

# BAB I PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Menjaga kesehatan mulut dan kesegaran napas merupakan hal yang penting demi menunjang kesempurnaan penampilan. Napas tidak sedap, yang dalam istilah medis disebut halitosis, terjadi akibat adanya penumpukan bakteri yang tumbuh subur di area minim oksigen, seperti belakang lidah dan celah gigi (Tyas *et al.* 2018). Terjadinya penumpukan bakteri bersumber dari kopi, rokok, sisa makanan, dan juga karang gigi. Jika bakteri menumpuk di dalam mulut hal itu akan mengakibatkan napas tidak sedap (Harmely, Deviarny & Yenni 2014).

Pengembangan sediaan obat yang ditujukan untuk mengatasi bau mulut telah banyak dilakukan. Salah satu pengembangan tersebut adalah penggunaan bahan herbal yang memiliki efek samping lebih kecil dibandingkan dengan senyawa kimia sintetis (Soemarie, Sa'adah & Marginingsih 2018).

Daun kemangi (*Ocimum x africanum L*) merupakan salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai antibakteri (Goyal & Kaushik 2011). Berdasarkan penelitian *in vitro* daun kemangi (*Ocimum x africanum L*) dapat menghambat pertumbuhan bakteri-bakteri patogen pada mulut, seperti *Candida albicans*, *Streptococcus mutans*, dan *Lactobacillus casei*. Kandungan kimia yang terdapat pada daun kemangi adalah minyak atsiri seperti sineol dan eugenol, saponin, flavonoid, polifenol dan tannin (Harmely, Deviarny & Yenni 2014). Flavonoid bersifat antimikroba yang mampu mencegah berkembangbiaknya bakteri *Streptococcus viridans* sebagai salah satu penyebab bau mulut (Soemarie, Sa'adah & Marginingsih 2018).

Sediaan yang dapat digunakan untuk menyegarkan mulut salah satunya yaitu *fast dissolving oral films*. FDOF (*fast dissolving oral films*) adalah jenis formulasi yang biasanya dibuat dengan menggunakan polimer hidrofilik yang memungkinkan larut cepat setelah kontak dengan air liur. FDOF adalah films tipis yang cepat hancur yang memiliki luas mulai dari 5 hingga 20 cm<sup>2</sup> dimana obat

dimasukkan dalam bentuk matriks menggunakan polimer hidrofilik. Bahan aktif farmasi dapat digabungkan hingga 15 mg bersama dengan excipien lainnya yaitu, *plasticizer*, pewarna, pemanis, dan excipien penutup rasa. *Plasticizer* meningkatkan kemampuan kerja, kemampuan menyebar dan fleksibilitas films (Irfan *et al.* 2016).

Pada penelitian *edible films* ekstrak etanol daun kemangi menggunakan HPMC sebagai polimer dan sorbitol sebagai *plasticizer*, serta dilakukan variasi ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum x africanum L*) untuk mengetahui konsentrasi ekstrak daun kemangi yang memberikan aktivitas menyegarkan mulut, dimana didapatkan bahwa ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum x africanum L*) pada konsentrasi 7,5% efektif untuk menyegarkan mulut (Harmely, Deviarny & Yenni 2014).

HPMC (*hydroxypropyl methylcellulose*) adalah pembentuk films yang sangat bagus, sehingga obat dapat lepas segera setelah kontak dengan air liur. HPMC (*hydroxypropyl methylcellulose*) mengilustrasikan pengaruh konsentrasi polimer pada sifat mekanik dan kekuatan films (Irfan *et al.* 2016). Pada konsentrasi 2-20% w/w HPMC digunakan dalam pembentukan films yang baik (Rowe, Sheskey & Quinn 2009). HPMC membentuk films transparan, kuat dan fleksibel dari larutan encer, films HPMC adalah penghalang oksigen dan kelembapan yang baik (Pathare, Hastak & Bajaj 2013).

Berdasarkan latar belakang di atas, sediaan penyegar mulut berfungsi menghilangkan bau mulut dan memberikan rasa segar, salah satu sediaan yang dapat digunakan untuk menyegarkan mulut yaitu *fast dissolving oral films*. Ekstrak daun kemangi (*Ocimum x africanum L*) merupakan salah satu tanaman yang berkhasiat sebagai antibakteri, maka dilakukan penelitian yang bertujuan untuk mendapatkan formula *fast dissolving oral films* ekstrak daun kemangi (*Ocimum x africanum L*) yang memenuhi persyaratan mutu fisik dengan variasi konsentrasi HPMC.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah HPMC sebagai pembentuk film dengan konsentrasi 9,65%, 13,82% dan 17,61% dapat menghasilkan sediaan *fast dissolving oral films* ekstrak daun kemangi yang memenuhi persyaratan mutu fisik ideal?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui mutu fisik sediaan *fast dissolving oral films* ekstrak daun kemangi yang menggunakan HPMC sebagai pembentuk film dengan variasi konsentrasi 9,65%, 13,82% dan 17,61%.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat teoritis**

Hasil penelitian diharapkan dapat menambah pengetahuan tentang formulasi dan evaluasi mutu fisik *fast dissolving oral films* ekstrak daun kemangi (*Ocimum x africanum L*) dengan variasi konsentrasi HPMC.

### **1.4.2 Manfaat praktis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai pemanfaatan daun kemangi untuk menghilangkan bau mulut.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Tanaman Kemangi (*Ocimum x africanum L*)**

##### **2.1.1 Klasifikasi kemangi**

Kemangi (*Ocimum x africanum L.*) adalah tanaman tahunan yang tumbuh liar yang dapat ditemukan di tepi jalan dan di tepi kebun. Tanaman ini tumbuh baik pada tanah terbuka, maupun agak teduh dan tidak tahan terhadap kekeringan. Kemangi merupakan salah satu tanaman obat tradisional yang dimanfaatkan di Indonesia (Zainal, Aini & Lestari 2016). Bagian dari tanaman kemangi yang digunakan untuk pengobatan yaitu daun dan bunga. Daun kemangi memiliki rasa agak manis, bersifat dingin, berbau harum, dan menyegarkan (Salsabila & Yoppi 2017). Kemangi di Indonesia dikenal dengan berbagai nama, diantaranya lampes atau surawung (Sunda), kemangi atau kemengen (Jawa), kemanghi (Madura), uku-uku (Bali), dan lufe-lufe (Ternate). Sedangkan di Negara lain kemangi dikenal dengan nama selasih di Malaysia, manglak di Thailand dan basil di negara-negara Eropa (Sukandar *et al.* 2015).



