



**OPTIMASI POLIVINIL PIROLIDON DAN PROPILEN  
GLIKOL DALAM SEDIAAN *FAST DISSOLVING*  
*BUCCAL FILM* GRANISETRON HIDROKLORIDA**

**SKRIPSI**

Oleh:

**Dyah Kusumaningrum**

**NIM 172210101028**

**BAGIAN FARMASETIKA  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2021**



**OPTIMASI POLIVINIL PIROLIDON DAN PROPILEN  
GLIKOL DALAM SEDIAAN *FAST DISSOLVING*  
*BUCCAL FILM* GRANISETRON HIDROKLORIDA**

**SKRIPSI**

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat  
untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi  
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

**Dyah Kusumaningrum**

**NIM 172210101028**

**BAGIAN FARMASETIKA  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2021**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya kepada hamba-Nya yang berusaha dan berdoa di jalan-Nya.
2. Ibu Suyatmi Ningtiyas dan Ayah Komari Subianto tercinta, yang telah membesarkan dengan penuh kasih sayang, mendoakan, menasehati, dan menyemangati penulis untuk mewujudkan cita-cita.
3. Ibu apt. Lusia Oktora RKS, S.F., M.Sc dan Ibu apt. Lidya Ameliana, S.Si., M.Farm yang telah berkenan membimbing penulis hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
4. Guru-guru penulis sejak TK hingga SMA, dosen, dan civitas akademik Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu dengan sabar.
5. Teman dan sahabat seperjuangan di Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah menghibur, memotivasi, menyemangati, dan mendoakan penulis.

**MOTO**

Allah tidak akan membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya  
(QS. Al-Baqarah Ayat 286)

Dan barangsiapa bertawakal kepada Allah, niscaya Allah akan mencukupkan  
(keperluan)nya (QS. At-Talaq Ayat 3)

Jika kau tak dapatkan yang kau impikan bukan berarti kau telah usai (Isyana  
Sarasvati)



**HALAMAN PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Dyah Kusumaningrum

NIM : 172210101028

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul "Optimasi Polivil Pirolidon dan Propilen glikol dalam Sediaan *Fast Dissolving Buccal Film* Granisetron Hidroklorida" adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 9 Juli 2021

Yang menyatakan,



Dyah Kusumaningrum

172210101028

**SKRIPSI**

**OPTIMASI POLIVINIL PIROLIDON DAN PROPILEN  
GLIKOL DALAM SEDIAAN *FAST DISSOLVING*  
*BUCCAL FILM* GRANISETRON HIDROKLORIDA**

Oleh:

Dyah Kusumaningrum

NIM 172210101028

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : apt. Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, S.F., M.Sc

Dosen Pembimbing Anggota : apt. Lidya Ameliana, S.Si., M.Farm

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Optimasi Polivil Pirolidon dan Propilen glikol dalam Sediaan *Fast Dissolving Buccal Film* Granisetron Hidroklorida” karya Dyah Kusumaningrum telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Jumat, 9 Juli 2021

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

**Tim Pembimbing**

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

apt. Lusia Oktora RKS, S.F., M.Sc

apt. Lidya Ameliana, S.Si., M.Farm

NIP. 19791003 200312 2 001

NIP. 19800405 200501 2 005

**Tim Penguji**

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

Dr. apt. Budipratiwi W, S.Farm., M.Sc

apt. Eka Deddy I, S.Si., M.Sc

NIP. 19811227 200604 2 003

NIP. 19750309 200112 1 001

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

Dr. apt. Nuri, S.Si., M.Si

NIP. 19690412 200112 1 007



## RINGKASAN

**Optimasi Polivinil Pirolidon dan Propilen Glikol dalam Sediaan *Fast Dissolving Buccal Film* Granisetron Hidroklorida:** Dyah Kusumaningrum: 172210101028; 2021; Fakultas Farmasi, Universitas Jember

Berdasarkan data GLOBOCAN tahun 2018 disebutkan bahwa terdapat 18,1 juta kasus baru dengan angka 9,6 juta kematian akibat kanker. Kemoterapi merupakan salah satu pengobatan kanker yang menimbulkan efek mual dan muntah (*Chemotherapy Induced Nausea Vomiting/ CINV*). Salah satu terapi farmakologis yang dapat menurunkan efek CINV adalah golongan antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub> (Spartinou dkk., 2017).

Granisetron HCl adalah salah satu obat antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub> yang diindikasikan untuk pencegahan dan pengobatan CINV. Konsentrasi puncak plasma granisetron terjadi setelah 2 jam dengan nilai bioavailabilitas rendah yaitu 60% karena mengalami *first-pass metabolism* di hati (Sweetman., 2009), dan termasuk kelas BCS III yang memiliki karakteristik permeabilitas yang rendah, namun kelarutan tinggi.

*Fast-dissolving buccal film* merupakan salah satu sediaan berbentuk *film* tipis berukuran 1-3 cm<sup>2</sup> yang digunakan pada mukosa *buccal*. Penggunaan *fast-dissolving buccal film*, memiliki keuntungan yaitu terhindar dari efek *first pass metabolism* sehingga bioavailabilitas obat meningkat dan absorpsi obat cepat (Abruzzo dkk., 2012). Sebuah *film* dari sediaan *fast-dissolving buccal film* menggunakan polimer hidrofilik dan *plasticizer*. Pada penelitian ini menggunakan PVP sebagai polimer dan propilen glikol sebagai *plasticizer*. Penentuan formulasi yang optimum, menggunakan metode desain faktorial dua *level* yaitu *level* tinggi (+1) dan *level* rendah (-1) yang bertujuan untuk menentukan jumlah konsentrasi PVP dan propilen glikol yang optimum serta menghasilkan karakterisasi seperti waktu disintegrasi, disolusi *in vitro*, dan *swelling index* yang sesuai.

Hasil evaluasi pada F1, FA, FB, dan FAB sudah sesuai dengan persyaratan dengan kategori *film* yang baik seperti organoleptis, keseragaman bobot, keseragaman ketebalan, ketahanan lipat, pH permukaan, dan kadar. Hasil pengujian waktu disintegrasi yaitu F1<FB<FA<FAB masing-masing 90,667



detik; 102,333 detik; 118,000 detik; dan 152,333 detik dengan efek faktor positif artinya semakin tinggi konsentrasi polimer maka semakin tinggi waktu disintergrasi. Hasil disolusi secara berurutan yaitu F1>FB>FA>FAB masing-masing 87,17%; 86,37%; 86,30%; dan 85,08% dengan efek faktor negatif yaitu semakin tinggi konsentrasi polimer dan *plasticizer* maka % pelepasan obat semakin menurun. Hasil *swelling index* yaitu F1>FB> FA> FAB masing-masing 31,418; 29,638; 27,280; dan 25,418 dengan efek faktor negatif yaitu semakin tinggi konsentrasi polimer dan *plasticizer* maka nilai *swelling index* menurun.

Hasil respon waktu disintegrasi, disolusi, dan *swelling index* dilakukan analisis menggunakan *software design expert* 11 hingga mendapatkan formula optimum yang terpilih yaitu F1. Formula optimum F1 selanjutnya dilakukan verifikasi dan karakterisasi. Hasil verifikasi dibandingkan dengan prediksi respon yang diperoleh dari desain faktorial menggunakan uji-t (*One Sample T-test*) dengan nilai sig. >0,05 untuk respon waktu disintegrasi, disolusi, dan *swelling index* sehingga data hasil verifikasi optimum tidak berbeda bermakna. Uji FTIR mendapatkan hasil yaitu tidak adanya interaksi antara granisetron HCl murni dengan film yang mengandung granisetron HCl.

## PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat, kekuatan dan kemudahan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul Optimasi Polivinil Piroolidon dan Propilen glikol dalam sediaan *Fast Dissolving Buccal Film* Granisetron Hidroklorida. Skripsi ini digunakan untuk melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Farmasi dan mencapai gelar Sarjana Farmasi.

Penyusunan skripsi ini tentunya tidak lepas dari bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis ucapkan terima kasih kepada:

1. Orang tua penulis Ibunda Suyatmi Ningtiyas dan Ayahanda Komari Subianto tercinta yang telah memberikan kasih sayang, mendoakan, menasehati dan menyemangati untuk kesuksesan penulis.
2. Bapak Dr. apt. Nuri, S.Si., M.Si selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Ibu apt. Nia Kristiningrum, S.Farm., M.Farm selaku Dosen Pembimbing Akademik penulis selama menempuh studi di Fakultas Farmasi Universitas Jember.
3. Ibu apt. Lusia Oktora RKS, S.F., M.Sc selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu apt. Lidya Ameliana, S.Si., M.Farm selaku Dosen Pembimbing Anggota atas waktu, tenaga, dan kesabaran selama membimbing penulis dalam penyusunan skripsi ini.
4. Ibu Dr. apt. Budipratiwi W, S.Farm., M.Sc selaku Dosen Penguji I dan Bapak apt. Eka Deddy I, S.Si., M.Sc selaku Dosen Penguji II atas waktu, kritik, dan saran yang diberikan untuk kesempurnaan skripsi ini.
5. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat kepada penulis serta segenap karyawan yang telah memudahkan dan membantu penulis dalam banyak hal selama studi.
6. Ibu Solihatus Sallamah, A.Md dan Ibu apt. Titin Nur Farida, S.Farm selaku teknisi bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember atas segala bantuan yang diberikan untuk penyusunan skripsi ini.
7. Adik tercinta Nindya Indah Prastiti yang telah memotivasi dan menyemangati penulis.

8. Rekan seperjuangan skripsi “Bismillah Piya-Piye” Enjud Lukcy R.F, Denayu Febrinayanti B, dan Ainunnisa Rusda F atas segala kerja sama, bantuan tenaga dan pikiran sejak menentukan judul hingga selesainya skripsi ini.
9. Teman, sahabat, dan saudara “Tetew Pretetew” Zahira, Rida, Kamila, Enjud, Inun, Ajeng, Aida, dan Wilda yang telah menyemangati, mendoakan, menghibur, dan menampung keluh kesah penulis selama ini.
10. Teman-teman seperjuangan Farmasetika Merita, Rika, Finas, Afifah, Dexa, Febri, Yesi, Melly, Nita, Yesi, Adel, Rara, Asstried, Shifwatu, Muti, Dila, Ica, dan Disti atas kebersamaan, bantuan tenaga, canda tawa saat penelitian.
11. Tim “Probolinggo Squad” Rida, Merita, Dinda, Febri, Rika, El-Medina, Ratna, dan Agung yang telah menghibur dan menyemangati penulis.
12. Angkatan 2017 “Benedict” dan teman-teman seperjuangan kelas B di Fakultas Farmasi Universitas Jember atas kerja sama dan kebersamaan selama ini.
13. Teman main sejak bocil Dian Yunita Sari yang telah menyemangati dan menghibur penulis selama ini.
14. Guru-guru sejak bersekolah di TK Harapan Bangsa, SDN Sumberagung, SMPN 1 Probolinggo, dan SMAN 3 Probolinggo atas ilmu bermanfaat yang telah diberikan kepada penulis.
15. Seluruh teman-teman sekolah dari TK hingga SMA dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.
16. Diri sendiri yang sudah mampu bertahan dan berjuang melawan rasa malas dan *mood* yang tidak tentu dalam penyelesaian skripsi ini.

Hanya ucapan terima kasih yang dapat penulis sampaikan atas kebaikan yang telah diberikan kepada penulis. Kritik dan saran penulis harapkan untuk kesempurnaan penulisan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk pembaca dan pengembangan ilmu teknologi farmasi.

Jember, 9 Juli 2021

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	ii
HALAMAN MOTO .....	iii
HALAMAN PERNYATAAN .....	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN .....	v
HALAMAN PENGESAHAN .....	vi
RINGKASAN.....	vii
PRAKATA .....	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL .....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
<b>BAB 1. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Latar Belakang.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah.....</b>	<b>3</b>
<b>1.3 Tujuan Penelitian.....</b>	<b>4</b>
<b>1.4 Manfaat Penelitian.....</b>	<b>4</b>
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Tinjauan Membran Mukosa Mulut dan <i>Buccal</i> .....</b>	<b>5</b>
2.1.1 Membran Mukosa Mulut dan <i>Buccal</i> .....	5
2.1.2 Saliva.....	7
<b>2.2 Sistem Penghantaran Obat Melalui <i>Buccal</i> .....</b>	<b>8</b>
2.2.1 Keuntungan Sistem Penghantaran Obat <i>Buccal</i> .....	10
2.2.2 Kerugian Sistem Penghantaran Obat <i>Buccal</i> .....	11
2.2.3 Syarat Obat untuk Sistem Penghantaran Obat secara <i>Buccal</i> .....	11
<b>2.3 <i>Fast Dissolving</i>.....</b>	<b>11</b>
2.3.1 Sistem <i>Biohesive</i> .....	12
2.3.2 Kelebihan <i>Fast Dissolving Film</i> .....	14
2.3.3 Kekurangan <i>Fast Dissolving Film</i> .....	14
<b>2.4 Metode Pembuatan <i>Film</i>.....</b>	<b>15</b>

2.4.1 Solvent Casting Method.....	15
2.4.2 Semisolid Casting Method .....	15
2.4.3 Hot Melt Extrusion Method .....	15
2.4.4 Solid Dispersion Method .....	16
2.4.5 Rolling Method.....	16
<b>2.5 Tinjauan Bahan Penelitian .....</b>	<b>16</b>
2.5.1 Granisetron HCl .....	16
2.5.2 Polivinilpirolidon (PVP).....	19
2.5.3 Propilen Glikol.....	20
<b>2.6 Metode Desain Faktorial.....</b>	<b>20</b>
<b>BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>23</b>
<b>3.1 Rancangan Penelitian .....</b>	<b>23</b>
<b>3.2 Alat dan Bahan.....</b>	<b>23</b>
3.2.1 Alat .....	23
3.2.1 Bahan.....	23
<b>3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian .....</b>	<b>24</b>
<b>3.4 Prosedur Penelitian .....</b>	<b>25</b>
3.4.1 Rancangan Formula.....	25
3.4.2 Pembuatan <i>Fast Dissolving Buccal Film</i> Granisetron HCl .....	27
<b>3.5 Evaluasi <i>Fast Dissolving Buccal Film</i> Granisetron HCl .....</b>	<b>27</b>
3.5.1 Uji Organoleptis .....	27
3.5.2 Uji Keseragaman Bobot.....	28
3.5.3 Uji Keseragaman Ketebalan .....	28
3.5.4 Uji Ketahanan Lipat .....	28
3.5.5 Uji pH pada Permukaan.....	28
<b>3.6 Penentuan Recovery Granisetron HCl dalam sediaan <i>Fast Dissolving Buccal Film</i> .....</b>	<b>29</b>
3.6.1 Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6.8 .....	29
3.6.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Granisetron HCl dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6.8 .....	29
3.6.3 Penentuan Kadar Granisetron HCl dalam sediaan <i>Fast Dissolving Buccal Film</i> .....	30



<b>3.7 Uji Waktu Disintegrasi</b> .....	30
<b>3.8 Uji Disolusi</b> .....	30
<b>3.9 Uji Swelling Index</b> .....	31
<b>3.10 Analisis Data</b> .....	31
<b>3.11 Verifikasi Formula Optimum</b> .....	32
<b>3.12 Karakterisasi</b> .....	32
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	34
<b>4.1 Pembuatan Sediaan <i>Buccal Film</i> Granisetron HCl</b> .....	34
<b>4.2 Evaluasi Hasil <i>Fast Dissolving Buccal Film</i> Granisetron HCl</b> .....	35
4.2.1 Pengujian Organoleptis <i>Buccal Film</i> Granisetron HCl.....	35
4.2.2 Pengujian Keseragaman Bobot <i>Buccal Film</i> Granisetron HCl .....	36
4.2.3 Uji Keseragaman Ketebalan <i>Buccal Film</i> Granisetron HCl .....	37
4.2.4 Uji Ketahanan Lipat <i>Buccal Film</i> Granisetron HCl .....	38
4.2.5 Uji pH pada Permukaan <i>Buccal Film</i> Granisetron HCl .....	39
<b>4.3 Penentuan Recovery <i>Buccal Film</i> Granisetron HCl</b> .....	40
4.3.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Granisetron HCl dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6.8 .....	40
4.3.2 Hasil Penentuan Kurva Baku Granisetron HCl dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6.8.....	41
4.3.3 Hasil Penentuan Kadar Granisetron HCl dalam sediaan <i>Fast Dissolving</i> <i>Buccal Film</i> .....	42
<b>4.4 Uji Waktu Disintegrasi <i>Buccal Film</i> Granisetron HCl</b> .....	42
<b>4.5 Uji Disolusi <i>Buccal Film</i> Granisetron HCl</b> .....	45
<b>4.6 Uji Swelling Index <i>Buccal Film</i> Granisetron HCl</b> .....	48
<b>4.7 Analisis Data</b> .....	50
<b>4.8 Verifikasi Formula Optimum <i>Buccal Film</i> Granisetron HCl</b> .....	52
<b>4.9 Uji FTIR <i>Buccal Film</i> Granisetron HCl</b> .....	52
<b>BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	55
<b>5.1 Kesimpulan</b> .....	55
<b>5.2 Saran</b> .....	55
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	56
<b>LAMPIRAN</b> .....	64

**DAFTAR TABEL**

Table 2.1 Rancangan percobaan desain faktorial dua faktor dan dua <i>level</i> .....	21
Tabel 3.1 Susunan level faktor dengan desain faktorial .....	26
Tabel 3.2 Rancangan menggunakan desain faktorial .....	26
Tabel 3.3 Formula sediaan fast dissolving buccal film granistron HCl (1 cetakan).....	27
Tabel 4.1 Rancangan satu cetakan <i>film</i> berdasarkan desain faktorial.....	34
Tabel 4.2 Hasil Uji Organoleptis <i>Film</i> Granisetron HCl .....	35
Tabel 4.3 Hasil Uji Keseragaman Bobot <i>Film</i> Granisetron HCl.....	36
Tabel 4.4 Hasil Uji Keseragaman Ketebalan <i>Film</i> Granisetron HCl .....	37
Tabel 4.5 Hasil Uji Ketahanan Lipat <i>Film</i> Granisetron HCl .....	39
Tabel 4.6 Hasil Uji pH pada Permukaan <i>Film</i> Granisetron HCl.....	39
Tabel 4.7 Hasil Kadar Granisetron HCl <i>Film</i> Granisetron HCl .....	42
Tabel 4.8 Hasil Uji Waktu Disintegrasi <i>Buccal Film</i> Granisetron HCl.....	43
Tabel 4.9 Hasil Hitung Efek Faktor Waktu Disintegrasi Film Granisetron HCl.....	45
Tabel 4.10 Hasil % Pelepasan <i>Buccal Film</i> Granisetron HCl.....	46
Tabel 4.11 Hasil Hitung Efek Faktor Disolusi <i>Film</i> Granisetron HCl .....	48
Tabel 4.12 Hasil Uji Swelling Index Buccal Film Granisetron HCl.....	48
Tabel 4.13 Hasil Hitung Efek Faktor <i>Swelling Index Film</i> Granisetron HCl .....	50
Tabel 4.14 <i>Solutions Design Expert</i> .....	51
Tabel 4.15 Hasil Verifikasi Formula Optimum.....	52
Tabel 4.16 Hasil Uji FTIR Film F1, Polimer, dan Granisetron HCl .....	53



**DAFTAR GAMBAR**

Gambar 2.1 Struktur membran mukosa mulut .....	6
Gambar 2.2 Mekanisme kerja <i>mucohesive</i> .....	13
Gambar 2.3 Struktur kimia granisetron HCl .....	17
Gambar 2.4 Struktur kimia PVP .....	19
Gambar 2.5 Struktur kimia propilen glikol. ....	20
Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja .....	24
Gambar 4.1 Sediaan <i>Buccal Film</i> Granisetron HCl .....	35
Gambar 4.2 Kurva Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Granisetron HCl dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6.8 .....	40
Gambar 4.3 Kurva Linieritas Kurva Baku Granisetron HCl dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6.8 .....	42
Gambar 4.4 <i>Contour Plot</i> Respon Waktu Disintegrasi .....	45
Gambar 4.5 <i>Contour Plot</i> Respon Disolusi .....	47
Gambar 4.6 <i>Contour Plot</i> Respon <i>Swelling Index</i> .....	49
Gambar 4.7 <i>Overlay Plot</i> Area Optimum .....	51
Gambar 4.8 Spektra Hasil Uji FTIR Film F1, PVP K30, Granisetron HCl, dan HPMC .....	53

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker adalah penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel yang tidak normal pada tubuh yang tidak terkontrol, yang dapat menyerang atau menyebar ke organ dan jaringan di sekitarnya (WHO., 2005). Data *Global Cancer Observatory* menyebutkan pada tahun 2018 terdapat 18,1 juta kasus baru dengan angka kematian sebesar 9,6 juta kematian (GLOBOCAN., 2018). Kemoterapi merupakan salah satu pengobatan kanker yang menimbulkan efek mual dan muntah (*Chemotherapy Induced Nausea Vomiting/ CINV*). CINV dapat berdampak negatif seperti dehidrasi, stres, malnutrisi, gangguan elektrolit, anoreksia, dan kecemasan. Kondisi tersebut mengakibatkan ketidaknyamanan bagi pasien, bahkan pasien menolak untuk pengobatan kemoterapi selanjutnya. Salah satu terapi farmakologis paling efektif yang dapat menurunkan efek CINV adalah dari golongan antagonis reseptor 5 hidroksitriptamin 3 (5-HT<sub>3</sub>) (Spartinou dkk., 2017). Reseptor 5-HT<sub>3</sub> adalah salah satu *neurotransmitter* yang terletak di CTZ (*Chemoreceptor Trigger Zone*) otak yang menyebabkan muntah (Van Ryckeghem and Van Belle., 2010). Antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub> dapat memberikan efek secara tidak langsung terhadap pusat muntah untuk mengurangi mual dan muntah (Yuill., 2003).

Granisetron Hidroklorida (HCl) adalah salah satu obat antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub> yang sangat selektif diindikasikan untuk pencegahan dan pengobatan mual dan muntah akibat kemoterapi (CINV) (Blower., 2003). Granisetron cepat diabsorpsi setelah pemberian oral dengan konsentrasi puncak plasma terjadi setelah 2 jam. Bioavailabilitas pemberian secara oral rendah yaitu sekitar 60% karena mengalami *first-pass metabolism* di hati (Sweetman., 2009). Granisetron HCl termasuk kelas BCS III yang memiliki karakteristik permeabilitas yang rendah, namun kelarutan tinggi (Reddy dkk., 2011). Permeabilitas merupakan kemampuan suatu obat untuk melewati membran biologis yang dapat mempengaruhi absorpsi dan distribusi suatu obat. Mukosa pada rongga mulut

seperti mukosa *buccal*, kaya akan vaskularisasi sehingga dapat meningkatkan permeabilitas pada obat dan dapat bertindak sebagai tempat yang baik untuk absorpsi obat (Tomar dkk., 2012), oleh karena itu granisetron HCl dapat dikembangkan menjadi sediaan *buccal film*. Granisetron HCl juga dapat dikembangkan untuk mendapatkan onset kerja obat yang cepat (Khunteta dkk., 2019). Hal ini menjadi alasan pemilihan obat granisetron HCl dibentuk dalam sediaan *fast dissolving buccal film*.

*Fast-dissolving* merupakan sistem penghantaran obat baru yang dapat meningkatkan efek terapi dan menurunkan efek samping pada obat (Sharma., 2015), karena terhindar dari proses *first pass metabolism*. *Fast-dissolving buccal film* merupakan salah satu sediaan berbentuk *film* tipis berukuran 1-3 cm<sup>2</sup> yang digunakan pada mukosa *buccal*. Sediaan ini dapat melepaskan obat ke mukosa *buccal* yang memberikan efek lokal atau sistemik. Penggunaan *fast-dissolving buccal film*, memiliki keuntungan yaitu dapat terhindar dari efek *first pass metabolism* sehingga bioavailabilitas obat meningkat dan absorpsi obat cepat (Abruzzo dkk., 2012). Sediaan *fast-dissolving buccal film* juga dapat meningkatkan kepatuhan pada pasien yang bermasalah seperti pada anak-anak dan orang tua karena bentuk sediaannya yang nyaman.

*Fast-dissolving buccal film* mengandung bahan aktif yang dapat larut atau hancur dalam air liur dengan sangat cepat tanpa membutuhkan air atau mengunyah. Pada umumnya, sebuah *film* dari sediaan *fast-dissolving buccal film* menggunakan polimer hidrofilik. Polimer ini dapat meningkatkan kelarutan pada lidah atau rongga *buccal* dan meningkatkan pelepasan obat (Parashar, 2020). Berbagai polimer yang digunakan pada sediaan *fast-dissolving buccal film* yaitu turunan selulosa, gelatin, *Hidroxy Propyl Methyl Cellulose* (HPMC), *Hidroxy Propyl Cellulose* (HPC), *Polyvinyl Pyrrolidone* (PVP), *Carboxyl Methyl Cellulose* (CMC), *Polyvinyl Alcohol* (PVA) dan lain sebagainya (Mahajan., 2011). Formulasi *fast-dissolving buccal film* juga memerlukan *plasticizer* yang dapat meningkatkan fleksibilitas dan mengurangi kerapuhan pada *film* akibat adanya penurunan pada suhu *glass transition*. *Plasticizer* yang biasanya digunakan yaitu

gliserin, sorbitol, propilen glikol, polietilen glikol, triacetin, dan lainnya (Pokale dan Khade., 2019).

Pada penelitian ini, peneliti menggunakan PVP K-30 sebagai polimer, HPMC K-4 sebagai *film former*, dan propilen glikol sebagai *plasticizer*. PVP digunakan karena memiliki sifat pembasahan yang baik dan mudah membentuk *film* (Phantare., 2013). Propilen glikol merupakan *plasticizer* yang memiliki BM rendah sehingga dapat menurunkan sifat kekakuan pada polimer dan dapat menunjukkan efek *plasticizer* yang baik dengan meningkatnya fleksibilitas dari *film* (Srikanth., 2011). PVP dan propilen glikol dipilih karena belum pernah diteliti sebelumnya oleh peneliti lainnya. Kekuatan pada *film* tergantung pada jenis polimer, *plasticizer* dan jumlahnya pada formulasi sehingga perlu adanya optimasi.

Metode desain faktorial merupakan metode yang digunakan untuk menentukan formulasi yang optimum. Metode ini menggunakan dua *level* yaitu *level* tinggi (+1) dan *level* rendah (-1) yang bertujuan untuk menentukan jumlah konsentrasi PVP dan propilen glikol yang optimum serta menghasilkan karakterisasi seperti waktu disintegrasi, disolusi *in vitro*, dan *swelling index* yang sesuai dengan harapan. Pada penelitian ini dilakukan optimasi perbandingan konsentrasi terbaik antara PVP dan propilen glikol untuk mendapatkan formula yang optimum pada sediaan *fast-dissolving buccal film* granisetron HCl.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh polimer PVP dan *plasticizer* propilen glikol serta interaksinya terhadap waktu disintegrasi, disolusi *in vitro*, dan uji *swelling index* granisetron HCl dalam sediaan *fast dissolving buccal film*?
2. Berapakah konsentrasi optimum polimer PVP dan *plasticizer* propilen glikol terhadap waktu disintegrasi, disolusi *in vitro*, dan uji *swelling index* granisetron HCl dalam sediaan *fast dissolving buccal film*?
3. Bagaimanakah karakteristik formula optimum berdasarkan waktu disintegrasi, disolusi *in vitro*, dan uji *swelling index* granisetron HCl dalam sediaan *fast dissolving buccal film*?

### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh polimer PVP dan *plasticizer* propilen glikol serta interaksinya terhadap waktu disintegrasi, disolusi *in vitro*, dan uji *swelling index* granisetron HCl dalam sediaan *fast dissolving buccal film*.
2. Mengetahui konsentrasi optimum polimer PVP dan *plasticizer* propilen glikol terhadap waktu disintegrasi, disolusi *in vitro*, dan uji *swelling index* granisetron HCl dalam sediaan *fast dissolving buccal film*.
3. Mengetahui karakteristik formula optimum berdasarkan waktu disintegrasi, disolusi *in vitro*, dan uji *swelling index* granisetron HCl dalam sediaan *fast dissolving buccal film*.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan memperoleh hasil formula optimum dari polimer PVP dan *plasticizer* propilen glikol pada sediaan *fast dissolving buccal film* granisetron HCl sehingga dapat digunakan sebagai dasar untuk pengembangan formulasi *fast dissolving buccal film* selanjutnya.



## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Tinjauan Membran Mukosa Mulut dan *Buccal*

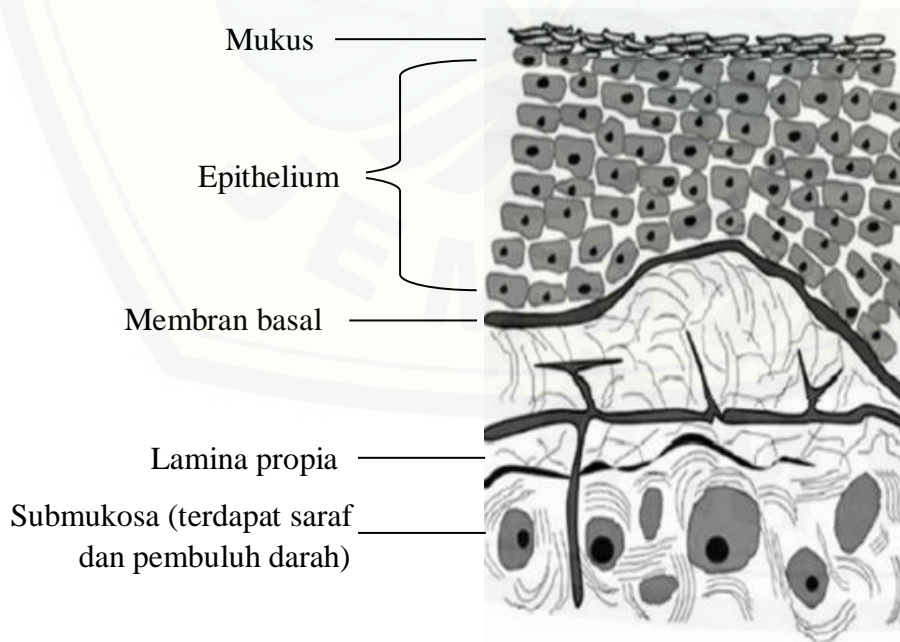
#### 2.1.1 Membran Mukosa Mulut dan *Buccal*

Membran mukosa memiliki permukaan lembab yang melapisi dinding organ saluran pencernaan dan saluran pernapasan, bagian dalam mata, rongga hidung dan mulut serta organ genital (Birudaraj dkk., 2005). Ketebalan lapisan mukosa bervariasi, pada permukaan jaringan mukosa di lambung 50-500  $\mu\text{m}$  sedangkan di rongga mulut 1  $\mu\text{m}$  (Punitha S., 2010). Lapisan atas berisi sel goblet yang dapat mensekresikan komponen mukus ke permukaan epitel. Permukaan lembab pada jaringan tersebut menghasilkan mukus kental, gelatin yang mengandung glikoprotein, garam anorganik, lipid, dan air 95% (Salamat dkk, 2005). Volume sekresi mukus berubah karena terdapat pengaruh dari faktor eksternal dan faktor internal (Kharenko dkk., 2009).

Mukosa mulut terdapat tiga macam yaitu *masticatory*, *lining*, dan mukosa khusus (*specialized mucosa*). Struktur mukosa *masticatory* mirip dengan struktur epidermis yang memiliki lapisan keratin pada permukaannya dan mencakup 25% dari rongga mulut. Mukosa *masticatory* merupakan mukosa yang menutupi gingiva dan palatal yang dapat menekan epitel kreatinin pada jaringan di bawahnya sehingga dapat menahan abrasi dan tekanan dari proses mengunyah. Mukosa *lining* merupakan mukosa yang ditutupi oleh epitel non-keratinin sehingga lebih elastis untuk membantu mengunyah dan berbicara. Mukosa *lining* mencakup 60% bagian mulut yaitu bagian dasar mulut, bagian dalam pipi, dan sisi samping bagian bawah lidah. Mukosa khusus (*specialized mucosa*) merupakan mukosa yang mencakup 15% dari rongga mulut yaitu di belakang lidah. Mukosa khusus (*specialized mucosa*) adalah gabungan dari mukosa *masticatory* dan *lining* yang terdiri dari sebagian mukosa berkeratin dan mukosa nonkeratin (Kellaway dkk, 2003).

Struktur membran mukosa mulut, terdiri dari beberapa lapisan yaitu lapisan epitelium, membran basal, dan jaringan ikat (*lamina propia*). Lapisan epitel pada lambung, usus kecil, usus besar dan bronkus terdiri dari satu lapisan (*single layer*) sedangkan pada mulut, esofagus, dan vagina memiliki banyak lapisan (*multi layer*) (Punitha S., 2010). Epitel berfungsi sebagai pelindung jaringan dan organ dibawahnya terhadap tekanan mekanik dan kimiawi. Epitel dibagi menjadi (1) permukaan epitelium kreatinisasi yang berada di bagian tidak fleksibel dan langit-langit keras dari rongga mulut dan (2) permukaan epitelium non-kreatinisasi yang terdapat di bagian langit-langit lunak, bibir, pipi, permukaan ventral lidah, dan mukosa alveolar (Salamat dkk, 2005).

Membran basal merupakan matriks ekstraseluler tipis dan lentur yang terletak antara lapisan epitel dan jaringan ikat. Sel-sel ini mampu bertindak sebagai platform untuk mempertahankan dan mengikat epitel ke jaringan ikat yang longgar di bawahnya. *Lamina propria* adalah lapisan tipis jaringan ikat longgar (*areolar*), yang terletak di bagian bawah basal yang dapat membentuk mukosa. Pada jaringan ini dapat memberikan banyak sifat mekanik pada mukosa mulut serta terdapat saraf dan pembuluh darah (Mishra dkk., 2012). Struktur lapisan mukosa pada mulut dapat dilihat pada Gambar 2.1 berikut.



Gambar 2.1 Struktur membran mukosa



*Buccal* merupakan daerah bagian mulut yang dibatasi secara anterior dan lateral oleh pipi dan bibir, secara posterior dan medial oleh gigi dan / atau gusi, dan di atas serta di bawah dari pipi, bibir, dan gusi. Pembuluh arteri maksilaris, dapat mensuplai atau memberikan darah ke mukosa bukal dan aliran darahnya lebih cepat dan banyak yaitu sekitar  $2,4 \text{ mL/min/cm}^2$  dibandingkan dengan sublingual, palatal dan gingiva sehingga, dapat memfasilitasi difusi pasif molekul obat untuk melintasi mukosa. Ketebalan mukosa bukal yaitu  $500\text{-}800 \text{ }\mu\text{m}$  dan bertekstur kasar, sehingga cocok untuk sistem penghantaran obat secara retentif. Pergantian epitel *buccal* membutuhkan waktu sekitar 5–6 hari (Punitha S., 2010).

Lapisan mukus dapat menutupi permukaan mukosa mulut dan berfungsi sebagai pelumas, pelindung, dan agen pembasahan. Lapisan mukus ini memiliki ketebalan berkisar  $1\text{-}400 \text{ }\mu\text{m}$  (Hao dkk, 2003). *Mucin* adalah sekelompok glikoprotein yang tersusun dari rantai samping oligosakarida yang menempel pada inti protein. Tiga perempat dari inti protein terlikosilasi dan memberikan karakteristik seperti gel pada lendir. Gugus sisa nonglikosilasi di *cross linking* melalui ikatan disulfida antara molekul *mucin*. Mukus bermuatan negatif pada pH saliva sebesar  $5,8\text{-}7,4$ . Hal ini karena adanya asam *sialic* ( $\text{pK}_a = 2,6$ ) dan ester sulfat di akhir rantai samping oligosakarida (Verma dkk, 2011). Nilai koefisien permeabilitas ( $K_p$ ) *buccal* pada mukosa mulut lebih besar daripada di kulit yaitu berkisar antara  $1 \times 10^{-5}$  hingga  $2 \times 10^{-9} \text{ cm/s}$ . Hal ini mengakibatkan permeabilitas mukosa mulut meningkat dibandingkan dengan kulit (Rathbone dkk, 1994).

### 2.1.2 Saliva

Saliva atau air liur merupakan cairan jernih yang dihasilkan oleh kelenjar saliva untuk mencegah mukosa dari kekeringan, membantu membasahi lidah dan dinding mulut sehingga proses menelan makanan akan dipermudah. Berdasarkan ukurannya, kelenjar saliva dibedakan menjadi dua yaitu kelenjar mayor dan minor. Kelenjar saliva mayor merupakan kelenjar saliva yang berpasangan meliputi kelenjar parotis, kelenjar sublingual, dan kelenjar submandibula. Kelenjar parotis mensekresikan saliva menuju rongga mulut sekitar 25%, kelenjar submandibula mensekresikan sekitar 70%, dan kelenjar sublingual mensekresikan

sekitar 5%. Kelenjar saliva minor merupakan kelenjar saliva yang terletak tersebar di mukosa mulut meliputi mukosa labial, bukal, palatoglossus, palatal, dan kelenjar lingual (Tamin.,2011).

Sekresi saliva dapat mempengaruhi kondisi fisiologis rongga mulut seperti pH, volume cairan, dan komposisi cairan. Sekitar 1,5 liter saliva, diproduksi dalam waktu 24 jam pada orang dewasa sehat (Yunus., 2008). Total dari kelenjar saliva mayor dan minor pada kondisi normal memiliki laju alir 1–2 ml/menit. Laju alir tersebut, dapat berpengaruh terhadap hidrasi sediaan *buccal* yang menjadi penentu rentang waktu obat saat pelepasan. Bahan utama dari saliva yaitu 99,5% air, namun saliva juga memiliki kandungan komponen organik dan anorganik dengan kadar yang lebih rendah. Saliva memiliki rentang pH sekitar 6,8-7,2 sedangkan pH saliva dikatakan rendah antara 5,2 - 5,5. Permukaan mukosa memiliki lapisan saliva kira-kira sebesar 70  $\mu\text{m}$  (Verma dkk., 2011).

## 2.2 Sistem Penghantaran Obat Melalui *Buccal*

Penghantaran obat melalui *buccal* merupakan sebuah sistem penghantaran obat melalui membran mukosa *buccal* untuk mencapai efek sistemik atau lokal dengan menempatkan obat antara pipi bagian dalam dengan gusi (Rao dkk., 2013). Mekanisme obat untuk melintasi membran lipid biologis menggunakan difusi pasif, transport aktif, difusi terfasilitasi, dan pinositosis. Pada penghantaran obat melalui *buccal* menggunakan difusi pasif dalam bentuk tak terionnya. Molekul obat akan berdifusi dari daerah dengan konsentrasi yang lebih tinggi ke konsentrasi yang lebih rendah melalui ruang antar sel epitel hingga mencapai kesetimbangan dan laju difusi berbanding lurus dengan gradien konsentrasi yang melintasi membran mukosa *buccal* (Brahmankar., 1995). Kontrol pH sangat berpengaruh terhadap penghantaran obat secara *buccal*. Penurunan pH larutan dapat meningkatkan fraksi ionik pada obat, sehingga dapat menyebabkan penurunan permeabilitas obat melalui mukosa *buccal* (Hao dkk., 2003). Mukosa *buccal* dapat menjadi penghalang lipoidal pada jalur obat, sehingga semakin banyak molekul obat lipofilik maka semakin mudah pula untuk diabsorpsi (Mishra dkk., 2012).

Beberapa faktor yang berpengaruh terhadap absorpsi penghantaran obat melalui *buccal* adalah sebagai berikut (Mishra dkk., (2012) dan Swarbrick., (2007)):

1) Faktor Membran

Faktor membran ini melibatkan daerah permukaan yang bersedia untuk proses absorpsi, keratinisasi, lipid interseluler, lapisan mucus membran saliva dari epitelium, membran basal, dan lamina propria. Ketebalan pada membran dapat berpengaruh terhadap absorpsi, suplai darah/drainase limfa, pembaruan sel, dan komposisi enzim yang dapat mengurangi jumlah obat yang masuk ke sirkulasi sistemik.

2) Faktor Lingkungan

a. Gerakan yang terjadi pada jaringan *buccal*

Daerah *buccal* pada rongga mulut memiliki sedikit gerakan aktif. Umumnya, polimer yang digunakan untuk sistem penghantaran *buccal* berfungsi sebagai penahan atau penguat saat terjadi gerakan pada jaringan selama menelan, makan, dan berbicara.

b. Saliva

Pada permukaan mukosa terdapat film tipis dari lapisan saliva yang disebut sebagai *salivary pellicle*. Ketebalan dari *film* saliva yaitu berkisar antara 0,07-0,1 mm. Ketebalan, komposisi, dan pergerakan dari *film* ini dapat mempengaruhi nilai absorpsi pada *buccal*.

c. Kelenjar saliva

Pada lapisan epitel atau mukosa *buccal* dalam terdapat kelenjar saliva minor. Kelenjar ini dapat mengeluarkan mukus pada permukaan mukosa *buccal* yang dapat mempengaruhi absorpsi.

3) Kelarutan dalam lemak

Lipofilisitas sangat mempengaruhi terhadap proses absorpsi suatu obat. Apabila lipofilisitas meningkat maka, absorpsi obat yang terjadi akan maksimal saat obat yang tersedia dalam *film* saliva berada pada batas kelarutannya.

#### 4) Ukuran molekul

Berat molekul dan ukuran molekul dapat berpengaruh terhadap absorpsi obat. Semakin tinggi berat molekul dan ukuran molekul, proses absorpsi akan lambat dan berkurang. Namun, absorpsi akan cepat jika obat memiliki berat molekul yang kecil berkisar  $<100$  Da.

#### 5) Ionisasi

Untuk obat yang terionisasi, absorpsi paling banyak terjadi pada pH dengan jumlah obat banyak yang tak terionisasi atau pada pH yang sedikit jumlah obat terionisasi (Swarbrick., 2007).

#### 2.2.1 Keuntungan Sistem Penghantaran Obat *Buccal*

Penghantaran obat melalui mukosa *buccal* memiliki beberapa keuntungan sebagai berikut (Verma dkk., 2011) dan (Samita., 2012):

- a. Mukosa *buccal* relatif lebih permeabel karena banyak mendapatkan suplai darah dibandingkan dengan jaringan mukosa lainnya
- b. Dapat terhindar dari efek *first-pass metabolism* sehingga bioavailabilitas meningkat
- c. Disintegrasi cepat, pelepasan obat cepat, dan meninggalkan sedikit atau bahkan tidak ada residu di mulut
- d. Pengaplikasian pada membran mudah sehingga sistem penghantaran dapat dihapus dengan mudah
- e. Dapat meningkatkan kinerja obat
- f. Dapat diterima dengan baik bagi pasien dibandingkan dengan rute non-oral lainnya.
- g. Administrasi atau penggunaannya tidak membutuhkan air namun menggunakan air liur. Terdapatnya air liur menyebabkan pelarutan pada obat besar sehingga, berbeda dengan penghantaran rute rektal atau transdermal.

### 2.2.2 Kerugian Sistem Penghantaran Obat Bukal

Selain memiliki keuntungan, sistem penghantaran obat *buccal* juga memiliki kerugian yaitu (Verma dkk., 2011)

- a. Sekresi air liur secara terus menerus (0,5-2 L/hari) dapat menyebabkan pengenceran obat untuk obat selanjutnya
- b. Area absorpsi obat terbatas karena total luas permukaan membran rongga mulut yang tersedia untuk absorpsi obat adalah  $170 \text{ cm}^2$
- c. Menelan air liur juga berpotensi untuk memicu hilangnya obat yang terlarut atau tersuspensi
- d. Bahaya tersedak secara tidak sengaja saat menelan sediaan obat
- e. Sesuai untuk obat yang memiliki dosis kecil
- f. Tidak dapat digunakan untuk obat yang memiliki bau dan rasa tidak enak

### 2.2.3 Syarat Obat untuk Sistem Penghantaran Obat secara *Buccal*

Sistem penghantaran obat secara *buccal* memiliki persyaratan atau kriteria tertentu terhadap obat-obatan yang akan dihantarkan melalui mukosa *buccal* antara lain (Verma dkk., 2011) dan (Aframian dkk., 2006):

- a. Dosis tunggal obat harus kecil
- b. Obat dapat diabsorpsi secara difusi pasif
- c. Obat stabil pada pH *buccal* yaitu 6,8-7,2
- d. Obat memiliki BM sekitar 200-500 Da
- e. Obat tidak berbau dan berasa enak

## 2.3 *Fast Dissolving*

Sistem penghantaran obat *fast dissolving* adalah sebuah sediaan yang larut dalam rongga mulut tanpa memerlukan air atau proses mengunyah. Sistem penghantaran obat secara *fast dissolving* umumnya digunakan pada pasien anak, geriatri, pediatrik, pasien dengan mual terus-menerus, dan pasien diare. Sistem penghantaran obat *fast dissolving* terdiri dari bentuk tablet dan *film*. *Fast dissolving* tablet dapat cepat larut yang dirancang sedemikian rupa sehingga dapat hancur dan ditelan tanpa membutuhkan air namun bentuknya kurang nyaman



ketika digunakan. *Fast dissolving film* adalah strip tipis polimer yang digunakan di atas permukaan mukosa sehingga, dapat cepat larut dalam hitungan detik untuk melepaskan zat aktif tanpa mengkonsumsi air (Samita., 2012).

*Fast dissolving film* merupakan jenis formulasi baru yang dapat memberikan dan menyediakan kenyamanan pada pasien. *Film* dalam *fast dissolving* ini terbuat dari polimer yang dapat larut dalam air (hidrofilik) seperti HPMC, HPC, CMC, PVP, PVA atau natrium alginat, dll. *Film* ini berupa *film* yang sangat tipis berukuran kurang dari  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  yang dapat larut dengan cepat dan melepaskan obat ketika di tempatkan di lidah pasien, mulut, dan jaringan mukosa seperti mukosa *buccal*, *sublingual*, dan mukosa lainnya dalam sepersekian detik (Samita, 2012).

Mekanisme kerja *fast dissolving buccal film* yaitu *film* yang diletakkan pada jaringan mukosa *buccal* yang dapat langsung terbasahi oleh saliva dan dengan cepat *film* akan terhidrasi oleh cairan dan melekat pada membran (*bioadhesive*). *Film* dengan cepat akan hancur dan larut untuk melepaskan obat bersama dengan eksipien sehingga bisa diabsorpsi oleh mukosa (Sharma., 2013).

### 2.3.1 Sistem *Bioadhesive*

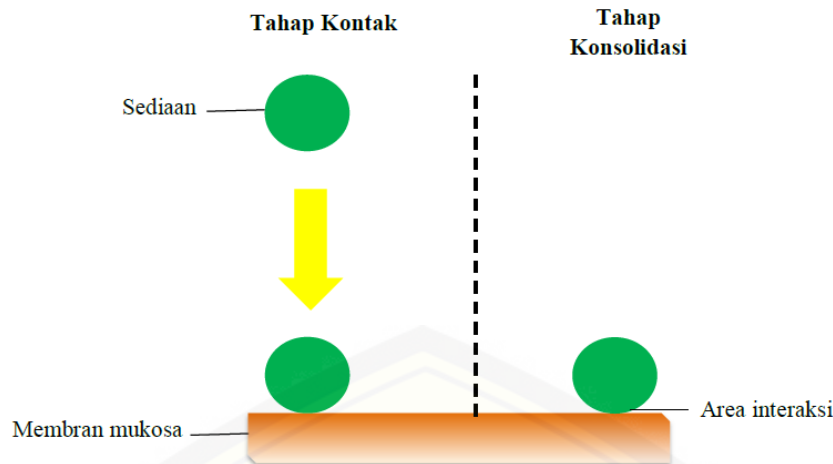
*Bioadhesive* didefinisikan sebagai zat yang mampu berinteraksi dengan bahan biologis dalam beberapa waktu (Ramesh dkk., 2014). *Bioadhesive* terjadi dengan 2 tahap sebagai berikut yaitu:

#### 1) Tahap Kontak

Pada tahap ini, bahan *biohesive* akan mengalami kontak pada membran sehingga akan mengalami pembasahan dan pengembangan sediaan (Carvalho dkk., 2010).

#### 2) Tahap Konsolidasi

Pada tahap ini, bahan *biohesive* diaktifkan karena adanya kelembaban. Kelembaban ini dapat membuat sistem menjadi plastis dan memungkinkan molekul *biohesive* akan terlepas dengan ikatan *van der Waals* dan ikatan hidrogen (Carvalho dkk., 2010). *Bioadhesive* yang baik ditunjukkan dengan ikatan hidrogen yang kuat dengan *mucin* yang ada di lapisan mukosa (Kumar dkk., 2014)



Gambar 2.2 Mekanisme kerja *bioadhesive*

Terdapat 6 teori mengenai studi tentang bahan dan polimer adhesi yang menjelaskan fenomena adhesi sebagai berikut (Ramesh dkk., 2014).

1) Teori Elektronik

Menurut teori ini, transfer elektronik terjadi saat polimer adhesi kontak dengan glikoprotein pada jaringan mukus karena perbedaan struktur elektronik keduanya. Hal ini mengakibatkan terbentuknya lapisan ganda elektronik pada adhesi.

2) Teori Adsorpsi

Teori ini menjelaskan bahwa permukaan mucin menghasilkan ikatan kimia yaitu ikatan primer dan sekunder. Ikatan kimia primer memiliki sifat yang kuat seperti ikatan kovalen (permanen) sedangkan ikatan kimia sekunder memiliki sifat yang lemah seperti ikatan *Van der Waals* dan ikatan hidrogen.

3) Teori Pembasahan

Teori ini terjadi pada sediaan yang melintasi lapisan biologis untuk mengalami penyebaran dan kontak dengan permukaan membran hingga terjadi *bioadhesion*.

4) Teori Difusi

Teori ini menjelaskan keterlibatan suatu ikatan antara rantai polimer dari sediaan dan rantai polimer *mucin* seperti glikoprotein. Menurut teori difusi, *bioadhesion* bergantung pada koefisien difusi kedua rantai polimer. Faktor lain yang mempengaruhi yaitu berat molekul, fleksibilitas rantai, dan suhu. *Mucoadhesion* yang efektif yaitu saat memiliki kelarutan yang sama antara polimer *adhesi* dengan glikoprotein.



#### 5) Teori *Fracture*

Teori *fracture* menjelaskan mengenai gaya yang dibutuhkan untuk melepaskan rantai polimer *bioadhesive* dari *mucin*.

#### 6) Teori mekanis

Teori ini disebabkan oleh hubungan fisik antara dua permukaan yang tidak rata. Permukaan yang tidak rata ini akan meningkatkan interaksi antar muka.

### 2.3.2 Kelebihan *Fast Dissolving Film*

Sistem Penghantaran obat melalui *Fast dissolving film* memiliki beberapa keuntungan sebagai berikut (Juluru., 2013):

- a. Dapat memberikan kemudahan pemberian kepada pasien yang tidak bisa menelan tablet seperti pasien pediatrik, geriatri, dan psikiatri. Sehingga, dapat meningkatkan kepatuhan pada pasien
- b. Disolusi dan absorpsi obat yg cepat dapat menghasilkan onset aksi yang cepat.
- c. Tidak perlu menggunakan air untuk menelan sediaan sehingga, dapat memberikan rasa nyaman bagi pasien
- d. Hasil absorpsi dapat meningkatkan bioavailabilitas, sehingga dapat meningkatkan kinerja melalui pengurangan efek samping obat yang tidak diinginkan.
- e. Kemudahan administrasi dibandingkan dengan cairan.

### 2.3.3 Kekurangan *Fast Dissolving Film*

Berikut adalah beberapa kekurangan dari sediaan *fast dissolving film* yaitu (Naziya dkk, 2013):

- a. Tidak sesuai untuk obat yang memiliki dosis tinggi
- b. Obat yang dapat mengiritasi mukosa tidak dapat diberikan dalam bentuk sediaan ini.
- c. Sifat sediaan ini mudah terdegradasi dan rapuh sehingga, memerlukan kemasan khusus
- d. Penghentian dosis tidak mungkin dilakukan karena sediaan ini dapat terlarut dengan cepat

- e. Belum banyak penelitian karena termasuk sediaan baru

## 2.4 Metode Pembuatan *Film*

Metode dalam pembuatan *film* dapat dilakukan dengan beberapa teknik sebagai berikut:

### 2.4.1 *Solvent Casting Method*

Polimer dan *plasticizer* yang larut dalam air, dalam metode ini dilarutkan dalam sebuah pelarut yang mudah menguap seperti etanol atau air suling untuk membentuk larutan yang kental. Larutan diaduk selama 2 jam menggunakan *magnetic stirrer*. API (*Active Pharmaceutical Ingredients*) dan bahan lainnya dilarutkan dalam pelarut air dan dicampur dengan larutan kental. Udara yang terdapat dalam larutan campuran dihilangkan dengan menggunakan vakum. Larutan campuran tersebut dimasukkan ke dalam cawan petri yang sesuai dan dikeringkan dalam oven pada suhu 50°C selama 24 jam dan *film* dipotong menjadi ukuran dan bentuk yang diinginkan (Nehal., 2011 dan Ketul., 2013).

### 2.4.2 *Semisolid Casting Method*

Larutan dari polimer larut air yang dapat membentuk film ditambahkan ke dalam larutan polimer yang tidak dapat larut dalam asam dengan perbandingan 1: 4 seperti ftalat selulosa asetat dan selulosa butirat asetat. Untuk memperoleh massa gel, dilakukan penambahan pada jumlah *plasticizer* yang digunakan selanjutnya dituangkan ke dalam film atau pita dengan menggunakan drum panas yang terkontrol. Pada metode ini ketebalan film yang harus dihasilkan sekitar 0,015-0,05 inci (Bhattarai and Gupta 2015).

### 2.4.3 *Hot Melt Extrusion Method*

Metode ini melibatkan proses pemanasan untuk membentuk polimer menjadi *film*. Campuran bahan termasuk API dalam keadaan kering dimasukkan dalam *hopper*, lalu dicampur, dipanaskan, dan kemudian dilelehkan oleh ekstruder. Hasil lelehan tersebut dibentuk menjadi *film* dengan menggunakan *dies*. Metode ini tidak menggunakan pelarut organik, memungkinkan pengoperasian berkelanjutan, pemborosan pada produk minimum, kontrol parameter

pengoperasian yang baik dan memungkinkan untuk ditingkatkan (Nishimura., 2009 dan Madhavi., 2013).

#### 2.4.4 *Solid Dispersion Method*

Polimer hidrofilik amorf dan satu atau lebih bahan aktif dalam metode ini, dapat terdispersi dengan pembawa inert ke dalam keadaan padat. API terlebih dahulu dilarutkan dalam pelarut yang sesuai untuk mendapatkan larutan. Larutan tersebut kemudian ditambahkan ke dalam polimer yang sudah leleh (misal PEG) dengan suhu di bawah 70°C tanpa menghilangkan pelarut cair. Dispersi padat selanjutnya dibentuk menjadi *film* menggunakan *dies* (Ghodake dkk., 2013).

#### 2.4.5 *Rolling Method*

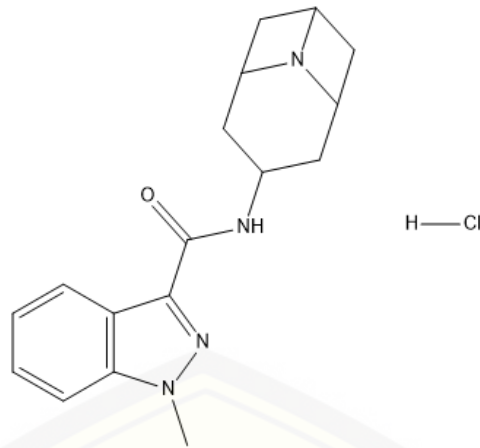
Metode ini merupakan salah satu metode yang terdapat tahap *pre-mix*. Tahap *pre-mix* dibuat dengan menggunakan polimer pembentuk film, pelarut bersifat polar, dan bahan tambahan lainnya kecuali API. Penambahan API dilakukan dengan cara memasukkan ke dalam tahap *pre-mix*. Kemudian obat tersebut dicampur agar matriks yang didapatkan homogen atau seragam. Campuran matrix yang diperoleh ditempatkan ke dalam *roller* dan *film* yang terbentuk akan terbawa keluar oleh *support roller*. *Film* yang basah akan dikeringkan menggunakan pengeringan yang terkontrol dan *film* dipotong menjadi ukuran dan bentuk sesuai yang diinginkan (Bhattarai and Gupta 2015).

