

ARTIKEL TINJAUAN: HIDROGEL UNTUK RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS

Nia Yuniarsih, Muchtaridi, Nasrul Wathoni

Program Studi Pascasarjana Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Bandung

Jl. Raya Bandung, Sumedang Km 21 Jatinangor 45363

Phone : (022) 779 6200

Email : yuniarsih_nia@yahoo.co.id

ABSTRAK

Recurrent Aphthous Stomatitis merupakan penyakit ulseratif mukosa mulut yang belum diketahui dengan pasti penyebabnya hingga saat ini, sehingga pengobatan yang diberikan hanya untuk mengurangi rasa sakit dan memperkecil ukuran ulkus. Formulasi yang dimodifikasi memberikan cara yang cukup efektif untuk mengatasi cepat atau tidaknya obat larut atau terbawa oleh cairan mukosa mulut sehingga dapat memperpanjang kontak obat dengan ulkus. Dalam pembuatan sediaan lepas terkendali, polimer memiliki peran penting. Ada banyak polimer yang dapat digunakan untuk kontrol pelepasan obat dan membutuhkan pertimbangan fisiologis dan fisikokimia. Polimer dapat digunakan sebagai hidrogel film yang dirancang untuk memisahkan lesi mukosa dari lingkungan rongga mulut, dan dengan demikian mengurangi resiko terbawanya obat oleh air liur dari pengobatan lokal yang diberikan. Aplikasi ini dapat meningkatkan durasi kontak antara zat aktif dan lesi sehingga meningkatkan efektivitas terapi, mengurangi ketidaknyamanan pasien dan membawa obat lebih cepat dari pada gel. Artikel ini bertujuan untuk melihat berbagai macam polimer yang dapat digunakan dalam sediaan hidrogel untuk pengobatan RAS..

Kata kunci : Hidrogel, Polimer, recurrent Aphthous stomatitis.

ABSTRACT

Recurrent Aphthous Stomatitis is an ulcerative disease in the oral mucosa whose exact cause is not known until now so that treatment is given only to reduce pain and reduce the size of the ulcer. The modified formulation provides a fairly effective way of dealing with not quickly dissolving the drug or carried away by the oral mucosal fluid so as to prolong the drug contact with the ulcer. The drug release control is intended for water-soluble drugs and also includes the form of rapidly dissolving drugs so that absorption is not exclusive in the oral mucosa. In the preparation of controlled release preparations, polymers play an important role. There are many polymers that can be used for control of drug release and require physiological and physicochemical considerations. They can be used as a hydrogel designed to separate mucosal lesions from the oral cavity environment, thereby reducing the risk of medication by saliva from localized treatment. This application can increase the duration of contact between the active substance and the lesion and improve the effectiveness of the therapy, reduce the discomfort of the patient and bring the drug faster than commonly used in the gel. This article aims to see a wide variety of polymers that can be used in hydrogel preparations for RAS treatment

Keywords : Controlled release drugs, polymers, chitosan

Diserahkan: 28 Juni 2018, Diterima 2 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Aphthous rekuren stomatitis (RAS) adalah penyakit ulseratif di mukosa mulut yang paling umum pada manusia. Kekambuhan sering terjadi karena trauma, perubahan hormonal, stres fisik atau psikis dan iritasi kimia. Alergi dan faktor genetik juga telah dikaitkan dengan penyakit ini. Perulangan dapat berlangsung di mana saja dari 4 hingga 30 hari, dengan sebagian besar episode berlangsung 7 hingga 10 hari (Chavan et al., 2012).

Ada tiga presentasi klinis RAS: RAS minor, RAS mayor, dan herpetiform ulserasi (Article, 2015) :

1. RAS minor: Ini adalah bentuk paling umum dari RAS dan sekitar 85% dari pasien memiliki lesi jenis ini. *aphthous minor* dapat melibatkan mukosa non-keratin dari rongga mulut (mukosa labial dan bukal, dasar mulut dan permukaan ventral atau lateral lidah). Selain itu, ulkus biasanya terkonsentrasi di bagian anterior dari mulut. Ulkus dangkal, biasanya <1 cm, ukurannya adalah sekitar 4-5 mm
2. RAS Mayor kurang umum daripada lesi RAS minor (sekitar 10-15% dari semua RAS). Lesi ini mirip dalam penampilan dengan yang RAS kecil; Namun, mereka lebih besar dari 10

mm, lebih dalam, sering bekas luka, dan dapat bertahan selama 1 minggu sampai 1 bulan. Lesi ini memiliki kecenderungan pada bibir, lidah, langit-langit lunak, dan fauces palatal dan menyebabkan rasa sakit yang signifikan dan disfagia. Mereka sering ditemukan pada pasien yang terinfeksi *human immunodeficiency virus* (HIV)