*Sumber: Dattani 2009*

**Gambar 2.1 Tanaman Kemangi**

Klasifikasi tanaman kemangi (*Ocimum x africanum L*)

Kingdom : *Plantae*

Subkingdom : *Tracheobionta*

SuperDivisi : *Spermatophyta*  
Divisi : *Magnoliophyta*  
Kelas : *Magnoliopsida*  
SubKelas : *Asteridae*  
Ordo : *Lamiales*  
Famili : *Lamiaceae*  
Genus : *Ocimum*  
Jenis : *Ocimum x africanum L.*

(LIPI 2020)

### 2.1.2 Morfologi tanaman kemangi

Tanaman kemangi termasuk dalam famili *Lamiaceae* dan mempunyai ciri-ciri berbatang kayu jenis semak dengan tinggi 30-150 cm, batang berbentuk segi empat, permukaan batang beralur dan memiliki bulu, bercabang serta berwarna hijau, mempunyai bunga berwarna putih dan aroma dari tanaman ini sangat khas (Kumalasari & Andiarna 2020). Memiliki daun berwarna hijau, dan berambut maupun tidak, daun berhadapan tunggal, tersusun dari bawah ke atas. Memiliki panjang tangkai daun 0,25-3 cm dan setiap helaian daun berbentuk elips hingga bulat telur, memanjang, ujung tumpul atau meruncing. Pangkal daun pasak hingga membulat, kedua permukaan berambut halus, bergelombang, tepi bergerigi lemah atau rata (Kusuma 2010).

Bunga tersusun pada tangkai bunga berbentuk menegak. Jenis bunga hemaprodit, berwarna putih dan berbau wangi. Bunga majemuk dan di ujung daun terdapat daun pelindung berbentuk bulat telur atau elips, dengan panjang 0,5-1 cm. Kelopak bunga berbentuk bibir, sisi luar berambut memiliki kelenjar, berwarna hijau atau ungu, dan ikut menyusun buah, mahkota bunga berwarna putih dengan benang sari tersisip di dasar mahkota, kepala putik bercabang dua namun tidak sama (Kusuma 2010).

### 2.1.3 Kandungan dan manfaat tanaman kemangi

Tanaman ini dapat dimanfaatkan sebagai antipiretik, antifungi, antiakteri, analgesik, antiseptik, hepatoprotektor, imunomodulator, *insect repellent* dan ekspektoran (Kumalasari & Andiarna 2020). Kandungan kimia kemangi berupa minyak atsiri berperan sebagai antifungi. Kandungan minyak atsiri di dalam daun kemangi yang diduga sebagai antifungi adalah *methyl chavicol* dan linalool (Sabrina, Sudarno, & Suprpto 2014). Kandungan senyawa lain dalam daun kemangi yang berperan sebagai antifungi berupa flavonoid, saponin dan fenol (Sabrina, Sudarno, & Suprpto 2014).

Berdasarkan penelitian *in vitro* daun kemangi (*Ocimum americanum L.*) dapat menghambat pertumbuhan bakteri-bakteri patogen pada mulut, seperti *Candida albicans*, *Streptococcus mutans*, dan *Lactobacillus casei*. Kandungan kimia yang terdapat pada daun kemangi adalah minyak atsiri seperti sineol dan eugenol, saponin, flavonoid, polifenol dan tannin (Harmely, Deviarny & Yenni 2014). Beberapa golongan kandungan kimia tersebut dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, dan *Klebsiella pneumonia* seperti senyawa alkaloid, minyak atsiri dan fenol. Sifat dari penghambatan ini disebut sebagai bakterostatik atau bakteriosida. Penelitian terdahulu menggunakan kandungan flavonoid daun kemangi (*O. sanctum*) dapat memberikan efek antibakteri terhadap *E. coli*, *S. aureus*, dan *K. pneumonia* (Angelina, Turnip & Khotimah 2015).

## 2.2 Simplisia

Simplisia adalah bahan alamiah yang dipergunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun juga dan kecuali dikatakan lain, berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia dibedakan menjadi simplisia nabati, simplisia hewani dan simplisia pelikan (mineral) (Endarini 2016).

Simplisia nabati adalah simplisia yang berupa tumbuhan utuh, bagian tumbuhan atau eksudat tumbuhan. Eksudat tumbuhan adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tumbuhan atau isi sel yang dengan cara tertentu dikeluarkan

dari selnya atau senyawa nabati lainnya yang dengan cara tertentu dipisahkan dari tumbuhannya dan belum berupa senyawa kimia murni. Simplisia nabati sering berasal dan berupa seluruh bagian tumbuhan, tetapi sering berupa bagian atau organ tumbuhan seperti akar, kulit akar, batang, kulit batang, kayu, bagian bunga dan sebagainya (Endarini 2016). Simplisia hewani adalah simplisia berupa hewan utuh atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan. Contohnya adalah minyak ikan dan madu (Gunawan & Mulyani 2010). Simplisia pelikan atau mineral adalah simplisia berupa bahan pelikan atau mineral yang belum diolah atau telah diolah dengan cara sederhana. Contohnya serbuk seng dan serbuk tembaga (Gunawan & Mulyani 2010).

