,3466</i>
Pure Error	1,034E-025	8	1,292E-026		
Cor Total	0,000	11			

b. Keseragaman Bobot

Response 2 %CV Keseragaman bobot

ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F
Model	0,57	3	0,19	65043,68	< 0.0001 significant
<i>A-Konsentra:</i>	<i>0,26</i>	<i>1</i>	<i>0,26</i>	<i>89315,88</i>	<i>< 0.0001</i>
<i>B-Konsentra:</i>	<i>0,086</i>	<i>1</i>	<i>0,086</i>	<i>29545,36</i>	<i>< 0.0001</i>
<i>AB</i>	<i>0,22</i>	<i>1</i>	<i>0,22</i>	<i>76269,80</i>	<i>< 0.0001</i>
Pure Error	2,319E-005	8	2,898E-006		
Cor Total	0,57	11			

c. Keseragaman Ketebalan

Response 3 %CV Ketebalan

ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	0,23	3	0,077	219,33	< 0.0001	significant
<i>A-Konsentra:</i>	0,23	1	0,23	656,10	< 0.0001	
<i>B-Konsentra:</i>	5,333E-004	1	5,333E-004	1,52	0,2521	
AB	1,333E-004	1	1,333E-004	0,38	0,5543	
Pure Error	2,800E-003	8	3,500E-004			
Cor Total	0,23	11				

d. pH Permukaan

Response 4 pH

ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	0,000	3	0,000	0,000	1.0000	not significant
<i>A-Konsentra:</i>	7,100E-030	1	7,100E-030	1,00	0,3466	
<i>B-Konsentra:</i>	7,100E-030	1	7,100E-030	1,00	0,3466	
AB	7,100E-030	1	7,100E-030	1,00	0,3466	
Pure Error	5,680E-029	8	7,100E-030			
Cor Total	0,000	11				

e. Persen Elongasi

Response 3 %CV Ketebalan

ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	0,67	3	0,22	3,45	0,0718	not significant
<i>A-Konsentra:</i>	0,31	1	0,31	4,73	0,0613	
<i>B-Konsentra:</i>	0,33	1	0,33	5,11	0,0538	
AB	0,033	1	0,033	0,50	0,4977	
Pure Error	0,52	8	0,064			
Cor Total	1,18	11				

f. *Swelling Index*

Response 6 Swelling index

ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	1750,37	3	583,46	191,73	< 0.0001	significant
<i>A-Konsentra:</i>	1238,91	1	1238,91	407,12	< 0.0001	
<i>B-Konsentra:</i>	346,37	1	346,37	113,82	< 0.0001	
<i>AB</i>	165,10	1	165,10	54,25	< 0.0001	
Pure Error	24,34	8	3,04			
Cor Total	1774,72	11				

g. Waktu Mukoadhesif

Response 7 Waktu mukoadhesif

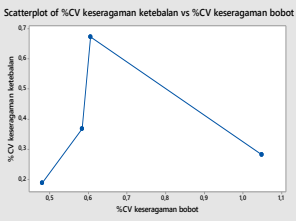
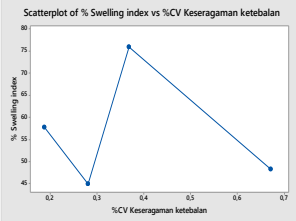
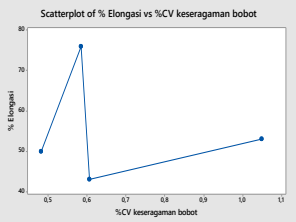
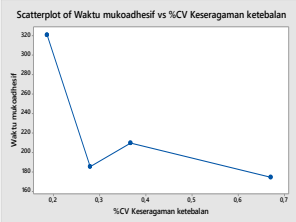
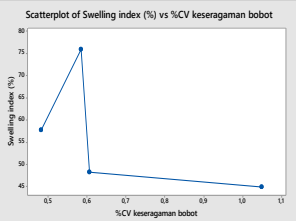
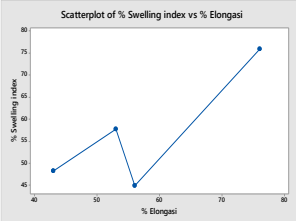
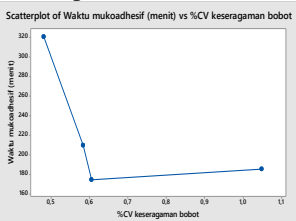
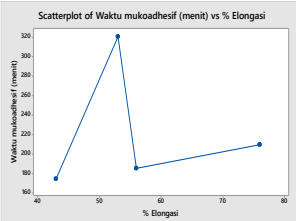
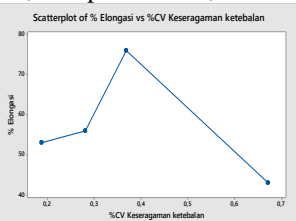
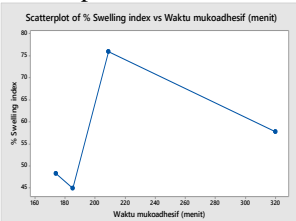
ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	40434,25	3	13478,08	405,36	< 0.0001	significant
<i>A-Konsentra:</i>	21760,08	1	21760,08	654,44	< 0.0001	
<i>B-Konsentra:</i>	11224,08	1	11224,08	337,57	< 0.0001	
<i>AB</i>	7450,08	1	7450,08	224,06	< 0.0001	
Pure Error	266,00	8	33,25			
Cor Total	40700,25	11				

Lampiran 8. Hasil Analisis Korelasi Uji Respon 4 Formula dengan

Minitab®17

No.	Analisis Korelasi	Hasil	No.	Analisis Korelasi	Hasil
1.	Keseragaman bobot-keseragaman ketebalan	 <p>Pearson correlation = 0,621 p-value = 0,379</p>	6.	Keseragaman ketebalan-swelling index	 <p>Pearson correlation = -0,199 p-value = 0,801</p>
2.	Keseragaman bobot-%elongasi	 <p>Pearson correlation = -0,034 p-value = 0,966</p>	7.	Keseragaman ketebalan-waktu mukoadhesif	 <p>Pearson correlation = -0,689 p-value = 0,311</p>
3.	Keseragaman bobot-swelling index	 <p>Pearson correlation = -0,550 p-value = 0,450</p>	8.	%elongasi-swelling index	 <p>Pearson correlation = 0,850 p-value = 0,150</p>
4.	Keseragaman bobot-waktu mukoadhesif	 <p>Pearson correlation = -0,559 p-value = 0,441</p>	9.	%elongasi-waktu mukoadhesif	 <p>Pearson correlation = 0,025 p-value = 0,975</p>
5.	Keseragaman ketebalan-%elongasi	 <p>Pearson correlation = -0,395 p-value = 0,605</p>	10.	Swelling index-waktu mukoadhesif	 <p>Pearson correlation = 0,250 p-value = 0,750</p>

**Lampiran 9. Hasil *Output* Penentuan Formula Optimum *Gingiva*
Mucoadhesive Patch Ekstrak Air Daun Gambir dengan DX®10**

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:Konsentrasi	is in range	600	900	1	1	3
B:Konsentrasi	is in range	150	300	1	1	3
Folding endura	none	300	300	1	1	3
%CV Keserag	minimize	0	5	1	1	3
%CV Ketebala	minimize	0,9632	1,8853	1	1	3
pH	none	6	6	1	1	3
Persen elonga	is in range	40	90	1	1	3
Swelling index	is in range	43,76	76,59	1	1	4
Waktu mukoad	maximize	167	321	1	1	5

Solutions

Number	Konsentrasi I	Konsentrasi J	folding endu	%CV Keserag	%CV Ketebak	pH	Persen elong	Swelling inde	Waktu muko	Desirability	
1	<u>900,000</u>	<u>300,000</u>	<u>300,000</u>	<u>0,481</u>	<u>0,972</u>	<u>6,000</u>	<u>53,333</u>	<u>57,767</u>	<u>320,333</u>	<u>0,968</u>	<u>Selected</u>
2	900,000	295,795	300,000	0,483	0,984	6,000	53,987	58,276	317,222	0,956	
3	887,234	300,000	300,000	0,505	0,990	6,000	53,475	57,218	314,589	0,945	
4	899,999	289,593	300,000	0,488	1,002	6,000	54,952	59,027	312,632	0,937	
5	880,506	300,000	300,000	0,517	0,999	6,000	53,550	56,928	311,561	0,933	

Lampiran 10. Hasil Penetapan Kandungan Katekin Sediaan

Replikasi	Absorbansi	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Kadar (mg/mL)
1	0,640	32,7217	0,0327217
2	0,638	32,6273	0,0326273
3	0,643	32,8632	0,0328632
Rata-rata \pm SD	0,6403 \pm 0,00305	32,7374 \pm 0,11873	0,0327374 \pm 0,00011
%CV	0,4836		

$$y = -0,0537 + 0,0212x$$

$$0,6403 = -0,0537 + 0,0212x$$

$$x =$$

$$x = 32,7374 \mu\text{g/mL}$$

Jadi, dalam 1 mL sampel terdapat 32,7374 μg katekin.