## 2.5 Tinjauan Bahan Penelitian

### 2.5.1 Granisetron HCl

#### a. Sifat Fisika Kimia

Granisetron HCl memiliki nama kimia (IUPAC) *1-Methyl-N-(9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide hydrochloride* dengan rumus molekulnya yaitu C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O, HCl dan memiliki berat molekul 348.9 g/mol. Granisetron HCl merupakan serbuk putih atau hampir berbentuk bubuk putih. Granisetron HCl dapat larut bebas dalam air, larut dalam diklorometana, dan sedikit larut dalam metil alkohol. Larutan 1% granisetron HCl dalam air memiliki pH 4,0 hingga 6,5. Granisetron HCl juga memiliki bioavailabilitas yang rendah yaitu sekitar 60% (Sweetman., 2009).



Gambar 2.3 Struktur kimia granisetron HCl

*Lipinski's Rule of Five* merupakan aturan yang digunakan untuk menilai kemiripan suatu obat dan mengidentifikasi senyawa kimia dengan sifat farmakologis atau biologis tertentu yang memiliki sifat kimia dan fisik, yang dapat berubah menjadi obat aktif ketika diberikan secara oral pada manusia. *Lipinski's Rule of Five* mencakup yaitu berat molekul <500 Da, tidak lebih dari 5 donor ikatan hidrogen, tidak lebih dari 10 akseptor ikatan hidrogen, dan nilai koefisien partisi ( $\log P$ ) <5 (Neidle., 2012). Granisetron HCl telah memenuhi aturan dari *Lipinski's Rule of Five* dengan berat molekul 348,9 g/mol, donor ikatan hidrogen sebanyak 1, akseptor ikatan hidrogen sebanyak 3, dan nilai  $\log P$  1,88 (DrugBank., 2021).

#### b. Dosis Penggunaan

Penggunaan dosis granisetron HCl untuk CINV bergantung pada masing-masing sediaan. Di Inggris, dosis secara intravena setara dengan 3 mg granisetron yang diencerkan hingga volume 20-50 mL dengan larutan infus yang diberikan 5 menit sebelum dilakukan kemoterapi atau dapat diberikan dalam 15 mL larutan infus bolus tidak kurang dari 30 detik. Dosis tersebut dapat dilakukan pengulangan hingga dua kali dalam 24 jam. Dosis harian granisetron yaitu 9 mg. Dosis oral granisetron yang dianjurkan yaitu 1-2 mg satu jam sebelum dilakukan terapi, dimulai dari 2 mg sehari sebagai dosis tunggal atau dalam 2 dosis terbagi. Pada anak-anak, penggunaan dosis infus intravena yaitu 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dan dosis total maksimum yaitu 3 mg lalu diencerkan dalam 10-30 mL cairan infus dan diberikan selama 5 menit. Pada anak-anak, juga dapat diberikan 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (sampai 1 mg)

granisetron secara oral dua kali sehari hingga 5 hari selama terapi. Dosis pertama diberikan 1 jam sebelum dilakukan kemoterapi. Di AS, dosis intravena lebih rendah yaitu 10 µg/kg granisetron yang direkomendasikan untuk orang dewasa dan anak-anak usia di atas 2 tahun yang dimulai 30 menit sebelum kemoterapi (Sweetman., 2009).

c. Mekanisme Kerja

Mual muntah dapat disebabkan oleh beberapa faktor salah satunya yaitu akibat kemoterapi (CINV). Agen kemoterapi dapat melepaskan serotonin dari sel *enterochromaffin* pada usus kecil sehingga menyebabkan perubahan degeneratif pada saluran GI. Serotonin kemudian merangsang reseptor saraf vagal dan *splanchnikus* yang menstimulasi ke pusat muntah yaitu reseptor 5-HT<sub>3</sub>. Reseptor serotonin 5-HT<sub>3</sub> terletak di akhir saraf vagus dan terpusat di CTZ (*Chemoreceptor Trigger Zone*) di area postrema yang memicu refleks muntah dan menyebabkan mual dan muntah. Granisetron HCl adalah inhibitor selektif pada reseptor serotonin tipe 3 (5-HT<sub>3</sub>) yang diindikasikan untuk mencegah dan mengobati mual dan muntah akibat kemoterapi (CINV) (Blower., 2020). Antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub> dapat memblokir reseptor serotonin pada serat vagal sensorik di dinding usus, sehingga memblokir fase akut dari CINV (Dipiro., 2016).

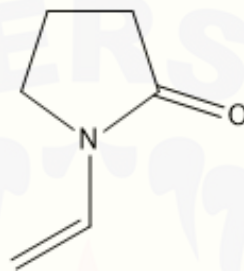
d. Efek Samping

Granisetron HCl juga memiliki efek samping diantaranya yaitu dapat menyebabkan *clonus*, *oculogyric crisis*, oromandibular, dan *limb dystonia* mirip dengan cedera otak struktural. Campuran antara antagonis 5-HT<sub>3</sub> menyebabkan pasien mengalami reaksi hipersensitivitas ringan terhadap satu obat golongan antagonis 5-HT<sub>3</sub> dan dapat mengembangkan reaksi yang lebih parah. Antagonis 5-HT<sub>3</sub> lainnya sebaiknya tidak diberikan kepada pasien yang mengalami reaksi hipersensitivitas terhadap golongan obat ini. Penggunaan granisetron intravena dosis tinggi tidak ditemukan efek samping pada denyut nadi, tekanan darah, atau pengukuran EKG. Golongan antagonis 5-HT<sub>3</sub> dapat menyebabkan EKG kecil namun, manfaat dari obat lebih besar daripada risiko terkena kardiovaskular (Sweetman., 2009).



### 2.5.2 Polivinilpirolidon (PVP)

Polivinilpirolidon (PVP) memiliki rumus molekul  $(C_6H_9NO)_n$  dengan berat molekul 2.500–3.000.000. PVP memiliki nama lain yaitu kollidon, plasdone, *poly[1-(2-oxo-1-pyrrolidinyl) ethylene]*, polyvidone, povidonum, povipharm, *1-vinyl-2-pyrrolidinone polymer*. Nama kimia dari PVP adalah *1-Ethenyl-2-pyrrolidinone homopolymer* (Rowe dkk., 2009). Struktur kimia PVP dapat dilihat pada gambar 2.3



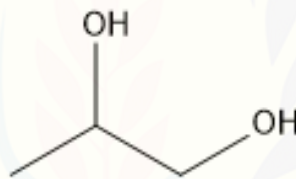
Gambar 2.4 Struktur kimia PVP

PVP berupa serbuk halus dengan warna putih hingga putih kekuningan dan tidak berbau atau hampir tidak berbau. PVP memiliki pH = 4.0–7.0 dalam 5% w/v larutan air, densitas  $1.180 \text{ g/cm}^3$ , dan titik lebur pada suhu  $150^\circ\text{C}$ . Kelarutan PVP dalam asam, etanol (95%), kloroform, metanol, keton, dan air sangat larut. PVP praktis tidak larut di dalam eter, minyak mineral dan hidrokarbon. Viskositas dari larutan PVP, dipengaruhi oleh berat molekul dan konsentrasi. Semakin besar berat molekul dan konsentrasi PVP maka semakin rendah pula keralutannya dalam air. PVP disimpan dalam wadah kedap udara tempat yang sejuk dan kering kerana bersifat higroskopis (Rowe dkk., 2009).

PVP memiliki sifat tidak beracun dan tidak memiliki efek iritan. Pada bidang kefarmasian, PVP digunakan sebagai eksipien untuk disintegrasi, agen pendispersi, *suspending agent*, pengikat dalam proses granulasi basah, *coating agent*, *dissolution enhancer*, dan untuk meningkatkan disolusi pada obat (Rowe dkk., 2009). PVP juga digunakan untuk membentuk *film* karena memiliki sifat pembasahan yang sangat baik (Pathare., 2013).

### 2.5.3 Propilen Glikol

Propilen glikol memiliki nama lain diantaranya yaitu *methyl ethylene glycol*, *methyl glycol* dan *propylenglycolum*. Propilen glikol juga memiliki nama kimia (IUPAC) propane-1,2-diol dan rumus molekul  $C_3H_8O_2$  dengan berat molekul 76.09. Propilen glikol dapat larut dengan aseton, kloroform, etanol (95%), gliserin, dan air. Propilen glikol larut 1 dalam 6 bagian eter, tidak tercampur dengan minyak mineral tetapi melarutkan sebagian minyak esensial. propilen glikol bersifat higroskopis dan harus disimpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat sejuk dan kering. Pada suhu rendah, propilen glikol stabil dalam keadaan wadah tertutup sedangkan pada suhu tinggi, propilen glikol disimpan di tempat terbuka dan cenderung teroksidasi menjadi asam piruvat, asam laktat, asam asetat, dan *propionaldehyde* (Rowe dkk., 2009).



Gambar 2.5 Struktur kimia propilen glikol

Pada formulasi, propilen glikol dianggap sebagai bahan yang relatif tidak beracun. Propilen glikol biasanya digunakan sebagai *plasticizer* dalam formulasi lapisan film. Propilen glikol juga digunakan pelarut, pengawet antimikroba, desinfektan, humektan, zat penstabil, dan *cosolvent* yang larut dalam air (Rowe dkk., 2009).

## 2.6 Metode Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan desain pilihan dalam penelitian untuk mengetahui pengaruh dalam menentukan efek dari beberapa faktor dan interaksinya. Faktor adalah variabel yang ditetapkan seperti konsentrasi, suhu, dan agen lubrikasi. Pemilihan faktor dalam percobaan bergantung pada tujuan percobaan yang sudah ditentukan sebelumnya. Selanjutnya masing-masing faktor yang dipilih, diuji



menggunakan 2 *level* yaitu *level* rendah dan *level* tinggi. Jumlah percobaan yang akan dilakukan dapat ditentukan dengan menggunakan rumus  $2^n$ , dengan dua merupakan tingkat *level* faktor dan n merupakan banyaknya faktor yang digunakan (Bolton dan Bon., 2010). Rancangan percobaan desain faktorial yang menggunakan dua *level* dan dua faktor, memerlukan empat percobaan yaitu formula (1) untuk percobaan I, formula A untuk percobaan II, formula B untuk percobaan III, dan formula AB untuk formula IV dapat dilihat pada Tabel 2.1

Table 2.1 Rancangan percobaan desain faktorial dua faktor dan dua *level*

Formula	A (faktor I)	B (faktor II)
(1)	-1	-1
A	+1	-1
B	-1	+1
AB	+1	+1

Keterangan:

(-) = *level* rendah

(+) = *level* tinggi

Formula (1) = faktor I dan faktor II *level* rendah

Formula A = faktor I *level* tinggi dan faktor II *level* rendah

Formula B = faktor I *level* rendah dan faktor II *level* tinggi

Formula AB = faktor I dan faktor II *level* tinggi

Optimasi dapat menghasilkan percobaan sebagai fungsi dari tingkat faktor. Untuk menentukan optimasi campuran dari 2 bahan (2 faktor) menggunakan desain faktorial (*two level factorial design*) dapat menggunakan rumus sebagai berikut:

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{12}X_1X_2$$

Keterangan:

Y = respon hasil atau sifat yang diamati

X<sub>1</sub> = *level* bagian A

$X_2$	= <i>level</i> bagian B
$b_0$	= hasil rata-rata semua percobaan
$b_1, b_2, b_{12}$	= koefisien yang dapat dihitung dari hasil percobaan

Besarnya efek dari setiap faktor atau interaksi dapat dihitung melalui persamaan di atas dengan merata-ratakan semua faktor kemudian menghitung selisihnya antara rata-rata respon pada *level* rendah dan *level* tinggi. Berikut merupakan rumus untuk menghitung efek faktor (Bolton dan Bon., 2010) :

$$\text{Efek faktor A} = \frac{a-1+ab-b}{2}$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{b-1+ab-a}{2}$$

$$\text{Efek faktor Ab} = \frac{ab-b+1-a}{2}$$

Desain faktorial memiliki keuntungan yaitu memiliki efisiensi maksimum dalam memperkirakan efek, desain faktorial dibutuhkan untuk mengidentifikasi interaksi yang dihitung dari semua data, desain faktorial bersifat ortogonal yaitu semua efek dan interaksi yang diperkirakan tidak bergantung efek dari faktor lain (Bolton dan Bon., 2010), desain faktorial lebih efisien karena ukuran sampel lebih kecil, dapat mengurangi biaya, dan mengurangi sumber daya (N. Pandis dkk., 2013).

## BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

### 3.1 Rancangan Penelitian

Pada penelitian ini berupa rancangan eksperimental laboratorik dua variabel dengan menggunakan metode desain faktorial dan bersifat eksploratif, yaitu mencari konsentrasi optimum polimer polivinil pirolidon (PVP) dan propilen glikol dalam sediaan *fast dissolving buccal film* granisetron HCl. Tahap penelitian yang akan dilakukan adalah sebagai berikut: 1) Rancangan formula dengan metode Desain Faktorial; 2) Pembuatan *fast dissolving buccal film* granisetron HCl; 3) Pengamatan pada sifat fisika dan kimia (organoleptis, keseragaman bobot, keseragaman ketebalan, ketahanan lipat, dan pH permukaan) penentuan *recovery* granisetron, waktu disintegrasi, disolusi, dan *swelling index*; 4) Analisis data; 5) Melakukan verifikasi dan karakterisasi pada formula optimum. Rancangan penelitian secara skematis dapat dilihat pada gambar 3.1.

### 3.2 Alat dan Bahan

#### 3.2.1 Alat

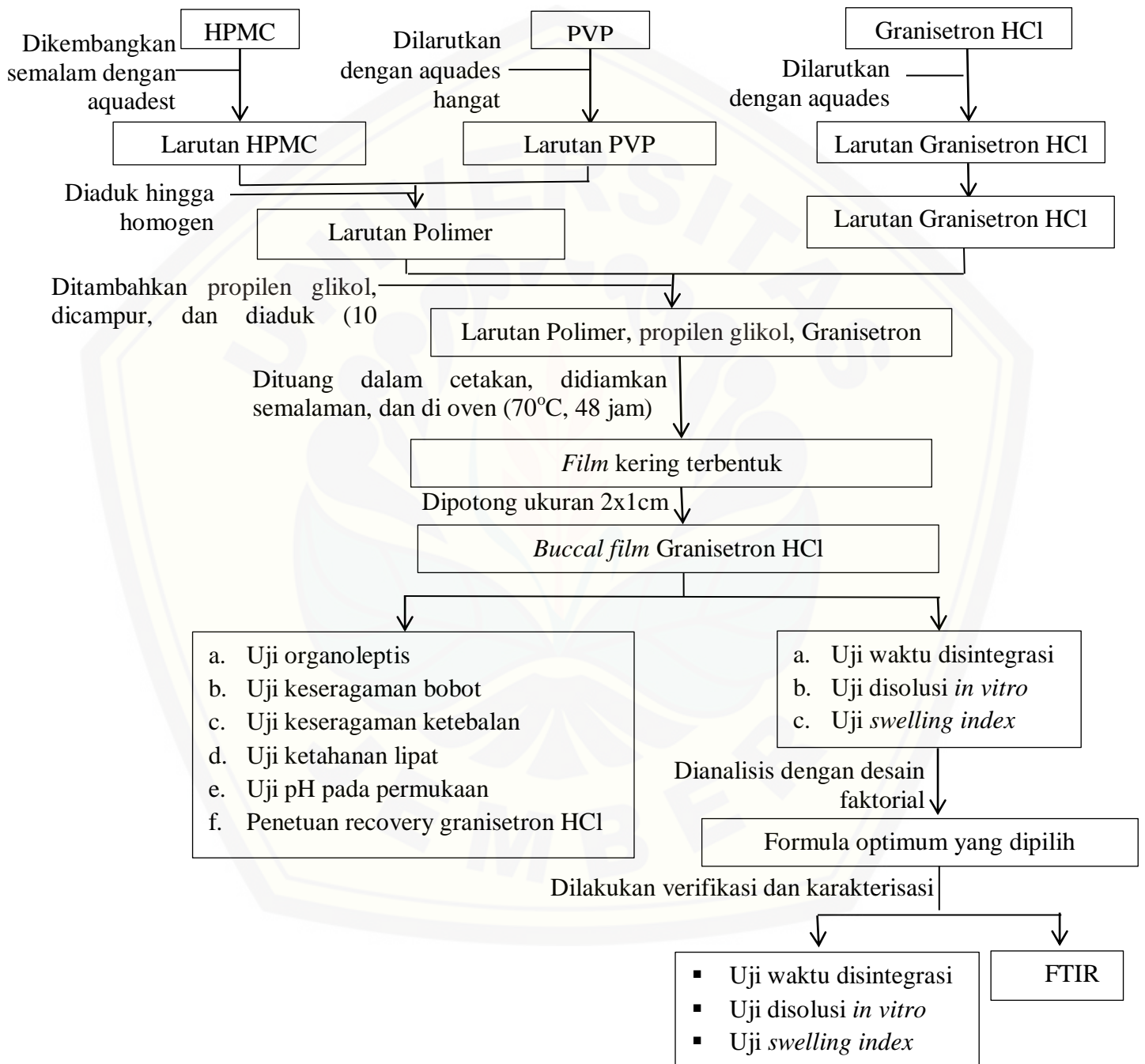
Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu neraca analitik (*Adventurer<sup>TM</sup> Ohaus, USA*), jangka sorong, alat uji disolusi tipe dayung (*Logan*), pH meter (*Elmetron CP-502*), desikator (*Normax*), oven (*Memmert, Germany*), *magnetic stirrer*, spektroskopi FTIR (*Thermo Scientific Nicolet is10*), spektrofotometer (*Genesys 10S, Thermo Scientific, USA*), dan *software Design Expert* versi 11.

#### 3.2.1 Bahan

Granisetron HCl (diperoleh dari PT. Pharos), PVP K-30 (diperoleh dari BrataChem), propilen glikol (diperoleh dari BrataChem), HPMC K-4M (diperoleh dari BrataChem), dan aquadestilata.

### 3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Likuida dan Semisolidida bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan November 2020 sampai dengan Juni 2021



Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja

### 3.4 Prosedur Penelitian

#### 3.4.1 Rancangan Formula

Pada penelitian ini formulasi optimum dari sediaan *fast dissolving buccal film* granisetron HCl dapat ditentukan dengan menggunakan metode desain faktorial. Dalam penelitian ini menggunakan 4 formula dengan variabel terikat Y (respon) dan variabel bebas X (faktor) yaitu:

- a. Variabel bebas adalah variabel yang dapat dirubah dan tidak dapat terikat dengan variabel lainnya yang disimbolkan dengan huruf X yaitu XA adalah konsentrasi polimer PVP dan XB adalah konsentrasi propilen glikol.
- b. Variabel terikat adalah variabel yang mudah dipengaruhi oleh variabel lainnya yang disimbolkan dengan huruf Y yaitu Y1 adalah waktu disintegrasi, Y2 adalah disolusi dan Y3 adalah *swelling index* sediaan *fast dissolving buccal film* granisetron HCl.
- c. Variabel terkontrol adalah variabel konstan atau tidak dapat dirubah yaitu jumlah konsentrasi granisetron HCl, aquadestilata, suhu, dan waktu pemanasan.

Metode desain faktorial ini menggunakan dua *level* yaitu *level* tinggi (+1) dan *level* rendah (-1) yang bertujuan untuk menentukan jumlah konsentrasi PVP dan propilen glikol yang optimum serta menghasilkan karakterisasi waktu disintegrasi, disolusi, dan *swelling index* yang sesuai dengan harapan. Menentukan *level* tinggi (+1) dan *level* rendah (-1) yang digunakan pada penelitian, peneliti terlebih dahulu melakukan orientasi pembuatan film dengan menggunakan *level* tinggi dan *level* rendah menurut penelitian Baskar (2019) konsentrasi optimum PVP untuk menghasilkan waktu disintegrasi tercepat sebanyak 100 mg dan konsentrasi optimum propilen glikol pada penelitian Chaudhary (2013) sebanyak 17,5 %w/w (175 mg) menghasilkan waktu pelepasan yang cepat, namun didapatkan *film* tidak bisa mengering dan terlalu lunak saat dilakukan pemotongan sehingga peneliti terus melakukan orientasi hingga didapatkan rancangan *level* tinggi dan rendah dari masing-masing faktor untuk satu cetakan yang dapat dilihat pada tabel 3.1.



Tabel 3.1 Susunan level faktor dengan desain faktorial

Faktor	Level rendah (-1)	Level tinggi (+1)
Konsentrasi PVP (g)	0,020	0,045
Konsentrasi propilen glikol (g)	0,35	0,50

Rancangan menggunakan desain faktorial yang menggunakan dua *level* dan dua faktor, memerlukan empat percobaan yang dapat dilihat pada table 3.2.

Tabel 3.2 Rancangan menggunakan desain faktorial

Percobaan	Faktor A (PVP) g	Faktor B ( propilen glikol) g
(1)	0,020	0,35
A	0,045	0,35
B	0,020	0,50
AB	0,045	0,50

Dosis granisetron HCl yang digunakan dalam sediaan *fast dissolving buccal film* sebagai variabel kontrol yaitu 1,2 mg dengan ukuran *film* sebesar 2x1 cm. Dalam satu kali proses pembuatan sediaan *fast dissolving buccal film*, granisetron HCl sebesar 1,2 mg untuk 1 *film* sedangkan dalam satu cetakan dapat menghasilkan 31 *film* ukuran 2 cm<sup>2</sup>. Berikut merupakan perhitungan satu cetakan dan susunan formulanya yang dapat dilihat pada Tabel 3.3.

$$\begin{aligned}
 \text{Diameter cetakan} &= 9 \text{ cm} \\
 L &= \pi r^2 \\
 &= 3,14 \times 4,5^2 \\
 &= 63,585 \text{ cm}^2
 \end{aligned}$$

Ukuran *film* yang ingin dibuat yaitu 2 cm<sup>2</sup>

$$\text{Jadi, } \frac{63,585 \text{ cm}^2}{2 \text{ cm}^2} = 31,793 \text{ film}$$

Tabel 3.3 Formula sediaan *fast dissolving buccal film* granistron HCl (1 cetakan)

Bahan	Fungsi Bahan	Formula			
		F1	FA	FB	FAB
Granistron HCl (g)	Bahan aktif	0,0372	0,0372	0,0372	0,0372
PVP (g)	Polimer	0,020	0,045	0,020	0,045
Propilen Glikol (g)	<i>Plasticizer</i>	0,35	0,35	0,50	0,50
HPMC (g)	<i>Film Former</i>	0,465	0,465	0,465	0,465
Aquades (mL)	Pelarut	16,6	16,6	16,6	16,6

#### 3.4.2 Pembuatan *Fast Dissolving Buccal Film* Granisetron HCl

Pada proses pembuatan *fast dissolving buccal film* granisetron HCl menggunakan metode *solvent casting*. Dalam metode ini, HPMC dikembangkan terlebih dahulu selama semalam menggunakan aquades. PVP selanjutnya dilarutkan dalam aquades hangat, lalu ditambahkan ke dalam HPMC yang sudah diaduk. Campuran HPMC dan PVP diaduk menggunakan *magnetic stirer* selama 10 menit. Granisetron HCl yang sudah dilarutkan dengan aquades dan *plasticizer* berupa propilen glikol, ditambahkan ke dalam campuran HPMC dan PVP. Campuran semua bahan selanjutnya diaduk hingga homogen selama 10 menit menggunakan *magnetic stirer* hingga membentuk larutan yang kental. Campuran larutan yang telah homogen, dituang dalam cetakan dan didiamkan selama semalam untuk menghilangkan gelembung udara. Cetakan selanjutnya ditutup menggunakan *aluminium foil* dan dikeringkan dalam oven pada suhu 70°C selama 48 jam. *Film* yang sudah kering dipotong dengan hati-hati menjadi ukuran 2x1 cm<sup>2</sup> dan disimpan dalam desikator hingga dilakukan analisis berikutnya.

### 3.2 Evaluasi *Fast Dissolving Buccal Film* Granisetron HCl

#### 3.5.1 Uji Organoleptis

Uji organoleptis ini merupakan pengujian dengan pengamatan visual seperti warna, rasa, bau, bentuk, dan tekstur permukaan pada sediaan *fast dissolving film buccal* granisetron HCl (Jushua dkk., 2016).

### 3.5.2 Uji Keseragaman Bobot

Uji ini dilakukan dengan menimbang berat masing-masing dari *film* ukuran 2 cm<sup>2</sup> pada setiap formulasi sampel dengan menggunakan timbangan analitik. Uji dilakukan sebanyak 3 kali replikasi lalu dilakukan perhitungan terhadap hasil rata-rata dan standar deviasi (El-Maghraby and Abdelzاهر., 2015).

### 3.5.3 Uji Keseragaman Ketebalan

Uji ketebalan ini dapat dilakukan dengan menggunakan *micrometer*. Uji ketebalan sampel pada *film* diukur pada lima lokasi yaitu di tengah dan di empat sudut. Hasil rata-rata dan standar deviasi ketebalan selanjutnya dihitung. Uji ini dilakukan replikasi 3 kali. Ketebalan film harus di kisaran 5-200 µm (Pokale dkk., 2019).

### 3.5.4 Uji Ketahanan Lipat

Uji ketahanan lipatan berfungsi untuk mengetahui kelenturan dan menentukan ketahanan lipatan pada *film*. Uji ini dapat dilakukan dengan cara, selembar *film* dilipat sampai 200 kali pada area suatu *film* yang sama hingga tidak mengalami kerusakan (Khainar., 2009). Uji ini dilakukan sebanyak 3 kali replikasi lalu dihitung rata-rata dan standar deviasinya (Kadbane dkk., 2017).

### 3.5.5 Uji pH pada Permukaan

Uji pH pada permukaan *film* dilakukan untuk mengetahui kemungkinan efek samping yang terjadi seperti iritasi pada mukosa dan untuk memastikan palatabilitas *film*. Uji ini dilakukan dengan merendam *film* selama 1 jam dengan 5 mL aquades pada suhu kamar. Elektroda dibiarkan selama 1 menit saat menyentuh permukaan *film* yang telah membengkak. pH pada permukaan dicatat dan dilakukan sebanyak 3 kali replikasi. Rentang pH yang baik pada sediaan fast dissolving buccal film yaitu sekitar 5,5-7,5 (Shinkar., 2017).

### **3.6 Penentuan Recovery Granisetron HCl dalam sediaan *Fast Dissolving Buccal Film***

#### **3.6.1 Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6.8**

Dapar fosfat pH 6.8 digunakan karena sebagai simulasi pH pada saliva. Larutan dapar fosfat pH 6.8 dibuat sebanyak 1000 mL dengan cara menimbang 27.22 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  dan dilarutkan ke dalam air sebanyak 1000 mL. Selanjutnya larutan diambil sebanyak 250 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur ukuran 1000 mL. Kemudian larutan tersebut ditambah NaOH 0.2 M sebanyak 112 mL. Larutan ditambahkan hingga tanda batas 1000 mL dengan air. Selanjutnya dilakukan uji pH dengan menggunakan pH meter hingga mendapatkan pH 6.8 (Ditjen POM., 1995).

#### **3.6.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Granisetron HCl dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6.8**

Penentuan panjang gelombang maksimum pada granisetron HCl dilakukan dengan melarutkan 1,2 mg granisetron HCl ke dalam labu ukur 100 mL dan ditambahkan dapar fosfat pH 6,8 hingga tanda batas untuk mendapatkan konsentrasi 12 ppm. Kemudian larutan ini dianalisis dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 200-400 nm (Khunteta dkk., 2019).

#### **3.6.1 Penentuan Kurva Baku Granisetron HCl dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6.8**

Penentuan kurva baku dilakukan dengan membuat konsentrasi 250 ppm dan 300 ppm dengan cara melarutkan 25 mg dan 30 mg granisetron HCl menggunakan dapar fosfat pH 6,8 ke dalam labu ukur 100 mL hingga tanda batas. Pengenceran kemudian dilakukan untuk memperoleh konsentrasi 5 ppm, 10 ppm, 12 ppm, 20 ppm, 25 ppm, dan 30 ppm. Absorbansi selanjutnya diukur pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Khunteta & Swarnkar., 2019).

