

REVIEW ARTICLE: PENGARUH POLIMER PADA SISTEM PENGHANTARAN OBAT TRANSMUKOSAL

Nia Yuniarsih, Mentari*, Elista Indah Susanti, Ainun Mar'atus Putri Warsito,
Refriyanti Irma, Muhamad Zein Latif

Fakultas Farmasi, Universitas Buana Perjuangan, Karawang, Jawa Barat, Indonesia

*Penulis Korespondensi: fm20.mentari@mhs.ubpkarawang.ac.id

Abstrak

Saat ini sistem penghantaran obat telah banyak diteliti dan dikembangkan agar memungkinkan adanya peningkatan bioavailabilitas dengan mengatur pelepasan obat. Salah satu faktor dari pelepasan obat, yakni sebuah polimer komposit yang dibutuhkan sebagai matriks yang menjadi pelindung pada sistem penghantaran dengan tujuan stabilitas obat-obatan. Salah satu target penghantaran obat adalah secara transmukosal. Review article ini memiliki tujuan mengetahui bagaimana peran berbagai polimer dalam sistem penghantaran obat transmukosal. Metode yang digunakan sebagai informasi yakni hasil dari database ScienceDirect, PubMed, Google Scholar, ResearchGate serta WoS (Web Of Science). Hasil menunjukkan bahwa CMC-Na, HPMC, kitosan, pektin, Carbopol, Acebutolol HCL, Xanthan gum, Eudragit L100-55, Na Alginat, Poloxamer, gelatin, serta PEG 400 merupakan beberapa polimer mukoadhesif yang dapat digunakan dalam sistem penghantaran obat yang mana polimer dapat mempertahankan durasi waktu tinggal obat setelah proses penyerapan karena polimer memiliki daya rekat.

Kata kunci: Polimer, Sistem penghantaran obat, Transmukosal, Pelepasan obat.

Abstract

Currently, drug delivery systems have been widely researched and developed to enable increased bioavailability by regulating drug release. One of the factors in drug release is a composite polymer which is needed as a protective matrix for the delivery system with the aim of drug stability. One of the drug delivery targets is transmucosal. This review article aims to find out the role of various polymers in transmucosal drug delivery systems. The method used for information is the results from the ScienceDirect, PubMed, Google Scholar, ResearchGate and WoS (Web of Science) databases. The results show that CMC-Na, HPMC, chitosan, pectin, Carbopol, Acebutolol HCL, maintains the duration of the drug's residence time after the absorption process because the polymer has adhesive power.

Keywords: Polymer, Drug delivery system, Transmucosal, Drug release.

PENDAHULUAN

Saat ini kemajuan teknologi pun semakin pesat, terutama dalam bidang kefarmasian sehingga lahirnya berbagai sistem dengan berbagai rute alternatif yang dirancang agar senyawa obat dapat berikatan dengan reseptor agar mencapai efek terapeutik. Sistem penghantaran obat atau yang dikenal sebagai *drug delivery system (DDS)* merupakan sistem yang telah banyak diteliti dan dikembangkan untuk meningkatkan penghantaran

senyawa dan molekul farmasi. Secara kolektif, adanya perkembangan ini menghasilkan sistem baru yang memanfaatkan mikropartikel / nanopartikel, patch transdermal, inhaler serta implan reservoir obat (Anselmo & Mitragotri, 2019). Acuan dari DDS ini berupa pendekatan, formulasi, teknologi, serta sistem untuk mengangkut obat di dalam tubuh agar mencapai efek terapeutik yang diinginkan secara aman (Liu *et al.*, 2016). Selain itu, mekanisme penyampaian

obat pun harus secara efisien serta dengan kecepatan terkendali dan tepat pada lokasi target agar seluruh proses terapeutik bekerja dengan maksimum (Adepu & Ramakrishna, 2021).