Catatan: 1 mL diambil dari total 10 mL larutan induk

$$x = x \ 32,7374 \mu\text{g} = 327,374 \mu\text{g} \text{ atau } 0,327374 \text{ mg katekin.}$$

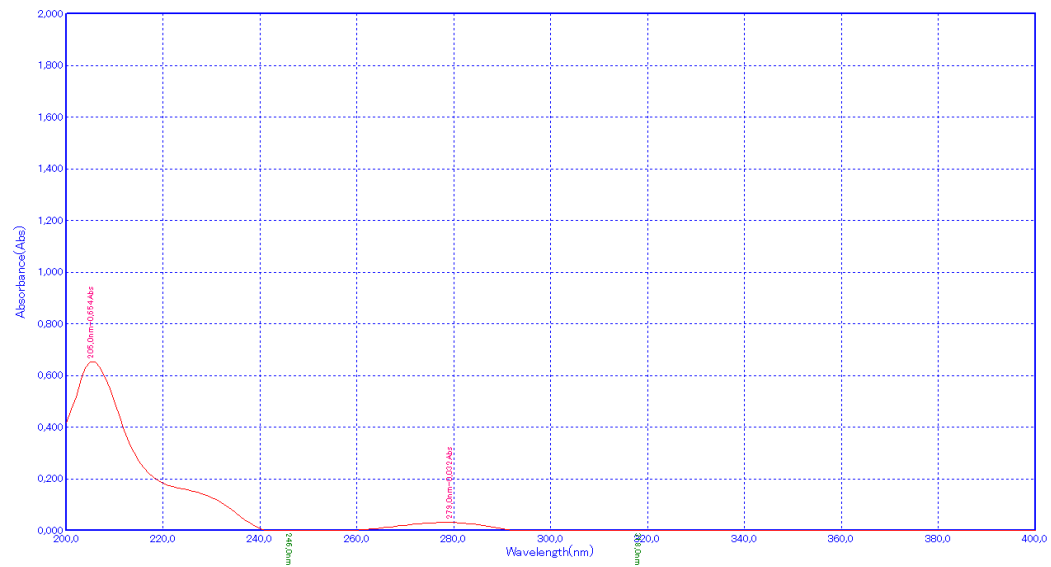
Untuk 5,06 mg ekstrak dalam sediaan *patch* yaitu:

$$x = x \ 5,06 \text{ mg} = 1,6565 \text{ mg katekin}$$

$$\% \text{Recovery} = x \ 100\% = 92,1667\%$$

Lampiran 11. Hasil Pengujian Difusi Zat Aktif

a. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum



b. Kurva Kalibrasi Katekin dalam Dapar Fosfat pH 6,8

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
0,03	0,049
0,3	0,138
3	0,260
30	0,370
300	1,930

c. Hasil Difusi Formula Optimum

Waktu (menit)	% Terdifusi			Rata-rata \pm SD	%CV
	I	II	III		
0	0	0	0	0 \pm 0	0
15	14,58642	14,64635	14,64635	14,62637 \pm 0,0345	0,2366
30	21,63193	21,46213	21,64191	21,57866 \pm 0,1010	0,4682
45	25,49127	25,4713	25,44133	25,46797 \pm 0,0251	0,0987
60	29,82006	29,86001	29,87998	29,85335 \pm 0,0305	0,1022
90	33,77928	33,82922	33,78927	33,79926 \pm 0,0264	0,0782
120	37,39892	37,45885	37,52877	37,46218 \pm 0,0649	0,1735
180	42,52674	42,59666	42,61663	42,58001 \pm 0,0472	0,1109
240	46,71569	46,67574	46,75564	46,71569 \pm 0,0399	0,0855
300	53,42161	53,55145	53,46156	53,47821 \pm 0,0665	0,1244
360	59,09877	59,00887	59,07879	59,06214 \pm 0,0472	0,0799

d. Hasil Difusi Ekstrak Murni

Waktu (menit)	% Terdifusi			Rata-rata \pm SD	%CV
	I	II	III		
0	0	0	0	0 \pm 0	0
15	18,4218	18,30194	18,30194	18,34189 \pm 0,0691	0,3772
30	25,14769	25,18764	25,18764	25,17432 \pm 0,0230	0,0916
45	31,46408	31,45409	31,51402	31,47739 \pm 0,0321	0,1020
60	36,66181	36,71175	36,72714	36,69843 \pm 0,0321	0,0874
90	41,3202	41,38012	41,27206	41,32352 \pm 0,5501	0,1331
120	45,67894	45,74886	45,73887	45,72222 \pm 0,0378	0,0827
180	50,57704	50,59701	50,64695	50,607 \pm 0,0360	0,0711
240	56,22423	56,30413	56,30413	56,2775 \pm 0,0461	0,0819
300	61,53183	61,44194	61,50187	61,49188 \pm 0,0457	0,0744
360	66,58974	66,71958	66,66964	66,65965 \pm 0,0654	0,0982

Lampiran 12. Analisis Kompartemen Formula Optimum Dan Ekstrak Murni

- a. Korelasi Model 2 Kompartemen *Patch* Mukoadhesif

Correlation: Qo; Qc (Formula Optimum)

Pearson correlation of Qo and Qc = 0,813

P-Value = 0,002

- b. Korelasi Model Lag Kompartemen *Patch* Mukoadhesif

Correlation: Qo; Qc (Formula Optimum)

Pearson correlation of Qo and Qc = 0,923

P-Value = 0,000

- c. Korelasi Model 2 Kompartemen Ekstrak Air Daun Gambir

Correlation: Qo; Qc (Ekstrak Murni)

Pearson correlation of Qo and Qc = 0,825

P-Value = 0,002

- d. Korelasi Model Lag Kompartemen Ekstrak Air Daun Gambir

Correlation: Qo; Qc (Ekstrak Murni)

Pearson correlation of Qo and Qc = 0,949

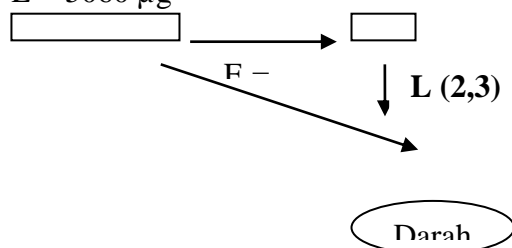
P-Value = 0,000

Berdasarkan analisis kompartemen didapatkan bahwa model kompartemen ekstrak murni dan formula optimum sediaan *patch* mengikuti model 3 kompartemen, hal ini dikarenakan nilai korelasi ekstrak murni dan formula optimum sediaan *patch* lebih besar pada model 3 kompartemen dibandingkan model 2 kompartemen. Skema model kompartemen 3 dapat dilihat pada gambar berikut.

IC(2)

P = 5060 μg

E = 5060 μg



Keterangan:

IC(2) = Dosis yang diberikan

L(2,1) = Laju transpor obat dari ekstrak ke kulit

L(3,1) = Laju transpor obat dari ekstrak ke darah (*lag* kompartemen)

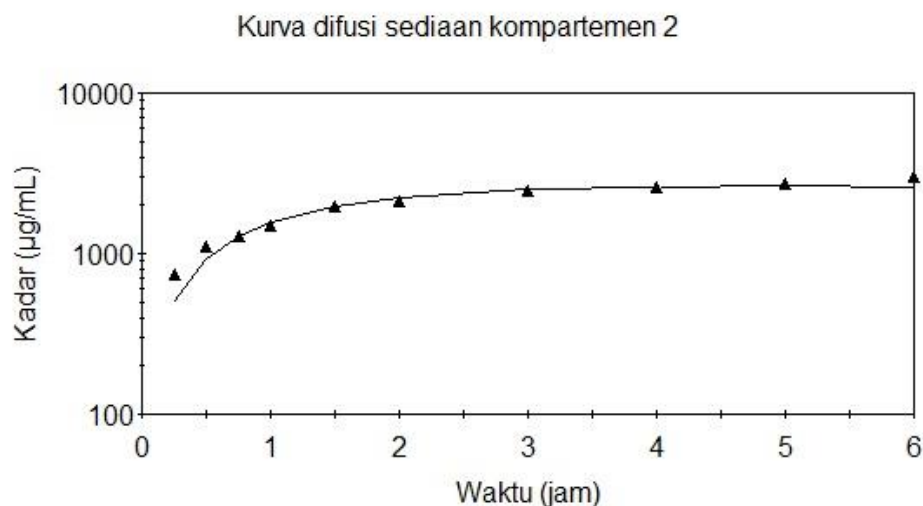
L(2,3) = Laju transpor ekstrak dari darah (*lag* kompartemen) ke kulit

DT(3) = *Delay time* ekstrak

E = Ekstrak air daun gambir

P = *Patch*

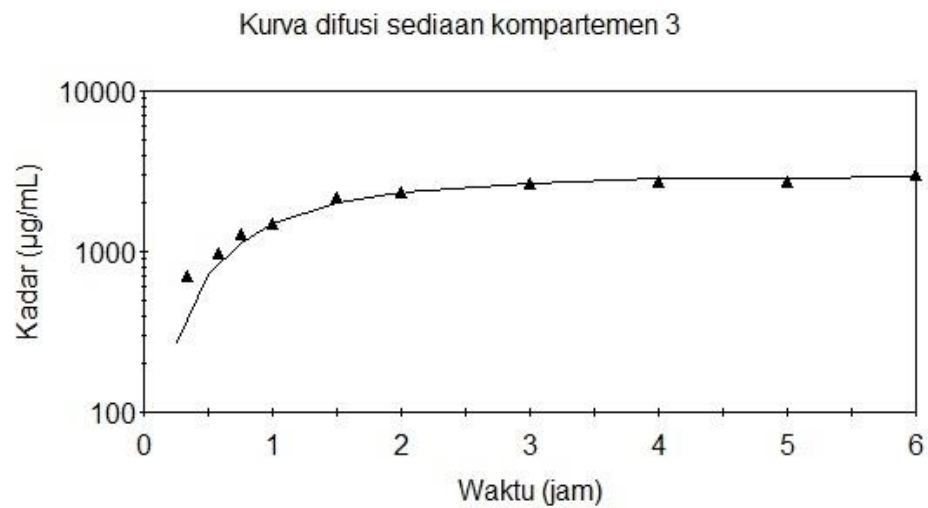
Lampiran 13. Analisis Hasil Difusi Formula Optimum Menggunakan
WINSAAM®



Grafik hasil difusi formula optimum sediaan *gingival mucoadhesive patch*

Tabel model prediksi (Q_c) dan model observasi (Q_o) hasil WinSAAM® model kompartemen dua formula optimum *patch*

