



**OPTIMASI *HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE* DAN
SODIUM CARBOXYMETHYL CELLULOSE DALAM
SEDIAAN *BUCCAL FILM* SALBUTAMOL SULFAT**

SKRIPSI

Oleh

Devi Ayu Aprillia

NIM 142210101052

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2018



**OPTIMASI *HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE* DAN
SODIUM CARBOXYMETHYL CELLULOSE DALAM
SEDIAAN *BUCCAL FILM* SALBUTAMOL SULFAT**

SKRIPSI

Diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Pendidikan Strata Satu Fakultas Farmasi
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh

Devi Ayu Aprillia
NIM 142210101052

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER

2018

PERSEMBAHAN

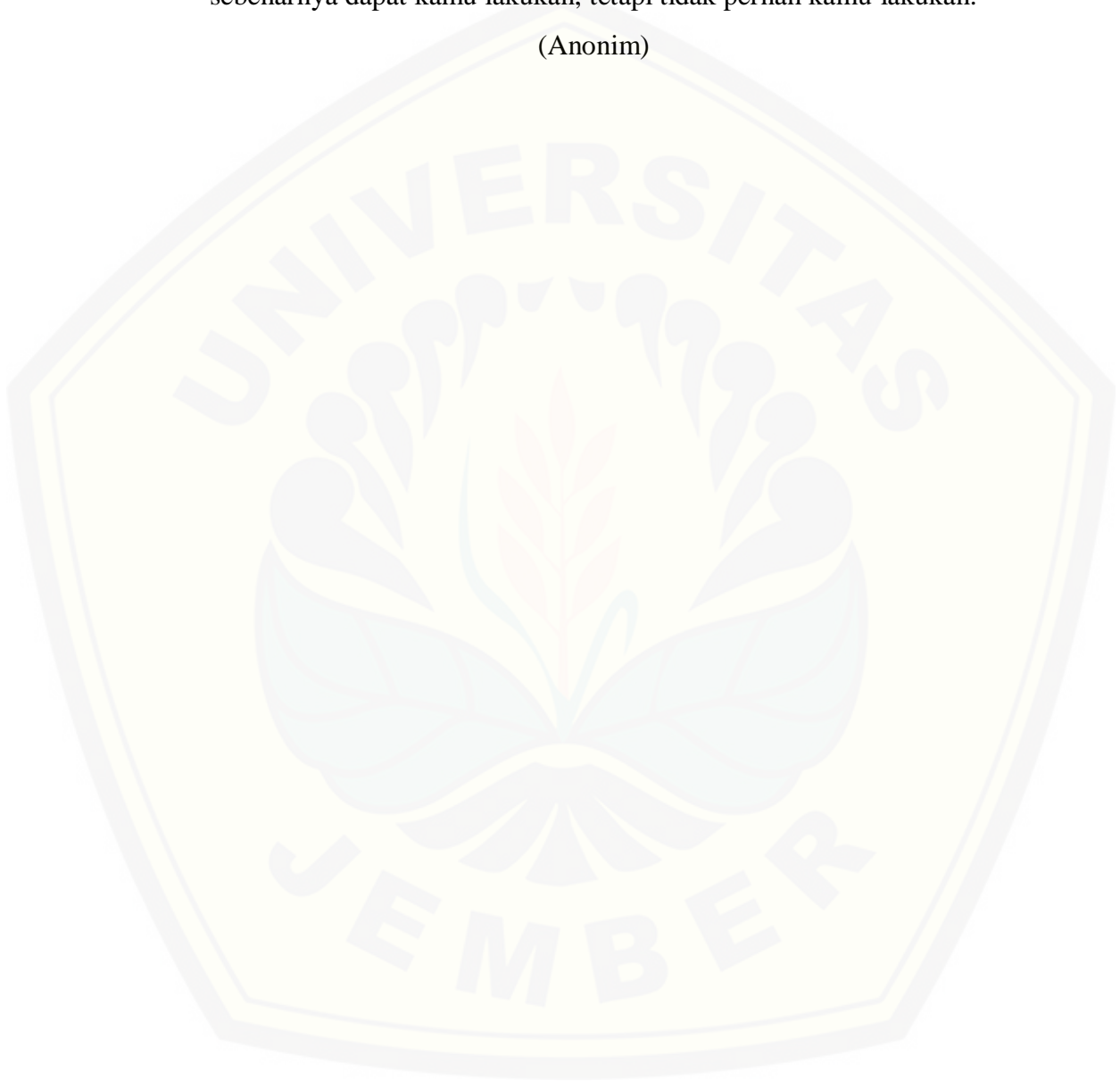
Skripsi ini penulis persembahkan untuk :