### 2.3 Ekstrak dan Ekstraksi

Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan. Berdasarkan sifatnya ekstrak dapat dibagi menjadi empat, yaitu ekstrak encer, ekstrak kental, ekstrak kering, dan ekstrak cair. Ekstrak encer (*extractum tenue*) merupakan sediaan yang memiliki konsistensi seperti cairan madu yang mudah mengalir. Ekstrak kental (*extractum spissum*) merupakan sediaan kental yang apabila dalam keadaan dingin dan kecil kemungkinan bisa dituang. Kandungan airnya berjumlah sampai dengan 30%. Ekstrak kering (*extractum siccum*) merupakan sediaan yang memiliki konsistensi kering dan mudah dihancurkan dengan tangan. Melalui penguapan dan pengeringan sisanya akan terbentuk suatu produk, yang sebaiknya memiliki kandungan lembab tidak lebih dari 5%. Ekstrak cair (*extractum fluidum*) merupakan sediaan dari simplisia nabati yang mengandung etanol sebagai pelarut atau sebagai pengawet atau sebagai pelarut dan pengawet. Jika tidak dinyatakan lain pada masing-masing monografi tiap ml ekstrak mengandung bahan aktif dari 1 g simplisia yang memenuhi syarat (Kemenkes RI 2014).

Ekstraksi adalah pemisahan secara kimia atau fisika suatu bahan padat atau bahan cair dari suatu padatan (Kemenkes RI 2020). Metode ekstraksi dengan menggunakan pelarut dibedakan menjadi dua cara yaitu: cara dingin dan cara panas. Cara dingin terbagi menjadi dua yaitu: maserasi dan perkolasi, sedangkan cara panas terbagi menjadi empat jenis yaitu: refluks, soxhlet, digesti, infus dan dekok.

#### a Maserasi

Maserasi merupakan metode sederhana yang paling banyak digunakan. Cara ini sesuai, baik untuk skala kecil maupun skala industri. Metode ini dilakukan dengan memasukkan serbuk tanaman dan pelarut yang sesuai ke dalam wadah inert yang tertutup rapat pada suhu kamar. Proses ekstraksi dihentikan ketika tercapai kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi dalam sel tanaman. Setelah proses ekstraksi, pelarut dipisahkan dari sampel dengan penyaringan. Kerugian utama dari metode maserasi ini adalah memakan banyak waktu, pelarut yang digunakan cukup banyak, dan besar kemungkinan beberapa senyawa hilang. Selain itu, beberapa senyawa mungkin saja sulit diekstraksi pada suhu kamar. Namun di sisi lain, metode maserasi dapat menghindari rusaknya senyawa-senyawa yang bersifat termolabil (Mukhriani 2014).

#### b Perkolasi

Pada metode perkolasi, serbuk sampel dibasahi secara perlahan dalam sebuah perkolator (wadah silinder yang dilengkapi dengan kran pada bagian bawahnya). Pelarut ditambahkan pada bagian atas serbuk sampel dan dibiarkan menetes perlahan pada bagian bawah. Kelebihan dari metode ini adalah sampel senantiasa dialiri oleh pelarut baru. Sedangkan kerugiannya adalah jika sampel dalam perkolator tidak homogen maka pelarut akan sulit menjangkau seluruh area. Selain itu, metode ini juga membutuhkan banyak pelarut dan memakan banyak waktu (Mukhriani 2014).



### c Sokletasi

Pada metode Soxhlet, dilakukan dengan menempatkan serbuk sampel dalam sarung selulosa (dapat digunakan kertas saring) dalam klonsong yang ditempatkan di atas labu dan di bawah kondensor. Pelarut yang sesuai dimasukkan ke dalam labu dan suhu penangas diatur di bawah suhu reflux. Keuntungan dari metode ini adalah proses ekstraksi yang kontinyu, sampel terekstraksi oleh pelarut murni hasil kondensasi sehingga tidak membutuhkan banyak pelarut dan tidak memakan banyak waktu. Kerugiannya adalah senyawa yang bersifat termolabil dapat terdegradasi karena ekstrak yang diperoleh terus-menerus berada pada titik didih (Mukhriani 2014). Proses ini sangat baik untuk senyawa yang tidak terpengaruh oleh panas (Hasrianti, Nurrurrahmah & Nurasia 2016).

### d Digesti

Digesti adalah maserasi dengan pengadukan kontinu pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur kamar yaitu pada suhu 40-50°C (Hasrianti, Nurrurrahmah & Nurasia 2016). Metode digest memiliki keuntungan yaitu kemampuan cairan penyari untuk melarutkan zat yang diinginkan menjadi lebih besar dan memiliki pengaruh sama dengan pengadukan, kekentalan pelarut berkurang yang dapat mengakibatkan berkurangnya lapisan batas. Pada umumnya kelarutan zat akan meningkat sejalan dengan kenaikan suhu (Astina 2010).

### e Refluks

Pada metode refluks, sampel dimasukkan bersama pelarut ke dalam labu yang dihubungkan dengan kondensor. Pelarut dipanaskan hingga mencapai titik didih. Uap terkondensasi dan kembali ke dalam labu (Mukhriani 2014). Keuntungan dari metode ini yaitu waktu yang dibutuhkan lebih singkat dari pada maserasi dan lebih efisien. Untuk dua pelarut yaitu pelarut air dan aseton lebih cocok ekstraksinya menggunakan metode refluks dibandingkan metode maserasi dan sokletasi karena pada metode refluks ekstrak pelarut air dan aseton rendemennya lebih tinggi dibandingkan dengan metode maserasi dan sokletasi (Putra *et al.* 2014).

### f Infusa

Infusa adalah ekstraksi menggunakan pelarut air pada temperatur penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih, temperatur terukur 90°C) selama 15 menit (Hasrianti, Nurrurrahmah & Nurasia 2016). Kelebihan dari metode ini selain pembuatannya singkat dan cepat, alat dan bahan yang digunakan tidak terlalu banyak dan mudah didapat. Kekurangan dari metode ini adalah air sebagai pelarut penyari menyebabkan kemungkinan zat aktif yang tersari tidak sempurna (Permatasari, Besung & Mahatmi 2013).