### 3.6.3 Penentuan Kadar Granisetron HCl dalam sediaan *Fast Dissolving Buccal Film*

Sediaan *film* berukuran 2x1 cm<sup>2</sup> yang mengandung 1,2 mg granisetron HCl dimasukkan ke dalam labu ukur ukuran 100 mL dan dilarutkan dengan dapar fosfat pH 6.8 hingga tanda batas, sehingga didapatkan konsentrasi 12 ppm. Dilakukan pengamatan serapan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang didapat. Blanko yang digunakan yaitu dapar fosfat dengan pH 6.8. Rentang persyaratan kadar pada pengujian *recovery* bahan aktif dari sediaan bekisar 85-115% dan CV<6% (Kathpalia dkk., 2013). Percobaan ini dilakukan sebanyak 3 kali replikasi. Kadar granisetron HCl dalam sediaan *fast dissolving buccal film* dapat dihitung dengan persamaan berikut:

$$\% \text{ Kandungan bahan aktif} = \frac{\text{kadar percobaan}}{\text{kadar teoritis}} \times 100\%$$

### 3.7 Uji Waktu Disintegrasi

Uji disintegrasi merupakan sebuah uji untuk mengetahui waktu (detik) saat *film* pecah atau hancur ketika kontak dengan air liur. Uji disintegrasi dilakukan dalam sebuah *petri dish* yang di dalamnya terdapat dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 25 mL, kemudian diaduk setiap 10 detik. Uji ini dilakukan tiga kali replikasi untuk setiap formulasi (Galgatte dkk., 2013).

### 3.8 Uji Disolusi

Uji disolusi ini dilakukan pada media disolusi berupa simulasi larutan saliva yaitu dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 500 mL. Uji ini menggunakan apparatus tipe dayung dengan kecepatan 50 rpm dan suhu 37±0,5°C dengan cara *film* ditempatkan pada *glass slide* menggunakan perekat *cyanoacrylate* satu sisi untuk memastikan pelepasan obat dapat searah dan *glass slide* ditempatkan pada bagian bawah *chamber apparatus* sehingga *film* tetap berada di atas slide (El-maghraby dan Abdelzاهر., 2015). Sampel sebanyak 5 mL diambil pada interval waktu 10, 15, 30, 45, 60 menit. Karakteristik sediaan dengan disolusi sangat cepat yaitu ≥85% dari jumlah zat aktif yang terlarut selama 30 menit (Badan Pengawas Obat



dan Makanan., 2005) lalu menggantikan volume yang diambil dengan jumlah yang sama. Dilakukan analisis dengan spektrofotometer UV-Visible pada panjang gelombang maksimum (Koland., 2009).

### 3.9 Uji Swelling Index

Uji *swelling index* ini dilakukan dengan cara menimbang sampel *film* dan selanjutnya ditempatkan dalam saringan kawat tahan karat yang telah ditimbang sebelumnya dengan ukuran mesh yaitu 800  $\mu\text{m}$ . Saringan yang telah berisi sampel *film* selanjutnya direndam dalam 50 mL media simulasi saliva dengan pH 6,8. Pada interval waktu tertentu (30 detik), saringan tersebut diangkat, dan sisa media simulasi saliva yang menempel pada saringan dihilangkan terlebih dahulu dengan tisu secara hati-hati, lalu ditimbang kembali (Koland dkk., 2010). *Film* yang dipilih untuk ditimbang sebagai  $W_0$  yaitu *film* yang belum dilakukan uji *swelling index*. Selanjutnya *film* diangkat, diambil, dan ditimbang ( $W_t$ ) dengan hati-hati pada rentang waktu 30, 60, 90, 120, 150, 180, dan 210 detik (Koland., 2009). Berikut merupakan rumus yang digunakan untuk menghitung *swelling index* (Patel., 2015):

$$\text{Swelling Index} = \frac{W_t - W_0}{W_0}$$

Keterangan:

$W_0$  = Berat film yang ditimbang sebelum dilakukan uji *swelling index*

$W_t$  = Berat film yang telah mengembang pada rentang waktu tertentu

### 3.10 Analisis Data

Untuk menentukan dan memperoleh formula optimum menggunakan metode desain faktorial maka dilakukan analisis data. Nilai dari masing-masing respon yang didapat yaitu waktu disintegrasi, disolusi, dan *swelling index* dari sediaan *fast dissolving bucal film* granisetron HCl. Dari hasil nilai respon tersebut didapatkan persamaan umum untuk hubungan antara faktor dan respon. Persamaan yang digunakan  $Y = b_0 + b_a X_A + b_b X_B + b_{ab} X_A X_B$  sehingga dapat menghitung nilai dari  $b_0$ ,  $b_a$ ,  $b_b$ , dan  $b_{ab}$ . Hasil dari perhitungan tersebut, dapat

digunakan untuk memperoleh *contour plot* waktu disintegrasi, disolusi, dan *swelling index* dari dari sediaan *fast dissolving bucal film* granisetron HCl dengan menggunakan *software Design Expert* versi 11. Berdasarkan hasil dari *contour plot*, dapat mengetahui komposisi optimum kombinasi antara polimer PVP dan *plasticizer* propilen glikol terhadap waktu disintegrasi, disolusi, dan *swelling index* dari sediaan *fast dissolving bucal film* granisetron HCl.

### 3.11 Verifikasi Formula Optimum

Formula optimum yang didapatkan dari hasil desain faktorial di formulasikan kembali menggunakan replikasi 3 kali. Respon hasil percobaan waktu disintegrasi, disolusi, dan *swelling index* ditentukan kembali. Dilakukan perbandingan selanjutnya antara prediksi respon yang dihasilkan dari metode desain faktorial dengan respon hasil percobaan secara statistik yang menggunakan uji-t (*One Sample T-test*) dengan taraf kepercayaan yaitu 95%. Data yang menggunakan tingkat signifikansi lebih dari 0,05 % dapat dikatakan tidak berbeda bermakna (Aufiya dkk., 2012).

### 3.12 Karakterisasi

#### a. Uji Waktu Disintegrasi

Uji waktu disintegrasi seperti dilakukan poin 3.7

#### b. Uji Disolusi

Uji disolusi seperti dilakukan poin 3.8

#### c. Uji *Swelling Index*

Uji *swelling index* seperti dilakukan seperti poin 3.9

#### d. Uji FTIR (*Fourier Transform Infrared*) Spektroskopi

Pengujian FTIR ini dilakukan untuk mengetahui adanya interaksi atau tidak antara polimer PVP dan *plasticizer* propilen glikol dengan bahan aktif sediaan yaitu granisetron HCl. Pada spektroskopi FTIR, bilangan gelombang yang digunakan untuk scanning yaitu 4000-600/cm pada granisetron HCl murni, PVP, HPMC, dan formula optimum yang didapat. Sampel disiapkan dalam *disc* berisi KBr dengan cara menimbang sampel 2 mg dengan 200 mg KBr lalu dicampur

(Balakrishna dkk., 2018). Spektra yang dihasilkan dari masing-masing sampel dibandingkan sehingga, dapat mengetahui ada atau tidaknya interaksi pada formula. Pada formula dikatakan adanya interaksi jika ditunjukkan dengan terdapatnya fluktuasi atau pergeseran pita serapan yang tajam pada panjang gelombang granisetron HCl (El-maghraby dan Abdelzاهر., 2015).



## BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Pembuatan Sediaan *Buccal Film* Granisetron HCl

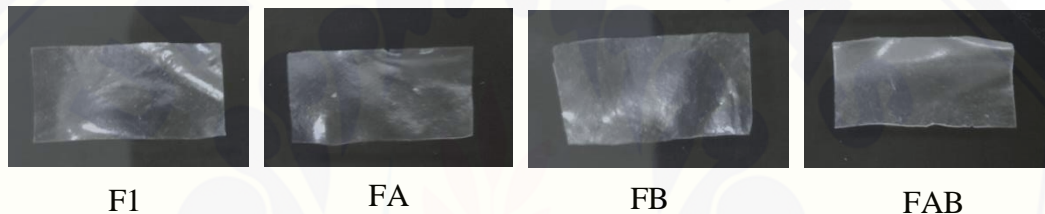
*Buccal film* granisetron HCl dibuat berdasarkan metode desain faktorial dengan empat formula. Variabel bebas dari penelitian ini yaitu konsentrasi PVP dan propilen glikol, sedangkan variabel terikatnya yaitu respon dari uji disintegrasi, disolusi, dan *swelling index*. Penentuan konsentrasi yang digunakan dari PVP dan propilen glikol, berdasarkan hasil orientasi yang telah dilakukan dengan hasil uji organoleptis yang memenuhi syarat. Komposisi PVP dan propilen glikol dalam satu cetakan *film* dengan diameter ukuran 9 cm menghasilkan 31 *film*, berdasarkan 2 level pada metode desain faktorial yang dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Rancangan satu cetakan *film* berdasarkan desain faktorial

Komposisi	Percobaan			
	1	A	B	AB
PVP (g)	0,020	0,045	0,020	0,045
Propilen Glikol (g)	0,35	0,35	0,50	0,50

Proses pembuatan *buccal film* granisetron HCl dalam satu cetakan, menggunakan metode *solvent casting*. Metode *solvent casting* dipilih karena dalam proses pembuatannya lebih mudah dan memerlukan biaya yang rendah untuk skala penelitian di laboratorium (Morales & McConville., 2011) serta tidak membutuhkan alat khusus seperti metode lainnya. Proses pembuatan dengan metode tersebut yaitu dengan cara polimer dan API dilarutkan dalam pelarut yang sesuai (Bhatarai & Gupta., 2015). Pelarut yang digunakan pada penelitian ini yaitu aquades, karena dapat melarutkan polimer yang digunakan yaitu PVP dan HPMC (Rowe dkk., 2009).

Dalam pembuatan *buccal film* granisetron HCl dilakukan pengembangan HPMC selama semalaman dengan aquades dalam *beaker glass*. Hal ini dikarenakan untuk mengembangkan rantai-rantai polimer dari HPMC agar mudah berinteraksi dan menempel pada membran mukosa. Tujuan gelembung udara dihilangkan sebelum dilakukan pengeringan yaitu agar tidak mempengaruhi tampilan akhir pada *film* (Kianfar dkk., 2012). Seluruh permukaan cetakan ditutup menggunakan *aluminium foil*, agar panas yang dihasilkan oleh oven merata dan tidak langsung mengenai cetakan, karena bisa menyebabkan cetakan menjadi retak hingga pecah. Hasil sediaan *buccal film* granisetron HCl empat formula dapat dilihat pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1 Sediaan *Buccal Film* Granisetron HCl

## 4.2 Evaluasi Hasil *Fast Dissolving Buccal Film* Granisetron HCl

### 4.2.1 Pengujian Organoleptis *Buccal Film* Granisetron HCl

Pengujian organoleptis pada penelitian ini dapat berupa uji fisik pada sediaan *buccal film* granisetron HCl seperti warna, rasa, aroma, bentuk, dan tekstur permukaan pada setiap formula. Hasil uji organoleptis dapat dilihat pada tabel 4.2.

Tabel 4.2 Hasil Uji Organoleptis *Film* Granisetron HCl

Organo- leptis	Formula			
	F1	FA	FB	FAB
Warna	Transparan, tidak berwarna	Transparan, tidak berwarna	Transparan, tidak berwarna	Transparan, tidak berwarna
Rasa	Sedikit manis	Sedikit manis	Sedikit manis	Sedikit manis
Aroma	Tidak beraroma	Tidak beraroma	Tidak beraroma	Tidak beraroma



Karakter	Elastis	Elastis	Lebih elastis	Lebih elastis
Tekstur Permukaan	Halus dan kering	Halus dan kering	Halus dan kering	Halus dan kering

Menurut penelitian dari Kholand tahun 2010, formulasi *film* harus halus, transparan, dan dengan fleksibilitas yang baik. Hasil pada tabel 4.2 dapat menunjukkan bahwa keempat formula memiliki sifat organoleptis yang hampir sama yaitu warna yang transparan, rasa sedikit manis, tidak memiliki aroma tertentu, dan tekstur permukaan yang halus dan kering. Karakter *film* dari keempat formula sedikit berbeda karena perbedaan konsentrasi dari propilen glikol sebagai *plasticizer*. FB dan FAB memiliki karakter yang lebih elastis dibandingkan dengan F1 dan FA karena mengandung konsentrasi propilen glikol yang lebih tinggi. Penambahan *plasticizer* dapat memberikan sifat yang lebih elastis terhadap lapisan *film* (Gales., 2014).

#### 4.2.2 Pengujian Keseragaman Bobot *Buccal Film* Granisetron HCl

Pada penelitian ini, uji keseragaman bobot dilakukan untuk mengetahui bahwa keempat formula tersebut memiliki bobot yang seragam. Uji ini dilakukan dengan menimbang masing-masing formula sebanyak 3 kali replikasi, lalu dihitung hasil rata-rata dan standar deviasi (El-Maghraby dan Abdelzاهر., 2015). Hasil uji keseragaman bobot dapat dilihat pada tabel 4.3 dan data lengkap ditunjukkan pada lampiran A.

Tabel 4.3 Hasil Uji Keseragaman Bobot *Film* Granisetron HCl

Formula	Keseragaman Bobot (mg)	CV
1	22,73 ± 0,351	1,544
A	28,00 ± 0,200	0,714
B	24,93 ± 0,153	0,614
AB	28,83 ± 0,208	0,721

Presisi adalah kedekatan antara hasil pengukuran individu dalam serangkaian pengukuran terhadap sampel yang homogen. Presisi dinyatakan sebagai *Relative Standard Deviation* (%RSD) atau *Coefficient of Variation* (%CV). Persyaratan nilai CV yang baik sebagai ukuran seberapa dekat nilai yang terukur yaitu <2% (Harmita., 2004). Berdasarkan hasil yang didapat pada Tabel 4.3, nilai CV uji keseragaman bobot dari keempat formula yaitu <2% sehingga dapat dikatakan jika keseragaman bobot pada sediaan *buccal film* granisetron HCl adalah seragam, namun F1 memiliki *repeatability* antar sampel yang rendah sehingga menyebabkan F1 memiliki nilai CV yang lebih besar dibandingkan dengan formula lainnya. *Repeatability* merupakan presisi yang dilakukan dengan kondisi laboratorium yang sama, dalam interval waktu yang pendek, analisis yang sama, dan menggunakan peralatan yang sama (Mulyati dkk., 2011).

Hasil yang didapatkan dari uji keseragaman bobot secara berurutan yaitu FAB>FA>FB>F1. Hal ini terjadi karena FAB memiliki konsentrasi PVP K-30 dan propilen glikol yang lebih tinggi dibandingkan dengan F1. Konsentrasi dan berat molekul dari polimer yang meningkat, sebanding dengan berat *film* yang juga akan meningkat (Savale & Estimation., 2019).

#### 4.2.3 Uji Keseragaman Ketebalan *Buccal Film* Granisetron HCl

Uji keseragaman ketebalan dilakukan untuk mengetahui bahwa keempat formula tersebut memiliki ketebalan yang seragam. Uji ini dilakukan menggunakan *micrometer* dengan mengukur 5 lokasi pada *film* yaitu tengah dan empat sudut lainnya sebanyak 3 kali replikasi. Hasil rata-rata dan standar deviasi ketebalan selanjutnya dilakukan perhitungan. Menurut Pokale (2009) ketebalan film harus berkisaran 5-200  $\mu\text{m}$ . Hasil uji keseragaman ketebalan dapat dilihat pada tabel 4.4 dan data lengkap ditunjukkan pada lampiran B.

Tabel 4.4 Hasil Uji Keseragaman Ketebalan *Film* Granisetron HCl

Formula	Keseragaman Ketebalan (mm)	CV
1	0,072 ± 0,000	0
A	0,082 ± 0,000	0
B	0,078 ± 0,000	0
AB	0,084 ± 0,000	0

Hasil uji keseragaman ketebalan yang terlihat pada Tabel 4.4 didapatkan hasil yaitu nilai CV dari empat formula <2% artinya keseragaman ketebalan pada sediaan *buccal film* granisetron HCl adalah seragam. Hal ini sudah sesuai dengan persyaratan nilai CV yang baik yaitu <2% (Harmita., 2004). Nilai CV dari empat formula memiliki nilai CV yang sama yaitu 0, yang disebabkan oleh presisi *repeatability* antar sampel dari masing-masing formula tinggi atau bahkan sama.

Nilai ketebalan *film* secara berurutan yaitu FAB>FA>FB>F1. FAB memiliki nilai ketebalan yang tinggi dibandingkan dengan formula yang lain karena FAB menggunakan konsentrasi level tinggi dari PVP dan propilen glikol, sedangkan F1 nilai ketebalannya paling rendah karena menggunakan konsentrasi level rendah pada PVP dan propilen glikol. Peningkatan ketebalan *film* ini terkait dengan peningkatan bobot *film* (El-Maghraby dkk., 2015). Semakin tinggi bobot *film* maka ketebalan dari *film* juga tinggi. Ketebalan dari rata-rata film juga meningkat disebabkan karena adanya peningkatan konsentrasi dan berat molekul dari polimer (Savale & Estimation., 2019). *Film* yang mengandung propilen glikol, ketebalannya juga dapat meningkat (El-Maghraby & Abdelzاهر., 2015).

#### 4.2.4 Uji Ketahanan Lipat *Buccal Film* Granisetron HCl

Uji ketahanan lipat dilakukan karena dapat menunjukkan fleksibilitas yang tinggi dari *film*, dengan dibuktikan dari kemampuan *film* yang dapat menahan lebih dari 200 lipatan tanpa rusak (Bhattarai & Gupta., 2015). Uji ketahanan lipat juga dapat menunjukkan kemampuan *film* untuk menahan gaya mekanis yang

dilakukan pada tempat yang sama tanpa rusak, serta kelenturan saat digunakan dalam rongga mulut (Patel dkk., 2016). Berikut merupakan hasil uji ketahanan lipat yang ditunjukkan pada Tabel 4.5.

Tabel 4.5 Hasil Uji Ketahanan Lipat *Film* Granisetron HCl

Replikasi	Ketahanan Lipat (kali)			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	>200	>200	>200	>200
2	>200	>200	>200	>200
3	>200	>200	>200	>200

Dari keempat formula yang telah dilakukan sebanyak 3 kali replikasi, didapatkan hasil yaitu lebih dari 200 lipatan di daerah yang sama pada *film* tanpa adanya kerusakan. Hasil uji ketahanan lipat ini sudah sesuai dengan persyaratan yaitu >200 lipatan (El-Maghraby dan Abdelzاهر., 2015) sehingga dapat dikatakan bahwa sediaan *buccal film* granisetron HCl dikategorikan baik.

#### 4.2.5 Uji pH pada Permukaan *Buccal Film* Granisetron HCl

Pengujian ini dilakukan untuk memastikan kemungkinan efek samping yang terjadi karena perubahan pH in vivo (Patel dkk., 2016). pH *film* yang terlalu asam atau basa, dapat menyebabkan iritasi pada lapisan *buccal*. Uji ini dilakukan dengan menggunakan pH meter dan melakukan replikasi sebanyak 3 kali pada setiap formulasi. Tabel 4.6 berikut dapat menunjukkan hasil uji pH pada permukaan sediaan *buccal film* granisetron HCl

Tabel 4.6 Hasil Uji pH pada Permukaan *Film* Granisetron HCl

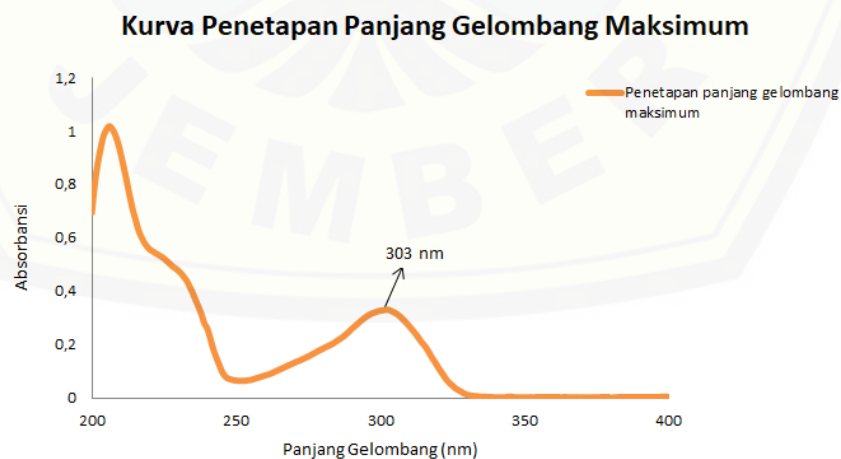
Formula	pH Permukaan
1	6,35 ± 0,015
A	6,53 ± 0,030
B	6,63 ± 0,030
AB	6,74 ± 0,015

Rentang pH yang baik pada sediaan *fast dissolving buccal film* yaitu sekitar 5,5-7,5 (Shinkar., 2017). Hasil uji pH permukaan pada keempat formulasi memiliki rentang pH rata-rata berkisar 6,35-6,74 sehingga dapat dikatakan bahwa hasil uji pH pada permukaan sediaan *film buccal* granisetron HCl sesuai dengan persyaratan. pH permukaan yang mendekati pH netral memiliki potensi yang lebih kecil untuk mengiritasi mukosa bukal (Bhattarai & Gupta., 2015).

### 4.3 Penentuan Recovery *Buccal Film* Granisetron HCl

#### 4.3.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Granisetron HCl dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6.8

Panjang gelombang maksimum granisetron HCl dapat ditentukan dengan menyiapkan larutan granisetron HCl 12 ppm dalam dapar fosfat pH 6,8. Panjang gelombang yang digunakan untuk mengukur serapan yaitu 200-400 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, menunjukkan bahwa granisetron HCl memiliki serapan maksimum pada panjang gelombang 303 nm sebesar 0,33. Hal ini sudah sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan Panzade (2010) yang menyatakan bahwa granisetron HCl dapat memberikan serapan maksimum pada panjang gelombang 302,80 nm. Data hasil serapan granisetron HCl dapat dilihat pada lampiran E dan Gambar 4.2.



Gambar 4.2 Kurva Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Granisetron HCl dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6.8

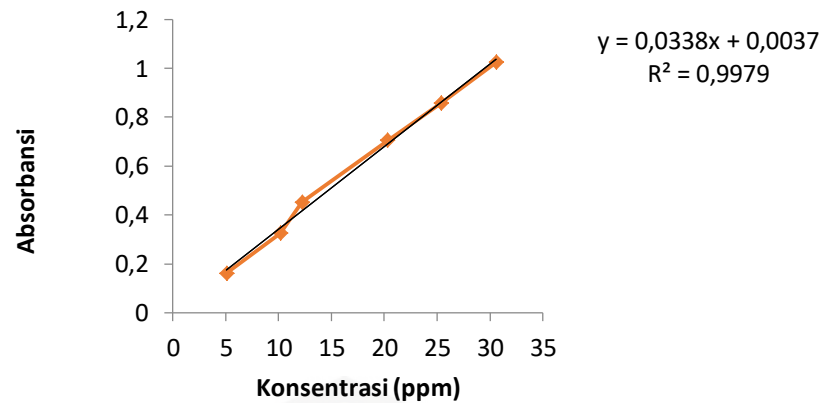


Hasil serapan UV-Vis dalam pelarut dapar fosfat pH 6,8 menunjukkan adanya serapan selain panjang gelombang maksimum dari granisetron HCl yaitu pada panjang gelombang 206 nm yaitu sebesar 1,018 seperti terlihat pada Gambar 4.2. Serapan yang muncul merupakan *cut off* serapan dari pelarut yang digunakan yaitu dapar fosfat pH 6,8 yang mengandung NaOH 0,2 M dan  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . Menurut penelitian Tong (2020), puncak serapan NaOH adalah pada panjang gelombang 201 nm. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa efek penghambatan pada ion hidroksida ( $\text{OH}^-$ ) menyebabkan panjang gelombang mendekati 206 nm.

#### 4.3.2 Hasil Penentuan Kurva Baku Granisetron HCl dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6.8

Kurva baku granisetron HCl dibuat dalam larutan dapar fosfat pH 6.8 dengan preparasi larutan induk granisetron HCl yaitu konsentrasi 254 ppm dan 306 ppm. Larutan induk selanjutnya dilakukan pengenceran hingga mendapat konsentrasi 5,08 ppm; 10,16 ppm; 12,24 ppm; 20,32 ppm; 25,40 ppm; dan 30,60 ppm. Kurva baku granisetron HCl kemudian dilakukan pengecekan menggunakan spektrofotometer UV-Vis untuk mengetahui serapan pada panjang gelombang maksimum yaitu 303 nm. Hasil kurva baku granisetron HCl dalam dapar fosfat pH 6,8 ditunjukkan pada Lampiran F.

Pengukuran kurva baku granisetron HCl menghasilkan persamaan yaitu  $y=0,0338x + 0,0037$  dengan nilai  $r=0,9979$ , nilai  $V_{x_0}=4,067$ , dan nilai  $X_p=3,861$ . Hasil pengukuran kurva tersebut dikatakan telah linear karena memenuhi persyaratan untuk nilai  $r$  mendekati  $\pm 1$ , nilai  $V_{x_0} < 5\%$ , dan  $X_p < \text{nilai konsentrasi terkecil dari larutan baku}$  (Wimala dkk., 2015) yaitu  $< 5,08$  ppm. Hasil linearitas dari kurva baku granisetron HCl dapat dilihat pada Lampiran G dan Gambar 4.3.



Gambar 4.3 Kurva Linieritas Kurva Baku Granisetron HCl dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6.8

#### 4.3.3 Hasil Penentuan Kadar Granisetron HCl dalam sediaan Fast Dissolving Buccal Film

Penentuan kadar ini dilakukan untuk menentukan kadar dari granisetron HCl pada *film* masing-masing formula. Film dipotong menjadi ukuran 2 cm<sup>2</sup> sehingga mengandung 1,2 mg granisetron HCl, kemudian diekstraksi menggunakan *magnetic stirrer* dengan larutan dapar fosfat pH 6,8 selama 10 menit. Dimasukkan selanjutnya ke dalam labu ukur 100 mL hingga tanda batas untuk mendapatkan konsentrasi 12 ppm. Penyaringan kemudian dilakukan untuk menghilangkan residu yang kemungkinan tidak larut melalui kertas saring Whatman ukuran 0,45 µm (Koland dkk., 2011). Pengecekan serapan dilakukan selanjutnya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang telah didapat yaitu 303 nm. Setiap formula dilakukan penentuan kadar sebanyak 3 kali replikasi, lalu dihitung nilai rata-rata, SD, dan CV. Hasil kadar yang diperoleh dapat dilihat melalui Tabel 4.7 dan Lampiran I.

Tabel 4.7 Hasil Kadar Granisetron HCl *Film* Granisetron HCl

Formula	Kadar Granisetron HCl (%)	CV
1	97,709 ± 0,494	0,506
A	92,126 ± 0,289	0,314
B	93,108 ± 0,382	0,410
AB	90,903 ± 0,376	0,414

Persyaratan kandungan pada *film* yaitu berkisar 85-115% dan  $CV < 6\%$  (Kathalia dkk., 2013). Berdasarkan hasil kadar granisetron HCl dalam sediaan film granisetron HCl pada Tabel 4.7, didapatkan rentang kadarnya yaitu 90,903-97,709% dan nilai CV 0,314-0,506 sehingga dapat dikatakan bahwa masing-masing formula telah memenuhi persyaratan.

#### 4.4 Uji Waktu Disintegrasi *Buccal Film* Granisetron HCl

Waktu disintegrasi merupakan waktu *film* pecah saat kontak dengan air atau saliva. Ketebalan dan bobot dari *film* juga berperan dalam menentukan sifat fisik *film* yang dapat larut (Mahajan dkk., 2011). Uji ini dilakukan sebanyak 3 kali replikasi untuk masing-masing formula pada sebuah cawan petri yang berisi dapar fosfat pH 6,8 lalu catat waktu yang dibutuhkan saat film pecah. Hasil yang didapat pada uji waktu disintegrasi ditunjukkan pada Tabel 4.8 dan Lampiran J.

Tabel 4.8 Hasil Uji Waktu Disintegrasi *Buccal Film* Granisetron HCl

Formula	Waktu Disintegrasi (detik)	CV
1	90,667 ± 1,155	1,274
A	118,000 ± 2,000	1,695
B	102,333 ± 2,517	2,460
AB	152,333 ± 2,517	1,652

Konsentrasi pada polimer yang digunakan sangat berpengaruh terhadap waktu disintegrasi (Keshavarao., 2011). Waktu disintegrasi pada *film* akan meningkat dengan meningkatnya konsentrasi polimer (Edenta., 2017). Berdasarkan penelitian Zhang (2015), disebutkan bahwa peningkatan konsentrasi *plasticizer* yang digunakan dari *level* rendah ke *level* tinggi, menghasilkan waktu disintegrasi yang lebih lama.