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat dan anugerah-Nya kepada setiap hamba-Nya yang selalu berjuang di jalan-Nya dalam kebaikan dan menuntut ilmu.
2. Orang tua penulis, ayah Deddy Imansyah dan ibu Elfi Yuli Daheris tercinta, serta adik Imanda Ayu Oktavia, terima kasih atas do'a, kasih sayang, pengorbanan, perhatian, nasihat, dan dukungan yang tidak pernah putus.
3. Guru-guru penulis sejak TK sampai SMA, dosen, dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi, yang telah menjadi tempat menimba ilmu dan membimbing penulis dengan penuh kesabaran.
4. Teman-teman seperjuangan dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTO

Jangan mengkhawatirkan hal-hal yang ada di luar kendalimu. Khawatirkan hal yang sebenarnya dapat kamu lakukan, tetapi tidak pernah kamu lakukan.

(Anonim)



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Devi Ayu Aprillia

NIM : 142210101052

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi *Hydroxypropyl Methylcellulose* dan *Sodium Carboxymethyl Cellulose* dalam Sediaan *Buccal Film* Salbutamol Sulfat” adalah benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun, 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 manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari tidak benar.

Jember, Juli 2018

Yang menyatakan,

Devi Ayu Aprillia

142210101052

SKRIPSI

OPTIMASI *HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE* DAN *SODIUM CARBOXYMETHYL CELLULOSE* DALAM SEDIAAN *BUCCAL FILM* *SALBUTAMOL SULFAT*

Oleh

Devi Ayu Aprillia

NIM 142210101052

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Viddy Agustian R., S. Farm., M. Sc., Apt.

Dosen Pembimbing Anggota : Lusya Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi *Hydroxypropyl Methylcellulose* dan *Sodium Carboxymethyl Cellulose* dalam Sediaan *Buccal Film* Salbutamol Sulfat” telah diuji dan disahkan pada :

Hari, tanggal : Selasa, 24 Juli 2018

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Viddy Agustian R., S. Farm., M. Sc., Apt. Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt.
NIP. 198608302009121007 NIP. 197910032003122001

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

Lidya Ameliana, S. Si., Apt., M. Farm. Eka Deddy Irawan, S. Si., M.Sc., Apt.
NIP. 198004052005012005 NIP. 19753009200121001

Mengesahkan,

Dekan,

Lestyo Wulandari, S. Si., Apt., M. Farm.

NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi *Hydroxypropyl Methylcellulose* dan *Sodium Carboxymethyl Cellulose* dalam Sediaan *Buccal Film* Salbutamol Sulfat; Devi Ayu Aprillia, 142210101052; 2018; 116 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Salbutamol sulfat merupakan bronkodilator yang diindikasikan untuk pengobatan asma, bronkospasme, dan penyakit paru obstruktif kronik seperti bronkitis kronis dan emfisema (Somepalli *et al.*, 2013). Obat ini banyak digunakan karena merupakan bronkodilator yang paling aman dan efektif. Obat ini tersedia dalam beberapa bentuk sediaan seperti tablet, injeksi, sirup, serta inhalasi aerosol dan *nebulizer*. Obat ini tidak cocok diberikan secara peroral karena mengalami *first pass metabolism* di hati dan terdegradasi di usus besar sehingga menyebabkan bioavailabilitas obat yang kecil yaitu hanya sebesar 40% (Puratchikody *et al.*, 2011).

Salbutamol sulfat paling sering digunakan dengan cara inhalasi, namun harga sediaan ini tergolong mahal dan hampir 90% pasien menggunakan *inhaler* dengan cara yang salah (NACA, 2008). Penggunaan *inhaler* yang kurang tepat dapat menyebabkan ketidakakuratan dosis obat yang masuk ke saluran nafas (NACA, 2008). Penggunaan *inhaler* yang salah menyebabkan hilangnya efek *bronkodilator* sehingga terapi menjadi tidak optimal dan berakibat pada kontrol asma yang lebih buruk (Lindgren *et al.*, 1987).