Faktor tertentu dari sistem penghantaran obat yaitu perlu adanya kesetimbangan antara fisiokimia dan molekuler. Suatu molekul akan sulit mencapai lokasi karena jaringan seluler yang kompleks, namun dengan memanfaatkan DDS mendorong penghantaran obat agar suatu sediaan bekerja secara optimal dengan penggunaan polimer (Wicita, 2017). Untuk mengembangkan DDS, polimer dianggap sebagai tulang punggung struktural (Sur *et al.*, 2019). Selain itu, memungkinkan obat hidrofilik dan hidrofobik untuk dihantarkan dalam jangka waktu yang lama ke tempat kerja (Borandeh *et al.*, 2021). Karakteristik sistem polimer yang digunakan pada DDS ini pada sistem biologis akan menimbulkan efek samping yang minimal, tidak toxic, produk degradasi yang dapat diekskresi serta tidak ada residu kimia toxic (Sagala & Nurcahyanti, 2023).

Salah satu sistem penghantaran obat yang efektif adalah penghantaran secara transmukosal karena rute tersebut merupakan pemberian alternatif yang penting dalam perawatan paliatif (Lam *et al.*, 2020). Dengan adanya membran mukosa relatif permeabel pada rute ini, maka akan memungkinkan penyerapan obat secara cepat ke dalam sirkulasi sistemik dan melewati metabolisme pada lintas pertama serta menghindari degradasi obat di saluran pencernaan. Karena banyaknya aliran darah dan permeabilitas mukosa mulut yang tinggi, kerja obat pun dapat dicapai dengan mudah

(Lam *et al.*, 2014). Dengan keunggulan tersebut, maka menjadi poin tambahan dibandingkan dengan rute lainnya. Pada rute ini, mukoadhesif merupakan kunci sebagai pengikat lapisan musin dari membran biologis (Abhang *et al.*, 2013). Mukoadhesi didefinisikan sebagai interaksi antara polimer mukoadhesif dan lapisan mukosa (Golshani *et al.*, 2022), juga terjadinya pengikatan polimer alami atau sintetis ke substrat biologis (Brahmbhatt, 2017). Dengan berasal dari biologis, dipertahankan bersama-sama untuk jangka waktu yang lama dengan bantuan gaya antarmuka (Gilhotra *et al.*, 2014).

Polimer merupakan bagian penting dalam sistem penghantaran obat. Adanya perspektif dari bidang sintetik dan biologi akan memberikan paradigma baru untuk desain sistem pengiriman obat dan gen polimer (Sharma *et al.*, 2018). Perkembangan terkini dibidang DDS polimer yang responsif terhadap rangsangan untuk rute transdermal, oromukosal dan transmukosal, polimer juga mengatur waktu release zat aktif sediaan obat (Ermawati & Prilantari, 2019). Polimer yang responsif terhadap rangsangan telah terbukti dapat mencapai pelepasan terkontrol dan meningkatkan bioavailabilitas berbagai obat (Berillo *et al.*, 2021). Mekanisme retensi obat pada mukosa secara langsung bergantung pada polimer yang digunakan dalam formulasi, yang memiliki sifat mukoadhesif (de Carvalho *et al.*, 2023). Karakteristik bioadhesif semua sistem mukoadhesif adalah sifat fisik dan kimia polimer, saat interaksi polimer dengan permukaan mukosa terbentuk memungkinkan obat memiliki waktu tinggal yang lebih lama dalam massa penghantaran obat (Pérez-

González *et al.*, 2019). Karena sifat penghantaran obat bergantung pada polimer, maka dilakukan *review article* mengenai bagaimana peran berbagai polimer dalam sistem penghantaran obat transmukosal.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam *review article* adalah mengumpulkan data yang diambil dari berbagai database artikel ilmiah yang bersumber dari ScienceDirect, PubMed, Google Scholar, ResearchGate serta WoS (*Web Of Science*) dengan berbagai artikel yang telah terbit dengan rentang waktu 10 tahun terakhir dengan kata kunci, yakni :

Sistem Penghantaran Obat, Mulut, Transmukosal. Hasil analisis dari berbagai database artikel ilmiah mengenai peran berbagai polimer dalam sistem penghantaran obat transmukosal yang mana kemudian dirangkum dari hasil penelitian yang bersumber dari beberapa database tersebut.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil *review article* yang telah dirangkum dari berbagai sumber kemudian disajikan pada tabel sebagai berikut:

Tabel 1. Macam-Macam Polimer

No	Rute Transmukosal	Polimer	Identifikasi	Referensi
1	Oral	HPMC E5	Adanya penarikan air yang tinggi sehingga zat aktif salbutamol sulfat cepat lepas	(Ode <i>et al.</i> , 2021)
2	Oral	CMC-Na	Zat aktif yang terkandung dari minyak atsiri mudah terdifusi karena karena mengembangnya polimer ketika kontak dengan air	(Tiensi <i>et al.</i> , 2018)
3	Vaginal	HPMC & CMC-Na	Meningkatnya daya adhesive karena konsentrasi polimer yang tinggi pada formula III	(Yudita <i>et al.</i> , 2016)
4	Bukal	HPMC	Meningkatkan disolusi sediaan patch celecoxib dengan hasil terbaik F1 HPMC sebanyak 2%	(Inayah <i>et al.</i> , 2018)
5	Bukal	CMC Na	Polimer meemiliki pengaruh pada sifat fissik sediaan seperti (Ph, kekerasan, kerapuhan dan juga kemampuan obat mengembang dalam saliva buatan)	(Falahi & Rashati, 2021)
6	Bukal	Kitosan, Karbopol 940P	Kombinasi polimer yang dignakan yaitu kitosan, karbopol 940p dan juga penghancur PEG 6000 memiliki pengaruh dalam pelepasan sediaan obat.	(Puspitasary, 2019)

7	Bukal	Carbopol 940P dan HPMC	Polimer HPMC dan juga Carbopol 940P mempengaruhi sifat fisik sediaan <i>patch</i> dalam kekuatan, daya lekat dan <i>swellig index</i>	(Yudhantara & Febrianto, 2019)
8	Oral	HPMC E15	Adanya kemampuan menarik air yang tinggi, sehingga akan menghirasi di seluruh bagian jika kontak langsung.	(Putri & Fitriah, 2019)
9	Bukal	PEG 400	Meningkatkan disolusi efisiensi dan kecepatan pelepasan	(Setyawan <i>et al.</i> , 2016)
10	Sublingual	Xanthan gum, HPMC, HPC, Eudragit L100-55	Polimer mempengaruhi sifat mukoadhesif, permeasi obat, dan pelepasan obat,	(Ma'ali <i>et al.</i> , 2023)
11	Sublingual	Na Alginat	polimer mukoadhesif yang kuat pada konsentrasi optimal, yang menyeimbangkan antara sifat mukoadhesif yang diinginkan dan tingkat pelepasan obat yang wajar.	(Morsi <i>et al.</i> , 2017)
12	Sublingual	Poloxamer	Penyerapan di sublingual obat cepat	(Sivaraman & Banga, 2016)
13	Sublingual	Pullulan sodium alginate, xanthan gum, dan gelatin	Dengan persentase pelarutan, waktu hancur dan dapat meningkatkan efek terapeutik	(Teaima <i>et al.</i> , 2022)
14	Bukal	PVP-K29, CMC-Na	Polimer berpengaruh dalam menentukan sifat mutu fisik sediaan dan juga pelepasannya, polimer juga berperan sebagai matriks.	(Sukmasih <i>et al.</i> , 2014)
15	Bukal	Kitosan	Adanya pengaruh dalam pelarutan sediaan	(Ardiyana <i>et al.</i> , 2021)
16	Bukal	Karbopol 934P (HPMC)	Menunjukkan bioadhesi yang tinggi serta permeabilitas yang memadai melalui membran bukal domba untuk mencapai tindakan anestesi lokal.	(Abdulhady & Hosny Ibrahim, 2017)
17	Bukal	CMC-Na,	Meningkatkan potensi dalam pelepasan obat	(Sarath <i>et al.</i> , 2013)
18	Bukal	Avicel	Untuk memeriksa kompatibilitas dan tidak mengiritasi mukosa bukal.	(Li & Castillo, 2020)
19	Bukal	PVP	Dengan penambahan polimer maka stabil dalam jangka waktu tertentu	(Chaudhari <i>et al.</i> , 2022)
20	Oral	Pektin	Polimer berperan dalam penghantaran obat terkontrol karena polimer meningkatkan sifat pektin.	(Sopyan <i>et al.</i> , 2022)