Waktu (jam)	Q_o	Q_c
0	0	0,00
0,25	739,892	508,95
0,5	1091,84	929,37
0,75	1288,44	1272,93
1	1510,31	1549,92
1,5	1710,04	1939,32
2	1895,47	2157,73
3	2154,23	2256,25
4	2363,46	2100,18
5	2705,61	1835,40
6	2988,32	1542,06
L (2,1)	0,431/menit	
L (0,2)	0,298/menit	
P (2)	0,978 L	

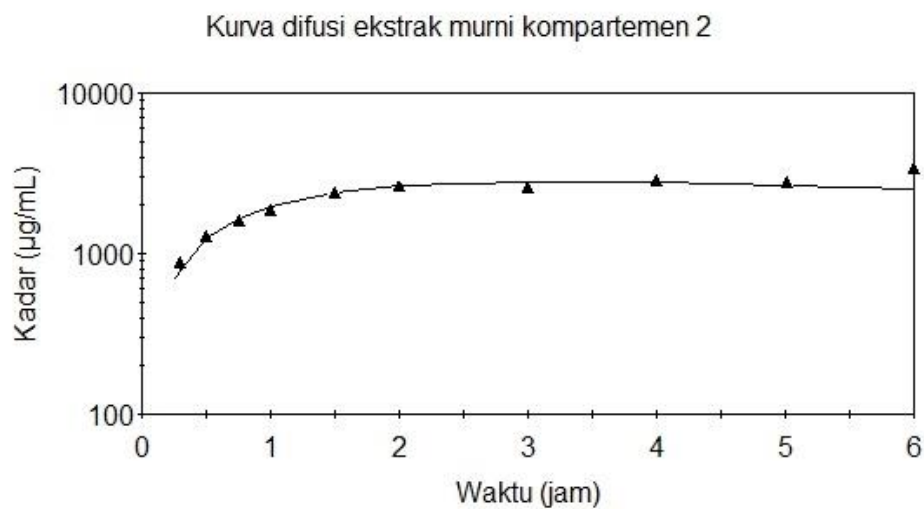


Grafik hasil difusi formula optimum sediaan *gingival mucoadhesive patch*

Tabel model prediksi (Qc) dan model observasi (Qo) hasil WinSAAM® model lag kompartemen formula optimum *patch*

Waktu (jam)	Qo	Qc
0	0	0,00
0,25	739,892	293,40
0,5	1091,84	839,67
0,75	1288,44	1438,96
1	1510,31	1941,90
1,5	1710,04	2658,36
2	1895,47	3061,34
3	2154,23	3343,38
4	2363,46	3328,49
5	2705,61	3219,57
6	2988,32	3084,45
L (2,1)	1,109/menit	
L (2,3)	0,096/menit	
L (3,2)	1,5/menit	
P (3)	0,633 L	

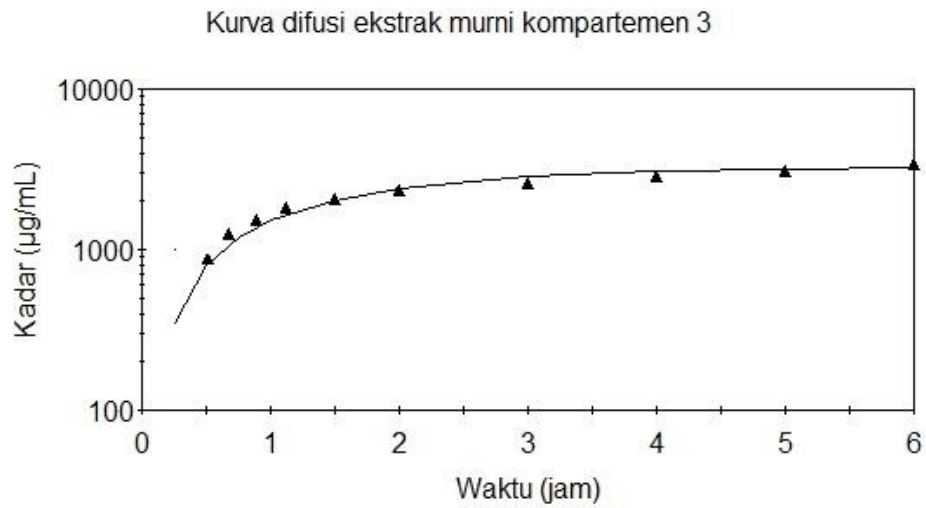
Lampiran 14. Analisis Hasil Difusi Ekstrak Murni Menggunakan
WINSAAM®



Grafik hasil difusi ekstrak air daun gambir

Tabel model prediksi (Q_c) dan model observasi (Q_o) hasil WinSAAM® model kompartemen dua ekstrak murni

Waktu (jam)	Q_o	Q_c
0	0	0
0,25	928,100	770,096
0,5	1273,82	1286,02
0,75	1592,76	1627,47
1	1856,94	1849,25
1,5	2090,97	2072,60
2	2313,54	2136,86
3	2560,71	2084,46
4	2847,64	1964,08
5	3111,49	1835,88
6	3372,98	1712,79
L (2,1)	0,07/menit	
L (0,2)	0,15/menit	
P (2)	0,095 L	



Grafik hasil difusi ekstrak air daun gambir

Tabel model prediksi (Q_c) dan model observasi (Q_o) hasil WinSAAM[®] model lag kompartemen ekstrak murni

Waktu (jam)	Q_o	Q_c
0	0	0
0,25	928,100	123,513
0,5	1273,82	392,853
0,75	1592,76	714,506
1	1856,94	1041,94
1,5	2090,97	1638,09
2	2313,54	2119,42
3	2560,71	2760,64
4	2847,64	3078,32
5	3111,49	3183,43
6	3372,98	3153,38
L (2,1)	0,1/menit	
L (3,2)	1/menit	
L (2,3)	1/menit	
P (3)	0,1 L	

Lampiran 15. Hasil Uji Stabilitas Formula Optimum Dan Ekstrak Murni

a. Stabilitas Ekstrak Air Daun Gambir

Replikasi	Kadar hari ke-0 ($\mu\text{g/mL}$)	%Penurunan kadar	Kadar hari ke-2 ($\mu\text{g/mL}$)	%Penurunan kadar
1	35,4103	0	34,7500	1,8647
2	35,5047	0	34,7971	1,9927
3	35,6462	0	35,0802	2,1172
Rata-rata \pm SD	35,5204 \pm 0,11873	0 \pm 0	34,8128 \pm 0,07205	1,9915 \pm 0,12623
%CV			0,20697	

Replikasi	Kadar hari ke-4 ($\mu\text{g/mL}$)	%Penurunan kadar	Kadar hari ke-6 ($\mu\text{g/mL}$)	%Penurunan kadar
1	33,9009	4,2625	33,2406	6,1274
2	33,9953	4,2513	33,3349	6,1113
3	34,0896	4,3667	33,4292	6,2193
Rata-rata \pm SD	33,9952 \pm 0,09439	4,2935 \pm 0,06366	33,3349 \pm 0,09434	6,1526 \pm 0,05828
%CV	0,27750		0,28300	

b. Stabilitas Sediaan *Gingival Mucoadhesive Patch*

Replikasi	Kadar hari ke-0 ($\mu\text{g/mL}$)	%Penurunan kadar	Kadar hari ke-2 ($\mu\text{g/mL}$)	%Penurunan kadar
1	32,7217	0	32,2500	1,4416
2	32,6273	0	32,2028	1,3010
3	32,8632	0	32,3443	1,5788
Rata-rata \pm SD	32,7374 \pm 0,11873	0 \pm 0	32,2657 \pm 0,07205	1,4404 \pm 0,13894
%CV				

Replikasi	Kadar hari ke-4 ($\mu\text{g/mL}$)	%Penurunan kadar	Kadar hari ke-6 ($\mu\text{g/mL}$)	%Penurunan kadar
1	32,0141	2,1623	31,7311	3,0272
2	31,9198	2,1683	31,6367	3,0358
3	32,1556	2,1529	31,7783	3,3012
Rata-rata \pm SD	32,0298 \pm 0,11870	2,1612 \pm 0,00776	31,7154 \pm 0,07205	3,1214 \pm 0,15578
%CV				

Lampiran 16. Contoh Perhitungan Optimasi Desain Faktorial Secara Manual

Respon Persen Elongasi

Formula	Faktor A (Kitosan)	Faktor B (Pati Tapioka Modifikasi)	%Elongasi
1	-1	-1	43
2	+1	-1	76
3	-1	+1	56
4	+1	+1	53
Rata-rata			57

$$\begin{aligned}
 1. \quad \text{Faktor A} &= \\
 &= \\
 &= 7,5
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 2. \quad \text{Faktor B} &= \\
 &= \\
 &= -2,5
 \end{aligned}$$

Berdasarkan nilai faktor A dan faktor B yang didapatkan, maka dapat disimpulkan bahwa faktor A meningkatkan respon persen elongasi sedangkan faktor B menurunkan respon persen elongasi.

$$\begin{aligned}
 3. \quad \text{Interaksi AB} &= \\
 &= \\
 &= -9
 \end{aligned}$$

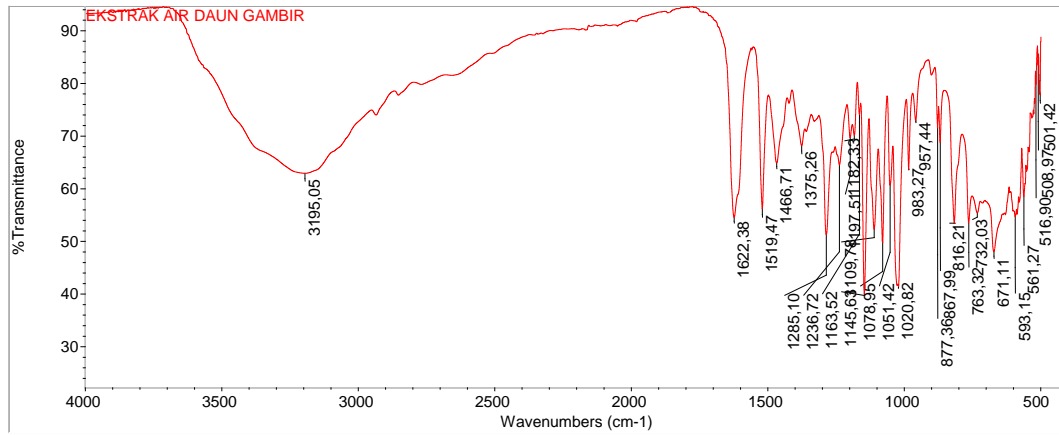
Nilai interaksi yang negatif menandakan bahwa dengan adanya interaksi antara faktor A dan faktor B dapat meningkatkan persen elongasi yang dihasilkan.