3. Herpetiform ulserasi : ulserasi Herpetiform merupakan hanya 5-10% dari semua kasus RAS. Mirip dengan dengan infeksi virus herpes simplex (HSV). Ulkus Herpetiform kecil (1-2 mm) dan beberapa ulkus (5-100) dapat hadir pada waktu yang sama.

Namun, penyebab yang tepat dari lesi *aphthous* masih belum pasti dan terapi yang efektif atau pencegahan belum diketahui, pengobatan hanya mengobati gejala, dengan fokus pada penekanan respon imun lokal, pengurangan rasa sakit dan ketidaknyamanan, dan pencegahan infeksi sekunder dan kekambuhan. Aplikasi topikal antiseptik (chlorexidine, triclosan, benzydamine hidroklorida, amlexanox), anestesi lokal (lidokain, dyclonine hidroklorida) atau kortikosteroid (triamsinolon, betametason) terbukti memiliki efek positif selama pengobatan (Zand et al., 2009). Dalam beberapa kasus, pemberian kortikosteroid

sistemik juga tampaknya memiliki efek menguntungkan (Sizilio et al., 2018). Operasi pengangkatan lesi apthous tidak efektif; namun, terapi yang melibatkan penggunaan film mukoadhesif tipis dirancang untuk aplikasi mukosa mulut (film fleksibel bukal) adalah sebuah pembaharuan (Abdullah, Idris, & Saparon, 2017). Mereka dapat digunakan sebagai *patch (dressing)* dirancang untuk memisahkan lesi mukosa dari lingkungan rongga mulut, dan dengan demikian mengurangi resiko terbawanya obat oleh air liur dari setiap diterapkan agen pengobatan local yang diberikan. Aplikasi ini dapat meningkatkan durasi kontak antara agen aktif dan lesi dan secara signifikan meningkatkan efektivitas terapi, mengurangi ketidaknyamanan pasien dan membawa obat lebih cepat dari yang biasa digunakan pada gel.

Pengembangan sistem penghantaran obat yang banyak diminati adalah sistem *controlled release* atau suatu pelepasan terkontrol oleh suatu obat. Pelepasan terkontrol ditujukan untuk memperbaiki terapi obat.(Ronald A. et al., 2011) Dalam pembuatan sediaan lepas terkontrol, polimer memiliki peran penting, eksipien yang berperan dalam sediaan dengan sistem terkontrol (*controlled release system*) adalah polimer. Polimer merupakan suatu rangkaian atom yang memiliki bentuk panjang dan dihasilkan dari beberapa rangkaian molekul

lain yang disebut monomer. Pada sistem *controlled release* polimer berfungsi sebagai matrix maupun lapisan film yang memiliki fungsi sesuai dengan tujuan formulasi sediaan.(John W, et al., 2005).

Hydrogel adalah pembentukan jaringan tiga dimensi yang terbentuk dari polimer hidrofilik yang memiliki kemampuan mengembang dalam larutan dapat menyerap sejumlah besar air atau cairan biologis tanpa mengalami pelepasan. (Omidian, et al., 2010). Afinitas mereka untuk menyerap air dikaitkan dengan kehadiran kelompok hidrofilik seperti $-OH$, $-CONH-$, $-CONH_2-$, dan $-SO_3H$ dalam polimer membentuk struktur hidrogel (Hamidi, Azadi, & Ra, 2008).

Mucoadhesive bukal harus fleksibel dan mudah beradaptasi untuk menyesuaikan dengan mukosa mulut dan nyaman bagi pasien. Pada saat yang sama, itu harus cukup tahan lama untuk menahan stres yang disebabkan oleh gerakan dalam rongga mulut (Ragwa M. Farid, 2017).