21	Bukal	Na-CMC DAN PVP K-30	Polimer yang digunakan meningkatkan bioavailabilitas sediaan sehingga dapat memberikan efek antihipertensi.	(Tristiyanti <i>et al.</i> , 2019)
22	Sistemik	Nanofiber	Nanofiber berpotensi untuk pengiriman obat antikanker lokal	(Singh <i>et al.</i> , 2015)
23	Bukal	PVP dan CMC-Na	Dalam sediaan ini polimer memiliki peran dalam membentuk matriks.	(Purnamasari & Zulkarnain, 2018)
24	Bukal	PVP	PVP berpengaruh terhadap sediaan patch ekstrak kulit buah delima	(Wahid, 2020)
25	Bukal	HPMC	Jumlah hidroksipropil metilselulosa (HPMC) dan kitosan dapat menghasilkan produk optimum	(Winarti <i>et al.</i> , 2021)
26	Bukal	PVP K-30, HPMC	Pengaruh polimer kitosan dan PVP pada <i>swelling index</i> dan durasi tinggal sediaan	(Sari <i>et al.</i> , 2021)
27	Bukal	PEG 400	Pengaruh penggunaan polimer PEG 400 yang berperan sebagai permeation enhancer dalam pelepasan senyawa polifenol dalam patch	Setyawan <i>et al.</i> , 2017
28	Bukal	Na-CMC	Adanya pengaruh sifat fisik dengan penambahan Na-CMC terhadap sediaan	(Praja, 2019)
29	Bukal	PVP-K29, CMC-Na	PVPK29 dan CMC-NA berperan menjadi matriks dan mempengaruhi sifat mutu sediaan dan pelepasannya	(Sukmasih <i>et al.</i> , 2014)
30	Oral	Carbopol, HPMC, PEG 6000	Pengaruh banyaknya Carbopol 934P, HPMC, dan PEG 6000 yang digunakan pada <i>swelling index</i>	(Putri <i>et al.</i> , 2016)

PEMBAHASAN

Pada formulasi sistem bioadhesif menggunakan polimer yang berperan sebagai perekat yang dapat berinteraksi lekat terhadap lapisan mukus pada membran mukosa (Yudhantara & Febrianto, 2019). Polimer yang berperan sebagai pembawa memiliki dua jenis yaitu hidrofilik dan hidrofobik. Ada

polimer alami dan juga polimer sintesis, contoh polimer alami adalah pullulan, pati dan turunya, Na-alginat, maltodekstrin, gelatin, metil selulosa, Na-CMC, HEC, HPC, dan HPMC. Jenis polimer sintesis adalah PVA, PVP, dan PEO (Muhammad Sultan Ramadhan & Uci Ary Lantika, 2022). Beberapa kelompok polimer dengan sifat