Hasil yang didapat dimasukkan ke dalam Persamaan:

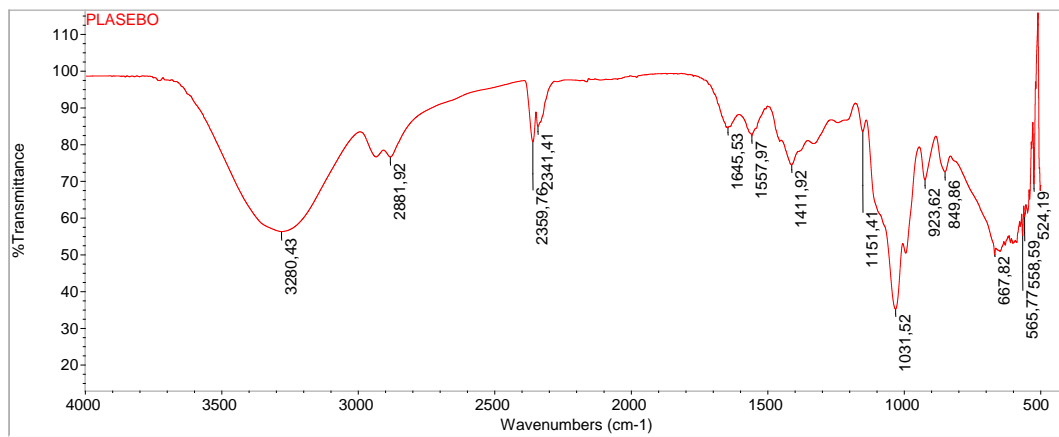
$$\begin{aligned}
 Y &= b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B \\
 &= 57 + 7,5*X_A - 2,5*X_B - 9*X_AX_B
 \end{aligned}$$

Lampiran 17. Spektra IR

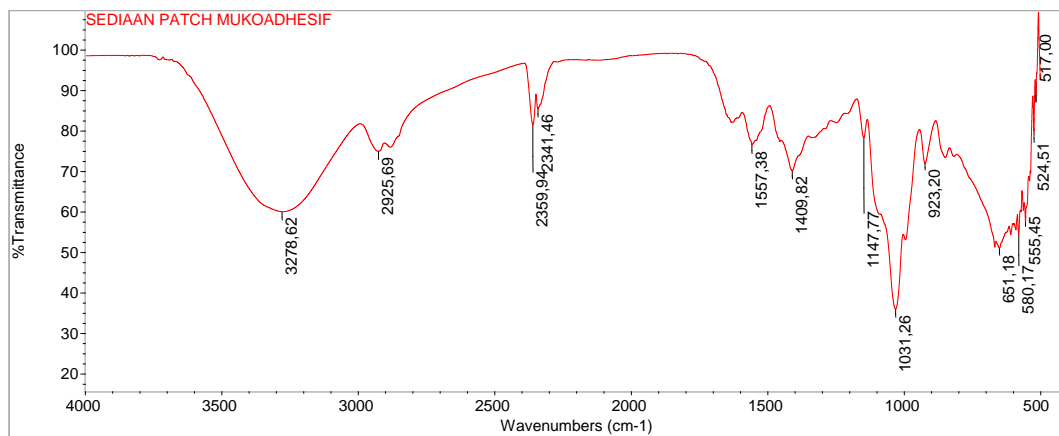
- Ekstrak Air Daun Gambir



b. Plasebo Sediaan



c. Sediaan *Gingival Mucoadhesive Patch*



Lampiran 18. Dokumentasi

a. Ekstraksi



Ekstrak kental pada saat akan dikeringkan



Ekstrak kering daun gambir

b. Uji Kadar Ekstrak Air Daun Gambir



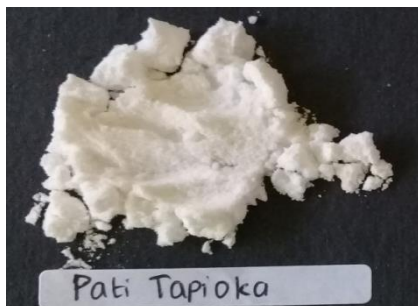
Kurva baku katekin



Uji kadar katekin ekstrak

c. Karakterisasi Pati Tapioka Modifikasi

- Organoleptis



Pati Tapioka
Pati tapioka non modifikasi



Pati Tapioka Modifikasi
Pati tapioka modifikasi

- **Kelarutan**



Pati tapioka non modifikasi



Pati tapioka modifikasi

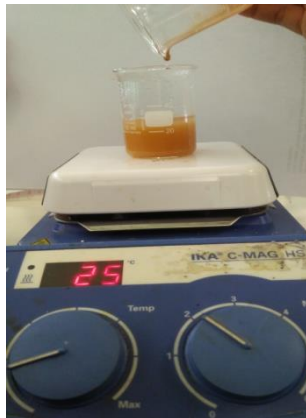
d. Proses Pembuatan Sediaan *Gingival Mucoadhesive Patch*



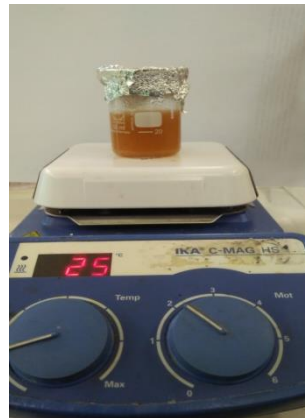
Penimbangan bahan



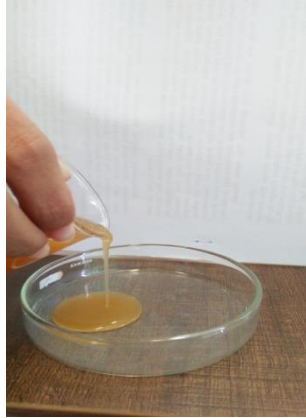
Pencampuran kitosan dan pati modifikasi



Penambahan ekstrak + *plasticizer*



Homogenisasi cairan *patch*



Penuangan cairan *patch* ke dalam cawan petri



Pengeringan *patch* di oven

e. Evaluasi Sediaan *Gingival Mucoadhesive Patch*



Keseragaman bobot



Keseragaman ketebalan



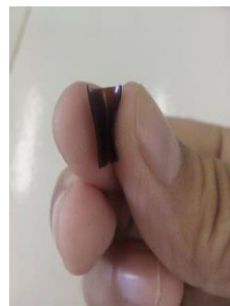
Persen elongasi



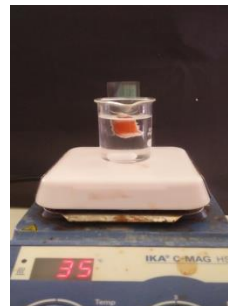
Swelling index



pH permukaan



Folding endurance



Mukoadhesif



Uji stabilitas di suhu 40°C



Uji kadar



Uji difusi



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

Miksusanti^a, Annuria Najma Fithri^b, Herlina^b, Dina Permata Wijaya^b, Tarmizi Taher^{a,*}

^a Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Universitas Sriwijaya, Jl. Palembang–Prabumulih, Km. 32, Ogan Ilir, South Sumatra, Indonesia

^b Department of Pharmacy, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Universitas Sriwijaya, Jl. Palembang–Prabumulih, Km. 32, Ogan Ilir, South Sumatra, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 September 2019

Received in revised form 30 November 2019

Accepted 11 December 2019

Available online 12 December 2019

Keywords:

Mucoadhesive patch

Gambier leaf extract

Chitosan

Tapioca starch

ABSTRACT

The present study was intended to prepare and optimize the mucoadhesive buccal patch of gambier leaf extract using chitosan (CH) and tapioca starch (TS) composite as the polymer complexes. The patch formulation was designed based on 2² factorial design in order to optimize the composition of CH and TS. The physical and chemical characteristics of the prepared patches, including mass and thickness uniformity, folding endurance, surface pH, swelling index, percent of elongation, and mucoadhesive time were successfully evaluated. Based on statistical analysis, the optimum concentration of CH and TS was 900 mg and 300 mg, respectively, with desirability percent of 0.968. The characterization of the optimum patch showed that the variability coefficient of the mass and thickness uniformity was $0.4805 \pm 0.1887\%$ and $0.9716 \pm 1.2026\%$, surface pH of the patch was 6, folding endurance >300 times, elongation percent was $53.333 \pm 0.1082\%$, and mucoadhesive time was 320 ± 1.1547 min. The catechin content, as the active agent of the gambier leaf extract, was $92.1667 \pm 0.3626\%$, and the FT-IR characterization indicated that there are no chemical interactions between each patch component.

© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Oral health is directly related to general health as well as the typical life quality of patients [1]. Unfortunately, oral diseases such as gingivitis and other periodontal disease exist as a severe dental and mouth problem, almost around 98% of the adult population. As reported by Eke, Dye, Wei, Thornton–Evans and Genco [2], the prevalence of gingivitis in Southeast Asia reached 95% of adults. Particularly in Indonesia, gingivitis has considered the second largest dental and mouth disease after dental cavities with a high prevalence of 96.58% [3]. Gingivitis is an inflammatory lesion or inflammation that occurs in soft tissue in the area around the teeth or gingival tissue [4]. Although it is considered as a harmless disease, untreated gingivitis and with a certain severity can progress into other worse periodontitis diseases which cause further and systemic tissue damage through the blood vessels. Hence, the treatment of gingivitis has gained considerable attention globally.

In the last decade, the treatment of gingivitis was focused mainly on the mechanical cleaning of the mouth components, particularly on tooth surfaces. Unfortunately, this approach cannot comprehensively overcome gingivitis since this disease is also affected by a particular

bacterial infection [5]. Consequently, various antimicrobial agents have widely applied for a treatment adjunct of gingivitis, particularly in the refractory problem [6]. For instance, English, Pack and Molan [7] have investigated that manuka honey has superior antimicrobial properties which can significantly reduce gingival bleeding within 21 days test.

One of the natural products that have antimicrobial activity and showed high potency for treating gingivitis is gambier (*Uncaria gambir* Roxb). As reported by Aditya and Ariyanti [8], gambier plants containing a polyphenol compound named catechin that has the potential as an anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial. Moreover, it also reported that catechin from gambier contains up to 73.3% and exhibited the ability to inhibit gram-positive bacteria such as *Enterococcus faecalis* [9,10]. Hence, it has the potential to be utilized as an adjuvant on gingivitis treatment. However, it needs an extraordinary attempt for delivering the drug into the gingival target.

Recently, several novel drug delivery approaches have been developed for treating gingivitis diseases, such as mouthwash and oral gel. However, the established method suffers from its long-term disadvantage. For example, the use of chlorhexidine mouthwash for >4 months has reported as the cause of mucosa membrane peeling and even increasing the risk of mouth cancer [11]. Therefore, it has become a necessity to develop another pharmaceutical formula that can get rid of the

* Corresponding author.

E-mail address: tarmizitaher@pps.unsri.ac.id (T. Taher).

established gingivitis drug. The mucoadhesive patch has gained much attention and considered as the most potential alternative treatment of gingivitis due to its high flexibility, effectiveness, and easy preparation [12].

One of the most studied mucoadhesive patches is a hydrogel film-based patch that can be prepared by combining two polymers. Kaur and Kaur [13] have successfully prepared a mucoadhesive patch for carvedilol delivery using chitosan and pectin as interpolymer complex and reported that the obtained patch demonstrated good *in vitro* and *in vivo* results. Recently, Ren, Clancy, Tamer, Schaller, Walker and Collins [14] also successfully employed chitosan as a potential excipient in pharmaceutical formulation for drug delivery. In this work, we have developed a novel mucoadhesive buccal patch for the delivery of gambier leaf extract using chitosan (CH) and tapioca starch (TS) composite polymer. The obtained patch was expected to be a potential drug for gingivitis treatment since the gambier leaf extract has reported containing a high amount of catechin which has good anti-bacterial activities. Moreover, it was also reported that chitosan has positively charged polycation which is able to inhibit the growth of bacteria and mold [13]. In addition, chitosan can also increase the strength of the patch attachment in the buccal mucosa by binding to mucin and making it suitable to be used as a polymer in the patch preparations for the treatment of gingivitis [11,15].

2. Experimental section

2.1. Materials

The chemical used in this work, including tapioca starch (PT. Budi Starch Sweetener, Tbk), glycerin (Sigma Aldrich), toluene (Merck), hydrochloric acid (HCl), methanol (Sigma Aldrich), acetic acid (Merck), sodium hydroxide (NaOH) (Merck), phosphate buffer (KH₂PO₄) (Sigma Aldrich), sodium tripolyphosphate (STPP) (Sigma Aldrich) and ethyl acetate (Sigma Aldrich) were in reagent grade and used as received without further purification. The chitosan with the degree of acetylation >80% and maximum granule size of 0.2 mm was purchased from CV. Chi Multiguna, Indonesia, and the catechin were obtained from Andalas Sitawa Fotolab, Indonesia.

2.2. Modification of tapioca starch

Prior to further utilization, the tapioca starch sample was subjected to modification using STTP in order to increase its physicochemical properties [16]. Briefly, 15 g of TS and 0.22 g of STTP were dissolved into 37.5 mL of distilled water followed by vigorous stirring until a homogenous mixture was formed. The pH of the solution was adjusted as 10.5 by addition of 5% NaOH solution then followed by vigorous stirring at ± 45 °C for 1 h. After then, the pH was adjusted to 5.5 by the addition of 0.1 N HCl solution in order to stop the reaction process. The obtained solid was filtered, rinsed, and dried 40 °C and the final product was stored in a tightly closed vessel and ready for further utilization.

2.3. Preparation of mucoadhesive patch

In this work, the mucoadhesive patches were prepared by the solvent casting method. In all experiments, except CH and TS as the polymer, the amount of glycerin and acetic acid as plasticizer and solvent were fixed as previously reported by Nafee, Boraie, Ismail and Mortada [17]. In brief, CH was dissolved in 15 mL of 1.5% (v/v) acetic acid solution under vigorous stirring for 30 min. Next, the prepared TS was added and followed by the addition of 10 mL of an acetic acid solution under further vigorous stirring for 30 min. On the other plate, the gambier leaf extract was mixed with 5% (v/v) of glycerin and 1.5% acetic acid solution under vigorous stirring until a homogenous solution was obtained.

The gambier leaf extract was then added into the CH and TS mixture followed by further vigorous stirring until the homogenous mixture was

obtained. The result of the viscous solution was poured in a petri dish (9 cm in diameter) and was dried in an oven at 40 °C for 8 h. The obtained dried film was then cut into a 1 × 1 cm square shape. Finally, the mucoadhesive buccal patch film was stored in tightly closed storage in order to maintain the patch elasticity. The used gambier extract amount (5.06 mg/cm²) was determined based on the human equivalent dose (HED). Since the used petri dish was 9 cm in diameter (63,585 cm²), thus the total amount of gambier leaf extract that used in the formulation was 321.74 mg.

2.4. Optimization of mucoadhesive patch

The formulation of the patch was optimized according to the factorial design approach. The effect of CH and TS composition on the physicochemical properties of the produced patches, including folding endurance, thickness and mass uniformity, surface pH, elongation percent, swelling index, and mucoadhesive time, was evaluated by means of 2² factorial design. The lower and higher value of the lower and upper levels of each factor was represented as (+1) and (−1). The patch's formulation was then determined based on that the simulated design as can be seen in Table 1. The obtained data were analyzed using Design Expert Version 12 software by Stat-Ease, Inc.

2.5. Mucoadhesive patch evaluation

2.5.1. Thickness and mass uniformity

The mass and thickness uniformity were evaluated by choosing 10 patches randomly then weighed on an analytical scale, and the thickness was measured using vernier caliper. All the measurements were conducted in triplicate, and the standard deviation of each measurement was calculated.

2.5.2. Surface pH and folding endurance

The surface pH of the patches was measured as conducted by Kaur and Kaur [13]. The patch samples were soaked in phosphate buffer until swelled within 30 min then the surface pH was measured. The folding endurance of the patch was tested by folding the patch repeatedly in the same place until broke.

2.5.3. Elongation and swelling index

The elongation of the patches was tested by measuring the initial length of the patch. The patch was stretched until its maximum flexibility length, and the final length of the patch after stretched was measured. The degree of swelling of the prepared patches was measured by weighing the initial patch (W₁) then was soaked in phosphate buffer solution pH 6.8 at time intervals of 5, 15, 30, and 60 min. The remaining solution was carefully removed using filter paper then the absorbed patch was reweighed (W₂). The swelling index was evaluated by the following formula:

$$\text{Swelling index} = \frac{W_2 - W_1}{W_1}$$

Table 1
Formulation of the mucoadhesive patch based on 2² factorial design.

Formula	Coded level		Actual level		Gambier extract (mg)	Glycerin (%)	Acetic acid (mL)
	CH	TS	CH (mg)	TS (mg)			
F1	−1	−1	600	150	321.74	5	30
F2	+1	−1	900	150	321.74	5	30
F3	−1	+1	600	300	321.74	5	30
F4	+1	+1	900	300	321.74	5	30

CH: chitosan, TS: tapioca starch.

2.5.4. Mucoadhesive time

The mucoadhesive time was studied in *ex vivo* using the goat mucosal membrane. The mucosal membrane was attached to a glass slab using cyanoacrylate glue. The patch was hydrated with phosphate buffer pH 6.8 then attached to the prepared mucosal membrane. The prepared glass slab was then immersed vertically into a glass beaker containing 500 mL of phosphate buffer 6.8 at $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ followed by stirring at 50 rpm in order to represent the buccal condition. After then, the time needed by the patch to release from the mucosal surface was observed and recorded as the mucoadhesive time. The above experiment was conducted in triplicate [18].

2.5.5. Drug content analysis

The drug content in the patches was analyzed using catechin as the standard. In this work, it was formulated that each patch contained 5.06 mg of gambier leaf extract. The patch that has the best formulation was soaked into 5 mL of 1.5% acetic acid solution for 15 min followed by the addition of 5 mL ethyl acetate solution under vigorous stirring for 30 min. After then, the ethyl acetate part was separated and analyzed using a UV-Vis spectrophotometer at wavelength 279 nm.

2.5.6. Diffusion and stability

The diffusion test was conducted using Franz diffusion cell at $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.2\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mucosa membrane was placed between the donor and the acceptor compartment. The patch was directed into the mucosa membrane then the donor compartment was filled by 1 mL of phosphate buffer pH 6.8 under vigorous stirring. The buffer phosphate (5 mL) on the acceptor compartment was taken at time interval 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, and 360 min. The taken solution was diluted and analyzed using a UV-Vis spectrophotometer.