#### g Dekok

Dekok adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur 90°C selama 30 menit (Hasrianti, Nurrurrahmah & Nurasia 2016). Metode dekok memiliki keuntungan yaitu ekstraksi simplisia yang dilakukan relative sederhana dengan pelarut air untuk memperoleh ekstrak, metode dekok juga mudah diaplikasikan, dan aman serta mampu mendapatkan berbagai zat aktif diantaranya yaitu flavonoid, polifenol, alkaloid, saponin dan tanin (Lestari 2018).

## 2.4 *Fast Dissolving Oral Films*

*Fast dissolving oral films* adalah bentuk sediaan padat tipis yang ketika ditempatkan di mulut akan larut dalam beberapa detik, sehingga obat-obat dapat langsung menuju sirkulasi sistemik. Formulasi films lapis tipis terdiri atas zat aktif dan eksipien (polimer, *plasticizer*, pemanis, perisa, dan lainnya) (Fajria & Nuwarda 2018). *Fast dissolving oral films* lebih disukai oleh pasien dalam hal kenyamanan dan fleksibilitas dibandingkan dengan tablet. *Fast dissolving oral films* juga dapat meningkatkan waktu tinggal pada mukosa dibandingkan dengan gel oral. Gel oral relatif mudah terhapus dan terbawa oleh air liur. Karakter yang khas dari sediaan *fast dissolving oral films* yaitu berupa *films* tipis yang bagus, tidak mengganjal di lidah, daya mukoadhesifnya baik, cepat hancur, dan melepaskan zat berkhasiat, serta tersedia dalam berbagai bentuk dan ukuran. Dari sisi ekonomisnya, *fast dissolving oral films* lebih praktis untuk dibawa, kecil, tipis, ringan, stabil dalam penyimpanan dan transportasi serta lebih mudah dikonsumsi dibandingkan dengan tablet dan sirup (Husni, Sihombing & Rusdiana

2020). Kerugian utama dari sediaan ini adalah tidak dapat memasukkan dosis tinggi ke dalam strip atau *film* (Bilal *et al.* 2016). Kekokohan films tergantung pada jenis dan jumlah polimer yang digunakan dan waktu pelarut umum untuk *films* yang larut secara oral adalah 5-30 detik (Gupta, Bisht & Rao 2019).

Formulasi *fast dissolving oral films* terdiri dari bahan aktif, polimer pembentuk film, *plasticizer*, superdisintegrants, agen pemanis, agen perangsang air liur, surfaktan, agen penyedap rasa, dan agen pewarna. Formulasi *fast dissolving oral films* melibatkan aplikasi kompleks estetika dan karakteristik kinerja seperti penutup rasa, disolusi cepat, penampilan fisik, dan rasa di mulut. Semua eksipien yang digunakan dalam formulasi *fast dissolving oral films* secara umum harus aman dan harus disetujui untuk digunakan dalam bentuk sediaan farmasi oral (Gupta, Bisht & Rao 2019).

Tabel 2.1 Formulasi Umum *Fast Dissolving Oral Films*

No.	Bahan	Konsentrasi (%)
1	Obat	1-25
2	Polimer larut air	40-50
3	<i>Plasticizer</i>	0-20
4	Pengisi, warna, rasa	0-40

Bahan aktif dalam komposisi film sebesar 1-30% b/b. Selalu digunakan bahan aktif dosis rendah karena obat dosis tinggi sulit untuk dimasukkan ke dalam film yang cepat larut (Gupta, Bisht & Rao 2019).

Polimer adalah komponen utama dan terpenting dari *fast dissolving oral films*. Berbagai polimer tersedia untuk pembuatan film oral dan ini digunakan dalam konsentrasi sekitar 40-45% b/b berat film total tetapi dapat ditingkatkan hingga 65% b/b berat film atau dalam kombinasi untuk mendapatkan sifat film oral yang diinginkan. Film yang diperoleh harus cukup kuat sehingga tidak ada kerusakan selama penanganan atau selama pengangkutan. Karakteristik fisikokimia dari polimer atau polimer yang dipilih untuk formulasi film memainkan peran penting dalam menentukan waktu hancur yang dihasilkan dari film yang disiapkan (Gupta, Bisht & Rao 2019).

Karakteristik polimer yang ideal sebagai pembentuk film antara lain tidak beracun, tidak mengiritasi dan bebas dari kotoran yang dapat larut; harus memiliki sifat pembasah dan penyebaran yang baik; polimer harus menunjukkan kekuatan yang baik dan elastis; polimer harus murah dan mudah didapat; memiliki waktu simpan yang lama; seharusnya tidak menyebabkan infeksi sekunder di mukosa mulut/daerah gigi; pada saat di mulut memiliki rasa yang baik; idealnya adalah polimer memiliki kerja penghambat enzim lokal (Gupta, Bisht & Rao 2019).

Penambahan *plasticizer* pada formulasi merupakan faktor penting yang mempengaruhi sifat mekanik film. Sifat mekanik film seperti kekuatan tarik dan elastisitas film. Adanya variasi konsentrasi dapat mempengaruhi sifat-sifat pada film. Agen perangsang saliva tujuan penggunaannya untuk meningkatkan laju produksi saliva yang akan membantu dalam disintegrasi yang lebih cepat dari formulasi *fast dissolving oral films*. Umumnya asam yang digunakan dalam pembuatan makanan dapat dimanfaatkan sebagai perangsang saliva yaitu asam sitrat, asam malat, asam askorbat, asam laktat, dan juga asam tartarat. Agen perangsang saliva ini digunakan sendiri atau dalam kombinasi antara 2 sampai 6% b/b berat film. Penggunaan surfaktan pada formulasi digunakan sebagai zat pelarut atau pembasah atau pendispersi sehingga film semakin larut dalam beberapa detik dan segera melepaskan zat aktif. Agen pemanis adalah bagian penting dari produk farmasi yang dimaksudkan untuk dihancurkan atau dilarutkan dalam rongga mulut. Sumber pemanis klasik adalah sukrosa, dekstrosa, fruktosa, glukosa, glukosa cair dan isomaltrosa (Gupta, Bisht & Rao 2019). Agen perasa yang digunakan dalam formulasi film yang dapat dipilih dari minyak-minyak seperti minyak peppermit, minyak kayu manis, dan minyak pala. Atau dapat pula berasal dari sari buah, seperti pada rasa vanila, kopi, coklat, jeruk (Fajria & Nuwarda 2018). Agen pewarna digunakan untuk memperindah tampilan dari film yang dihasilkan agar lebih menarik (Gupta, Bisht & Rao 2019).