Hasil uji waktu disintegrasi pada film granisetron HCl secara berurutan yaitu  $F1 < FB < FA < FAB$ . Pada FI, konsentrasi dari PVP K-30 dan propilen glikol berada pada *level* rendah sedangkan FAB berada pada *level* tinggi. Hal tersebut

yang menyebabkan FI memiliki waktu disintegrasi yang lebih kecil dibandingkan dengan FAB. Rentang waktu disintegrasi dari masing-masing formula yaitu 90,667-152,333 detik. Hal ini sudah memenuhi persyaratan waktu disintegrasi. Menurut Farmakope India batas waktu disintegrasi yaitu berkisar 1-3 menit (Shinkar dkk., 2017).

Hasil uji waktu disintegrasi kemudian dianalisis menggunakan *software Design Expert* versi 11. Analisis pada respon waktu disintegrasi, didapatkan persamaan sebagai berikut :

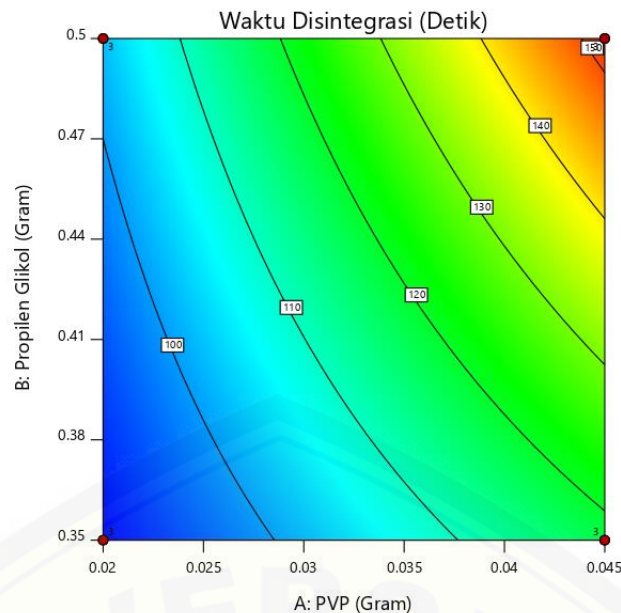
*Final Equation in Terms of Coded Factors:*

$$Y = 115,83 + 19,33 * A + 11,50 * B + 5,67 * AB$$

*Final Equation in Terms of Actual Factors:*

$$Y = 83,88889 - 1022,22222 * \text{PVP} - 43,11111 * \text{propilen glikol} + 6044,44444 * \\ \text{PVP} * \text{propilen glikol}$$

Berdasarkan persamaan diatas yaitu faktor PVP, propilen glikol, dan interaksi antara PVP dan propilen glikol bernilai positif sehingga dapat meningkatkan respon waktu disintegrasi. Hal ini sudah sesuai dengan penelitian dari Liew (2014) yang menyatakan bahwa formulasi dengan jumlah PVP yang tinggi dapat meningkatkan waktu disintegrasi yang lebih lama. *Contour plot* respon waktu disintegrasi ditunjukkan oleh Gambar 4.4 dan hasil lengkap terdapat pada Lampiran J. Berdasarkan *contour plot* tersebut didapatkan hasil yaitu semakin tinggi konsentrasi dari PVP dan propilen glikol, maka waktu disintegrasi pun juga semakin tinggi.



Gambar 4.4 *Contour Plot* Respon Waktu Disintegrasi

Efek faktor tunggal atau kombinasi dari waktu disintegrasi juga dihitung yang menghasilkan efek faktor positif, artinya apabila konsentrasi PVP dan propilen glikol ditingkatkan maka waktu disintegrasi juga akan meningkat. Efek faktor yang dominan terhadap waktu disintegrasi yaitu efek A (PVP). Data perhitungan efek faktor waktu disintegrasi dapat dilihat pada Tabel 4.9 dan Lampiran M.1.

Tabel 4.9 Hasil Hitung Efek Faktor Waktu Disintegrasi *Film* Granisetron HCl

Faktor	Waktu Disintegrasi
A(PVP)	+38,667
B(Propilen Glikol)	+22,999
Interaksi A dan B	+11,334

#### 4.5 Uji Disolusi *Buccal Film* Granisetron HCl

Uji disolusi pada film Granisetron HCl dilakukan dengan menggunakan alat disolusi USP II (tipe dayung). Uji disolusi ini dilakukan dengan menggunakan media disolusi berupa 500 ml dapar fosfat pH 6,8 pada suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  dengan kecepatan 50 rpm (Edenta., 2017). Uji ini digunakan untuk menentukan profil pelepasan obat yang dilepaskan dari formulasi *film* selama rentang waktu tertentu. Pengambilan sampel produk obat lepas cepat pada menit ke 10,15,30,45 dan 60 menit dengan karakteristik sediaan dengan disolusi sangat cepat yaitu  $\geq 85\%$



dalam 30 menit (Badan Pengawas Obat dan Makanan., 2005). Hasil uji disolusi dapat dilihat pada Tabel 4.10 dan Lampiran K.

Tabel 4.10 Hasil % Pelepasan *Buccal Film* Granisetron HCl

Replikasi	Disolusi $t_{30}$ (%)			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	86,78	86,74	86,77	85,49
2	87,99	86,69	86,74	85,49
3	86,76	85,46	85,60	84,28
Rata-rata ± SD	87,17 ± 0,70	86,30 ± 0,73	86,37 ± 0,67	85,08 ± 0,70

Hasil uji disolusi selanjutnya dianalisis menggunakan *software Design Expert* versi 11. Analisis pada respon disolusi, didapatkan persamaan sebagai berikut :

*Final Equation in Terms of Coded Factors:*

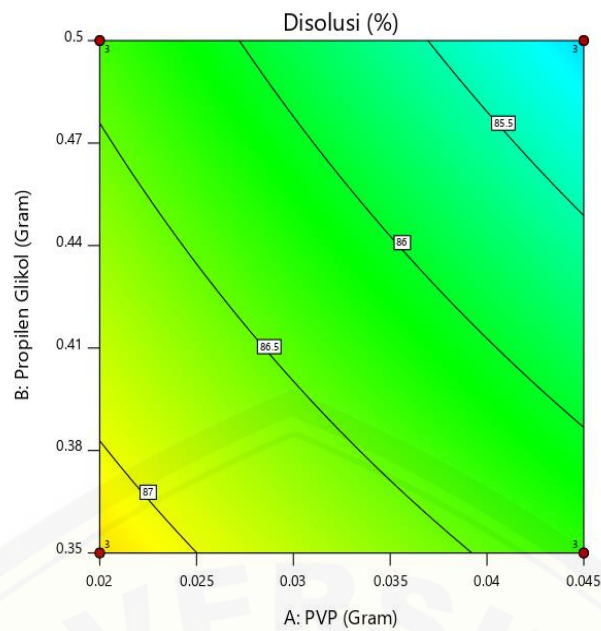
$$Y = 86.23 - 0,5408 * A - 0,5042 * B - 0.1008 * AB$$

*Final Equation in Terms of Actual Factors:*

$$Y = 89.01000 + 2.44444 * \text{PVP} - 3.22667 * \text{propilen glikol} - 107.55556 * \text{PVP} * \text{propilen glikol}$$

propilen glikol

Berdasarkan persamaan diatas, faktor dari PVP, propilen glikol, dan interaksi keduanya bernilai negatif artinya dapat menurunkan respon dari disolusi. *Contour plot* respon disolusi ditunjukkan oleh Gambar 4.5 dan hasil lengkap terdapat pada Lampiran K. Berdasarkan *contour plot* tersebut didapatkan hasil yaitu semakin tinggi konsentrasi dari PVP dan propilen glikol, maka disolusi atau pelepasan obat akan mengalami penurunan.



Gambar 4.5 *Contour Plot* Respon Disolusi

Hasil yang didapat pada uji disolusi secara berurutan yaitu  $F1 > FB > FA > FAB$ . FAB memiliki laju pelepasan obat yang paling rendah daripada formula yang lain karena pada FAB mengandung *level* tinggi pada PVP dan propilen glikol. Meningkatnya konsentrasi polimer dapat menghasilkan penurunan laju dari pelepasan obat (Efentakis & Vlachou., 2000). Hal ini dikarenakan peningkatan konsentrasi pada polimer mengakibatkan terbentuknya lapisan gel yang sangat kental, yang disebabkan oleh kontak antar partikel polimer yang semakin erat sehingga mengakibatkan penurunan mobilitas partikel obat pada matriks yang mengembang, sehingga mengakibatkan menurunnya laju pelepasan (Edenta., 2017).

Efek faktor tunggal atau kombinasi dari disolusi juga dihitung yang menghasilkan efek faktor negatif, artinya apabila konsentrasi PVP dan propilen glikol ditingkatkan maka pelepasan obat akan menurun. Konsentrasi PVP K-30 memiliki efek negatif pada pelepasan obat (Patel et al., 2009). Efek faktor yang dominan terhadap disolusi yaitu efek A (PVP). Data perhitungan efek faktor disolusi dapat dilihat pada Tabel 4.11 dan Lampiran M.2.

Tabel 4.11 Hasil Hitung Efek Faktor Disolusi *Film* Granisetron HCl

Faktor	Disolusi
A(PVP)	-1,08
B(Propilen Glikol)	-1,01
Interaksi A dan B	-0,21

#### 4.6 Uji *Swelling Index Buccal Film* Granisetron HCl

Pengujian *swelling index* dilakukan untuk mengetahui serapan kadar air atau tingkat hidrasi dari polimer hidrofilik yang digunakan dalam pembuatan *film* (Koland dkk., 2011). Hidrasi dan pembengkakan pada polimer sangat penting untuk *film* memulai kontak dengan permukaan mukosa (Patel dkk., 2016). Uji ini dilakukan dengan cara menimbang sampel film awal ( $W_0$ ), lalu merendamnya dengan dapar fosfat pH 6,8 dengan interval waktu 30 detik dan dilakukan penimbangan kembali ( $W_t$ ). Perhitungan *swelling index* menggunakan rumus yaitu  $SI = \frac{W_t - W_0}{W_0}$ , sehingga didapatkan hasil seperti pada Tabel 4.12 dan Lampiran L.

Tabel 4.12 Hasil Uji *Swelling Index Buccal Film* Granisetron HCl

Formula	<i>Swelling Index</i>	CV
1	31,418 ± 0,543	1,728
A	27,280 ± 0,477	1,749
B	29,638 ± 0,464	1,566
AB	25,418 ± 0,266	1,047

Nilai uji *swelling index* selanjutnya dianalisis menggunakan *software Design Expert* versi 11. Analisis pada respon *swelling index*, mendapatkan persamaan sebagai berikut :

*Final Equation in Terms of Coded Factors:*

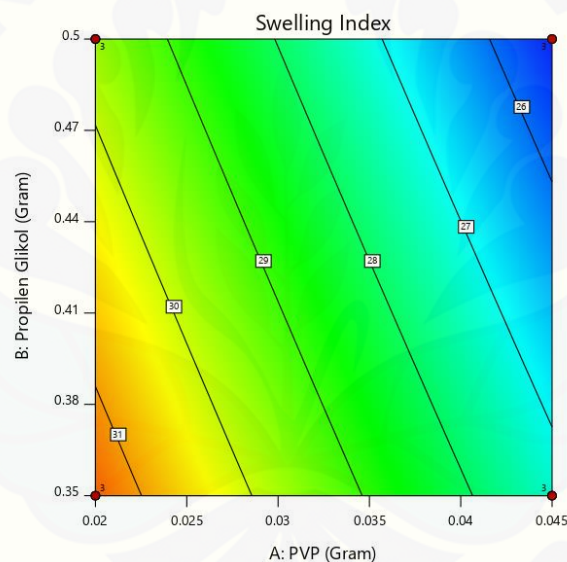
$$Y = 28.45 - 2.10 * A - 0.9025 * B - 0.0288 * AB$$

*Final Equation in Terms of Actual Factors:*

$$Y = 38.58936 - 154.72889 * \text{PVP} - 11.03378 * \text{propilen glikol} - 30.75556 \text{PVP} *$$

propilen glikol

Berdasarkan persamaan diatas, faktor dari PVP, propilen glikol, dan interaksinya bernilai negatif artinya apabila PVP dan propilen glikol ditingkatkan maka dapat menurunkan respon dari *swelling index*. *Contour plot* respon waktu disintegrasi ditunjukkan oleh Gambar 4.6 dan hasil lengkapnya terdapat pada Lampiran L. Menurut *contour plot* tersebut didapatkan hasil yaitu semakin tinggi konsentrasi dari PVP dan propilen glikol, maka nilai *swelling index* akan menurun.



Gambar 4.6 *Contour Plot Respon Swelling Index*

Berdasarkan Tabel 4.10 diperoleh nilai rerata uji *swelling index* secara berurutan yaitu  $F1 > FB > FA > FAB$ . Pada FAB diperoleh nilai *swelling index* terkecil karena pada formula ini mengandung *level* tinggi untuk konsentrasi PVP dan propilen glikol. Menurut penelitian Al-Mogherah dkk (2020) menyatakan bahwa ketika konsentrasi polimer tinggi maka dapat mengurangi nilai *swelling index*. *Swelling index* dapat menurun dengan adanya propilen glikol dan/atau PVP (El-Maghraby & Abdelzاهر., 2015). Pada penelitian menggunakan HPMC dengan rentang konsentrasi yang sama pada setiap formula yang digunakan

sebagai *film former*. Konsentrasi *film former* dapat meningkatkan viskositas pada larutan polimer sehingga dapat menunda *film* untuk mengembang (Al-Mogherah dkk., 2020)

Efek faktor tunggal atau kombinasi dari *swelling index* juga dihitung yang menghasilkan efek faktor negatif, artinya apabila meningkatkan konsentrasi PVP dan propilen glikol maka *swelling index* dari *film* akan mengalami penurunan. Efek faktor yang dominan terhadap *swelling index* yaitu efek A (PVP). Data perhitungan efek faktor *swelling index* dapat dilihat pada Tabel 4.13 dan Lampiran M.3.

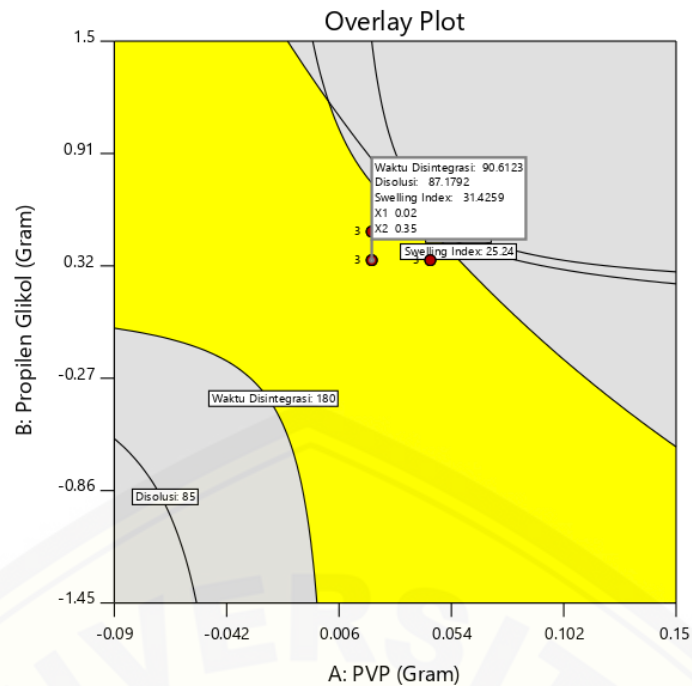
Tabel 4.13 Hasil Hitung Efek Faktor *Swelling Index Film Granisetron HCl*

Faktor	<i>Swelling Index</i>
A(PVP)	-4,179
B(Propilen Glikol)	-1,821
Interaksi A dan B	-0,041

#### 4.7 Analisis Data

*Software Design Expert* versi 11 digunakan menganalisis data untuk memperoleh formula optimum dari sediaan *fast dissolving buccal film* granisetron HCl. Grafik overlay plot analisis data dapat menunjukkan area atau daerah optimum dari sediaan yang ditunjukkan dengan adanya warna kuning. Area berwarna kuning menunjukkan jumlah konsentrasi dari PVP dan propilen glikol yang memenuhi persyaratan untuk setiap respon yaitu waktu disintegrasi, disolusi, dan *swelling index*. Area optimum dapat dilihat pada Gambar 4.7 berikut.



Gambar 4.7 *Overlay Plot Area Optimum*

Kriteria jumlah konsentrasi PVP dan propilen glikol adalah faktor yang diatur pada *level* rendah hingga *level* tinggi. Pada respon waktu disintegrasi diatur di tingkat minimum sedangkan respon disolusi dan *swelling index* diatur pada tingkat maksimum. Respon diatur sedemikian agar menghasilkan prediksi *solutions* paling tinggi dan nilai *desirability* mendekati satu pada *design expert*. Pada *design expert*, menghasilkan 6 *solutions* hasil optimasi dari jumlah PVP, propilen glikol dengan respon waktu disintegrasi, disolusi, dan *swelling index* yang telah sesuai, dapat dilihat pada Tabel 4.14 dan untuk data lengkapnya pada Lampiran N.

Tabel 4.14 *Solutions Design Expert*

No.	PVP	Propilen Glikol	Waktu Disintegrasi	Disolusi	Swelling Index	Desirability
1	0,02	0,35	90,667	87,177	31,418	0,501

Berdasarkan hasil yang didapat pada *solutions design expert* dipilih formula optimum dengan nilai *desirability* yaitu 0,501 dengan jumlah konsentrasi pada PVP 0,02 g dan propilen glikol 0,35 g serta nilai prediksi waktu disintegrasi 90,667 detik, disolusi 87,177 %, dan *swelling index* 31,4177. Nilai *desirability* yang didapat tidak mendekati 1, hal ini dikarenakan nilai prediksi tidak sama persis dengan kriteria yang dimasukkan pada *design expert*.

#### 4.8 Verifikasi Formula Optimum *Buccal Film Granisetron HCl*

Formula optimum yang diperoleh dari analisis *software design expert* versi 11 selanjutnya dilakukan verifikasi dengan menguji kembali respon seperti waktu disintegrasi, disolusi, dan *swelling index*. Hasil verifikasi formula optimum kemudian dilakukan perbandingan dengan prediksi respon yang diperoleh dari desain faktorial menggunakan uji-t (*One Sample T-test*) dengan taraf kepercayaan yaitu 95%. Data hasil verifikasi formula optimum dapat dilihat pada Tabel 4.15 dan Lampiran O.

Tabel 4.15 Hasil Verifikasi Formula Optimum

Respon	Hasil Respon Prediksi	Hasil Respon Observasi	Nilai Signifikansi (p)
Waktu Disintegrasi	90,667	91,000±1,000	0,622
Disolusi	87,177	87,587±0,699	0,417
<i>Swelling Index</i>	31,418	31,434±0,547	0,962

Taraf signifikansi  $>0,05$  dikatakan data tidak berbeda bermakna sedangkan jika taraf signifikansi  $<0,05$  maka dikatakan data berbeda bermakna (Aufiya dkk., 2012). Berdasarkan Tabel 4.13 didapatkan hasil signifikansi  $>0,05$  untuk respon waktu disintegrasi, disolusi, dan *swelling index* sehingga data hasil verifikasi optimum tidak berbeda bermakna.

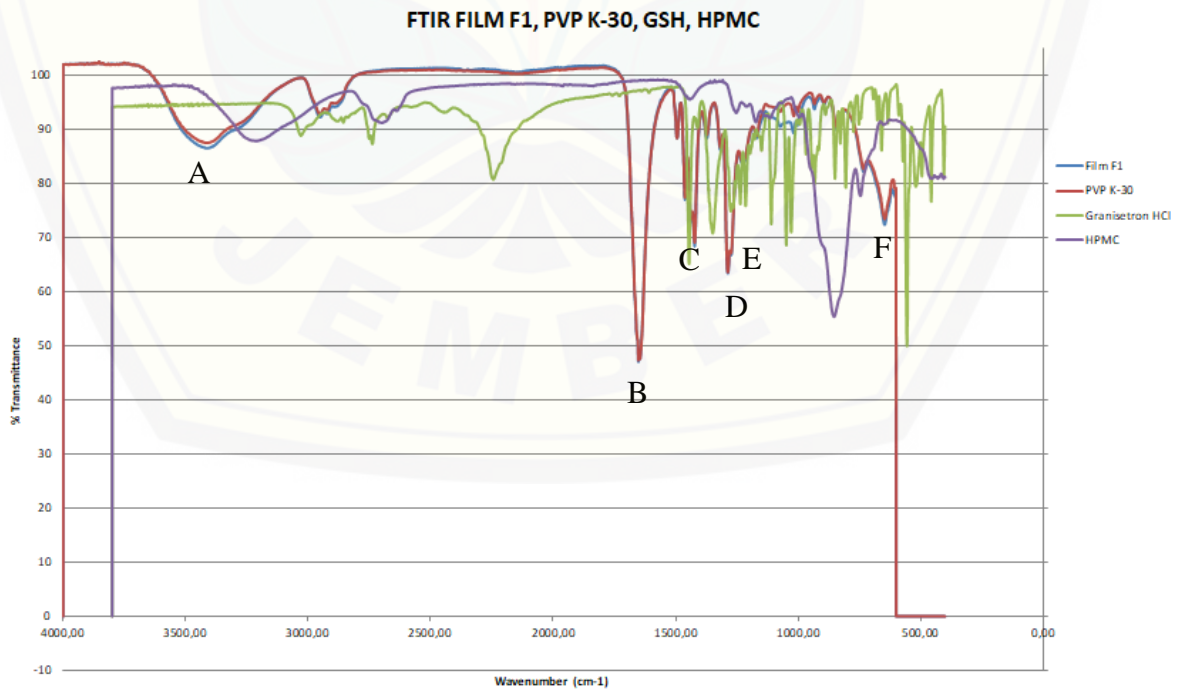
#### 4.9 Uji FTIR *Buccal Film Granisetron HCl*

Uji FTIR dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya interaksi antara polimer yang digunakan yaitu PVP K-30 dan HPMC dengan bahan aktif. Uji ini dilakukan dengan mengidentifikasi gelombang pada bilangan gelombang sampel sediaan formulasi optimum yaitu F1 dan bahan aktif murni. Hasil uji FTIR dapat dilihat pada Tabel 4.16, Gambar 4.8, dan Lampiran P.

Tabel 4.16 Hasil Uji FTIR Film F1, Polimer, dan Granisetron HCl

Nota si	Gugus Fungsi	Bilangan Gelombang ( $\text{cm}^{-1}$ )				
		Rentang	Granisetron HCl	PVP	HPMC	Film F1
A	O-H	3650-3250	-	3418	3214	3418
B	C=O Amida	1680-1630	-	1651	-	1652
C	Heterosiklik C=C stretching	1650-1450	1450	1461	-	1461
D	C-N stretching	1320-1250	1274	1287	-	1287
E	C-O	1300-1000	1264	-	1172	1272
F	C-H Aromatik Out of plane blend	900-670	751	773	853	733

Berikut Gambar 4.8 merupakan hasil uji FTIR pada film F1, PVP K-30, granisetron HCl, dan HPMC



Gambar 4.8 Spektra Hasil Uji FTIR Film F1, PVP K30, Granisetron HCl, dan HPMC

Granisetron HCl memiliki metabolit aktif yaitu 7-hidroksigranisetron (7OH-G) (Zhao dkk., 2016). Menurut penelitian dari Thompson (2006) struktur farmakofor dari antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub> yaitu berupa amina, cincin aromatik atau heteroaromatik, dan gugus karbonil. Uji FTIR pada granisetron HCl murni dapat menunjukkan serapan pada bilangan gelombang 1450 cm<sup>-1</sup> untuk heterosiklik C=C, pada 1274 cm<sup>-1</sup> untuk C-N *stretching*, 1264 cm<sup>-1</sup> untuk C-O, dan 751 cm<sup>-1</sup> untuk C-H aromatik. Spektra *film* yang mengandung granisetron HCl juga memberikan serapan pada bilangan gelombang 1461 cm<sup>-1</sup> untuk heterosiklik C=C, pada 1287 cm<sup>-1</sup> untuk C-N *stretching*, 1272 cm<sup>-1</sup> untuk C-O, dan 733 cm<sup>-1</sup> untuk C-H aromatik. Berdasarkan hal tersebut, pita serapan pada granisetron HCl murni dan *film* yang mengandung granisetron HCl menunjukkan tidak adanya pergeseran serapan yang signifikan sehingga dapat dikatakan bahwa tidak ada interaksi antara polimer dan bahan aktif.

## BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Kesimpulan

Berikut merupakan kesimpulan yang dapat diambil dalam penelitian ini:

1. Faktor PVP dapat meningkatkan respon waktu disintegrasi dan menurunkan respon disolusi dan *swelling index* pada sediaan *fast dissolving buccal film* granisetron HCl. Faktor propilen glikol dapat meningkatkan respon waktu disintegrasi, tetapi menurunkan respon disolusi dan *swelling index* pada sediaan *fast dissolving buccal film* granisetron HCl. Faktor interaksi antara keduanya dapat meningkatkan respon waktu disintegrasi, tetapi menurunkan respon disolusi dan *swelling index* pada sediaan *fast dissolving buccal film* granisetron HCl.
2. Konsentrasi optimum yang diperoleh untuk PVP K-30 dan propilen glikol pada sediaan *fast dissolving buccal film* granisetron HCl yaitu masing-masing sebesar 0,020 g dan 0,35 g dengan nilai respon optimum untuk waktu disintegrasi 90,667 detik, disolusi 87,177 %, dan *swelling index* 31,418.
3. Karakteristik formula yang didapat yaitu untuk waktu disintegrasi 91,000 detik dengan nilai sig. 0,622; disolusi 87,587 % dengan nilai sig. 0,417; dan *swelling index* 31,434 dengan nilai sig. 0,962. Hasil uji FTIR diperoleh bahwa tidak adanya interaksi antara polimer dan bahan aktif karena tidak terjadi pergeseran pita serapan secara signifikan.

### 5.2 Saran

Saran yang perlu dilakukan pada penelitian ini yaitu:

1. Uji permeabilitas perlu dilakukan untuk mengetahui permeabilitas obat yang dapat melintasi membran mukosa *buccal*.
2. Uji stabilitas diperlukan untuk menentukan stabilitas fisika dan kimia dari formulasi *fast dissolving buccal film* granisetron HCl.
3. Pengujian *in vivo* diperlukan untuk mengetahui efektivitas pada sediaan *fast dissolving buccal film* granisetron HCl pada membran *buccal*.



## DAFTAR PUSTAKA

- Abruzzo, A., Bigucci, F., Cerchiara, T., Cruciani, F., Vitali, B., & Luppi, B. 2012. Mucoadhesive chitosan/gelatin films for buccal delivery of propranolol hydrochloride. *Carbohydrate polymers*, 87(1), 581-588.
- Aframian, D. J., Davidowitz, T., & Benoiel, R. 2006. The distribution of oral mucosal pH values in healthy saliva secretors. *Oral diseases*, 12(4), 420-423.
- Al-Mogherah, A. I., Ibrahim, M. A., & Hassan, M. A. 2020. Optimization and evaluation of venlafaxine hydrochloride fast dissolving oral films. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(11), 1374–1382.
- Aufiya, D., Pramono, S., & Mufrod, M. 2012. Formula Optimization Of Lozenges Containing Alpinia Galanga (L.) Stuntz Rhizome Extract With A Combination Of Mannitol And Sucrose Sweeteners Using Simplex Lattice Design Method. *Majalah Obat Tradisional (Traditional Medicine Journal)*, 17(3), 39-46.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. 2005. *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia tentang Pedoman Uji Bioekivalensi*. Jakarta : BPOM
- Balakrishna, T., Vidyadhara, S., Murthy, T. E. G. K., Ramu, A., & Sasidhar, R. L. C. 2018. Formulation and evaluation of esomeprazole fast dissolving buccal films. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(10), 193–199.
- Basanta Kumar Reddy, B., & Karunakar, A. 2011. Biopharmaceutics classification system: A regulatory approach. *Dissolution Technologies*, 18(1), 31–37.
- Baskar M, Kiranmathyi B, Sivaraj C, Saraswathi K, A. P. 2019. Journal of drug delivery and therapeutics (jddt). *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 9(3), 661–668.
- Bhattarai, M., & Gupta, A. K. 2015. Review Article FAST DISSOLVING ORAL FILMS : A NOVEL TREND TO ORAL DRUG DELIVERY. *Sunsari Technincal College Journal*, 2(1), 58–68.
- Birudaraj, R., Mahalingam, R., Li, X., & Jasti, B. R. 2005. Advances in buccal drug delivery. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 22(3).
- Blower, P. R. 2003. Granisetron: Relating pharmacology to clinical efficacy.

*Supportive Care in Cancer*, 11(2), 93–100.