Tulisan ini akan membahas formulasi polimer dalam pembuatan sediaan hidrogel untuk pengobatan RAS

PEMBAHASAN

Hidrogel diklasifikasikan berdasarkan berbagai karakteristik, termasuk sifat dari kelompok samping (netral atau ionik), fitur mekanik dan struktural (affine atau phantom),

metode persiapan (homo atau ko-polimer), struktur fisik (amorf, semi kristal, ikatan hidrogen, supermolecular, dan hidro kolloidal), dan responsif terhadap fisiologis rangsangan lingkungan (pH, kekuatan ionik, suhu, elektromagnetik radiasi, dll.)(Hamidi et al., 2008)

Dalam pembuatan sediaan hidrogel yang mempengaruhi pelepasan adalah polimer yang digunakan untuk memodifikasi sediaan. Polimer merupakan suatu rangkaian atom yang memiliki bentuk panjang dan dihasilkan dari beberapa rangkaian molekul lain yang disebut monomer. Pada sistem *controlled release* polimer berfungsi sebagai matrix maupun lapisan film yang memiliki fungsi sesuai dengan tujuan formulasi sediaan.(John W, et al., 2005). Sehingga berdasarkan penampilan fisik Penampilan hidrogel sebagai matriks, film, atau mikrosfer tergantung pada teknik polimerisasi yang terlibat dalam proses persiapan. Biasanya, film terdiri dari dua lapisan, salah satunya adalah perekat dan yang kedua adalah lapisan penutup (backing) melindungi lapisan yang pertama terhadap kelembaban dan menyediakan film dengan daya tahan mekanik (Peppas & Buri, 1985).

Polimer yang digunakan dalam persiapan hidrogel di bidang farmasi dan aplikasi biologis dapat berasal dari alam atau sintetis dan kombinasi. Polimer alami disintesis

secara alami, dan diekstraksi dari organisme dan tumbuhan. Beberapa contoh dari polimer ini adalah agarose, gelatin, asam hyaluronic, pektin, natrium alginat dan chitosan. Polimer sintetik biasanya dirancang menyerupai struktur alami polimer, tetapi dengan sedikit modifikasi untuk memungkinkan peningkatan sifat yang diinginkan, Polimer-polimer ini memiliki berat molekul tinggi, gugus fungsi baru, dan bermuatan kelompok membantu membentuk jaringan tiga dimensi yang terkontrol. Contoh untuk polimer ini adalah turunan selulosa, polimer asam akrilat termasuk carbopol, poycarbophil, poli (metakrilat), dan poli (etilena glikol), dan vinil polimer. Kombinasi polimer struktural dan perekat juga sedang dikembangkan untuk diperoleh mucoadhesiviti dan patch yang kuat secara bersamaan. Untuk penyerapan bukal yang berbeda obat-obatan, film mukoadhesif disiapkan dari campuran: chitosan dan kopolimer poli vinil alkohol dan polietilena; kitosan, polivinilpirolidon, dan gelatin; kopolimer dari metilvinil eter dan anhidrida maleat; dan polivinilpirolidon plus karboksimetil selulosa (Hamidi et al., 2008). Polimer – polimer ini dapat di modifikasi dengan obat herbal bahkan dengan metode nanopartikel untuk pengobatan RAS menandakan bahwa polimer tersebut biokompabilitas, tidak beracun dan memiliki sifat fisika kimia yang cocok untuk aplikasi yang berbeda (Hamidi et al., 2008). Kerugian

hidrogel telah ada solusinya yaitu dengan menggunakan polimer bioadhesive (Sudhakar, Kuotsu, & Bandyopadhyay, 2006). Bioadhesive polimer telah banyak digunakan dalam pengiriman obat system

bukal karena kemampuannya dapat ditingkatkan untuk menyerap substrat biologis (Sudhakar et al., 2006)

Tabel 1: Polimer hidogel untuk *Recurrent Aphthous Stomatitis*

POLIMER		PELEPASAN OBAT	METODE	TAMPILAN FISIK	REFERENSI
ALAM	Nat. alginate	Prednisolone	Penguapan pelarut	Film	Ragwa M. Farid, 2017
SINTESIS	Carbophol + Na CMC	Propolis	Penguapan pelarut	Film	Aslani.A, 2016
	Carbophol	Siklosporin A	Nanopartikel	Matriks	Press. D,2012
		Ketoprofen	Photopolimerisasi	Film	Ozyazici. M, 2015
		Pala	Penguapan pelarut	Film	Khanghah.S.N, 2016
	PVA	Jahe	Penguapan pelarut	Matriks	Jung.H.W, 2009
HPMC	Benzydamine	Penguapan pelarut	Matriks	Yaparak.K, 2009	
Kombinasi	Chitosan - PVP	Betamethason	Penguapan pelarut	Film	Sizilio.R.H, 2018
	Chitosan - HPMC - PVA	Dexamethason-Ordinazole	Penguapan pelarut	Film	Zhang.C, 2018
	PEO - Charmellose	Cholini salicylas	Impregnasi	Film	Danek.Z, 2016
	Gelatin - PVP	Myrtus communis	Penguapan pelarut	Film	Hashemi.M, 2018