Metode yang digunakan dalam pembuatan *fast dissolving oral films* yaitu *solvent casting*, *semisolid casting*, *hot melt extrusion*, *solid dispersion extrusion*, dan *rolling methods*. Metode *solvent casting* yaitu metode dimana eksipien

dilarutkan dalam air, kemudian ditambahkan polimer larut air di dalamnya dan terakhir obat ditambahkan dan campuran diaduk untuk membentuk larutan homogen. Kemudian larutan dituangkan ke dalam cawan petri dan dikeringkan. Dalam metode *semisolid casting*, larutan polimer pembentuk film larut air dicampurkan dengan larutan polimer tidak larut asam sehingga terbentuk larutan homogen kental (misalnya selulosa asetat ftalat dan selulosa asetat butirat). Rasio polimer tidak larut asam dengan polimer pembentuk film harus 1:4. Pada metode *hot melt extrusion*, obat dicampur dengan pembawa dalam bentuk padat. Kemudian ekstruder yang memiliki pemanas digunakan untuk melelehkan campuran dan akhirnya lelehan dibentuk menjadi film dengan cetakan (Madhavi & Salma 2016). Pada *rolling method*, dibuat dengan pembuatan campuran awal, penambahan pembentukan film aktif. Selanjutnya siapkan pra-campuran dengan polimer pembentuk film, pelarut polar dan aditif lainnya kecuali obat. Tambahkan campuran awal ke tangki umpan *batch* utama. Masukkan melalui pompa pengukur pertama dan katup kontrol ke salah satu atau kedua mixer pertama dan kedua. Tambahkan jumlah obat yang dibutuhkan ke mixer. Campurkan obat dengan campuran *master batch* untuk menghasilkan matriks yang seragam. Sejumlah matriks seragam kemudian diumpankan ke panci melalui pompa pengukur ke-2. Film tersebut akhirnya terbentuk pada substrat dan dibawa melalui roller pendukung. Film basah kemudian dikeringkan menggunakan pengeringan dasar yang terkontrol (Gupta, Bisht & Rao 2019). Pada metode *solid dispersion extrusion*, istilah dispersi padat mengacu pada dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa inert dalam keadaan padat dengan adanya polimer hidrofilik amorf. Obat dilarutkan dalam pelarut cair yang sesuai. Kemudian larutan dimasukkan ke dalam lelehan *polietilen glikol* pada di bawah suhu 70°C, kemudian dispersi padat dibentuk menjadi film (Gupta, Bisht & Rao 2019).

*Fast dissolving oral films* memiliki beberapa pengujian yang digunakan untuk menentukan apakah film yang dibuat sesuai dengan persyaratan *fast dissolving oral films* dan menghasilkan film yang ideal. Pengujian yang dilakukan yaitu ketebalan, daya tarik, persen perpanjangan, *modulus young*, variasi bobot,

daya tahan lipat, uji pH, transparansi pengujian/keseragaman konten, waktu hancur, studi stabilitas (Gupta, Bisht & Rao 2019).

## 2.5 Uji Mutu Fisik *Fast Dissolving Oral Films*

### a Pemeriksaan organoleptis

Pemeriksaan organoleptis meliputi bentuk, warna, bau dan rasa dari *fast dissolving oral films* yang dihasilkan (Fajria & Nuwarda 2018).

### b Pemeriksaan pH

Nilai pH sediaan untuk mulut umumnya antara 4,5 hingga sekitar 9 dan lebih baik sekitar 6 hingga 7 atau 8, sedangkan pH dari saliva bervariasi dimana pH normal antara 5,6 hingga 7,6 dengan pH rata-rata 6,75 (Issusilaningtyas *et al.* 2019). Pemeriksaan pH film dapat dilakukan dengan menggunakan pH meter. Film mulanya dibasahi dengan air dan diukur pH menggunakan pH meter (Fajria & Nuwarda 2018).

### c Waktu hancur

Evaluasi disintegrasi dimaksudkan untuk menentukan kapan waktu film pecah atau hancur saat kontak langsung dengan air liur. Tes ini dilakukan dengan menggunakan alat "*magnetik stirer*". Waktu disintegrasi film yang baik berkisar antara 5-30 detik (Madhavi & Salma 2016).

### d Pemeriksaan ketebalan *fast dissolving oral films*

Pemeriksaan ketebalan *fast dissolving oral films* dilakukan dengan jangka sorong yang diukur pada 5 tempat yang berbeda. Lalu dijumlahkan dan dicari ketebalan rata-ratanya (Fajria & Nuwarda 2018).

### e Uji *folding endurance*

Daya tahan lipatan dilakukan dengan cara melipat film berulang kali di tempat yang sama sampai film putus. Berapa kali film dapat dilipat tanpa pecah dihitung yang menyatakan nilai ketahanan lipatan (Madhavi & Salma 2016).

## 2.6 Monografi Bahan

### a HPMC (*hydroxypropyl methylcellulose*)

*Hydroxypropyl methyl cellulose* juga dikenal sebagai *hypromellose* adalah sebagian *selulosa O-termetilasi* dan *O-(2-hidroksipropilasi)*. HPMC dikenal karena sifat pembentuk filmnya yang baik dan memiliki penerimaan yang sangat baik. HPMC membentuk film transparan, tangguh dan fleksibel dari larutan encer. Polimer HPMC memiliki temperatur transisi yang tinggi dan diklasifikasikan menurut kandungan substituen dan viskositasnya yang mempengaruhi hubungan kelarutan-temperatur. Nilai HPMC yang lebih rendah seperti Methocel E3, E5, dan E15 terutama digunakan untuk pembentukan film karena viskositasnya yang rendah. Film HPMC adalah penghalang oksigen dan kelembaban yang baik. HPMC juga digunakan untuk pelapisan air, tetapi memiliki kelarutan air yang buruk dan film yang terbentuk memiliki daya rekat films yang buruk dan kekuatan mekanik yang buruk (Pathare, Hastak & Bajaj 2013). HPMC-E5 memiliki keuntungan yaitu waktu disintegrasi yang lebih cepat dibandingkan HPMC-E50, HPMC-E15, dan HPMC-K4M, selain itu HPMC-E5 menghasilkan bentuk film yang lebih baik (tidak lengket, fleksibel, dan transparan) dibandingkan dengan HPMC-E15 (Hirpara, Debnath & Saisivam 2014).