- Bolton, S., & Bon, C. 2010. Pharmaceutical statistics: practical and clinical applications 5th ed. *Informa Healthcare*.
- Brahmankar, D. M., & Jaiswal, S. B. 1995. *Biopharmaceutics and Pharmacokinetics: A treatise*. New Delhi : vallabh prakashan.
- Carvalho, F. C., Bruschi, M. L., Evangelista, R. C., & Gremião, M. P. D. 2010. Mucoadhesive drug delivery systems. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46(1), 1–17.
- Chaudhary, H., Gauri, S., Rathee, P., & Kumar, V. 2013. Development and optimization of fast dissolving oro-dispersible films of granisetron HCl using Box–Behnken statistical design. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 51(2), 193-201.
- DiPiro J.T., Wells B.G., Schwinghammer T.L. and DiPiro C. V. 2016. *Pharmacotherapy Handbook, tenth Edit.*, Inggris : McGraw-Hill Education Companies.
- Ditjen POM. 1995. *Farmakope Indonesia. Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Edenta, C. 2017. Development and Evaluation of Fast Dissolving Thin Films of Aripiprazole. *Universal Journal of Pharmaceutical Research*, 2(5), 23–27.
- Efentakis, M., & Vlachou, M. 2000. Evaluation of high molecular weight poly(oxyethylene) (Polyox)polymer: Studies of flow properties and release rates of furosemide and captopril from controlled-release hard gelatin capsules. *Pharmaceutical Development and Technology*, 5(3), 339–346.
- El-Maghraby, G. M., & Abdelzاهر, M. M. 2015. Formulation and evaluation of simvastatin buccal film. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5(4), 70–77.
- Gales, R. 2014. Preparation and Characterization of Polymeric Mucoadhesive Film for Buccal Administration. *British Journal of Pharmaceutical Research*, 4(4), 453–476.
- Ghodake, P. P., Karande, K. M., Osmani, R. A., Bhosale, R. R., Harkare, B. R., & Kale, B. B. 2013. Mouth dissolving films: Innovative vehicle for oral drug delivery. *polymer*, 9, 20.
- Giradkar, K. P. Channawar, A. D. Kajale, E. Sridhar, R. S. Kamble, B. V. Bakde, A. V. Chandewar. 2010. *International Journal of Pharma Resarch and Development*, 2(6), 1–20.

- GLOBOCAN 2018: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. International Agency for Research on Cancer Internet.
- Harmita, H. 2004. Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode Dan Cara Perhitungannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 1(3), 117–135.
- Joshua, J. M., Hari, R., Jyothish, F. K., & Surendran, S. A. 2016. Fast dissolving oral thin films: An effective dosage form for quick releases. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 38(1), 282–289.
- Juluru, N. S. 2013. Fast dissolving oral films: A review. *Int J Advan Pharm Bio Chem*, 2(1), 108-112.
- Kalia, V., Garg, T., Rath, G., & Goyal, A. K. 2016. Development and evaluation of a sublingual film of the antiemetic granisetron hydrochloride. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 44(3), 842–846.
- Kathpalia, H., Sule, B., & Gupte ; Harsha Kathpalia, A. 2013. Development and Evaluation of Orally Disintegrating Film of Tramadol Hydrochloride. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 3(24), 27–32.
- Kellaway, I. W., G. Ponchel, dan D. Duchene. 2003. Oral mucosal drug delivery. *modified release drug delivery technology*. Editor M.Dekker. New York, Basel
- Kementerian Kesehatan RI. 2018. *Pedoman Teknis Pengendalian Kanker Payudara & Kanker Leher Rahim*. Jakarta: Direktorat Pengendalian Penyakit Tidak Menular Direktorat Jenderal PP & PL.
- Kemenkes, R. I. 2018. *Riset kesehatan dasar (Riskesdas) 2018*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Keshavarao, K. P., Mudit, D., Gunashekar, K., Anis, S., Singh Mangla, N., & Ajay, K. 2011. Formulation and evaluation of mouth dissolving film containing Rofecoxib. *International research journal of pharmacy*, 2(3), 273-278.
- Ketul, P., Patel, K., Patel, M., & Patel, N. 2013. Fast dissolving films: a novel approach to oral drug delivery. *International Journal of Pharmacy Teaching & Practices*, 4(2), 655-661.
- Khairnar, A., Jain, P., Baviskar, D., & Jain, D. 2009. Development of mucoadhesive buccal patch containing aceclofenac: In vitro evaluations. *International Journal of PharmTech Research*, 1(4), 978–981.
- Kharenko, E. A., Larionova, N. I., & Demina, N. B. 2009. Mucoadhesive drug delivery systems. *Pharmaceutical chemistry journal*, 43(4), 200-208.

- Khatoon, N., Rao, N. R., & Reddy, B. M. 2013. Overview on fast dissolving oral films. *International journal of Chemistry and Pharmaceutical sciences*, 1(1), 63-75.
- Khunteta, A., Gupta, M. K., & Swarnkar, S. K. 2019. Formulation of Rapid Dissolving Films Containing Granisetron Hydrochloride and Ondansetron Hydrochloride. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(4-A), 516-527.
- Khunteta, A., & Swarnkar, S. K. 2019. *Preformulation Studies of Rapid Dissolving Films Containing Granisetron* *Journal of Drug Delivery and Therapeutics Preformulation Studies of Rapid Dissolving Films Containing Granisetron Hydrochloride*. August.
- Kianfar, F., Chowdhry, B. Z., Antonijevic, M. D., & Boateng, J. S. 2012. Novel films for drug delivery via the buccal mucosa using model soluble and insoluble drugs. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 38(10), 1207–1220.
- Koland, M., Sandeep, V. P., Charyulu, R. N., & Subrahmanyam, E. V. S. 2009. *the Design and Characterization of Sublingual Films of Ondansetron Hydrochloride*. 7(4), 2927–2938.
- Koland, M., Sandeep, V. P., & Charyulu, N. R. 2010. Fast dissolving sublingual films of ondansetron hydrochloride: Effect of additives on in vitro drug release and mucosal permeation. *Journal of Young Pharmacists*, 2(3), 216–222.
- Koland, M., Vijayanarayana, K., Charyulu, Rn., & Prabhu, P. 2011. In vitro and in vivo evaluation of chitosan buccal films of ondansetron hydrochloride. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 1(3), 164.
- Liew, K. Bin, Tan, Y. T. F., & Peh, K. K. 2014. Effect of polymer, plasticizer and filler on orally disintegrating film. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40(1), 110–119.
- Lee, J., & Kellaway, I. W. 2003. Liquid crystalline phases of glyceryl mono-oleate as oral mucosal drug delivery systems. *Modified-Release Drug Delivery Technology*, 1(1), 1-5.
- Madhavi, B. R., Murthy, V. S., Rani, A. P., & Kumar, G. D. 2013. Buccal film drug delivery system-an innovative and emerging technology. *J Mol Pharm Org Process Res*, 1(107), 2.
- Mahajan, A., Chhabra, N., & Aggarwal, G. 2011. Formulation and characterization of fast dissolving buccal films: A review. *Der Pharmacia Lettre*, 3(1), 152-165.
- Morales, J. O., & McConville, J. T. (2011). Manufacture and characterization of



- mucoadhesive buccal films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 77(2), 187–199.
- Mulyati, A. H., Sutanto, & Apriyani, D. 2011. Validasi metode analisis kadar Ambroksol Hidroklorida dalam sediaan tablet cystelis® secara kromatografi cair kinerja tinggi. *Ekologia*, 11(2), 36–45.
- Naziya Khatoon NG, Raghavendra Rao B, Mahipal Reddy .Overview on fast dissolving oral films. *International Journal of Chemistry and Pharmaceutical Sciences*. 2013; 1: 63-75.
- Neidle, S. 2012. Design Principles for Quadruplex-binding Small Molecules. *Therapeutic Applications of Quadruplex Nucleic Acids*, 151–174.
- Nishimura, M., Matsuura, K., Tsukioka, T., Yamashita, H., Inagaki, N., Sugiyama, T., & Itoh, Y. 2009. In vitro and in vivo characteristics of prochlorperazine oral disintegrating film. *International journal of pharmaceutics*, 368(1-2), 98-102.
- Pandis, N., Walsh, T., Polychronopoulou, A., Katsaros, C., & Eliades, T. 2013. Split-mouth designs in orthodontics: an overview with applications to orthodontic clinical trials. *European Journal of Orthodontics*, 35(6), 783-789.
- Panzade, P., Puranik, P., Mogal, V., & Patni, M. 2010. Development and Validation of UV Spectrophotometric Method of Granisetron Hydrochloride in Bulk and Pharmaceutical Formulation. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 3(3), 634-636.
- Patel, V. M., Prajapati, B. G., & Patel, M. M. 2009. Design and in vitro characterization of Eudragit containing mucoadhesive buccal patches. *International Journal of PharmTech Research*, 1(3), 783–789.
- Patel, N., Dubey, A., Prabhu, P., & Kamath, J. V. 2015. Design And Evaluation Of Buccal Patches Containing Combination Of Hydrochlorothiazide and Atenolol. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 5(4).
- Patel, N., Prabhu, P., Dubey, A., & Kamath, J. V. 2016. Design and Evaluation of Buccal Patch Containing Combination of Hydrochlorothiazide and Lisinopril. *RGUHS J Pharm Sci*, 5(4), 142–154.
- Pathare, Y. S., Hastak, V. S., & Bajaj, A. N. 2013. Polymers used for fast disintegrating oral films: A review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 21(1), 169–178.
- Pokale, P., Khade, P., & Bhosale, A. 2019. Design, Development and Evaluation of Fast Dissolving Buccal Film of Norethisterone. *Current Pharma Research*, 9(4), 3365-3377.



- Punitha, S., & Girish, Y. 2010. Polymers in mucoadhesive buccal drug delivery system—A review. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 1(2).
- Ramesh, B., Saravanakumar, K., Nagaveni, P., Mohan Kumar, A., Jaya Preethi, P., & Vivek Kumar, P. 2014. A review on buccal drug delivery system. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 5(3), 200–204.
- Rao, N. R., Shrivani, B., & Reddy, M. S. 2013. Overview on buccal drug delivery systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(4), 80.
- Rowe, R. C., Sheskey, P., & Quinn, M. 2009. *Handbook of pharmaceutical excipients*. Libros Digitales-Pharmaceutical Press.
- Saikishore, V., Srikanth, G., Pooja, C., Mrudula, Y., Pavani, R., Jyosthna, C., & Mayuren, C. 2011. Design and Development of Fast Dissolving Tablets of Glibenclamide. *Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology*, 3(5), 225-229.
- Salamat-Miller, N., Chittchang, M., & Johnston, T. P. 2005. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 57(11), 1666-1691.
- Savale, S. K., & Estimation, S. 2019. *Formulation and Evaluation of Mouth dissolving buccal film-containing Vildagliptin*. April.
- Sharma, D., Kaur, D., Verma, S., Singh, D., Singh, M., & Singh, G. 2015. Fast dissolving oral films technology: A recent trend for an innovative oral drug delivery system. *International Journal of Drug Delivery*, 7(2), 60–75.
- Shinkar, D. M., Kadhbane, N. S., & Saudagar, R. B. 2017. Development and Evaluation of Orally Fast Dissolving Film of Agomelatine. *International Journal of ChemTech Research*, 10(10), 497–505.
- Siddiqui, M. D. N., Garg, G., & Sharma, P. K. 2011. A Short Review on “ A Novel Approach in Oral Fast Dissolving Drug Delivery System and Their Patents ” Conventional oral Modified release Fast action oral solid. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 5(6), 291–303.
- Singh, R., Sharma, D., & Garg, R. 2017. Review on mucoadhesive drug delivery system with special emphasis on buccal route: an important tool in designing of novel controlled drug delivery system for the effective delivery of pharmaceuticals. *J Dev Drugs*, 6(01), 1-12.
- Spartinou, Anastasia, Vasileia Nyktari, and Alexandra Papaioannou. 2017. “Granisetron: A Review of Pharmacokinetics and Clinical Experience in

- Chemotherapy Induced - Nausea and Vomiting.” *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* 13(12):1289–97.
- Sweetman, S.C. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference, Thirty Sixth Edition*. New York : Pharmaceutical Press
- Tamin, S., & Yassi, D. 2011. Penyakit kelenjar saliva dan peran sialoendoskopi untuk diagnostik dan terapi. *Oto Rhino Laryngologica Indonesiana*, 41(2),
- Thompson, A. J., & R Lummis, S. C. 2006. 5-HT<sub>3</sub> receptors. *Current pharmaceutical design*, 12(28), 3615-3630.95.
- Tomar, A., Sharma, K., Chauhan, N. S., Mittal, A., & Bajaj, U. 2012. Formulation and evaluation of fast dissolving oral film of dicyclomine as potential route of buccal delivery. *International Journal of Drug Development & Research*, 4(2), 408-417.
- Tong, A., Tang, X., Zhang, F., & Wang, B. 2020. Study on the shift of ultraviolet spectra in aqueous solution with variations of the solution concentration. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 234, 118259.
- Van Ryckeghem, F., & Van Belle, S. 2010. Management of chemotherapy induced nausea and vomiting. *Acta Clinica Belgica*, 65(5), 305–310.
- Verma, S., Kaul, M., Rawat, A., & Saini, S. 2011. An overview on buccal drug delivery system. *International journal of pharmaceutical sciences and research*, 2(6), 1303.
- Wimala, M., Retnaningtyas, Y., & Wulandari, L. 2018. Penetapan Kadar Inulin dalam Ekstrak Air Umbi Bengkuang (*Pachyrhizus erosus* L.) dari Gresik Jawa Timur dengan Metode KLT Densitometri (Inulin Determination of Yam Bean Tuber (*Pachyrhizus erosus* L.) from Gresik East Java using TLC Densitometry). *Pustaka Kesehatan*, 3(1), 61-65.
- World Health Organization. 2005. International union against cancer. Global action against cancer.
- Yuill, G., & Gwinnutt, C. 2003. Postoperative nausea and vomiting. *Update Anesth*, 17, 2-7.
- Zhang, H., Han, M. G., Wang, Y., & Li, S. J. 2015. Development of oral fast-disintegrating levothyroxine films for management of hypothyroidism in pediatrics. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 14(10), 1755–1762.
- Zhao, Y., Chen, H. J., Caritis, S., & Venkataramanan, R. 2016. Development and validation of a sensitive liquid chromatographic-tandem mass

spectrometric method for the simultaneous analysis of granisetron and 7-hydroxy granisetron in human plasma and urine samples: Application in a clinical pharmacokinetic study in pregnant subject. *Biomedical Chromatography*, 30(2), 149–154.



## LAMPIRAN

## A. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot

Replikasi	Bobot film (mg)			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	23,1	28,2	24,9	28,6
2	22,4	28,0	25,1	29,0
3	22,7	27,8	24,8	28,9
Rerata $\pm$ SD	22,73 $\pm$ 0,351	28,00 $\pm$ 0,200	24,93 $\pm$ 0,153	28,83 $\pm$ 0,208
CV	1.544	0.714	0.614	0.721

## B. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan Film

## B.1 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan Film Formula 1

Titik	Replikasi 1 (mm)	Replikasi 2 (mm)	Replikasi 3 (mm)
Titik 1	0,07	0,08	0,07
Titik 2	0,07	0,07	0,08
Titik 3	0,07	0,07	0,07
Titik 4	0,08	0,07	0,07
Titik 5	0,07	0,07	0,07
Rerata $\pm$ SD	0,072 $\pm$ 0,0045	0,072 $\pm$ 0,0045	0,072 $\pm$ 0,0045
Total Rerata $\pm$ SD	0,072 $\pm$ 0,000		

## B.2 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan Film Formula A

Titik	Replikasi 1 (mm)	Replikasi 2 (mm)	Replikasi 3 (mm)
Titik 1	0,08	0,08	0,09
Titik 2	0,08	0,08	0,08
Titik 3	0,08	0,09	0,08
Titik 4	0,09	0,08	0,08
Titik 5	0,08	0,08	0,08

Rerata ± SD	0,082 ± 0,0055	0,082 ± 0,0045	0,0082 ± 0,0045
Total Rerata ± SD	0,082 ± 0,000		

### B.3 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan Film Formula B

Titik	Replikasi 1 (mm)	Replikasi 2 (mm)	Replikasi 3 (mm)
Titik 1	0,07	0,08	0,08
Titik 2	0,08	0,08	0,08
Titik 3	0,08	0,08	0,07
Titik 4	0,08	0,08	0,08
Titik 5	0,08	0,07	0,08
Rerata ± SD	0,078 ± 0,0045	0,078 ± 0,0045	0,078 ± 0,0045
Total Rerata ± SD	0,078 ± 0,000		

### B.4 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan Film Formula AB

Titik	Replikasi 1 (mm)	Replikasi 2 (mm)	Replikasi 3 (mm)
Titik 1	0,08	0,09	0,09
Titik 2	0,08	0,09	0,08
Titik 3	0,09	0,08	0,08
Titik 4	0,08	0,08	0,09
Titik 5	0,09	0,08	0,08
Rerata ± SD	0,084 ± 0,0055	0,084 ± 0,0055	0,084 ± 0,0055
Total Rerata ± SD	0,084 ± 0,000		

### C. Tabulasi Hasil Pengujian Ketahanan Lipat

Replikasi	Ketahanan Lipat (kali)			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	>200	>200	>200	>200



2	>200	>200	>200	>200
3	>200	>200	>200	>200
Rerata $\pm$ SD	200 $\pm$ 0,000	200 $\pm$ 0,000	200 $\pm$ 0,000	200 $\pm$ 0,000

#### D. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan Film

Replikasi	pH Permukaan Film			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	6,35	6,56	6,66	6,72
2	6,33	6,50	6,60	6,75
3	6,36	6,53	6,63	6,74
Rerata $\pm$ SD	6,35 $\pm$ 0,015	6,53 $\pm$ 0,030	6,63 $\pm$ 0,030	6,74 $\pm$ 0,015

#### E. Tabulasi Hasil Serapan Granisetron HCl dalam Dapar Fosfat pH 6,8 pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

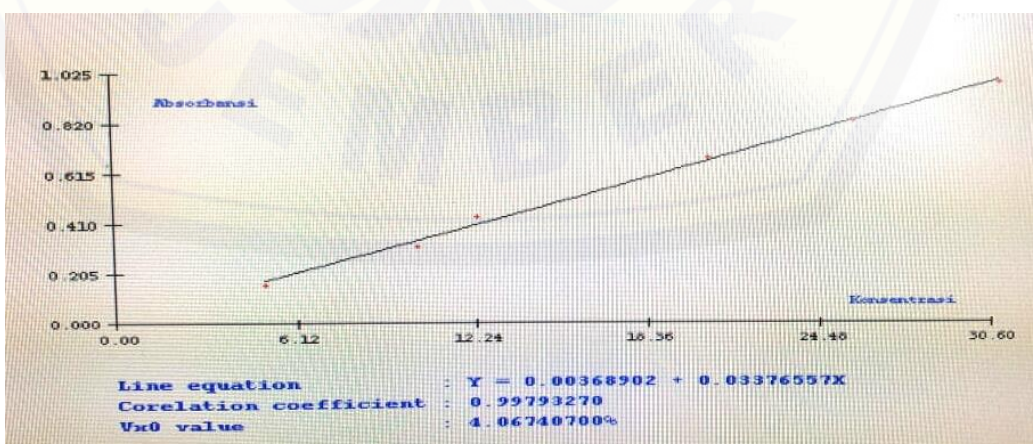
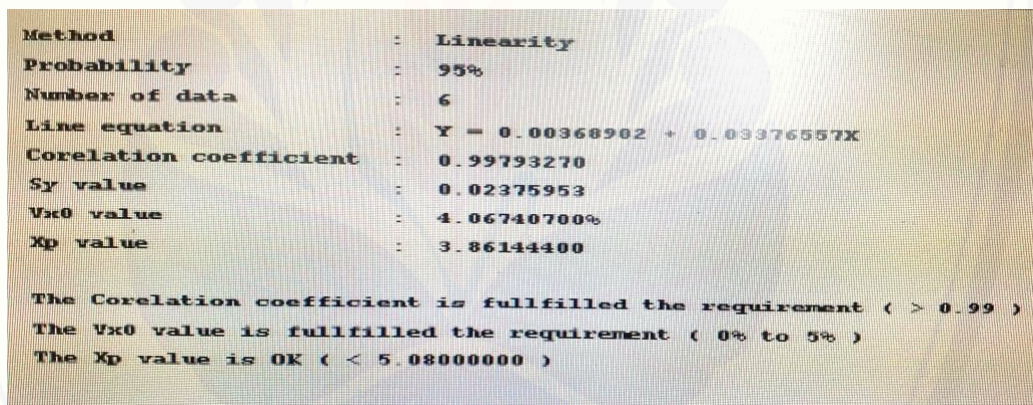
$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs
200	0,694	241	0,226	281	0,19	321	0,1	361	0,003
201	0,799	242	0,187	282	0,195	322	0,084	362	0,003
202	0,875	243	0,156	283	0,2	323	0,068	363	0,002
203	0,933	244	0,129	284	0,206	324	0,056	364	0,004
204	0,98	245	0,102	285	0,214	325	0,047	365	0,002
205	1,004	246	0,084	286	0,221	326	0,037	366	0,002
206	1,018	247	0,074	287	0,228	327	0,03	367	0,002
207	1,009	248	0,07	288	0,237	328	0,024	368	0,003
208	0,989	249	0,067	289	0,247	329	0,017	369	0,002
209	0,958	250	0,065	290	0,258	330	0,013	370	0,002
210	0,915	251	0,064	291	0,267	331	0,01	371	0,002
211	0,867	252	0,064	292	0,276	332	0,008	372	0,002
212	0,818	253	0,064	293	0,286	333	0,007	373	0,002
213	0,764	254	0,066	294	0,295	334	0,006	374	0,002
214	0,713	255	0,067	295	0,303	335	0,004	375	0,002
215	0,674	256	0,07	296	0,31	336	0,005	376	0,002

216	0,635	257	0,074	297	0,316	337	0,004	377	0,004
217	0,607	258	0,077	298	0,32	338	0,004	378	0,003
218	0,585	259	0,081	299	0,324	339	0,003	379	0,004
219	0,569	260	0,084	300	0,327	340	0,002	380	0,001
220	0,557	261	0,087	301	0,329	341	0,002	381	0,002
221	0,55	262	0,091	302	0,33	342	0,002	382	0,002
222	0,543	263	0,096	<b>303</b>	<b>0,33</b>	343	0,002	383	0,004
223	0,537	264	0,101	304	0,325	344	0,004	384	0,003
224	0,53	265	0,106	305	0,32	345	0,004	385	0,004
225	0,523	266	0,111	306	0,313	346	0,004	386	0,003
226	0,513	267	0,116	307	0,304	347	0,002	387	0,003
227	0,503	268	0,121	308	0,293	348	0,002	388	0,003
228	0,493	269	0,126	309	0,282	349	0,002	389	0,004
229	0,485	270	0,131	310	0,27	350	0,002	390	0,003
230	0,477	271	0,136	311	0,257	351	0,002	391	0,004
231	0,466	272	0,14	312	0,244	352	0,003	392	0,003
232	0,453	273	0,145	313	0,23	353	0,002	393	0,003
233	0,437	274	0,15	314	0,214	354	0,003	394	0,003
234	0,416	275	0,155	315	0,201	355	0,004	395	0,003
235	0,393	276	0,161	316	0,187	356	0,004	396	0,004
236	0,366	277	0,167	317	0,169	357	0,003	397	0,004
237	0,341	278	0,173	318	0,15	358	0,003	398	0,004
238	0,314	279	0,179	319	0,134	359	0,004	399	0,004
239	0,28	280	0,184	320	0,116	360	0,004	400	0,004
240	0,261								

### F. Serapan Larutan Baku Granisetron HCl dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,8

Larutan Baku	Konsentrasi (ppm)	Absorbansi pada 303
1	5,08	0,162
2	10,16	0,325
3	12,24	0,452
4	20,32	0,705
5	25,40	0,858
6	30,60	1,025

### G. Hasil Perhitungan Kurva Baku Granisetron HCl dalam Dapar Fosfat pH 6,8



- Preparasi larutan induk granisetron HCl 250 ppm dan 300 ppm
  - Menimbang granisetron HCl 25 mg =  $\frac{25,4 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 = 254 \text{ ppm}$
  - Menimbang granisetron HCl 30 mg =  $\frac{30,6 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 = 306 \text{ ppm}$
- Pengenceran larutan kurva baku
  - Konsentrasi 5 ppm =  $\frac{5 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 10,16 \text{ ppm} = 15 \text{ ppm}$
  - Konsentrasi 10 ppm =  $\frac{2 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 254 \text{ ppm} = 10,16 \text{ ppm}$
  - Konsentrasi 12 ppm =  $\frac{1 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 306 \text{ ppm} = 12,24 \text{ ppm}$
  - Konsentrasi 20 ppm =  $\frac{2 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 254 \text{ ppm} = 20,32 \text{ ppm}$
  - Konsentrasi 25 ppm =  $\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 254 \text{ ppm} = 25,40 \text{ ppm}$
  - Konsentrasi 30 ppm =  $\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 306 \text{ ppm} = 30,60 \text{ ppm}$

#### H. Tabulasi Hasil Penentuan Recovery Granisetron HCl dalam Sediaan Fast Dissolving Buccal Film

- Persamaan regresi penetapan kadar Granisetron HCl dalam sediaan Fast Dissolving Buccal Film  $Y = 0,0338x + 0,0037$

#### I. Tabulasi Hasil Penentuan % Kadar Granisetron HCl dalam Sediaan Fast Dissolving Buccal Film

##### I.1 Tabulasi Hasil Penentuan % Kadar Granisetron HCl Formula 1

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen Kadar (%)
1	0,401	11,754	97,706
2	0,398	11,666	97,217
3	0,405	11,873	98,205
Rerata $\pm$ SD			97,709 $\pm$ 0,494

- Kadar Granisetron HCl secara Teoritis
  - Replikasi 1
 
$$\text{Perhitungan} = \frac{37,3 \text{ mg}}{31} = 1,203 \text{ mg}$$

$$\frac{1,203 \text{ mg}}{100} \times 1000 = 12,03 \text{ ppm}$$



- Replikasi 2

$$\text{Perhitungan} = \frac{37,2 \text{ mg}}{31} = 1,2 \text{ mg}$$

$$\frac{1,2 \text{ mg}}{100} \times 1000 = 12 \text{ ppm}$$

- Replikasi 3

$$\text{Perhitungan} = \frac{37,5 \text{ mg}}{31} = 1,209 \text{ mg}$$

$$\frac{1,203 \text{ mg}}{100} \times 1000 = 12,09 \text{ ppm}$$

- Perhitungan % Kadar

- Replikasi 1

$$\% \text{ Kadar} = \frac{11,754 \text{ ppm}}{12,03 \text{ ppm}} \times 100 \% = 97,706 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Kadar} = \frac{11,666 \text{ ppm}}{12 \text{ ppm}} \times 100 \% = 97,217 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ Kadar} = \frac{11,873 \text{ ppm}}{12,09 \text{ ppm}} \times 100 \% = 98,205 \%$$

$$\begin{aligned} \text{Rata-rata \% Kadar} &= \frac{97,706 + 97,217 + 98,205}{3} \\ &= 97,709 \% \end{aligned}$$

## I.2 Tabulasi Hasil Penentuan % Kadar Granisetron HCl Formula A

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen Kadar (%)
1	0,376	11,015	91,792
2	0,378	11,074	92,283
3	0,379	11,104	92,303
Rerata ± SD			92,126 ± 0,289

- Kadar Granisetron HCl secara Teoritis

- Replikasi 1

$$\text{Perhitungan} = \frac{37,2 \text{ mg}}{31} = 1,2 \text{ mg}$$

$$\frac{1,203 \text{ mg}}{100} \times 1000 = 12 \text{ ppm}$$

- Replikasi 2

$$\text{Perhitungan} = \frac{37,2 \text{ mg}}{31} = 1,2 \text{ mg}$$



$$\frac{1,2 \text{ mg}}{100} \times 1000 = 12 \text{ ppm}$$

- Replikasi 3

$$\text{Perhitungan} = \frac{37,3 \text{ mg}}{31} = 1,203 \text{ mg}$$

$$\frac{1,203 \text{ mg}}{100} \times 1000 = 12,03 \text{ ppm}$$

- Perhitungan % Kadar

- Replikasi 1

$$\% \text{Kadar} = \frac{11,015 \text{ ppm}}{12 \text{ ppm}} \times 100 \% = 91,792 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{Kadar} = \frac{11,074 \text{ ppm}}{12 \text{ ppm}} \times 100 \% = 92,283 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{Kadar} = \frac{11,104 \text{ ppm}}{12,03 \text{ ppm}} \times 100 \% = 92,303 \%$$

$$\begin{aligned} \text{Rata-rata \% Kadar} &= \frac{91,792 + 92,283 + 92,303}{3} \\ &= 92,126 \% \end{aligned}$$