POLIMER ALAMI

Na. Alginate

Pengembangan desain film bukal mukoadhesif yang mengandung natrium alginat dan gellan yang mengandung prednisolone natrium fosfat dengan dosis rendah 1 mg untuk mengurangi ukuran ulkus

dan menurunkan efek samping dari pengobatan sistemik. Metode yang digunakan adalah dengan teknik *solvent casting* dan dievaluasi untuk memastikan karakteristik film yang optimal, dan efisiensi in vivo. Film bilayer tipis dengan zat aktif prednisone mempunyai penyerapan air, mukoadhesif dan sifat mekanis yang baik. Pelepasan obat in vitro dipertahankan dan menunjukkan kinetika

non-Fickian anomaly. SEM mengkonfirmasi pengembangan formasi bilayer. Spektroskopi FTIR dan DSC menunjukkan tidak ada interaksi kimia antara lapisan. Dalam studi *in vivo* pada kelinci dengan ulserasi oral yang diinduksi menunjukkan penyembuhan ulkus lengkap dalam waktu 4-5 hari dengan perawatan sehari sekali. (Ragwa M. Farid, 2017).

POLIMER SINTESIS

Carbophol

Siklosporin A merupakan agen immunosupresif kuat yang dapat mengganggu aktivitas sel B dan sel T dan mempunyai kelarutan dalam air yang rendah sehingga membatasi pengembangan bentuk sediaan topikal untuk di formulasi sebagai mukosa bukal agar tidak cepat larut. Untuk mengatasi masalah bioavailabilitas tersebut telah dirumuskan system nanopartikel lipid padat (SLN). SLN adalah system nanopartikel alternatif untuk polimer nanopartikel dan liposom dan dikembangkan untuk obat lipofilik atau hidrofilik. Metode yang digunakan adalah pelepasan SLN dengan *high shear homogenization* dengan parameter waktu pencampuran, waktu ultrasonication, total volume formulasi, rasio fase lipid/air dengan studi Gukce. Compritol 888 ATO (C888) dan CSA sebagai fase lipid dan poloxamer 188 (P188) dan Tween 80

(Tw 80) sebagai fase air dalam aqua bidestilata dipanaskan sampai 85°C, secara terpisah. Kemudian, setelah diaduk pada 24.000 rpm menggunakan T 25 Ultra-Turrax® homogenizer (IKA, Jerman) selama 3 menit, fase berair dituangkan ke dalam fase lipid. Partikel-partikel yang terdispersi dalam air bidistilled pada 4°C ± 0,5. SLN disimpan pada 4°C ± 0,5. SLN termasuk IRDye 800Rs karboksilat disiapkan dengan mengganti jumlah yang sama dari CSA (1 µg) dengan pewarna. Carbopol 974 P NF dan HPMC K 100M ditambahkan ke dalam larutan SLN dengan terus diaduk selama 3-5 jam pada suhu kamar. Setelah 24 jam, gel dinetralkan dengan trietanolamin untuk memberikan matriks karbopol gel dengan nilai pH 7,0. (Press, 2012).

Pada pelepasan ketoprofen menggunakan Carbophol (CP) 934 sebagai polimer yang merupakan polimer asam poliakrilat pada pH 5,5 menunjukkan transisi gel dalam larutan air dan secara luas digunakan dalam formulasi mukosa. Selain itu, Carbophol menunjukkan sifat mukoadhesif sangat baik bila dibandingkan dengan polimer bioadhesive lainnya (Press, 2012).

Penggunaan carbophol dalam pelepasan ketoprofen menggunakan teknik photopolymerization. Metode ini menunjukkan tingkat yang sangat cepat dari

polimerisasi dan keuntungan ini mungkin akan lebih disukai daripada teknik lain seperti itu teknik basah silang bahan kimia. Photopolimerization menyediakan produk samping yang lebih sedikit, tidak ada pelarut yang mudah menguap dan pembentukan jaringan homogen dan juga tidak memerlukan panas untuk polimerisasi (Guo, Zhou, & Lv, 2013).