HPMC memiliki pemerian bubuk berserat atau butiran yang tidak berbau dan tidak berasa, berwarna putih atau krem-putih. HPMC merupakan polimer yang biasa digunakan dalam formulasi sediaan oral, nasal dan juga topikal. HPMC adalah polimer yang bersifat tidak beracun dan kompatibel dengan berbagai macam obat ataupun eksipien. HPMC dapat digunakan sebagai polimer yang mengontrol laju pelepasan obat dan juga sebagai agen penstabil. HPMC mampu mengembangkan lebih baik dibanding polimer lain sehingga mampu melepaskan obat dari matriks relatif cepat. Pada konsentrasi 2-20% w/w digunakan untuk film coating yang baik (Rowe, Sheskey & Quinn 2009).

### b PEG (*polyethylene glycol*)

Dalam pelapis film, *polyethylene glycols* digunakan untuk lapisan film tablet atau dapat berguna sebagai bahan pemoles hidrofilik. *Polyethylene glycols* juga banyak digunakan sebagai *plasticizer* dalam pembentuk film. *Polyethylene glycols* berguna sebagai *plasticizer*, untuk menghindari pecahnya lapisan film (Rowe, Sheskey & Quinn 2009). Konsentrasi *polyethylene glycols* sebagai *plasticizer* yaitu 2-10% (Ali, Nagao & Samsudin 2020).

*Polyethylene glycols* secara kimiawi stabil di udara dan dalam larutan, meskipun kadar dengan berat molekul kurang dari 2000 bersifat higroskopis. *Polyethylene glycols* tidak mendukung pertumbuhan mikroba, dan tidak menjadi tengik. *Polyethylene glycols* harus disimpan dalam wadah tertutup baik di tempat yang sejuk dan kering (Rowe, Sheskey & Quinn 2009).

#### c Na sakarin

Sakarin adalah agen pemanis sangat kuat yang digunakan dalam minuman, produk makanan, pemanis meja, dan produk kebersihan mulut seperti pasta gigi dan obat kumur. Dalam formulasi farmasi oral, digunakan pada konsentrasi 0,02-0,5% b/b. Pada formulasi tablet kunyah juga dapat digunakan sebagai agen pemanis. Sakarin dapat digunakan untuk menutupi beberapa karakteristik rasa yang tidak menyenangkan atau untuk meningkatkan sistem rasa. Kekuatan pemanisnya kira-kira 300-600 kali lipat dari sukrosa (Rowe, Sheskey & Quinn 2009).

Sakarin memiliki pemerian kristal putih tidak berbau atau bubuk kristal putih, selain itu juga sakarin memiliki rasa yang sangat manis. Sakarin stabil di bawah kisaran kondisi normal yang digunakan dalam formulasi. Sakarin harus disimpan dalam wadah tertutup rapat di tempat yang kering (Rowe, Sheskey & Quinn 2009).

#### d Primogel

Primogel merupakan derivat amilum kentang yang memiliki sifat seperti carboxymethyl cellulose. Nama lain dari primogel adalah *sodium starch glycolate* atau *sodium carboxymethyl starch*, merupakan serbuk putih atau hampir putih,



mudah mengalir dan serbuk higroskopis. Bahan ini stabil meskipun sangat higroskopis, harus disimpan dalam wadah tertutup baik untuk melindungi dari kelembapan agar tidak menyebabkan penggumpalan (Rowe, Sheskey & Quinn 2009).

Primogel merupakan salah satu dari superdisintegrant yang efektif digunakan dalam pembuatan tablet secara granulasi basah maupun cetak langsung. Efektif pada kadar 2-8% dan kadar diatas 8% umumnya menambah waktu hancur tablet. Kemampuan Primogel sangat baik karena kemampuan mengembangnya yang cukup besar dengan tetap mempertahankan keutuhan tabletnya sehingga pengembangan tersebut dapat memberikan dorongan ke daerah sekitarnya sehingga membantu proses pecahnya tablet. Keuntungan penggunaan primogel adalah dapat dengan cepat terjadi penyerapan air. Primogel menyebabkan waktu hancur cepat yaitu sekitar 2 menit, efektif dalam hal ketersediaan serta murah dan ekonomis. Namun primogel memiliki kekurangan yaitu tidak dapat digunakan dengan kadar yang tinggi atau lebih dari 8%. Hal tersebut dikarenakan pada penggunaan yang tinggi dapat menyebabkan desintegrasi meningkat sehingga efek viskositas juga akan meningkat (Priyanka dan Vandana, 2013).

#### e *Xanthan gum*

*Xanthan gum* digunakan sebagai zat pensuspensi, penstabil, zat pengental dan pengemulsi. *Xanthan gum* dapat tercampur dengan sebagian besar bahan farmasi lainnya, dan memiliki stabilitas dan sifat viskositas yang baik pada kisaran pH dan suhu yang luas. *Xanthan gum* telah digunakan sebagai zat pensuspensi untuk suspensi konvensional dan lepas lambat. Selain digunakan sebagai agen suspensi, *xanthan gum* juga digunakan sebagai bahan tablet matriks pelepasan berkelanjutan. *Xanthan gum* memiliki pemerian bubuk halus berwarna krem atau putih, tidak berbau, mengalir bebas. *Gom xanthan* adalah bahan anionik dan biasanya tidak kompatibel dengan surfaktan kationik, polimer, atau pengawet. Surfaktan anionik dan amfoter pada konsentrasi di atas 15% b/v menyebabkan

pengendapan getah xanthan dari suatu larutan. Di bawah kondisi yang sangat basa, ion logam polivalen seperti kalsium menyebabkan gelasi atau pengendapan; ini dapat dihambat dengan penambahan sekuestran glukohexonat (Rowe, Sheskey & Quinn 2009).