The stability test of the mucoadhesive patch was carried out by the heating-cooling cycle method. The patches were stored at $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 24 h then was placed in the compartment with temperature $40 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 24 h. The test was conducted in 3 cycles or 6 days. The stability of the patches was evaluated by measuring the contents before and after the test.

2.5.7. Molecular interaction analysis

The molecular interaction between each patch compositions was analyzed using the FT-IR instrument. The FT-IR spectra of the patch were recorded using a Shimadzu Prestige-21 instrument using KBr disc with a wavenumber $400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$.

3. Result and discussion

3.1. Characterization of modified tapioca starch

The physical appearance of the pristine and modified TS is displayed in Fig. 1. Compared with the pristine form, modified TS exhibited better powdered and coarser form. Moreover, the modified TS has a brighter color, tasteless, and odorless. The average solubility of pristine and modified TS was recorded as 30.35 and 12.32%, respectively. This finding can be attributed to the linking of some hydroxyl groups of the starch with the phosphate group of TSPP that causing the decrease of the number of hydroxyl groups that can interact with water molecules. The decrease of TS solubility after modification was advantageous since the starch swelling power will be more controllable and the starch will not easily expand and swell when contacted with water. Moreover, by decreasing the TS solubility, when used as the patch polymer, the release of the drug from the patch can be more controllable.

Next, the FT-IR spectra of pristine and modified TS are presented in Fig. 2. This characterization was aimed to investigate the formation of chemical interaction between TS and STPP. As can be observed in Fig. 2, the result exhibited that there are no chemical interactions between both materials since no new vibration band was observed. Based on these findings, the modified TS was then utilized as the polymer composite for the preparation of a mucoadhesive buccal patch of gambier leaf extract.

3.2. Mucoadhesive patch characterization

The physical appearance of the prepared mucoadhesive patch can be seen in Fig. 3. The prepared patch exhibited a brown-red color, smooth texture, and uniform drug distribution. The physical characteristic of the prepared patches is presented in Table 2. The thickness of the prepared patches ranged from 0.374 ± 0.006 to 0.535 ± 0.005 mm, where the thickest was produced by the F4 formula. Moreover, the coefficient of variation (CV %) of the obtained data was $<5\%$, which indicated that all formulas produce uniform patch thickness with good test reproducibility.

The mass of the prepared patched was recorded in a range of 0.031 ± 0.0001 to 0.043 ± 0.0002 g where the heaviest and the lightest was produced by F4 and F1 formula, respectively. This finding was attributed to the concentration of the CH and TS polymer in which F4 has the highest concentration of CH and TS, while F1 has the lowest polymers CH and TS concentration. The surface pH assessment of the prepared patches showed that it was around 6 that close to the



Fig. 1. The physical appearance of the pristine and modified TS.

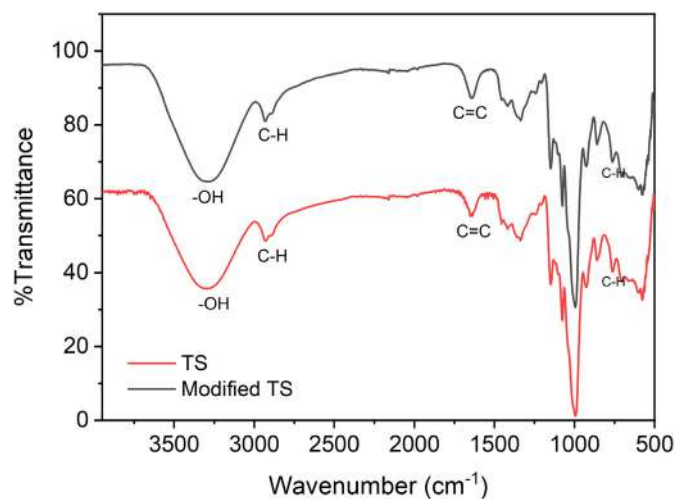


Fig. 2. FT-IR spectra of tapioca starch (TS) and modified TS.

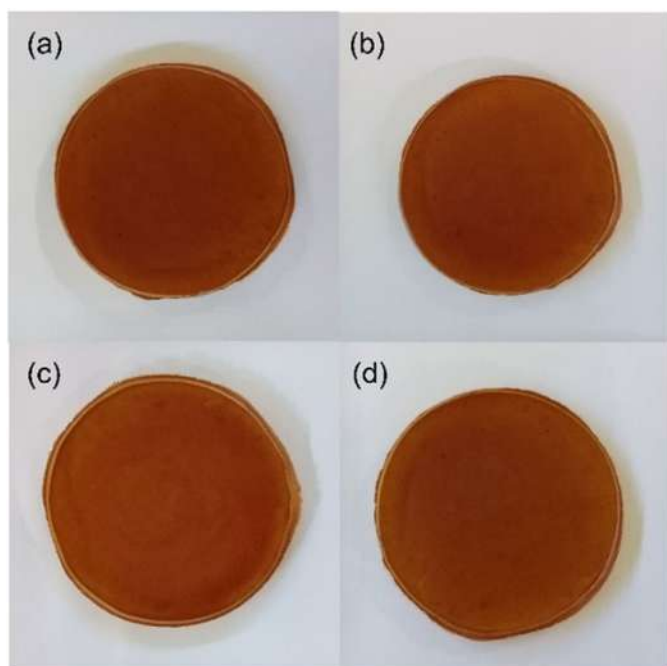


Fig. 3. The physical appearance of the prepared mucoadhesive patch (a) F1, (b) F2, (c) F3, and (d) F4.

biological pH of the mouth (around 5.8–7.4). Hence, it will not cause irritation on the buccal mucosal surface when used and safe for oral use on the buccal mucosa [19].

Next, the folding endurance test was conducted by repeatedly folding the prepared patch in order to investigate the ability of the patch resistance when repeatedly folded. The obtained results indicated that the folding endurance of the prepared patch was >300 times. As reported by Parivesh, Sumeet and Abhishek [20], a good mucoadhesive patch should have folding endurance values >300 times. This finding indicated that used plasticizer can increase the flexibility of patch matrices by decreasing the hydrogen bonding of the two polymers. Moreover, when the plasticizer binds to the polymer matrix, the plasticizer can increase the empty volume between the polymer chains which allows the chain segment to move freely thereby increasing the movement of the polymer; the patch becomes more flexible and elastic [21].

Percent elongation test on the prepared patches was conducted in order to investigate the degree of patch elasticity against mechanical pressure than can break the patch. Basically, this evaluation was directly related to the folding endurance test. The results of this test can be seen in Table 2. The smallest percentage of elongation was produced by formula 1, with an average value of 43% while the most significant percentage of elongation was produced by formula 2 with an average value of 76%. The addition of CH composition has caused the decreasing of the patch pore size [22]. Consequently, the value of tensile strength and elongation increases by increasing the CH content. TS also has high flexibility, but its characteristic is highly depending on the moisture condition. The higher the water content in the surrounding environment, the less tensile strength of the patch [23].

Swelling properties is one of the most critical factors affecting the bioadhesive properties of the polymer and very important to predict the drug release mechanism. In this work, the swelling index of each patch formulations was tested, and the results are presented in Table 2. The highest swelling index value was obtained by F2 of 75.93% with CH and TS concentration of 900 and 150 mg, respectively. On the other hand, the smallest swelling index value was obtained by F3 with CH and TS concentration of 600 and 300 mg, respectively. This finding related to the CH properties which are a matrix hydrogel or water-insoluble matrix that can absorb water molecules [24]. On the other hand, TS can absorb water molecule vastly due to the presence of empty volume cavity that filled by the solvent and diffused into the patch to accelerate the dissolution of the gel. The formation of a gel layer will inhibit the penetration of liquid into the patch. Consequently, by increasing the time, the increment of percent development will decrease [19].

The mucoadhesive time of the prepared patches was evaluated in order to investigate the time needed by the patch to release from the mucosa membrane. The results showed that F4 with CH and TS concentration 900 and 300 mg, respectively, exhibited the longest mucoadhesive time (320 min) while the shortest was F1 (174 min). This finding was profoundly affected by CH concentration since it has glucosamine unit and the free amino group that can interact with sialic acid form mucin glycoprotein in the mucosa [25]. The adsorption of

Table 2
Physicochemical properties of the prepared mucoadhesive buccal patches.

Patches properties	Patches Code			
	F1	F2	F3	F4
Thickness (mm)	0.374 ± 0.006	0.471 ± 0.006	0.411 ± 0.005	0.535 ± 0.005
Mass (g)	0.031 ± 0.0001	0.039 ± 0.0002	0.036 ± 0.0003	0.043 ± 0.0002
Surface pH	6	6	6	6
Elongation (%)	43.333 ± 5.773	76.666 ± 11.547	56.666 ± 11.547	53.333 ± 5.773
Folding endurance	>300	>300	>300	>300
Swelling index	48.19 ± 2.950	75.93 ± 0.786	44.86 ± 1.181	57.76 ± 1.205
Mucoadhesive time	174 ± 6.557	209 ± 8.144	185 ± 4.725	320 ± 1.154

Table 3
Regression and ANOVA analysis of each response.

Response	Regression			ANOVA		
	R ²	Adjusted R ²	Predicted R ²	p-value	F value	Significance
y ₁	0.00	-0.375	-4.90625	1.00	0.00	Not significant
y ₂	0.9999	0.9999	0.9999	<0.0001	65,043	Significant
y ₃	0.5638	0.4002	0.0186	0.07175	3.4473	Not significant
y ₄	0.00	-0.375	-9.500	1.00	0.00	Not significant
y ₅	0.7250	0.6219	0.3814	0.0124	7.0333	Significant
y ₆	0.9862	0.9811	0.9691	<0.0001	191.73	Significant
y ₇	0.9934	0.9910	0.9852	<0.0001	405.35	Significant

mucin glycoprotein by CH polymer was dominated by electrostatic interaction between the positive charge of CH with the negative charge of the mucin glycoprotein. Moreover, the hydrophilic group that was owing to the TS polymer, also enhancing the patch attachment in the mucus. So then, the higher concentration of CH and TS (F4), the longer the mucoadhesive time of the patch.