Teknik photopolymerization digunakan untuk mempersiapkan formulasi BHG. Semua proses polimerisasi dilakukan pada suhu kamar (iklim dikendalikan). IRGACURE 184 (Irg 184) digunakan sebagai fotoinisiator. Campuran homogen dari semua komponen dipindahkan ke cetakan Teflon® (R = 4 mm). Kemudian, formulasi dalam cetakan diiradiasi selama lima menit dengan lampu UV tekanan tinggi (OSRAM 300 W, $\lambda_{max} = 365$ nm). Formulasi BHG bukal yang ideal harus memiliki kekuatan tarik tinggi (A. Patel & Shah, 2016). Waktu kontak dari formulasi pada mukosa adalah penting untuk pengiriman obat bukal (Morales & McConville, 2011). Jumlah rilis ketoprofen dari sistem hidrogel ditemukan lebih lambat daripada sistem gel (Özyazıcı et al., 2015).

Pada pelepasan zat aktif pala persiapan hidrogel dengan cara aquadestilata dipanaskan dengan pengaduk hotplate. Kemudian, karbopol yang diperlukan telah ditambahkan ke air dan dipanaskan, setelah itu, metil paraben dan propil paraben

dilarutkan dalam alcohol 95% dan ditambahkan ke larutan carbophol. Gliserin ditambahkan ke sampel. Kemudian pala ditambahkan, setelah itu, dimasukkan ke dalam oven sampai pelarut menguap. (Khanghah, Babae, Moghadamnia, & Kazemi, 2016). Nut mug dikenal sebagai pala, mace, lukjan dan nikuzuka di Indonesia, Thailand dan Jepang, adalah tanaman yang berkhasiat sebagai obat. Nut meg secara tradisional digunakan sebagai rempah-rempah atau tujuan pengobatan, itu digunakan sebagai karminativ, anti kolesterol, anti-trombosis, antiplatelet, anti-jamur, afrodisiak dan anti-inflamasi. Pala juga telah digunakan untuk tujuan medis di Asia untuk mengobati berbagai penyakit seperti rematik, kejang otot, kehilangan nafsu makan dan diare anti kanker dan mempunyai sifat antioksidan dan

antimikroba dari kacang mug adalah karena jumlah fitokimia aktif termasuk vitamin, karotenoid, terpenoid, alkaloid, flavonoid, lignan dan fenolat dan lain-lain senyawa ini mempengaruhi melalui berbagai mekanisme seperti penangkapan radikal bebas, logam khelat, penghambatan peroksidasi lipid dan pengurangan oksigen singlet untuk bertindak sebagai antioksidan (Gayathri & Anuradha, 2018).

Persiapan hidrogel dengan zat aktif propolis dibuat dengan jumlah yang berbeda dari karbopol dan NaCMC. Kalium sorbat

dilarutkan dalam air murni pada 50°C. Jumlah yang ditimbang dari karbopol dan NaCMC di dispersikan dalam air dimurnikan pada 50°C dan dicampur hingga homogen. Ekstrak propolis di dispersikan dalam PEG 400 kemudian ditambahkan ke basis hidrogel. (Aslani, 2018)

Polivinil Alkohol

Rimpang jahe telah diteliti memiliki anti-inflamasi, antioksidan, analgesik dan efek antiseptik dilaporkan juga bahwa rimpang jahe adalah reseptor potensial saluran kation anggota subfamili V transient 1 (TRPV1) agonis. (Jung, Yoon, Park, Han, & Park, 2009). Komponen jahe yaitu 6-gingerol, telah diteliti dapat mengobati stomatitis pada tikus, dan menunjukkan waktu penyembuhan yang singkat dan peningkatan angka kesembuhan (Nair & Dyasanoor, 2015). Serbuk yang dihasilkan dicampur dengan alkohol polivinil (PVA) dan siap menjadi membran kering rimpang jahe (DGRM). Setelah kontak dengan air liur di situs lesi, terbentuk hidrogel lengket yang melekat pada mukosa. Sehingga dapat mengevaluasi efek dari rimpang jahe kering (DGR; Zingiber dari officinalis (Willd) ROSC), dengan mendeteksi perubahan kadar faktor pertumbuhan epidermal (EGF) memberikan hasil Rerata waktu penyembuhan pada kelompok DGRM lebih pendek dari pada kelompok PM. Pada kedua kelompok, konsentrasi EGF liur

menurun secara signifikan setelah pengobatan (Du et al., 2018).