Penambahan *etilen glikol*, *sorbitol*, atau *manitol* juga dapat mencegah gelasi. *Gom xanthan* kompatibel dengan sebagian besar zat peningkat viskositas sintesis dan alami, banyak asam mineral kuat, dan garam anorganik hingga 30%. Jika akan dikombinasikan dengan turunan selulosa, maka *xanthan gum* yang bebas selulase harus digunakan untuk mencegah depolimerisasi turunan selulosa. Larutan getah *xanthan* stabil dengan adanya 60% pelarut organik yang larut dalam air seperti aseton, metanol, etanol, atau propan-2-ol. Namun, di atas konsentrasi ini terjadi pengendapan atau gelasi. *Gom xanthan* tidak cocok dengan zat pengoksidasi, beberapa lapisan film tablet, karboksimetil selulosa natrium, gel aluminium hidroksida kering, dan beberapa bahan aktif seperti amitriptilin, tamoksifen, dan verapamil (Rowe, Sheskey & Quinn 2009).

#### f Tween 80

Tween 80 memiliki nama lain yaitu *polysorbate 80*, *polysorbate 80* berfungsi sebagai agen pengemulsi, surfaktan nonionic, zat pelarut, dan agen pembasah. *Polysorbate* dapat digunakan sebagai agen pelarut untuk berbagai zat termasuk minyak esensial dan vitamin yang larut dalam minyak, dan sebagai agen pembasahan dalam formulasi suspensi oral dan parenteral. *Polysorbate* ditemukan berguna dalam meningkatkan ketersediaan hayati oral dari molekul obat yang merupakan substrat untuk *glikoprotein*. Perubahan warna dan/atau presipitasi terjadi dengan berbagai zat, terutama fenol, tanin, ter, dan bahan seperti tar. Aktivitas antimikroba pengawet paraben berkurang dengan adanya polisorbate. Pada suhu 25°C, Tween 80 berwujud cair, berwarna kekuningan, berminyak, memiliki aroma yang khas, larut dalam air dan etanol, tidak larut dalam minyak mineral (Rowe, Sheskey & Quinn 2009).

#### g Menthol

Menthol banyak digunakan dalam obat-obatan, kembang gula sebagai zat penyedap atau penambah bau. Selain rasa peppermint yang khas, l-menthol, yang terjadi secara alami, juga memberikan sensasi dingin atau menyegarkan yang dimanfaatkan dalam banyak sediaan topikal. Menthol telah diteliti sebagai penambah penetrasi kulit dan juga digunakan dalam wewangian, produk tembakau, permen karet dan sebagai agen terapeutik. Ketika dioleskan ke kulit, mentol melebarkan pembuluh darah, menyebabkan sensasi dingin diikuti dengan efek analgesik. Ini mengurangi rasa gatal dan digunakan dalam krim, lotion, dan salep. Ketika diberikan secara oral dalam dosis kecil mentol memiliki tindakan karminatif. Mentol memiliki pemerian yaitu bubuk kristal yang mengalir bebas, atau kristal mengkilap tidak berwarna, prismatic, menyatu dengan bau dan rasa khas yang kuat. Bentuk kristal dapat berubah seiring waktu karena sublimasi dalam bejana tertutup (Rowe, Sheskey & Quinn 2009).

#### h Asam sitrat

Asam sitrat memiliki pemerian hablur bening, tidak berwarna atau serbuk hablur granul sampai halus putih. Kelarutan pada asam sitrat yaitu sangat larut dalam air, mudah larut dalam etanol dan sangat sukar larut dalam eter (Kemenkes 2020). Asam sitrat berfungsi sebagai antioksidan, penambah rasa, pengawet, dan sebagai pengatur pH (Rowe, Sheskey & Quinn 2009). Asam sitrat sering digunakan sebagai bahan tambahan dalam makanan untuk memberikan rasa asam pada makanan. Stimulasi asam sitrat merupakan salah satu cara untuk meningkatkan laju aliran saliva (Lewapadang, Tendeana & Anindita 2015).

#### i Etanol 70%

Etanol merupakan pelarut yang dapat melarutkan senyawa dari yang kurang polar hingga polar, salah satu senyawa yang dapat dilarutkan oleh etanol ialah senyawa fenolik. Etanol dapat melarutkan senyawa fenolik karena mampu mendegradasi dinding sel sehingga senyawa bioaktif lebih mudah keluar dari sel tanaman. Etanol memiliki gugus hidroksil yang dapat berikatan dengan gugus

hidrogen dari gugus hidroksil senyawa fenolik yang menyebabkan peningkatan kelarutan senyawa fenolik dalam etanol. Perbedaan konsentrasi etanol dapat mempengaruhi kelarutan senyawa fenolik di dalam pelarut. Penggunaan pelarut etanol dengan konsentrasi di atas 70% mengakibatkan penurunan total flavonoid. Pelarut etanol di atas 70% kurang efektif untuk melarutkan senyawa flavonoid yang memiliki berat molekul rendah. Hal serupa juga dilaporkan pada ekstrak *Centella asiatica* yang mengalami penurunan total flavonoid dengan perlakuan konsentrasi diatas 70% (Suhendra, Widarta & Wiadnyani 2019).