3.3. Optimization of mucoadhesive buccal patch

The patch formulation that produced the optimum patch properties was evaluated by 2² factorial design, and the obtained data were analyzed using Design Expert 12 software. The effect of CH concentration (x₁) and TS concentration (x₂) on the patch folding endurance (y₁), mass uniformity (y₂), thickness uniformity (y₃), surface pH (y₄), elongation percent (y₅), swelling index (y₆), and mucoadhesive time (y₇) was assessed based on the following mathematical equation.

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_{12}x_1x_2$$

where *y* is the dependent variable, *b* is the regression coefficient, and *x* is the independent variable.

The statistical models were fitted to each dependent variable by determining the predicted and adjusted R-square value of the produced model equation. The obtained model was further evaluated by analysis of variance (ANOVA) for determining the model significance. The regression and ANOVA analysis of each dependent variable are presented

Table 4
The comparison of prediction and experimental value of the patch evaluation.

Patch evaluation	Prediction value	Experimental value	%RSE
Mass uniformity	0.480567	0.4816	0.2149
Thickness uniformity	0.971667	0.9716	-0.0689
Elongation percent	53.3333	53.3333	0
Swelling index	57.7667	57.7666	-0.0017
Mucoadhesive time	320.333	320	-0.1039

in Table 3. It can be observed that the concentration of CH and TS was significantly affecting the mass uniformity, elongation percent, swelling index, and mucoadhesive time. Meanwhile, it was not significantly affecting the folding endurance, patch thickness, and surface pH.

Next, the desirability approach was employed in order to analyze the optimized formula. According to the analysis result, as displayed in Fig. 4, it can be obtained that F4 with the concentration of CH and TS of 900 mg and 300 mg, respectively, was the best formulation with the highest desirability percent of 0.968. The prediction value of the optimized formula according to the obtained model and the experimental result of the patch characteristic is presented in Table 4. The Residual Standard Error (RSE) showed that the obtained prediction value has high accuracy. The lower RSE value indicated that the prediction value approaching the experimental value. Thus, the optimized formula (F4) was subjected to further characterization and analysis.

3.4. Analysis and characterization of the optimized patch formula

The content of the gambier leaf extract in the optimum patch formula was determined by UV-Vis method using catechin as a standard. The F4 patch was diluted with 1.5% of acetic acid and ethyl acetate solution with a ratio of 1:1, and the catechin content was measured by the standard curve method. The obtained results indicated that the catechin content in the optimum patch formula was 92.1667%. This finding was in accordance with the limit of the catechin content of 90–110% [26].

Next, the patch diffusion test was conducted in order to investigate the capability of gambier leaf extract content to be penetrated through the mucosa membrane. The result of this analysis is presented in Fig. 5. It can be observed that between the gambier leaf extract from the patch and pristine gambier leaf extract from eluent exhibited different diffusion profiles. The pristine gambier leaf extract showed a higher diffusion percent compared with the gambier leaf extract from the

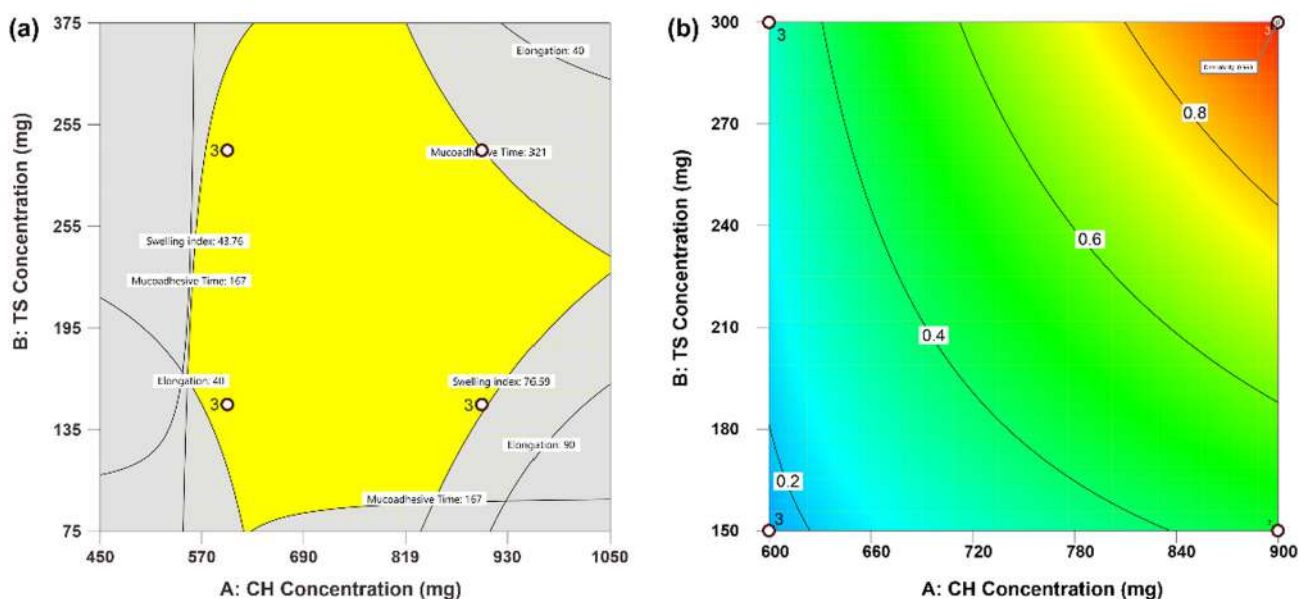


Fig. 4. The overlay plot (a) and desirability plot (b) of the optimization result.

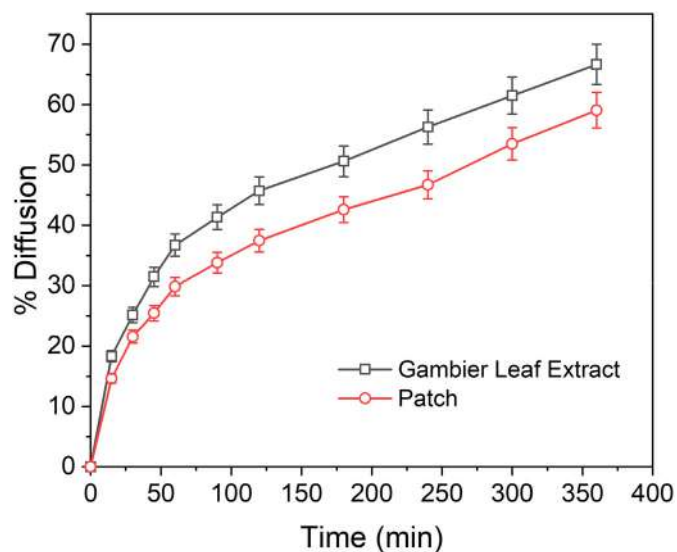


Fig. 5. Correlation of contact time with the diffusion percent of the gambier leaf extract and standard catechin from the optimum patch formula.

patch. This phenomenon probably due to the pristine gambier leaf extract can be directly diluted in the carrier medium, then the catechin content can be directly diffused into the acceptor whereas the catechin content in the patch was hindered or trapped by the matrix polymer.

In average, the number of catechin compound that was diffused from pristine gambier leaf extract was 3372.97 μg while the number of catechins that was diffused from the patch was 2988.32 μg . However, the initial content of catechin in the pure gambier leaf extract and F4 patch was 5060 μg . This finding indicated that the catechin content couldn't be diffused totally due to lag time and detention from hydrogen bonding between CH and TS polymer, thus blocking the entry of solvents into the matrix. Furthermore, due to both CH and TS were able to absorb water and form a hydrogel, the cavity of the polymer was narrowed then the release of the drug was prevented [27]. Moreover, due to the solubility of catechin in water is only 0.9445 ± 0.11 mg/mL, it will tend to be released slowly into the acceptor medium [28].

The stability test on the optimum patch was conducted by the heating/cooling cycle in order to investigate the patch stability and consistency in a particular environmental condition. The result of the

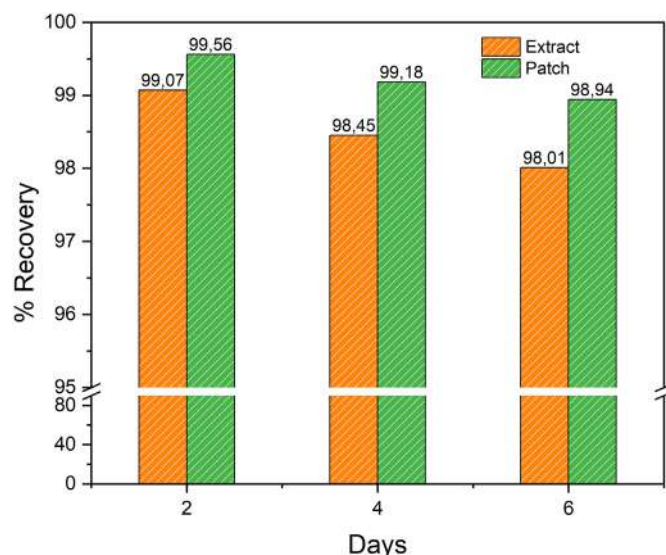


Fig. 6. Reduction of the %recovery of gambier leaf extract and patch.