HPMC

Benzydamine adalah obat non-steroid yang digunakan untuk anti-inflamasi topikal, analgesik, anestesi dan efek antimikroba dibuat dalam sediaan gel bioadhesive dengan berbagai konsentrasi HPMC yang berbeda dan rilis BNZ dari formulasi diperiksa studi rilis in vitro. Jumlah HPMC yang dibutuhkan diambil dalam 100 mL dan dibasahi oleh air selama 24 jam. BNZ dan metil paraben dilarutkan dengan tepat dengan sejumlah air dan larutan ini ditambahkan sedikit demi sedikit ke dasar gel basah dan dicampur. (Yaprak Karavana, Güneri, & Ertan, 2009).

POLIMER KOMBINASI

Chitosan - PVP

Membran diperoleh dengan menggunakan polimer kitosan (CHI) dibuat dengan ada atau tidaknya penambahan polyvinilpyrrolidone (PVP), mengikuti metode evaporasi pelarut.

Larutan PVP ditambah Hidrogel Chitosan dan NaOH (hingga diperoleh pH 5,0) disimpan dalam cawan Petri selama satu malam dalam oven $50 \pm 2^\circ\text{C}$ (Penguapan Pelarut). Membran direndam dalam larutan TPP 5 % (b/v, pH disesuaikan 5.0), Simpan pada suhu 4°C selama 1 jam Membran dicuci bersih dikeringkan dan disimpan dlm desikator. Mengikuti prosedur yang sama, membran tanpa PVP disiapkan, untuk mengevaluasi pengaruhnya dalam sifat

membran. Untuk membran Betamethason valereat dibuat dengan penambahan BMV, yang dilarutkan dalam PPG. (Sizilio et al., 2018).

PEO - CARMELLOSE

Aplikasi ini dapat meningkatkan durasi kontak antara agen aktif dan lesi dan secara signifikan meningkatkan efektivitas terapi, mengurangi ketidaknyamanan pasien dan membawa bantuan lebih cepat dari yang biasa digunakan gel lisan, dapat digunakan sebagai patch (dressing) dirancang untuk memisahkan lesi mukosa dari lingkungan rongga mulut (V. M. Patel, Prajapati, & Patel, 2007). Lapisan perekat juga mengandung penyerap membawa agen aktif, atau, film ini dapat digunakan sebagai patch yang meliputi lesi yang agen aktif diterapkan. film yang berbeda fleksibel berdasarkan polimer mukoadhesif (carmellose - garam natrium dan bentuk asam; polietilen oksida – PEO) menggunakan metode impregnasi. Dalam rangka untuk memperpanjang waktu tinggal di lokasi aplikasi, film siap ditutupi dengan dukungan lapisan sifat yang berbeda hidrofilik (etilselulosa EC) atau lipofilik (beeswax putih dan petrolatum putih dengan perbandingan 55:45). Dispersi pengecoran terkandung: 2% natrium carmellose sebagai mukoadhesif dasar dan film yang membentuk polimer; 2% dari gliserol sebagai plasticizer dan 0,5% dari polietilen oksida sebagai

polimer mukoadhesif kedua. 18 ml dispersi dimasukan ke dalam cetakan plastik bulat (63 mm) dan pelarut yang tersisa diuapkan pada suhu kamar selama 48 jam. 9 ml dispersi yang ditambahkan ke dalam cetakan yang sama dan dikeringkan pada suhu kamar. Lapisan mukoadhesif kemudian dilapisi oleh lapisan etilselulosa, plasticized oleh dibutil sebakat. 5% solusi EC (w/v) diperoleh dengan melarutkan 500 mg EC dan 100 mg dibutil etanol 96%. 4,5 ml larutan EC plasticized dimasukan pada lapisan mukoadhesif dalam cetakan dan pelarut dibiarkan menguap pada suhu kamar.

Gelatin – PVP

Formulasi yang berbeda dari patch lisan myrtle disiapkan dengan metode penguapan pelarut. Jumlah yang tepat dari masing-masing polimer gelatin dan PVP didispersikan dalam air deionisasi dan dicampur selama 24 jam. Kemudian, 20 mg ekstrak myrtle diencerkan dalam 1 ml air, ditambahkan bahan lain, dan campuran. Selanjutnya, jumlah yang tepat dari propylenglikol, sebagai plasticizer, ditambahkan ke campuran di atas, dan dihomogenisasi selama 2 jam. kemudian, gasnya dikeluarkan menggunakan desikator terhubung dengan vakum pompa untuk 6h. Akhirnya, setiap formulasi dicor dalam cawan petri (diameter 35 mm), dan terus selama 48 jam untuk kering. (Hashemi,

Ramezani, Seyedabadi, Ranjbar, & Jafari, 2017)

Chitosan – HPMC - PVA

Ordinazole (OD) dan Dexamethason (DX) film disiapkan dengan menggunakan metode penguapan pelarut dan masing-masing film berlapis ganda (Mukherjee & Bharath, 2013).