### I.3 Tabulasi Hasil Penentuan % Kadar Granisetron HCl Formula B

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen Kadar (%)
1	0,381	11,163	93,025
2	0,380	11,133	92,775
3	0,384	11,251	93,525
Rerata ± SD			93,108 ± 0,382

- Kadar Granisetron HCl secara Teoritis

- Replikasi 1

$$\text{Perhitungan} = \frac{37,2 \text{ mg}}{31} = 1,2 \text{ mg}$$

$$\frac{1,203 \text{ mg}}{100} \times 1000 = 12 \text{ ppm}$$

- Replikasi 2

$$\text{Perhitungan} = \frac{37,2 \text{ mg}}{31} = 1,2 \text{ mg}$$

$$\frac{1,2 \text{ mg}}{100} \times 1000 = 12 \text{ ppm}$$

- Replikasi 3

$$\text{Perhitungan} = \frac{37,3 \text{ mg}}{31} = 1,203 \text{ mg}$$

$$\frac{1,203 \text{ mg}}{100} \times 1000 = 12,03 \text{ ppm}$$

- Perhitungan % Kadar

- Replikasi 1

$$\% \text{Kadar} = \frac{11,163 \text{ ppm}}{12 \text{ ppm}} \times 100 \% = 93,025 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{Kadar} = \frac{11,133 \text{ ppm}}{12 \text{ ppm}} \times 100 \% = 92,775 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{Kadar} = \frac{11,251 \text{ ppm}}{12,03 \text{ ppm}} \times 100 \% = 93,525 \%$$

$$\begin{aligned} \text{Rata-rata \% Kadar} &= \frac{93,025 + 92,775 + 93,525}{3} \\ &= 93,108 \% \end{aligned}$$

#### I.4 Tabulasi Hasil Penentuan % Kadar Granisetron HCl Formula AB

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen Kadar (%)
1	0,372	10,896	90,574
2	0,375	10,985	91,313
3	0,373	10,926	90,823
Rerata ± SD			90,903 ± 0,376

- Kadar Granisetron HCl secara Teoritis

- Replikasi 1

$$\text{Perhitungan} = \frac{37,3 \text{ mg}}{31} = 1,203 \text{ mg}$$

$$\frac{1,203 \text{ mg}}{100} \times 1000 = 12,03 \text{ ppm}$$

- Replikasi 2

$$\text{Perhitungan} = \frac{37,3 \text{ mg}}{31} = 1,203 \text{ mg}$$

$$\frac{1,2 \text{ mg}}{100} \times 1000 = 12,03 \text{ ppm}$$

- Replikasi 3

$$\text{Perhitungan} = \frac{37,3 \text{ mg}}{31} = 1,203 \text{ mg}$$

$$\frac{1,203 \text{ mg}}{100} \times 1000 = 12,03 \text{ ppm}$$

- Perhitungan % Kadar

- Replikasi 1

$$\% \text{Kadar} = \frac{10,896 \text{ ppm}}{12,03 \text{ ppm}} \times 100 \% = 90,574 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{Kadar} = \frac{10,985 \text{ ppm}}{12,03 \text{ ppm}} \times 100 \% = 91,313 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{Kadar} = \frac{10,926 \text{ ppm}}{12,03 \text{ ppm}} \times 100 \% = 90,823 \%$$

$$\begin{aligned} \text{Rata-rata \% Kadar} &= \frac{90,574 + 91,313 + 90,823}{3} \\ &= 90,903 \% \end{aligned}$$

Replikasi	% Kadar Granisetron HCl			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	97,706	91,792	93,025	90,574
2	97,217	92,283	92,775	91,313
3	98,205	92,303	93,525	90,823
Rerata ± SD	97,709 ± 0,494	92,126 ± 0,289	93,108 ± 0,382	90,903 ± 0,376
CV	0,506	0,314	0,410	0,414

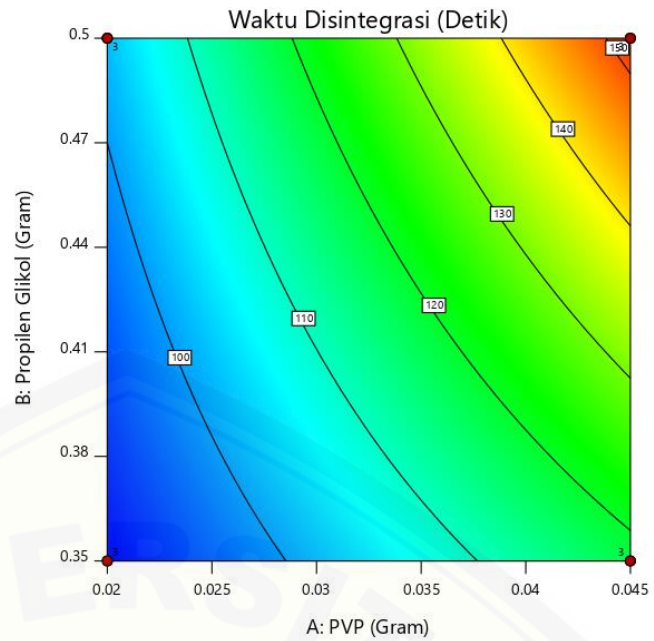
#### J. Tabulasi Hasil Pengujian Waktu Disintegrasi Film

Replikasi	Waktu Disintegrasi Film			
	Formula 1 (detik)	Formula A (detik)	Formula B (detik)	Formula AB (detik)
1	90	118	105	152
2	90	116	100	155
3	92	120	102	150
Rerata ± SD	90,667 ± 1,155	118,000 ± 2,000	102,333 ± 2,517	152,333 ± 2,517
CV	1,274	1,695	2,460	1,652

Design-Expert® Software  
Factor Coding: Actual

Waktu Disintegrasi (Detik)  
● Design Points  
90 155

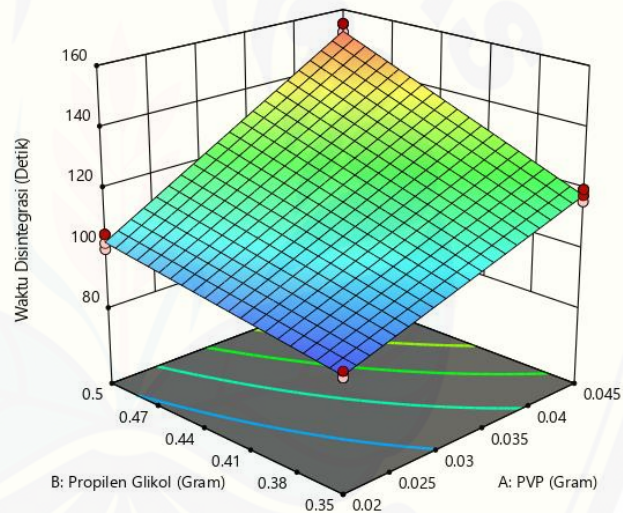
X1 = A: PVP  
X2 = B: Propilen Glikol



Design-Expert® Software  
Factor Coding: Actual

Waktu Disintegrasi (Detik)  
● Design points above predicted value  
○ Design points below predicted value  
90 155

X1 = A: PVP  
X2 = B: Propilen Glikol



### ANOVA for selected factorial model

#### Response 1: Waktu Disintegrasi

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
Model	6457.67	3	2152.56	478.35	< 0.0001	significant
A-PVP	4485.33	1	4485.33	996.74	< 0.0001	
B-Propilen	1587.00	1	1587.00	352.67	< 0.0001	

Glikol

AB	385.33	1	385.33	85.63	< 0.0001
<b>Pure Error</b>	36.00	8	4.50		
<b>Cor Total</b>	6493.67	11			

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 478.35 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

**P-values** less than 0.0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

#### Fit Statistics

<b>Std. Dev.</b>	2.12	<b>R<sup>2</sup></b>	0.9945
<b>Mean</b>	115.83	<b>Adjusted R<sup>2</sup></b>	0.9924
<b>C.V. %</b>	1.83	<b>Predicted R<sup>2</sup></b>	0.9875
		<b>Adeq Precision</b>	50.3506

The **Predicted R<sup>2</sup>** of 0.9875 is in reasonable agreement with the **Adjusted R<sup>2</sup>** of 0.9924; i.e. the difference is less than 0.2.

**Adeq Precision** measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 50.351 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.



**Model Comparison Statistics**

PRESS 81.00

**-2 Log Likelihood** 47.24

BIC 57.18

AICc 60.95

**Coefficients in Terms of Coded Factors**

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% Low	CI 95% High	CI VIF
Intercept	115.83	1	0.6124	114.42	117.25	
A-PVP	19.33	1	0.6124	17.92	20.75	1.0000
B-Propilen Glikol	11.50	1	0.6124	10.09	12.91	1.0000
AB	5.67	1	0.6124	4.25	7.08	1.0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

**Final Equation in Terms of Coded Factors**

Disintegrasi =

+115.83

+19.33      A

+11.50      B

+5.67        AB

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

#### **Final Equation in Terms of Actual Factors**

Disintegrasi =

+83.88889

-1022.22222 PVP

-43.11111      Propilen Glikol

+6044.44444 PVP \* Propilen Glikol

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

**K. Tabulasi Hasil Pengujian Disolusi**

Uji Disolusi				
Formula	t(menit)	% Pelepasan		
		R1	R2	R3
F1	10	63,24	60,77	62,01
	15	72,50	72,48	71,26
	30	86,78	87,99	86,76
	45	93,17	90,71	91,92
	60	98,29	95,82	97,05
FA	10	60,77	57,08	55,84
	15	71,24	69,97	71,19
	30	86,74	86,69	85,46
	45	90,69	88,21	89,44
	60	93,34	92,08	92,08
FB	10	62,01	57,08	64,47
	15	72,49	74,91	76,21
	30	86,74	86,74	85,60
	45	89,47	89,49	89,49
	60	93,33	92,09	93,31
FAB	10	55,84	57,08	58,31
	15	73,66	72,44	73,68
	30	85,49	85,49	84,28
	45	88,23	89,46	88,23
	60	90,84	90,85	92,07

Contoh perhitungan % pelepasan pada F1 replikasi 1

Kandungan Granisetron HCl 1 *film* = 1,2 mg

- T = 10 menit

Absorbansi = 0,049

$$- Y = 0,0338x + 0,0037$$

$$0,055 = 0,0338x + 0,0037$$

$$x = 1,5178 \text{ ppm}$$

$$- Q = 1,5178 \mu\text{g/ml} \times 0,5 \text{ L} \\ = 0,7589 \text{ mg}$$

$$- Fk = 0$$

$$- Q_{\text{tot}} = 0,7589 \text{ mg} + 0 \\ = 0,7589 \text{ mg}$$

$$- \% \text{ pelepasan} = \frac{0,7589 \text{ mg}}{1,2 \text{ mg}} \times 100\% = 63,24 \%$$

- T = 15 menit

Absorbansi = 0,062

$$- Y = 0,0338x + 0,0037$$

$$0,062 = 0,0338x + 0,0037$$

$$x = 1,7249 \text{ ppm}$$

$$- Q = 1,7249 \mu\text{g/ml} \times 0,5 \text{ L} \\ = 0,8624 \text{ mg}$$

$$- Fk = \frac{5 \text{ mL}}{500 \text{ mL}} \times 0,7589 \text{ mg} \\ = 0,0076 \text{ mg}$$

$$- Q_{\text{tot}} = 0,8624 \text{ mg} + 0,0076 \\ = 0,8700 \text{ mg}$$

$$- \% \text{ pelepasan} = \frac{0,8700 \text{ mg}}{1,2 \text{ mg}} \times 100\% = 72,50 \%$$

- T = 30 menit

Absorbansi = 0,073

$$- Y = 0,0338x + 0,0037$$

$$0,073 = 0,0338x + 0,0037$$

$$\begin{aligned}
 x &= 2,0503 \text{ ppm} \\
 - Q &= 2,0503 \mu\text{g/ml} \times 0,5 \text{ L} \\
 &= 1,0251 \text{ mg} \\
 - Fk &= \frac{5 \text{ mL}}{500 \text{ mL}} \times (0.7589 \text{ mg} + 0.8624 \text{ mg}) \\
 &= 0,0162 \text{ mg} \\
 - Q_{\text{tot}} &= 1,0251 \text{ mg} + 0,0162 \text{ mg} \\
 &= 1,0414 \text{ mg} \\
 - \% \text{pelepasan} &= \frac{1,0414 \text{ mg}}{1,2 \text{ mg}} \times 100\% = 86,78 \%
 \end{aligned}$$

- T = 45 menit

$$\text{Absorbansi} = 0,078$$

$$\begin{aligned}
 - Y &= 0,0338x + 0,0037 \\
 0,078 &= 0,0338x + 0,0037 \\
 x &= 2,1982 \text{ ppm} \\
 - Q &= 2,1982 \mu\text{g/ml} \times 0,5 \text{ L} \\
 &= 1,0991 \text{ mg} \\
 - Fk &= \frac{5 \text{ mL}}{500 \text{ mL}} \times (0.8624 \text{ mg} + 1,0251 \text{ mg}) \\
 &= 0,0189 \text{ mg} \\
 - Q_{\text{tot}} &= 1,0991 \text{ mg} + 0,0189 \text{ mg} \\
 &= 1,1180 \text{ mg} \\
 - \% \text{pelepasan} &= \frac{1,1180 \text{ mg}}{1,2 \text{ mg}} \times 100\% = 93,17 \%
 \end{aligned}$$

- T = 60 menit

$$\text{Absorbansi} = 0,082$$

$$\begin{aligned}
 - Y &= 0,0338x + 0,0037 \\
 0,082 &= 0,0338x + 0,0037 \\
 x &= 2,3166 \text{ ppm} \\
 - Q &= 2,3166 \mu\text{g/ml} \times 0,5 \text{ L} \\
 &= 1,1583 \text{ mg} \\
 - Fk &= \frac{5 \text{ mL}}{500 \text{ mL}} \times (1,0251 \text{ mg} + 1,0991 \text{ mg}) \\
 &= 0,0212 \text{ mg}
 \end{aligned}$$



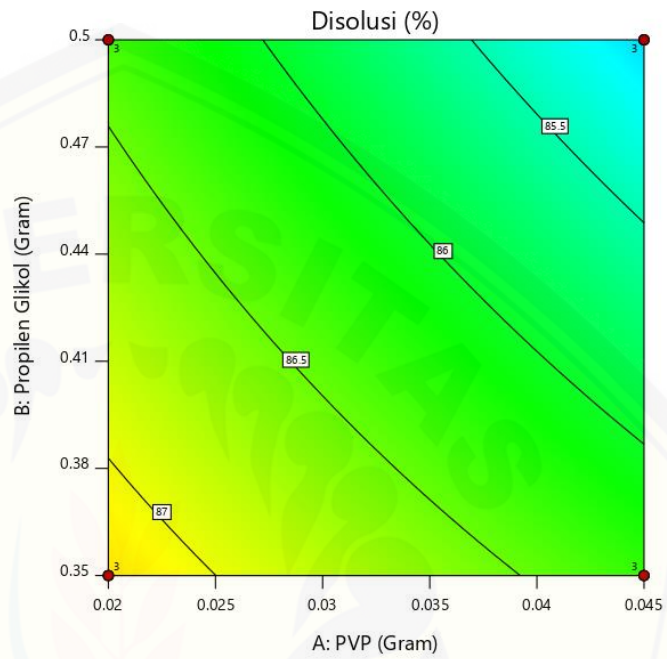
-  $Q_{tot} = 1,1583 \text{ mg} + 0,0212 \text{ mg}$   
 $= 1,1795 \text{ mg}$

-  $\% \text{pelepasan} = \frac{1,1795 \text{ mg}}{1,2 \text{ mg}} \times 100\% = 98,29 \%$

Design-Expert® Software  
 Factor Coding: Actual

Disolusi (%)  
 ● Design Points  
 84.28  87.99

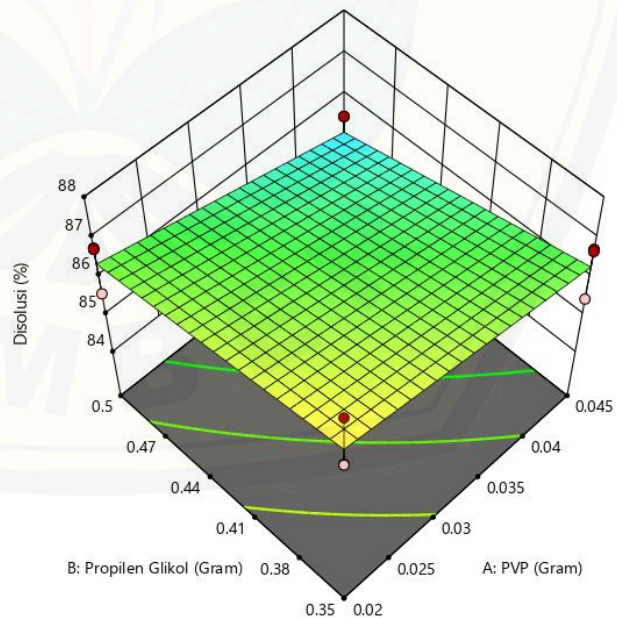
X1 = A: PVP  
 X2 = B: Propilen Glikol



Design-Expert® Software  
 Factor Coding: Actual

Disolusi (%)  
 ● Design points above predicted value  
 ○ Design points below predicted value  
 84.28  87.99

Disolusi (%) = 84.28  
 Std # 12 Run # 7  
 X1 = A: PVP = 0.045  
 X2 = B: Propilen Glikol = 0.5



**ANOVA for selected factorial model****Response 2: Disolusi**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
<b>Model</b>	6.68	3	2.23	4.56	0.0383	significant
A-PVP	3.51	1	3.51	7.18	0.0279	
B-Propilen Glikol	3.05	1	3.05	6.24	0.0370	
AB	0.1220	1	0.1220	0.2497	0.6308	
<b>Pure Error</b>	3.91	8	0.4887			
<b>Cor Total</b>	10.59	11				

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 4.56 implies the model is significant. There is only a 3.83% chance that an F-value this large could occur due to noise.

**P-values** less than 0.0500 indicate model terms are significant. In this case A, B are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

**Fit Statistics**

**Std. Dev.** 0.6991 **R<sup>2</sup>** 0.6309

**Mean** 86.23 **Adjusted R<sup>2</sup>** 0.4925

**C.V. %** 0.8107 **Predicted R<sup>2</sup>** 0.1695

**Adeq Precision** 5.1783

The **Predicted R<sup>2</sup>** of 0.1695 is not as close to the **Adjusted R<sup>2</sup>** of 0.4925 as one might normally expect; i.e. the difference is more than 0.2. This may indicate a

large block effect or a possible problem with your model and/or data. Things to consider are model reduction, response transformation, outliers, etc. All empirical models should be tested by doing confirmation runs.

**Adeq Precision** measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 5.178 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

#### Model Comparison Statistics

<b>PRESS</b>	8.80
<b>-2 Log Likelihood</b>	20.60
<b>BIC</b>	30.54
<b>AICc</b>	34.31

#### Coefficients in Terms of Coded Factors

<b>Factor</b>	<b>Coefficient Estimate</b>	<b>df</b>	<b>Standard Error</b>	<b>95% Low</b>	<b>CI 95% High</b>	<b>CI VIF</b>
Intercept	86.23	1	0.2018	85.77	86.70	
A-PVP	-0.5408	1	0.2018	-1.01	-0.0755	1.0000
B-Propilen Glikol	-0.5042	1	0.2018	-0.9695	-0.0388	1.0000
AB	-0.1008	1	0.2018	-0.5662	0.3645	1.0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate

multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

### **Final Equation in Terms of Coded Factors**

$$\begin{aligned} \text{Disolusi} = & \\ & +86.23 \\ & -0.5408 A \\ & -0.5042 B \\ & -0.1008 AB \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

### **Final Equation in Terms of Actual Factors**

$$\begin{aligned} \text{Disolusi} = & \\ & +89.01000 \\ & +2.44444 \text{ PVP} \\ & -3.22667 \text{ Propilen Glikol} \\ & -107.55556 \text{ PVP} * \text{ Propilen Glikol} \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

## L. Tabulasi Hasil Pengujian Swelling Index

$$\text{Swelling Index (SI)} = \frac{W_t - W_0}{W_0}$$

Keterangan :

$W_0$  = Berat film yang ditimbang sebelum dilakukan uji *swelling index*

$W_t$  = Berat film yang telah mengembang pada rentang waktu tertentu

### L.1 Tabulasi Hasil Perhitungan *Swelling Index* pada Formula 1

#### ➤ Replikasi 1

$$W_0 = 0,0241 \text{ g}$$

- t detik ke-30

$$SI = \frac{0,7068 - 0,0241}{0,0241} = 28,328$$

- t detik ke-60

$$SI = \frac{0,7295 - 0,0241}{0,0241} = 29,270$$

- t detik ke-90

$$SI = \frac{0,7558 - 0,0241}{0,0241} = 30,452$$

- t detik ke-120

$$SI = \frac{0,7795 - 0,0241}{0,0241} = 31,344$$

- t detik ke-150

$$SI = \frac{0,7987 - 0,0241}{0,0241} = 32,141$$

- t detik ke-180

$$SI = \frac{0,8124 - 0,0241}{0,0241} = 32,710$$

- t detik ke-210

$$SI = \frac{0,8291 - 0,0241}{0,0241} = 33,402$$



## ➤ Replikasi 2

$$W_0 = 0,0238 \text{ g}$$

- t detik ke-30

$$SI = \frac{0,7052 - 0,0238}{0,0238} = 28,630$$

- t detik ke-60

$$SI = \frac{0,7430 - 0,0238}{0,0238} = 30,218$$

- t detik ke-90

$$SI = \frac{0,7568 - 0,0238}{0,0238} = 30,798$$

- t detik ke-120

$$SI = \frac{0,7643 - 0,0238}{0,0238} = 31,113$$

- t detik ke-150

$$SI = \frac{0,7815 - 0,0238}{0,0238} = 31,836$$

- t detik ke-180

$$SI = \frac{0,7907 - 0,0238}{0,0238} = 32,223$$

- t detik ke-210

$$SI = \frac{0,8093 - 0,0238}{0,0238} = 33,004$$

## ➤ Replikasi 3

$$W_0 = 0,0235 \text{ g}$$

- t detik ke-30

$$SI = \frac{0,7203 - 0,0235}{0,02235} = 29,651$$

- t detik ke-60

$$SI = \frac{0,7510 - 0,0235}{0,0235} = 30,957$$

- t detik ke-90

$$SI = \frac{0,7756 - 0,0235}{0,0235} = 32,004$$

- t detik ke-120

$$SI = \frac{0,7780 - 0,0235}{0,0235} = 32,106$$

- t detik ke-150

$$SI = \frac{0,7910 - 0,0235}{0,0235} = 32,660$$

- t detik ke-180

$$SI = \frac{0,7968 - 0,0235}{0,0235} = 32,906$$

- t detik ke-210

$$SI = \frac{0,8230 - 0,0235}{0,0235} = 34,021$$

t ke-(detik)	Swelling Index		
	R1	R2	R3
30	28,328	28,630	29,651
60	29,270	30,218	30,957
90	30,452	30,798	32,004
120	31,344	31,113	32,106
150	32,141	31,836	32,660
180	32,710	32,223	32,906
210	33,402	33,004	34,021

## L.2 Tabulasi Hasil Perhitungan *Swelling Index* pada Formula A

- Replikasi 1

$$W_0 = 0,0278 \text{ g}$$

- t detik ke-30

$$SI = \frac{0,7070 - 0,0278}{0,0278} = 24,797$$

- t detik ke-60

$$SI = \frac{0,7354 - 0,0278}{0,0278} = 26,101$$

- t detik ke-90
$$SI = \frac{0,7567 - 0,0278}{0,0278} = 26,981$$

- t detik ke-120
$$SI = \frac{0,7886 - 0,0278}{0,0278} = 27,659$$

- t detik ke-150
$$SI = \frac{0,7905 - 0,0278}{0,0278} = 28,221$$

- t detik ke-180
$$SI = \frac{0,8149 - 0,0278}{0,0278} = 28,355$$

- t detik ke-210
$$SI = \frac{0,8190 - 0,0278}{0,0278} = 28,746$$

➤ Replikasi 2

$$W_0 = 0,0274 \text{ g}$$

- t detik ke-30
$$SI = \frac{0,7145 - 0,0274}{0,0274} = 25,076$$

- t detik ke-60
$$SI = \frac{0,7599 - 0,0274}{0,0274} = 26,734$$

- t detik ke-90
$$SI = \frac{0,7958 - 0,0274}{0,0274} = 28,004$$

- t detik ke-120
$$SI = \frac{0,7966 - 0,0274}{0,0274} = 28,073$$

- t detik ke-150
$$SI = \frac{0,8110 - 0,0274}{0,0274} = 28,599$$

- t detik ke-180
$$SI = \frac{0,8169 - 0,0274}{0,0274} = 28,814$$

- t detik ke-210

$$SI = \frac{0,8222-0,0274}{0,0274} = 29,008$$

- Replikasi 3

$$W_0 = 0,0276 \text{ g}$$

- t detik ke-30

$$SI = \frac{0,7102-0,0276}{0,0276} = 24,797$$

- t detik ke-60

$$SI = \frac{0,7480-0,0276}{0,0276} = 26,101$$

- t detik ke-90

$$SI = \frac{0,7723-0,0276}{0,0276} = 26,981$$

- t detik ke-120

$$SI = \frac{0,7910-0,0276}{0,0276} = 27,659$$

- t detik ke-150

$$SI = \frac{0,8065-0,0276}{0,0276} = 28,221$$

- t detik ke-180

$$SI = \frac{0,8102-0,0276}{0,0276} = 28,355$$

- t detik ke-210

$$SI = \frac{0,8210-0,0276}{0,0276} = 28,746$$

t ke-(detik)	<i>Swelling Index</i>		
	R1	R2	R3
30	24,432	25,076	24,797
60	25,453	26,734	26,101
90	26,219	28,044	26,981
120	27,367	28,073	27,659

150	27,435	28,599	28,221
180	27,953	28,814	28,355
210	28,428	29,008	28,746

### L.3 Tabulasi Hasil Perhitungan *Swelling Index* pada Formula B

#### ➤ Replikasi 1

$$W_0 = 0,0250 \text{ g}$$

- t detik ke-30

$$SI = \frac{0,6570 - 0,0250}{0,0250} = 25,280$$

- t detik ke-60

$$SI = \frac{0,7410 - 0,0250}{0,0250} = 28,640$$

- t detik ke-90

$$SI = \frac{0,7560 - 0,0250}{0,0250} = 29,240$$

- t detik ke-120

$$SI = \frac{0,7902 - 0,0250}{0,0250} = 30,608$$

- t detik ke-150

$$SI = \frac{0,7924 - 0,0250}{0,0250} = 30,696$$

- t detik ke-180

$$SI = \frac{0,7980 - 0,0250}{0,0250} = 30,920$$

- t detik ke-210

$$SI = \frac{0,810 - 0,0250}{0,0250} = 31,400$$

#### ➤ Replikasi 2

$$W_0 = 0,0252 \text{ g}$$

- t detik ke-30

$$SI = \frac{0,6725 - 0,0252}{0,0252} = 25,687$$



- t detik ke-60
$$SI = \frac{0,7309 - 0,0252}{0,0252} = 28,004$$

- t detik ke-90
$$SI = \frac{0,7544 - 0,0252}{0,0252} = 28,937$$

- t detik ke-120
$$SI = \frac{0,7859 - 0,0252}{0,0252} = 30,187$$

- t detik ke-150
$$SI = \frac{0,7865 - 0,0252}{0,0252} = 30,210$$

- t detik ke-180
$$SI = \frac{0,7930 - 0,0252}{0,0252} = 30,468$$

- t detik ke-210
$$SI = \frac{0,8094 - 0,0252}{0,0252} = 31,119$$

➤ Replikasi 3

$$W_0 = 0,0248 \text{ g}$$

- t detik ke-30
$$SI = \frac{0,7042 - 0,0248}{0,0248} = 27,395$$

- t detik ke-60
$$SI = \frac{0,7390 - 0,0248}{0,0248} = 28,798$$

- t detik ke-90
$$SI = \frac{0,7659 - 0,0248}{0,0248} = 29,883$$

- t detik ke-120
$$SI = \frac{0,7680 - 0,0248}{0,0248} = 29,968$$

- t detik ke-150
$$SI = \frac{0,7910 - 0,0248}{0,0248} = 30,895$$

- t detik ke-180

$$SI = \frac{0,8169 - 0,0248}{0,0248} = 31,939$$

- t detik ke-210

$$SI = \frac{0,8215 - 0,0248}{0,0248} = 32,125$$

t ke-(detik)	<i>Swelling Index</i>		
	R1	R2	R3
30	25,280	25,687	27,395
60	28,640	28,004	28,798
90	29,240	28,937	29,883
120	30,608	30,187	29,968
150	30,696	30,210	30,895
180	30,920	30,468	31,939
210	31,400	31,119	32,125