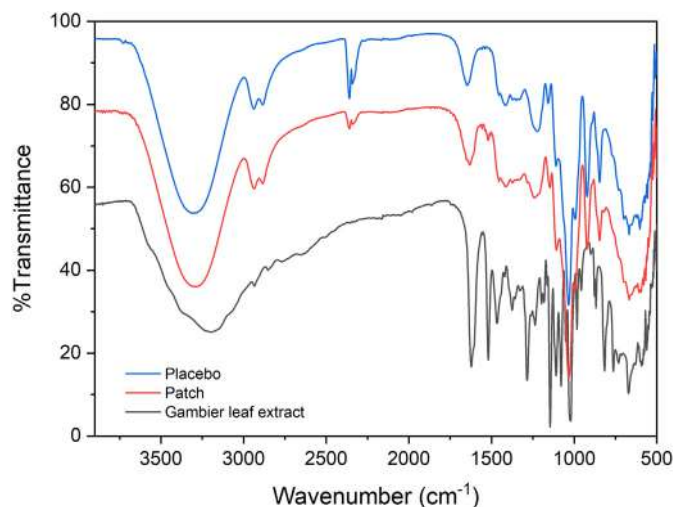


Fig. 7. FT-IR spectra of the optimum patch, gambier leaf extract, and plasticizer.

stability analysis is displayed in Fig. 6. The obtained result showed that the patch was more stable than the pure gambier leaf extract after tested for 6 days. The reduction of catechin content in the patch was only 1.05%, while the pure gambier leaf extract was 1.99%. The stability of the patch was affected by the presence of hydrogen bonding between the catechin molecule with the patch polymer complexes that can protect the active compound of the catechin like polyphenol from the significant temperature change also the degradation process due to oxidation during the test period [29].

In order to investigate the probability of a new chemical bonding formation between the polymer and the gambier leaf extract as the active compound, FT-IR analysis was carried out to the optimum mucoadhesive patch. The FT-IR spectra of the optimum patch, placebo, and the pure gambier leaf extract are presented in Fig. 7. It can be observed that there is no new vibration peak was observed. This finding indicated that there are no chemical interactions between the patch components. The above characterization indicated that the gambier leaf extract could be formulated into the mucoadhesive patch as a potential patch for gingivitis treatment.

4. Conclusion

In this study, a new composite of CH and TS was successfully formulated as a potential interpolymer complex of a mucoadhesive patch of gambier leaf extract. The composition of the CH and TS composite was optimized by 2^2 factorial design. The obtained results indicated that the used composite exhibited a good characteristic as a mucoadhesive patch polymer. The optimum composition of CH and TS was 900 mg and 300 mg, respectively. The characterization of the optimum mucoadhesive patch indicated that the prepared patch has high stability and has no chemical interaction between each patch component.

CRedit authorship contribution statement

Mikusanti: Conceptualization, Methodology, Writing - original draft. **Annuriah Najma Fithri:** Data curation, Methodology, Software. **Herlina:** Visualization, Investigation. **Dina Permata Wijaya:** Supervision. **Tarmizi Taher:** Conceptualization, Validation, Writing - review & editing.

Acknowledgment

The author would like to thank to the Directorate General of Higher Education of Indonesia and Sriwijaya University for providing a research grant through University Priority Basic Research Grant (Penelitian Dasar

Unggulan Perguruan Tinggi) 2017-2019 with contract number 093/SP2H/DRPM/IV/2018. An acknowledgment also delivered to students involved in this research i.e. Dea Palupi and Oktari, for their excellent contribution.

References

- [1] M.W.B. Araujo, C.A. Charles, R.B. Weinstein, J.A. McGuire, A.M. Parikh-Das, Q. Du, J. Zhang, J.A. Berlin, J.C. Gunsolley, Meta-analysis of the effect of an essential oil-containing mouthrinse on gingivitis and plaque, *J Am Dent Assoc* 146 (8) (2015) 610–622.
- [2] P.I. Eke, B. Dye, L. Wei, G. Thornton-Evans, R. Genco, Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010, *J. Dent. Res.* 91 (10) (2012) 914–920.
- [3] D.O. Sari, A.D. Abdillah, D.K. Nugrahaeni, The relation between parent's role and children's brushing techniques toward gingivitis incident on children from selected primary school in Cimahi, *KnE Life Sciences* (2018) 171–178.
- [4] S. Peycheva, E. Apostolova, P. Gardjeva, Z. Peychev, V. Kokova, A. Angelov, A. Slavov, M. Murdjeva, Effect of Bulgarian propolis on the oral microflora in adolescents with plaque-induced gingivitis, *Rev. Bras* 29 (3) (2019) 271–277.
- [5] D.S. Jones, C.R. Irwin, A.D. Woolfson, J. Djokic, V. Adams, Physicochemical characterization and preliminary in vivo efficacy of bioadhesive, semisolid formulations containing flurbiprofen for the treatment of gingivitis, *J. Pharm. Sci.* 88 (6) (1999) 592–598.
- [6] A. Braun, C. Dehn, F. Krause, S. Jepsen, Short-term clinical effects of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial, *J. Clin. Periodontol.* 35 (10) (2008) 877–884.
- [7] H.K.P. English, A.R.C. Pack, P.C. Molan, The effects of manuka honey on plaque and gingivitis: a pilot study, *J Int Acad Periodontol* 6 (2) (2004) 63–67.
- [8] M. Aditya, P.R. Ariyanti, Manfaat gambir (*Uncaria gambir* Roxb) sebagai Antioksidan, *Medical Journal Of Lampung University* 5 (3) (2016) 129–133.
- [9] M. Amir, M. Mujeeb, A. Khan, K. Ashraf, D. Sharma, M. Aqil, Phytochemical analysis and in vitro antioxidant activity of *Uncaria gambir*, *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)* 6 (1) (2012).
- [10] H. Katu, M.I. Sumintarti, R. Samad, M. Hatta, S. Asad, Inhibitory concentration and minimum contact time gambier extract (*Uncaria gambir* Roxb) againsts bacterial growth *Enterococcus faecalis*, *Int J Sci: Basic Appl Res* 27 (3) (2016) 239–246.
- [11] V.C. Jhawar, V. Saini, S. Kamboj, N. Maggon, Transdermal drug delivery systems: approaches and advancements in drug absorption through skin, *Int J Pharm Sci Res* 20 (1) (2013) 47–56.
- [12] M. Ansari, B. Sadarani, A. Majumdar, Optimization and evaluation of mucoadhesive buccal films loaded with resveratrol, *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 44 (2018) 278–288.
- [13] A. Kaur, G. Kaur, Mucoadhesive buccal patches based on interpolymer complexes of chitosan–pectin for delivery of carvedilol, *Saudi Pharmaceutical Journal* 20 (1) (2012) 21–27.
- [14] G. Ren, C. Clancy, T.M. Tamer, B. Schaller, G.M. Walker, M.N. Collins, Cinnamyl O-amine functionalized chitosan as a new excipient in direct compressed tablets with improved drug delivery, *Int. J. Biol. Macromol.* 141 (2019) 936–946.
- [15] S.E. Harding, Trends in muco-adhesive analysis, *Trends Food Sci. Technol.* 17 (5) (2006) 255–262.
- [16] A.K. Sugih, J. Loanda, S. Prasetyo, Synthesis of phosphorylated sugar palm (Aren) starch using low level sodium tripolyphosphate (STPP), *Jurnal Bahan Alam Terbarukan* 8 (1) (2019) 28–33.
- [17] N.A. Nafee, M.A. Boraie, F.A. Ismail, L.M. Mortada, Design and characterization of mucoadhesive buccal patches containing cetylpyridinium chloride, *Acta Pharma.* 53 (3) (2003) 199–212.
- [18] S. Nurwaini, E.D.R. Wikantyaning, N. Chandika, Formulasi patch bukal mucoadhesif propranolol HCl, *Pharmacon* 10 (2) (2009) 57–63.
- [19] V.A. Chaudhari, S. Sarode, B. Sathe, G. Vadnere, Mucoadhesive buccal drug delivery system: a review, *Pharma Science Monitor* 5 (2) (2014) 142–162.
- [20] S. Parivesh, D. Sumeet, D. Abhishek, Design, evaluation, parameters and marketed products of transdermal patches: a review, *J. Pharm. Res.* 3 (2) (2010) 235–240.
- [21] H. Lim, S.W. Hoag, Plasticizer effects on physical–mechanical properties of solvent cast Soluplus® films, *AAPS PharmSciTech* 14 (3) (2013) 903–910.
- [22] N. Detduangchan, W. Sridach, T. Wittaya, Enhancement of the properties of biodegradable rice starch films by using chemical crosslinking agents, *Int. Food Res. J.* 21 (3) (2014) 1189.
- [23] X. Tang, S. Alavi, Recent advances in starch, polyvinyl alcohol based polymer blends, nanocomposites and their biodegradability, *Carbohydr. Polym.* 85 (1) (2011) 7–16.
- [24] S. Singh, M. Govind, S.B. Bothara, A review on in vitro-in vivo mucoadhesive strength assessment, *PharmTechMedica* 2 (1) (2013) 221–229.
- [25] A.R. Dudhani, S.L. Kosaraju, Bioadhesive chitosan nanoparticles: preparation and characterization, *Carbohydr. Polym.* 81 (2) (2010) 243–251.
- [26] R.C. Moreton, United States Pharmacopeia–national formulary, *Journal of Excipients and Food Chemicals* 6 (3) (2016) 925.
- [27] S. Verma, M. Kaul, A. Rawat, S. Saini, An overview on buccal drug delivery system, *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2 (6) (2011) 1303.
- [28] G. Widiyarti, A. Sundowo, M. Angelina, Preparation of oral nutraceutical from gambier extract, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* 12 (2) (2014) 145–153.
- [29] K. Nakagawa, H. Nagao, S. Surassmo, S.-G. Min, M.-J. Choi, Stabilization of microcapsules using a freeze-dried gelatin matrix: aqueous redispersibility and the ingredient activity, *Dry. Technol.* 30 (4) (2012) 416–424.