Lapisan film belakang menggunakan cetakan Plat Petri (diameter 10 cm) digunakan sebagai permukaan casting. Ethyll selulosa dilarutkan dalam 40 mL etanol anhidrat pada suhu kamar dan dibiarkan mengembang selama 12 jam. Tween 80 ditambahkan ke larutan dan diaduk secara konstan selama 1 jam, dan kemudian dibiarkan hingga gelembung menghilang. Larutan kemudian dituangkan perlahan ke dalam piring Petri tanpa menghasilkan gelembung dan dikeringkan dengan udara pada suhu kamar selama 3 jam. Lapisan mukoadhesif DEX / OD disiapkan menggunakan rasio HPMC, PVA dan Chitosan yang berbeda. HPMC dan PVA dilarutkan dalam air destilata dan dibiarkan mengembang selama 12 jam. Chitosan dihilangkan dengan asam asetat dan dibiarkan membengkak selama 12 jam. Kemudian HPMC dipanaskan hingga lebih dari 90°C dan kemudian didinginkan hingga suhu kamar. OD dan DEX ditambahkan ke larutan HPMC. PVA, CS dan larutan polimer-obat kemudian dicampur. Larutan majemuk terus

diaduk, sampai larutan homogen dan jernih. Gliserin ditambahkan ke larutan sambil diaduk. Larutan senyawa itu dibiarkan sampai semua gelembung yang terlihat menghilang. Larutan senyawa itu kemudian dituangkan ke dalam pelat Petri yang berisi lapisan backing dan vakum kering pada 37°C. (Zhang et al., 2018)

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, E., Idris, A., & Saparon, A. (2017). Papr reduction using scs-slm technique in stfbc mimo-ofdm. *ARPJ Journal of Engineering and Applied Sciences*, 12(10), 3218–3221. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12426>
- Article, R. (2015). Guideline for the Diagnosis and Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis for Dental Practitioners, 7(November 2014), 74–80.
- Aslani, A. (2018). *Dental Research Journal*, 484–493.
- Chavan, M., Jain, H., Diwan, N., Khedkar, S., Shete, A., & Durkar, S. (2012). Recurrent aphthous stomatitis : a review. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2012.01134.x>
- Du, Q., Ni, S., Guo, L., Song, W., Zhao, K., Liu, N., ... Tan, Q. (2018). ScienceDirect Effects of Zingiber officinalis (WILLD .) ROSC . Membranes on minor recurrent aphthous stomatitis : A randomized pragmatic trial. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*, 2–7. <https://doi.org/10.1016/j.jtcms.2018.02.04>
- Gayathri, R., & Anuradha, V. (2018). EVALUATION OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF ACETONE MACE EXTRACT (Myristica fragrans Houtt), 7(5), 13–17.
- Guo, C., Zhou, L., & Lv, J. (2013). Effects of