mukoadhesif diantaranya yaitu polimer kationik, anionik biodhesif dan hidrofilik (Inayah *et al.*, 2018). Polimer yang bersifat mukoadhesif harus memiliki karakteristik spesifik yang sama dan bertindak sebagai sistem penghantaran obat, polimer mukoadhesif yang memiliki gugus fungsi hidrofilik seperti COOH, OH, NH · H merupakan kandidat yang lebih disukai untuk formulasi penghantaran obat yang ditargetkan (Kamar *et al.*, 2021). Polimer hidrofilik secara tradisional telah digunakan dalam desain bentuk sediaan mukoadhesif untuk penghantaran obat transmukosa. Sifat mukoadhesifnya berhubungan dengan kemampuan gugus fungsional untuk berinteraksi dengan musin melalui interaksi elektrostatik dan ikatan hidrogen serta kemampuan makromolekul polimer (Ways *et al.*, 2020). Pada formulasi mukoadhesif menggunakan polimer CMC-Na dan PVP K-29 membuat perkembangan dan perbedaan yang besar. Penambahan polimer mampu membuat sediaan *patch* meningkat, hal ini disebabkan karena PVP tergolong dalam polimer hidrofilik. Selain itu, banyaknya CMC Na yang digunakan dalam formulasi menjadikan formulasi tidak memiliki viskositas yang tinggi yang mana membuat zat aktif mudah terlepas dari sediaan. Pada perbandingan lain, semakin banyak penambahan CMC-Na maka presentasi pengembangan sediaan *patch* semakin kecil ini disebabkan oleh sifat polimer saat bertemu dengan air akan mengembang kemudian CMC-Na menjadi sulit ditembus oleh air (Sukmasih *et al.*, 2014). Pada penelitian (Tristiyanti *et al.*, 2019) menggunakan polimer Na-CC dan juga polimer PVP K-30. Na-CMC digunakan sebagai pelindung dari ketusakan daya lekat produk pada jaringan

tubuh. Penambahan polimer diharapkan bisa meningkatkan daya kembang dan juga meningkatkan elastisitas. Tingkat kelarutan yang tinggi dari polimer Na-CMC dalam air mengakibatkan sediaan lebih cepat mengalami erosi sehingga mempercepat pelepasan zat aktif sediaan. Sediaan *patch* terdiri dari 2 lapisan yang mana pada lapisan pertama terkandung polimer mukoadhesif yang dilapisi lagi oleh lapisan *backing* yang *impermeable*, polimer yang mempunyai sifat mukoadhesif salah satunya adalah polimer hidrofilik contohnya HPMC yang digunakan dalam penghantaran mukoadhesif. (Inayah *et al.*, 2018). Pada sediaan, terdapat penggunaan polimer secara tunggal maupun kombinasi, adanya kombinasi antar polimer sehingga akan terjadi pelepasan obat dari matriks polimer dengan durasi yang lebih lama dan menurunkan (Annisa *et al.*, 2021). Oleh karena itu, polimer memiliki peran yang sangat penting dalam mengontrol pelepasan obat (Khairunnisa *et al.*, 2023).

KESIMPULAN

Dari hasil *review article* yang telah dilakukan, berbagai polimer yang digunakan, seperti CMC-Na, HPMC, kitosan, pektin, Carbopol, Acebutolol HCL, Xanthan gum, Eudragit L100-55, Na Alginat, Poloxamer, gelatin, dan PEG 400 sangat berpengaruh pada sistem penghantaran obat, terutama pada transmukosal karena membran mukosa permeabel sehingga proses penyerapan obat secara cepat ke dalam sirkulasi sistemik dan melewati metabolisme pada lintas pertama serta menghindari degradasi obat di saluran pencernaan.

PENUTUP

Dapat disimpulkan bahwa berbagai polimer yang digunakan untuk sediaan farmasi, sangat bermanfaat bagi sistem penghantaran obat, khususnya pada sistem penghantaran obat transmukosal.