Pemilihan etanol 70% sebagai larutan penyari karena merupakan pelarut semi polar dan pelarut yang lebih selektif menghasilkan jumlah bahan aktif yang optimal dimana bahan pengotor hanya dalam skala kecil turut dalam cairan (Soemarie, Sa'adah & Marginingsih 2018). Pelarut etanol 70% adalah pelarut yang harganya murah, mudah didapatkan, tidak toksik dan dapat mencegah pertumbuhan bakteri dan jamur. Disini digunakan etanol 70% karena sampel yang digunakan adalah sampel kering, maka dengan adanya kandungan air pada pelarut dapat mengaktifkan sel-sel pada daun, akibatnya pelarut lebih cepat berpenetrasi ke dalam sel-sel, sehingga proses ekstraksi berlangsung lebih efisien (Hamerly, Deviarny & Yenni 2014).

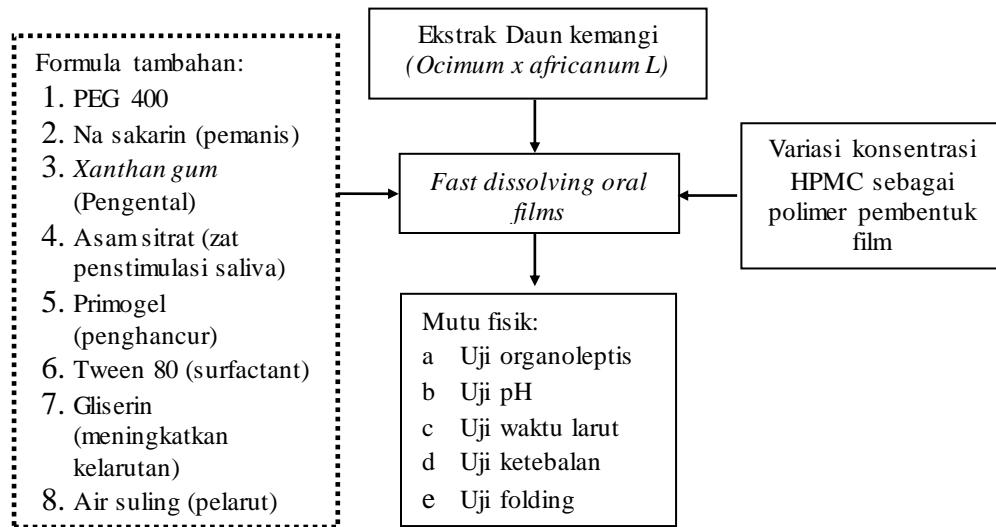
## 2.7 Analisis Statistik

Pada uji mutu fisik *fast dissolving oral films* digunakan uji statistik *One Way Anova*. Uji *One Way Anova* adalah uji komparatif untuk variabel numerik lebih dari 2 kelompok tidak berpasangan yang telah memenuhi syarat uji normalitas dan uji varians. Uji komparatif dalam penelitian ini yaitu membandingkan antara *fast dissolving oral films* ekstrak daun kemangi pada F1, F2, dan F3. Uji mutu fisik *fast dissolving oral films* yaitu uji ketebalan. Uji *one way anova* merupakan termasuk uji statistik parametrik, statistika parametrik lebih banyak digunakan untuk menganalisis data yang berskala interval dan rasio dengan dilandasi asumsi tertentu seperti normalitas. Oleh karenanya, makna hasil suatu uji parametrik tergantung pada validitas asumsi-asumsi tersebut. Selain itu, jika dilihat dari

jumlah datanya, biasanya data berjumlah besar, sekurang-kurangnya lebih besar atau sama dengan 30 data. Keunggulan dari statistik parametrik yaitu syarat-syarat parameter dari suatu populasi yang menjadi sampel biasanya tidak diuji dan dianggap memenuhi syarat, pengukuran terhadap data dilakukan dengan kuat, dan observasi bebas satu sama lain dan ditarik dari populasi yang berdistribusi normal serta memiliki varian yang homogen. Sedangkan kelemahan dari statistik parametrik adalah populasi harus memiliki varian yang sama, variabel-variabel yang diteliti harus dapat diukur setidaknya dalam skala interval, dalam analisis varian ditambahkan persyaratan rata-rata dari populasi harus normal dan bervariasi sama, dan harus merupakan kombinasi linear dari efek-efek yang ditimbulkan (Sopiyudin 2014).

Bila data yang didapatkan tidak terdistribusi normal maka dapat digunakan uji *kruskal wallis* dengan aplikasi SPSS versi 22 dengan taraf kepercayaan 95% (Sopiyudin 2014). Uji *Kruskal Wallis* termasuk pengujian non parametrik, keunggulan dari uji ini yaitu asumsi dalam uji-uji statistik non-parametrik relatif lebih sedikit (lebih longgar), jika pengujian data menunjukkan bahwa salah satu atau beberapa asumsi yang mendasari uji statistik parametrik (misalnya mengenai sifat distribusi data) tidak terpenuhi, maka statistik non-parametrik lebih sesuai diterapkan dibandingkan statistik parametrik, perhitungan-perhitungannya dapat dilaksanakan dengan cepat dan mudah, sehingga hasil pengkajian segera dapat disampaikan, untuk memahami konsep-konsep dan metode-metodenya tidak memerlukan dasar matematika serta statistika yang mendalam, uji-uji pada statistik non-parametrik dapat diterapkan jika kita menghadapi keterbatasan data yang tersedia, misalnya jika data telah diukur menggunakan skala pengukuran yang lemah (nominal atau ordinal), efisiensi teknik-teknik non-parametrik lebih tinggi dibandingkan dengan metode parametrik untuk jumlah sampel yang sedikit. Sedangkan kekurangan yang dimiliki dari uji non parametrik yaitu jika sampel besar, maka tingkat efisiensi non-parametrik relatif lebih rendah dibandingkan dengan metode parametrik (Sopiyudin 2014).

## 2.8 Kerangka konseptual



### Keterangan:

———— : Dilakukan pengamatan

..... : Tidak dilakukan pengamatan

## 2.9 Hipotesis

Diduga HPMC sebagai pembentuk film dengan konsentrasi 9,65%, 13,82% dan 17,61% dapat menghasilkan sediaan *fast dissolving oral films* ekstrak daun kemangi yang memenuhi persyaratan mutu fisik ideal.