- expandable graphite and modified ammonium polyphosphate on the flame-retardant and mechanical properties of wood flour-polypropylene composites. *Polymers and Polymer Composites*, 21(7), 449–456. <https://doi.org/10.1002/app>
- Hamidi, M., Azadi, A., & Ra, P. (2008). Hydrogel nanoparticles in drug delivery, 60, 1638–1649. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.08.002>
- Hashemi, M., Ramezani, V., Seyedabadi, M., Ranjbar, A. M., & Jafari, H. (2017). Formulation and Optimization of Oral Mucoadhesive Patches of Myrtus Communis by Box Behnken Design. *Tabriz University of Medical Sciences*, 7(3), 441–450. <https://doi.org/10.15171/apb.2017.053>
- Jung, H. W., Yoon, C. H., Park, K. M., Han, H. S., & Park, Y. K. (2009). Hexane fraction of Zingiberis Rhizoma Crudus extract inhibits the production of nitric oxide and proinflammatory cytokines in LPS-stimulated BV2 microglial cells via the NF-kappaB pathway. *Food and Chemical Toxicology*, 47(6), 1190–1197. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.02.012>
- Khanghah, S. N., Babaee, N., Moghadamnia, A. A., & Kazemi, S. (2016). Impact of Nut Mug Bioadhesive on Minor Recurrent Aphthous Stomatitis, (2), 1438–1445.
- Morales, J. O., & McConville, J. T. (2011). Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 77(2), 187–199. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.11.023>
- Mukherjee, D., & Bharath, S. (2013). Design and Characterization of Double Layered Mucoadhesive System Containing Bisphosphonate Derivative. *ISRN Pharmaceutics*, 2013, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2013/604690>
- Nair, P. K., & Dyasanoor, S. (2015). Clinical efficacy of allicin – A novel alternative therapeutic agent in the management of minor recurrent aphthous stomatitis, 231–236. <https://doi.org/10.15713/ins.jcri.85>
- Omidian, H., Park, K., Kandalam, U., & Rocca, J. G. (2010). Swelling and Mechanical Properties of Modified HEMA-based Superporous Hydrogels. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 25(5), 483–497. <https://doi.org/10.1177/0883911510375175>
- Özyazıcı, M., Fırlak, M., Tanrıverdi, S. T., Rençber, S., Karavana, Y., & Kahraman, M. V. (2015). Bioadhesive Gel and Hydrogel Systems for Buccal Delivery of Ketoprofen : Preparation and In vitro Evaluation Studies. *American Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2(3), 078–091.
- Patel, A., & Shah, D. (2016). Mucoadhesive Buccal Films Based on, 10(2), 2–4.
- Patel, V. M., Prajapati, B. G., & Patel, M. M. (2007). Formulation, evaluation, and comparison of bilayered and multilayered mucoadhesive buccal devices of propranolol hydrochloride. *AAPS PharmSciTech*, 8(1), 22. <https://doi.org/10.1208/pt0801022>
- Peppas, N. A., & Buri, P. A. (1985). Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues. *Journal of Controlled Release*, 2(C), 257–275. [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(85\)90050-1](https://doi.org/10.1016/0168-3659(85)90050-1)
- Press, D. (2012). A new approach to the treatment of recurrent aphthous stomatitis with bioadhesive gels containing cyclosporine A solid lipid nanoparticles: in vivo / in vitro examinations, 5693–5704.
- Ragwa M. Farid, M. M. W. (2017). Promote Recurrent Aphthous Ulcer Healing with Low Dose Prednisolone Bilayer Mucoadhesive Buccal Film. *Current Drug Delivery*, 1.
- Ronald A. Sieel and Michael J. Rathbone. (2011). Overview of controlled release mechanism. In *Fundamentals and*

- Application of Controlled Release Drug Delivery*. Springer.
- Sizílio, R. H., Galvão, J. G., Trindade, G. G. G., Pina, L. T. S., Andrade, L. N., Gonsalves, J. K. M. C., ... Nunes, R. S. (2018). Chitosan/pvp-based mucoadhesive membranes as a promising delivery system of betamethasone-17-valerate for aphthous stomatitis. *Carbohydrate Polymers*, *190*(March), 339–345. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.02.079>
- Sudhakar, Y., Kuotsu, K., & Bandyopadhyay, A. K. (2006). Buccal bioadhesive drug delivery - A promising option for orally less efficient drugs. *Journal of Controlled Release*, *114*(1), 15–40. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.04.012>
- Yaprak Karavana, S., Güneri, P., & Ertan, G. (2009). Benzylamine hydrochloride buccal bioadhesive gels designed for oral ulcers: Preparation, rheological, textural, mucoadhesive and release properties. *Pharmaceutical Development and Technology*, *14*(6), 623–631. <https://doi.org/10.3109/10837450902882351>
- Zand, N., Ataie-Fashtami, L., Djavid, G. E., Fateh, M., Alinaghizadeh, M. R., Fatemi, S. M., & Arbabi-Kalati, F. (2009). Relieving pain in minor aphthous stomatitis by a single session of non-thermal carbon dioxide laser irradiation. *Lasers in Medical Science*, *24*(4), 515–520. <https://doi.org/10.1007/s10103-008-0555-1>
- Zhang, C., Liu, Y., Li, W., Gao, P., Xiang, D., Ren, X., & Liu, D. (2018). Ac ce ed us cr, 7450. <https://doi.org/10.1080/10837450.2018.1428814>