Namun, untuk kedepannya, disarankan adanya *literature review* dengan membahas mengenai struktur-struktur polimer dan bagaimana polimer tersebut bekerja dengan sifat kerja dari struktur tiap polimer.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulahy, S. S., & Hosny Ibrahim, K. M. (2017). Preparation and evaluation of mebeverine hydrochloride as mucoadhesive buccal tablet for local anesthesia. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16(8), 1805–1812.
- Abhang, P., Momin, M., Inamdar, M., & Kar, S. (2013). Transmucosal Drug Delivery- An Overview. *Drug Delivery Letters*, 4(1), 26–37.
- Adepu, S., & Ramakrishna, S. (2021). Controlled Drug Delivery Systems : Current Status and Future Directions. *National Library of Medicine*. 26(19): 5905.
- Annisa, V., Sulaiman, T. N. S., Nugroho, A. K., & Nugroho, A. E. (2021). Review Sinergisitas Kombinasi Polimer Alami Serta Pemanfaatan dalam Formulasi Obat. *Majalah Farmasetika*, 6(5), 436.
- Anselmo, A., & Mitragotri, S. (2019). An Overview of Clinical and Commercial Impact of Drug Delivery Systems. *Journal of Control Release*, 176(3), 139–148.
- Ardiyana, R. I., Putri, N. E. K., & Prasetya, F. (2021). Formulasi Sediaan Patch Bukal Ekstrak Daun Sirih Hitam (*Piper betle L. var Nigra*). *Mulawarman Phamaceutical Conference*, 13, 171–174.
- Berillo, D., Zharkinbekov, Z., Kim, Y., Raziyeva, K., Temirkhanova, K., & Saparov, A. (2021). Stimuli-responsive polymers for transdermal, transmucosal and ocular drug delivery. *Pharmaceutics*, 13(12), 1–30.
- Borandeh, S., van Bochove, B., Teotia, A., & Seppälä, J. (2021). Polymeric drug delivery systems by additive manufacturing. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 173, 349–373.
- Brahmbhatt, D. (2017). Bioadhesive drug delivery systems: Overview and recent advances. *International Journal of Chemical and Life Sciences*, 6(3), 2016.
- Chaudhari, P. D., Deore, A. B., Jagtap, M. J., & Gupta, D. S. (2022). Formulation Development and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Tablets of Acebutolol Hydrochloride. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 10(4), 34–46.
- de Carvalho, A. C. W., Paiva, N. F., Demonari, I. K., Duarte, M. P. F., do Couto, R. O., de Freitas, O., & Vicentini, F. T. M. de C. (2023). The Potential of Films as Transmucosal Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics*, 15(11), 2583.
- Ermawati, D. E., & Prilantari, H. U. (2019). Pengaruh Kombinasi Polimer Hidroksipropilmetilselulosa dan Natrium Karboksimetilselulosa terhadap Sifat Fisik Sediaan Matrix-based Patch Ibuprofen. *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 4(2), 109.
- Falahi A., & Rashati, D. (2021). Optimasi Formula Tablet Bukal Mukoadhesive Glibenklamid Menggunakan Matriks Cmc Na Serta Asam Oleat Sebagai Enhancer. *Jurnal Ilmiah Farmasi Akademi Farmasi Jember*, 4(1), 38–43.
- Gilhotra, R. M., Ikram, M., Srivastava, S., & Gilhotra, N. (2014). A clinical perspective on mucoadhesive buccal drug delivery systems. *Journal of Biomedical Research*, 28(2), 81–97.
- Golshani, S., Vatanara, A., & Amin, M. (2022). Recent Advances in Oral Mucoadhesive Drug Delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 25, 201–217.
- Inayah, S., Febrina, L., Tobing, N. E. K. P., & Fadraersada, J. (2018). Formulasi dan Evaluasi Sediaan Patch Bukal Mukoadhesif Celecoxib. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 8(November), 177–183.
- Kamar, I., Fazrina Zahara1, D. Y., & Umairah, R. U. (2021). Identifikasi Parasetamol dalam Jamu Pegal Linu Menggunakan Metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT) Quimica : Jurnal Kimia Sains dan Terapan. *Jurnal Kimia Sains Dan Terapan*, 3 (April), 1.