#### L.4 Tabulasi Hasil Perhitungan *Swelling Index* pada Formula AB

- Replikasi 1

$$W_0 = 0,0285 \text{ g}$$

- t detik ke-30

$$SI = \frac{0,6945 - 0,0285}{0,0285} = 23,368$$

- t detik ke-60

$$SI = \frac{0,7298 - 0,0285}{0,0285} = 24,607$$

- t detik ke-90

$$SI = \frac{0,7458 - 0,0285}{0,0285} = 25,168$$

- t detik ke-120

$$SI = \frac{0,7724 - 0,0285}{0,0285} = 26,102$$

- t detik ke-150

$$SI = \frac{0,7815 - 0,0285}{0,0285} = 26,641$$

- t detik ke-180

$$SI = \frac{0,7967 - 0,0285}{0,0285} = 26,954$$

- t detik ke-210

$$SI = \frac{0,8043 - 0,0285}{0,0285} = 27,221$$

➤ Replikasi 2

$$W_0 = 0,0294 \text{ g}$$

- t detik ke-30

$$SI = \frac{0,6918 - 0,0294}{0,0294} = 22,531$$

- t detik ke-60

$$SI = \frac{0,7406 - 0,0294}{0,0294} = 24,259$$

- t detik ke-90

$$SI = \frac{0,7691 - 0,0294}{0,0294} = 25,160$$

- t detik ke-120

$$SI = \frac{0,7794 - 0,0294}{0,0294} = 25,510$$

- t detik ke-150

$$SI = \frac{0,7909 - 0,0294}{0,0294} = 25,901$$

- t detik ke-180

$$SI = \frac{0,8087 - 0,0294}{0,0212} = 26,507$$

- t detik ke-210

$$SI = \frac{0,8176 - 0,0294}{0,0294} = 26,810$$

➤ Replikasi 3

$$W_0 = 0,0287 \text{ g}$$

- t detik ke-30

$$SI = \frac{0,6915 - 0,0287}{0,0287} = 23,094$$

- t detik ke-60

$$SI = \frac{0,7228 - 0,0287}{0,0287} = 24,185$$

- t detik ke-90

$$SI = \frac{0,7360 - 0,0287}{0,0287} = 24,645$$

- t detik ke-120

$$SI = \frac{0,7657 - 0,0287}{0,0287} = 25,679$$

- t detik ke-150

$$SI = \frac{0,7781 - 0,0287}{0,0287} = 26,111$$

- t detik ke-180

$$SI = \frac{0,7890 - 0,0287}{0,0287} = 26,491$$

- t detik ke-210

$$SI = \frac{0,7986 - 0,0287}{0,0287} = 26,826$$

t ke-(detik)	Swelling Index		
	R1	R2	R3
30	23,368	22,531	23,094
60	24,607	24,259	24,185
90	25,168	25,160	24,645
120	26,102	25,510	25,679
150	26,641	25,901	26,111
180	26,954	26,507	26,491
210	27,221	26,810	26,826

Replikasi	Swelling Index Film			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	31,092	26,811	29,638	25,723
2	31,117	27,764	29,230	25,240
3	32,044	27,266	30,143	25,290
Rata-rata ± SD	31,418 ± 0,543	27,280 ± 0,477	29,638 ± 0,464	25,418 ± 0,266
CV	1,728	1,749	1,566	1,047

Design-Expert® Software  
Factor Coding: Actual

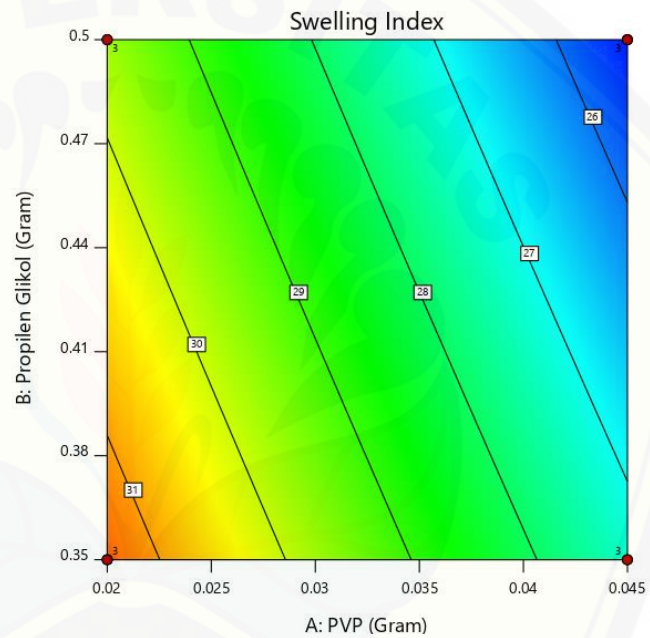
Swelling Index

● Design Points

25.24 32.044

X1 = A: PVP

X2 = B: Propilen Glikol



Design-Expert® Software  
Factor Coding: Actual

Swelling Index

● Design points above predicted value

○ Design points below predicted value

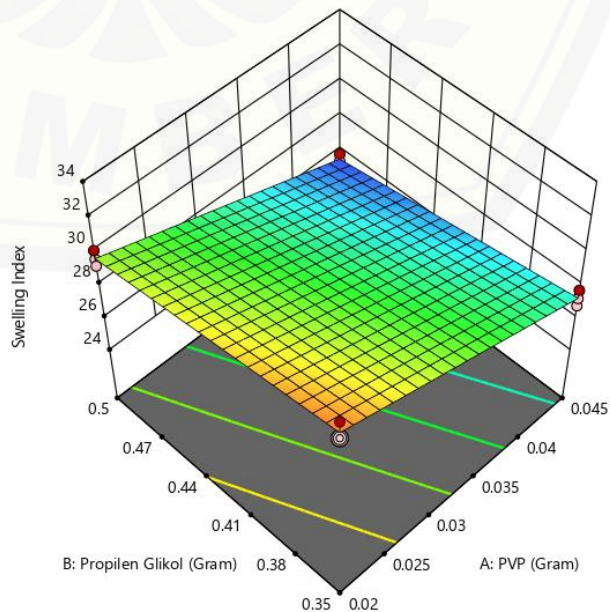
25.24 32.044

Swelling Index = 31.092

Std # 1 Run # 2

X1 = A: PVP = 0.02

X2 = B: Propilen Glikol = 0.35





**ANOVA for selected factorial model****Response 3: Swelling Index**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
<b>Model</b>	62.58	3	20.86	104.13	< 0.0001	significant
A-PVP	52.79	1	52.79	263.54	< 0.0001	
B-Propilen	9.77	1	9.77	48.79	0.0001	
Glikol	0.0100	1	0.0100	0.0498	0.8290	
<b>Pure Error</b>	1.60	8	0.2003			
<b>Cor Total</b>	64.18	11				

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 104.13 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

**P-values** less than 0.0500 indicate model terms are significant. In this case A, B are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

**Fit Statistics**

**Std. Dev.** 0.4476 **R<sup>2</sup>** 0.9750

**Mean** 28.45 **Adjusted R<sup>2</sup>** 0.9657

**C.V. %** 1.57 **Predicted R<sup>2</sup>** 0.9438

**Adeq Precision 23.2190**

The **Predicted R<sup>2</sup>** of 0.9438 is in reasonable agreement with the **Adjusted R<sup>2</sup>** of 0.9657; i.e. the difference is less than 0.2.

**Adeq Precision** measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 23.219 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

**Model Comparison Statistics**

<b>PRESS</b>	3.61
<b>-2 Log Likelihood</b>	9.90
<b>BIC</b>	19.83
<b>AICc</b>	23.61

**Coefficients in Terms of Coded Factors**

<b>Factor</b>	<b>Coefficient Estimate</b>	<b>Standard df</b>	<b>Error</b>	<b>95% Low</b>	<b>CI 95% High</b>	<b>CI VIF</b>
Intercept	28.45	1	0.1292	28.15	28.74	
A-PVP	-2.10	1	0.1292	-2.40	-1.80	1.0000
B-Propilen	-0.9025	1	0.1292	-1.20	-0.6046	1.0000
Glikol						
AB	-0.0288	1	0.1292	-0.3268	0.2691	1.0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate

multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

### Final Equation in Terms of Coded Factors

Swelling Index =

+28.45

-2.10            A

-0.9025        B

-0.0288        AB

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

### Final Equation in Terms of Actual Factors

Swelling Index =

+38.58936

-154.72889    PVP

-11.03378    Propilen Glikol

-30.75556    PVP \* Propilen Glikol

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

**M. Efek Faktor****M.1 Respon Disintegrasi**

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon Disintegrasi (detik)
F1	-1	-1	-1	90,667
FA	+1	-1	-1	118,000
FB	-1	+1	+1	102,333
FAB	+1	+1	+1	152,333

$$\text{Efek faktor A} = \frac{118 - 90,667 + 152,333 - 102,333}{2} = +38,667$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{102,333 - 90,667 + 152,333 - 118}{2} = +22,999$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan faktor B} = \frac{152,333 - 102,333 + 90,667 - 118}{2} = +11,334$$

**M.2 Respon Disolusi**

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon Disolusi (%)
F1	-1	-1	-1	87,17
FA	+1	-1	-1	86,30
FB	-1	+1	+1	86,37
FAB	+1	+1	+1	85,08

$$\text{Efek faktor A} = \frac{86,30 - 87,17 + 85,08 - 86,37}{2} = -1,08$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{86,37 - 87,17 + 85,08 - 86,30}{2} = -1,01$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan faktor B} = \frac{85,08 - 86,37 + 87,17 - 86,30}{2} = -0,21$$

**M.3 Respon Swelling Index**

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Swelling Index
F1	-1	-1	-1	31,418
FA	+1	-1	-1	27,280

FB	-1	+1	+1	29,638
FAB	+1	+1	+1	25,418

$$\text{Efek faktor A} = \frac{27,280 - 31,418 + 25,418 - 29,638}{2} = -4,179$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{29,638 - 31,418 + 25,418 - 27,280}{2} = -1,821$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan faktor B} = \frac{25,418 - 29,638 + 31,418 - 27,280}{2} = -0,041$$

## N. Analisis Data

### Solutions

#### 6 Solutions found

Number	PVP	Propilen Glikol	Waktu Disintegrasi	Disolusi	Swelling Index	Desirability	
1	0.020	0.350	90.667	87.177	31.418	0.501	Selected
2	0.020	0.351	90.723	87.173	31.409	0.500	
3	0.020	0.350	90.930	87.168	31.378	0.499	
4	0.020	0.354	90.947	87.157	31.376	0.498	
5	0.020	0.359	91.339	87.130	31.317	0.494	
6	0.021	0.350	92.232	87.126	31.181	0.488	

## O. Verifikasi Formula

### O.1 Waktu Disintegrasi

```
T-TEST
/TESTVAL=90.667
/MISSING=ANALYSIS
/VARIABLES=Disintegrasi
/CRITERIA=CI(.95).
```

### T-Test

#### One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Disintegrasi	3	91.0000	1.00000	.57735



**One-Sample Test**

Test Value = 90.667

	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Disintegrasi	.577	2	.622	.33300	-2.1511	2.8171

**O.2 Disolusi**

T-TEST

```

/TESTVAL=87.177
/MISSING=ANALYSIS
/VARIABLES=Disolusi
/CRITERIA=CI (.95) .
    
```

➔ **T-Test**

**One-Sample Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Disolusi	3	87.5867	.69859	.40333

**One-Sample Test**

Test Value = 87.177

	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Disolusi	1.016	2	.417	.40967	-1.3257	2.1451

**O.3 Swelling Index**

T-TEST

```

/TESTVAL=31.417
/MISSING=ANALYSIS
/VARIABLES=SwellingIndex
/CRITERIA=CI (.95) .
    
```

➔ **T-Test**

**One-Sample Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
SwellingIndex	3	31.4340	.54711	.31588

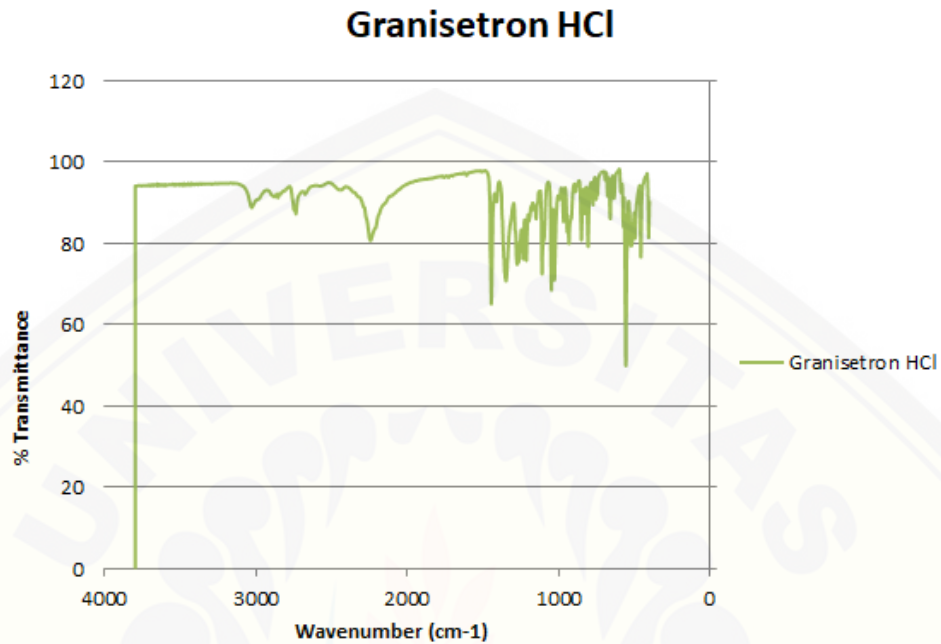
**One-Sample Test**

Test Value = 31.417

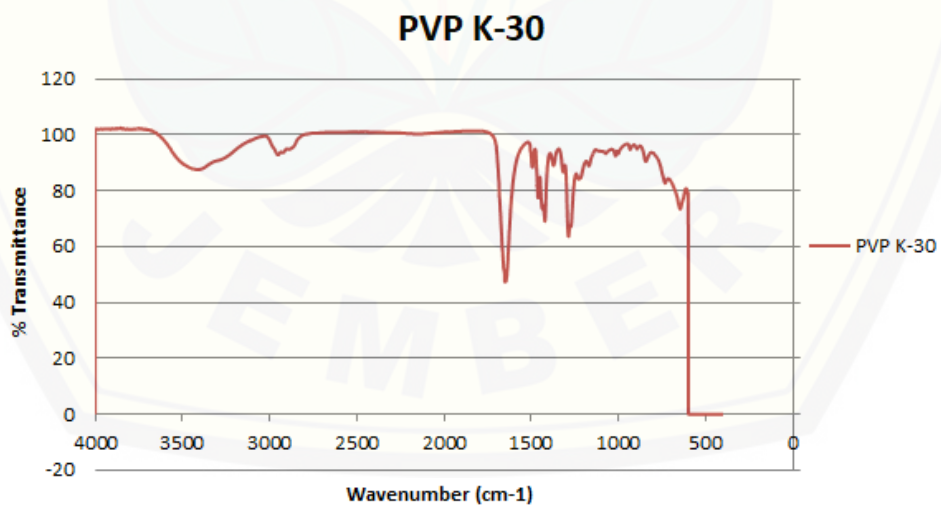
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
SwellingIndex	.054	2	.962	.01703	-1.3421	1.3761

## P. Uji FTIR

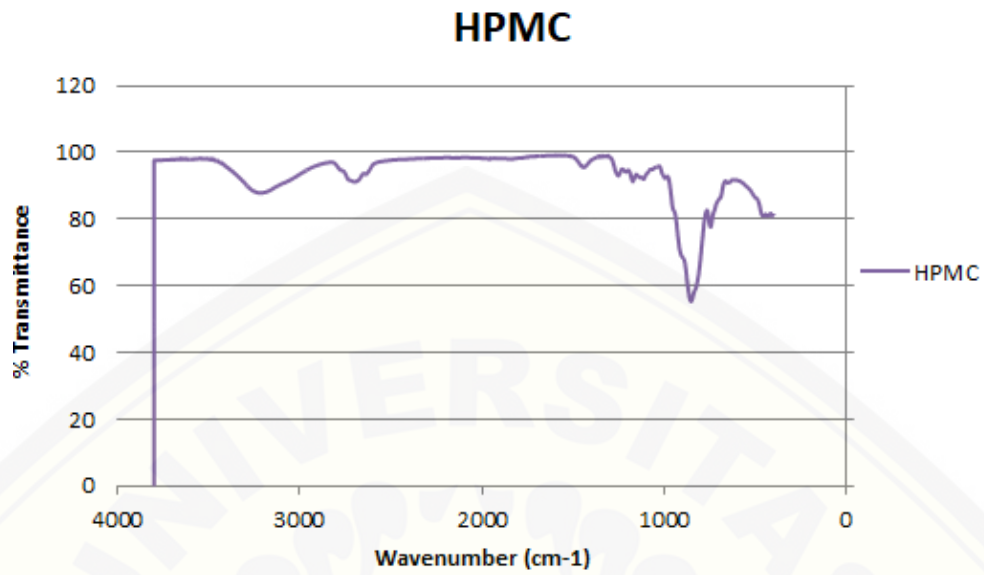
### P.1 Spektra Granisetron HCl Murni



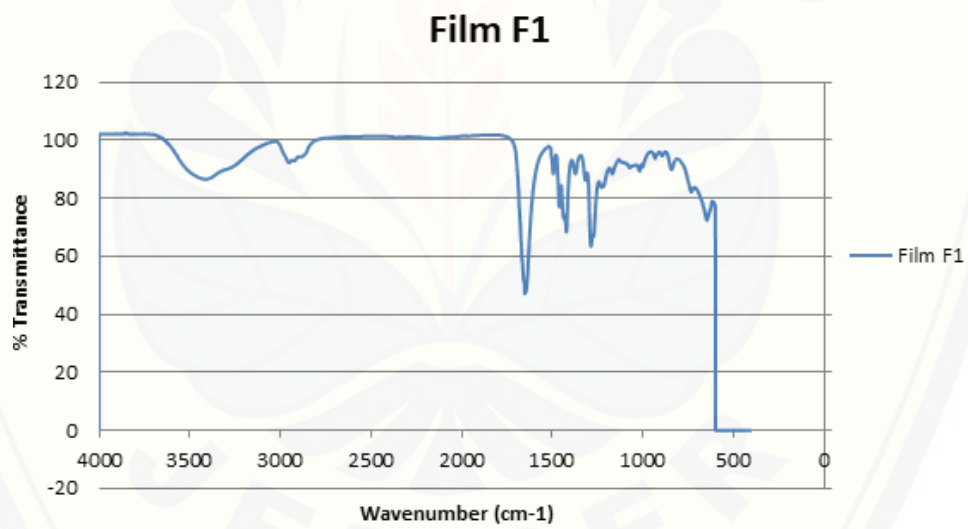
### P.2 Spektra PVP K-30



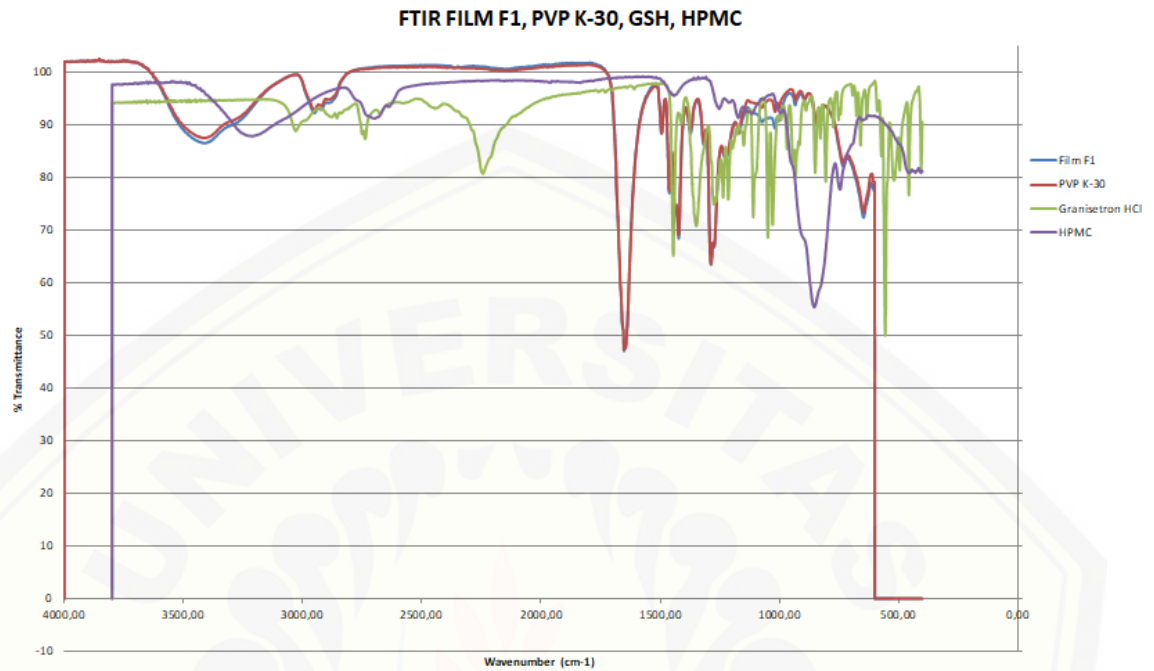
## P.3 Spektra HPMC



## P.4 Spektra Film F1

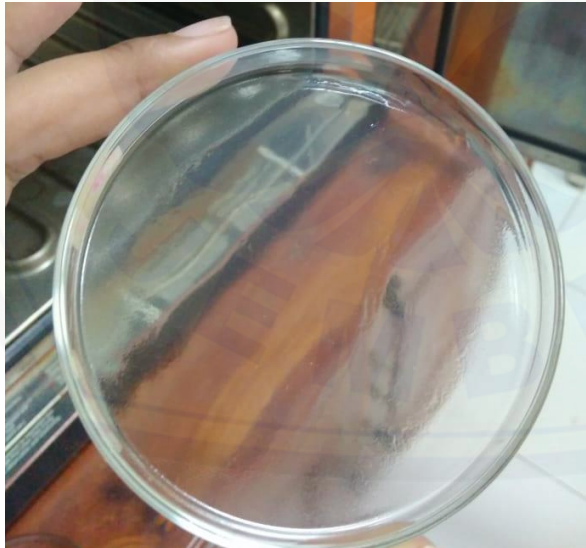


## P.5 Spektra Film F1, PVP-K30, Granisetron HCl Murni, HPMC



## Q. Dokumentasi

## Q.1 Uji Organoleptis



Q.2 Uji Keseragaman Bobot



Q.3 Uji Ketebalan

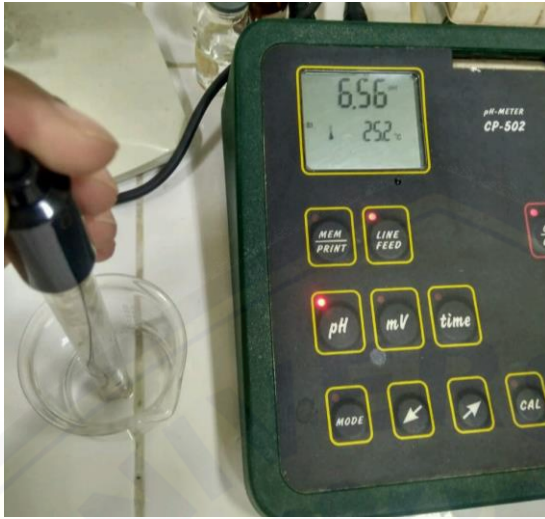


Q.4 Uji Ketahanan Lipat





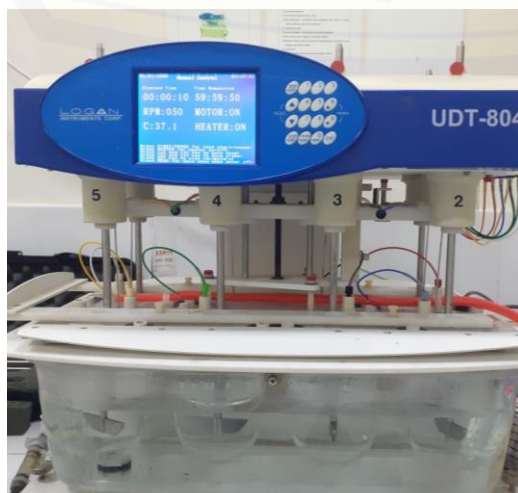
## Q.5 Uji pH Permukaan



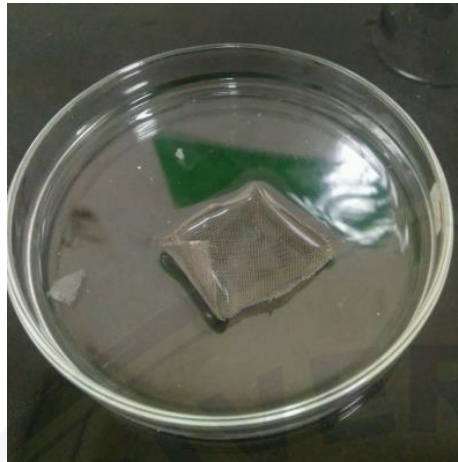
## Q.6 Uji Disintegrasi




## Q.7 Uji Disolusi



Q.8 Uji Swelling Index

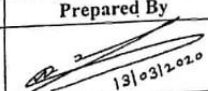
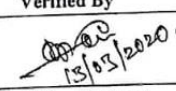
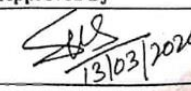


Q.9 Setifikat Analisis Granisetron HCl

	<b>SWATI SPENTOSE PVT. LTD. UNIT-1</b>
Mfg. Site Address: A-1/2102 & 2103, Phase-III, G.I.D.C, Vapi-396 195, Gujarat. India. Ph.: 0260-2433133, 2401533	
<b>CERTIFICATE OF ANALYSIS</b>	

Product Name	Granisetron Hydrochloride (EP)	Page No.: 1 of 2
Batch No.	GRH/119005 ✓	A. R. No. FP/19/365
Batch size	3.30 Kg.	Released on 23/12/2019
Manufacturing Date	Nov-2019 ✓	Retest Date Oct-2023 ✓

Sr. No.	TEST	SPECIFICATION	RESULTS
1.	Description	White or almost white powder.	White powder
2.	Solubility	Freely soluble in water, slightly soluble in methylene chloride, slightly soluble in methanol.	Complies
3.	Identification	A) IR spectrum: Should be concordant with working standard/CRS.	Complies
		B) Chloride test: It gives reaction (a) of chlorides	Complies
4.	Appearance of Solution	The Solution is Clear and Colorless	Complies
5.	pH (1.0 % aqueous solution)	4.0 to 6.5	5.40
6.	Impurity (E) (By TLC)	Not more than 0.5%	Less than 0.5%
7.	Related substances (By HPLC)	Impurity A: Not more than 1.0%	Not Detected
		Impurity B: Not more than 0.5%	Not Detected
		Impurity C: Not more than 0.2%	0.03%
		Impurity D: Not more than 0.1%	Not Detected
		Any other impurity: Not more than 0.1%	Not Detected
		Total Impurities: Not more than 1.0%	0.03%
8.	Loss on drying	Not more than 0.5% w/w	0.16%
9.	Sulphated ash	Not more than 0.1% w/w	0.04%
10.	Assay (By HPLC)	Not less than 97.0% and Not more than 102.0% (Calculated on dried basis)	98.9%

Activity	Prepared By	Verified By	Approved By
Sign & Date	 13/03/2020	 13/03/2020	 13/03/2020
Name	Ms. Anu Dogra	Mr. Srihari Pithani	Mr. S. K. Srivastava
Designation	Sr. Officer-QA	Sr. Manager-QC	Head-QA