- Khairunnisa, W., Herawati, D., & Nurrochman, A. (2023). Karakterisasi Polimer L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) Pada Sistem Penghantaran Obat Sediaan Patch Transdermal. *Bandung Conference Series: Pharmacy*, 499–505.
- Lam, J. K. W., Cheung, C. C. K., Chow, M. Y. T., Harrop, E., Lapwood, S., Barclay, S. I. G., & Wong, I. C. K. (2020). Transmucosal drug administration as an alternative route in palliative and end-of-life care during the COVID-19 pandemic. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 160, 234–243.
- Lam, J. K. W., Xu, Y., Worsley, A., & Wong, I. C. K. (2014). Oral transmucosal drug delivery for pediatric use. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 73, 50–62.
- Li, K. L., & Castillo, A. L. (2020). Formulation and evaluation of a mucoadhesive buccal tablet of mefenamic acid. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 56, 1–19.
- Liu, D., Yang, F., Xiong, F., & Gu, N. (2016). The smart drug delivery system and its clinical potential. *Theranostics*, 6(9), 1306–1323.
- Ma'ali, A., Naseef, H., Qurt, M., Abukhalil, A. D., Rabba, A. K., & Sabri, I. (2023). The Preparation and Evaluation of Cyanocobalamin Mucoadhesive Sublingual Tablets. *Pharmaceuticals*, 16(10).
- Morsi, N. M., Abdelbary, G. A., Elshafeey, A. H., & Ahmed, M. A. (2017). Engineering of a novel optimized platform for sublingual delivery with novel characterization tools: In vitro evaluation and in vivo pharmacokinetics study in human. *Drug Delivery*, 24(1), 918–931.
- Muhammad Sultan Ramadhan, & Uci Ary Lantika. (2022). Kajian Sediaan Orally Dissolving Film (ODF). *Jurnal Riset Farmasi*, 89–96.
- Ode, W., Zubaydah, S., & Handoyo Sahumena, M. (2021). Fast Dissolving Oral Film Salbutamol Sulfat dengan Menggunakan Polimer HPMC. *J.Chemom.Pharm.Anal*, 2021(3), 133–142.
- Pérez-González, G. L., Villarreal-Gómez, L. J., Serrano-Medina, A., Torres-Martínez, E. J., & Cornejo-Bravo, J. M. (2019). Mucoadhesive electrospun nanofibers for drug delivery systems: Applications of polymers and the parameters' roles. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 5271–5285.
- Purnamasari, V., & Zulkarnain, I. (2018). Formulasi dan Uji Aktivitas Antibakteri Patch Bukal Mukoadhestif Ekstrak Cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.) Dengan Kombinasi Pirolidon (PVP) dan Natrium Karboksimetil Selulosa (NA-CMC) Terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*. *Jurnal Ilmiah As-Syifaa*, 10(2), 221–229.
- Puspitasary, K. (2019). Optimasi Formula Tablet Bukoadhesif Piroksikam Dengan Optimization of Pyroxic Bukoadhesive Tablets With Chitosan Polymer , Carbopol 940P , As Well As Destroying Peg 6000. *Jurnal Kesehatan Tujuh Belas (Jurkes)*, 1(1), 31–40.
- Putri, A. N., & Fitriah Sekolah Tinggi Kesehatan Borneo Lestari Banjarbaru, R. (2019). Formulation and Optimization of Bisoprolol Fumarate Orally Fast Dissolving Film with Combination of HPMC E15 and Maltodextrin as Matrix Polymers Formulasi dan Optimasi Sediaan Film Cepat Larut Bisoprolol Fumarat dengan Kombinasi HPMC E15 dan Maltodextrin. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal Homepage*, 1(1), 42–51.
- Sagala, R. J., & Nurcahyanti, A. D. (2023). Potensi Polimer Alam Dalam Sistem Penghantaran Obat Yang Tertarget. *Majalah Farmaseutik*, 19(1), 112–130.
- Sarath, C., Shijith, K. V., Vipin, K. V, & Augusthy, A. R. (2013). Formulation and Evaluation of Bisoprolol Fumarate Buccal Patches by Using Selected Polymers. 3(3), 854–860.
- Sari, L. O. R. K., Sudianingsih, S., & Wicaksono, Y. (2021). Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Polivinil Pirolidon dalam Sediaan Mucoadhesive Buccal Film Diltiazem Hidroklorida. *Pustaka Kesehatan*, 9(1), 9.
- Setyawan, E. ., Samirana, P. O., Padmanaba, I. G. ., & Mahamuni, L. P. . (2016). Efek PEG 400 dan Mentol Pada Formulasi Patch Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* L.) Terhadap Pelepasan Senyawa Polifenol. *Jurnal Farmasi Udayana*, 5(2), 12–18.
- Sharma, P., Negi, P., & Mahindroo, N. (2018). Recent advances in polymeric drug delivery carrier systems. *Advances in Polymers for Biomedical Applications*, 369–388.
- Singh, H., Sharma, R., Joshi, M., Garg, T., Goyal, A. K., & Rath, G. (2015). Transmucosal delivery of Docetaxel by mucoadhesive polymeric nanofi bers. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 43(4), 263–269.

- Sivaraman, A., & Banga, A. K. (2016). Formulation and evaluation of sublingual delivery of piroxicam using thermosensitive polymer with an inverted Franz diffusion cell. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 68(1), 26–35.
- Sopyan, I., Gozali, D., Insan Sunan, K. S., & Guntina, R. K. (2022). Overview of Pectin As an Excipient and Its Use in the Pharmaceutical Dosage Form. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 14(4), 64–70.
- Sukmasih, A., Mufrod, & Aisiyah, S. (2014). Formulasi Patch Bukal Mukoadhesif Isosorbid Dinitrate dengan Variasi Konsentrasi PVP-K29 dan CMC-Na Formulation of Buccal Patch Mucoadhesive Isosorbid Dinitrate with Variation Concentration PVP-K29 and CMC-Na. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 11(1), 81–89.
- Sur, S., Rathore, A., Dave, V., Reddy, K. R., Chouhan, R. S., & Sadhu, V. (2019). Recent developments in functionalized polymer nanoparticles for efficient drug delivery system. *Nano-Structures and Nano-Objects*, 20.
- Teaima, M., Yasser, M., Elfar, N., Shoueir, K., El-Nabarawi, M., & Helal, D. (2022). Construction of sublingual trilaminated Eszopiclone fast dissolving film for the treatment of Insomnia: Formulation, characterization and In vivo clinical comparative pharmacokinetic study in healthy human subjects. *PLoS ONE*, 17(6 June), 1–13.
- Tiensi, A. N., S., T. R., & Sulaiman, T. N. S. (2018). Formulasi Patch Bukal Minyak Atsiri Daun Sirih (*Piper Betle* L.) dengan Variasi Kadar CMC-Na dan Karbopol sebagai Polimer Mukoadhesif. *Majalah Farmaseutik*, 14(1), 20.
- Tristiyanti, D., Putri, Y. D., & Utami, R. N. (2019). Pembuatan Patch Bukal Mukoadhesif Atenolol Dengan Variasi Konsentrasi Polimer Na-CMC dan PVP K-30. *Jurnal Sains Dan Teknologi Farmasi Indonesia*, 7(2), 44–50.
- Wahid, R. A. H. (2020). Pengaruh Polivinilpirolidon sebagai Polimer Mukoadhesif terhadap Sifat Fisik Patch Ekstrak Kulit Buah Delima (*Punica granatum* L.). *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 1(2), 85.
- Ways, T. M. M., Ng, K. W., Lau, W. M., & Khutoryanskiy, V. V. (2020). Silica nanoparticles in transmucosal drug delivery. *Pharmaceutics*, 12(8), 1–25.
- Wicita, P. S. (2017). Aplikasi Xanthan Gum dalam Sistem Penghantaran Obat: Review. *Farmaka*, 15(3), 73–83.
- Winarti, L., Laily, A. Z., Sari, L. O. R. K., Irawan, E. D., Nurrahmanto, D., Rosyidi, V. A., Barikah, K. Z., & Ameliana, L. (2021). Formula optimization and in vitro release kinetic studies of diltiazem hydrochloride mucoadhesive bilayer buccal film. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 13(special issue 2), 7–12.
- Yudhantara, S. M., & Febrianto, Y. (2019). Formulasi Patch Buccal Mucoadhesive Nifedipin Menggunakan Kombinasi Matriks Carbopol® 940P Dan Hidroksi Propil Metil Selulosa (Hpmc) K15M. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699.
- Yudita, A. E., Puspita, O. E., & Danimayostu, A. A. (2016). Optimasi Kadar Kombinasi Polimer Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Superdisintegran Crosscarmellose Sodium terhadap Daya Adhesi dan Laju Pelepasan Obat dalam Tablet. *Majalah Kesehatan*. 3(3), 152-165.