Sistem penghantaran obat yang tepat untuk salbutamol sulfat perlu dikembangkan dengan tujuan mengatasi masalah *first pass metabolism* sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas. *Buccal mucoadhesive* merupakan sistem penghantaran obat dengan cara meletakkan obat pada gusi atau pada membran pipi bagian dalam. Bentuk sediaan ini dapat menghindari terjadinya *first-pass metabolism*, memungkinkan obat secara langsung masuk dalam sirkulasi sistemik, menghindari degradasi obat di saluran cerna, dan mudah dihentikan apabila terjadi reaksi yang tidak diinginkan (Garg dan Kumar, 2007).

Faktor yang mempengaruhi efektivitas sediaan *buccal film*, antara lain *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal *in vitro*. Polimer yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Hydroxypropyl Methylcellulose* (HPMC) dan *Sodium Carboxymethyl Cellulose* (CMC Na). Polimer tersebut dipilih karena masing-masing merupakan *film forming agent* dan memiliki kemampuan *mucoadhesive* yang baik (Morales dan McConville, 2011). Sediaan *buccal film* yang dihasilkan selanjutnya dievaluasi dengan melakukan pengujian organoleptis, ketahanan lipat, keseragaman bobot, keseragaman ketebalan, pH permukaan, kadar salbutamol sulfat dalam sediaan *buccal film*, *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, waktu tinggal *in vitro*, FTIR, dan % pelepasan obat.

Hasil pengujian *swelling index* menunjukkan kemampuan *swelling* $F1 < F2 < F3$, yaitu 3,522; 3,948; 4,225. Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* menunjukkan $F1 < F3 < F2$ dengan hasil uji 16,67 gF, 25,43 gF, dan 48,7 gF. Hasil pengujian waktu tinggal *in vitro* menunjukkan bahwa $F1 < F3 < F2$ dengan hasil uji 276 menit, 294,7 menit, dan 301,3 menit. Masing-masing respon yang dihasilkan kemudian dioptimasi dengan metode *simplex lattice design* menggunakan *software Design Expert trial* versi 10.0.1. Formula optimum yang dihasilkan dari analisis data tersebut adalah kombinasi HPMC dan CMC Na dengan komposisi HPMC 11,346 mg dan CMC Na 13,654 mg. Hasil uji verifikasi formula optimum menunjukkan hasil uji *swelling index* sebesar 3,985, kekuatan *mucoadhesive* sebesar 36,1 gF, dan waktu tinggal selama 300 menit.

PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi *Hydroxypropyl Methylcellulose* dan *Sodium Carboxymethyl Cellulose* dalam Sediaan *Buccal Film* Salbutamol Sulfat”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada :

1. Ayah dan ibu tercinta, Deddy Imansyah dan Elfi Yuli Daheris yang tiada hentinya berdo'a untuk kebaikanku dan masa depanku. Terima kasih atas jerih payah, pengorbanan, kasih sayangnya yang tiada batasnya;
2. Ibu Lestyo Wulandari, S. Si., M. Farm., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
3. Ibu Endah Puspitasari., S. Farm., M. Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik, terima kasih telah membimbing penulis dan memberikan arahan selama menjadi mahasiswa;
4. Bapak Viddy Agustian Rosyidi, S. Farm., M. Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota, terima kasih telah dengan sabar memberikan bimbingan, arahan, dorongan, meluangkan waktu dan pikiran, serta memberikan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga dapat terlaksana dengan baik;
5. Ibu Lidya Ameliana, S. Si., Apt., M. Farm. selaku Dosen Penguji I dan Bapak Eka Deddy Irawan, S. Si., M. Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II, terima kasih telah banyak memberikan kritik dan saran untuk kesempurnaan skripsi ini;

6. Seluruh staf pengajar dan karyawan Fakultas Farmasi Universitas Jember, terima kasih atas ilmu yang diberikan, bimbingan, dan bantuannya selama ini;
7. Ibu Solihat Sallamah, A. Md. Dan Ibu Titin Nur Farida, S. Farm., Apt. selaku teknisi Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi, terima kasih atas segala bimbingan dan bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini;
8. Sahabat seperjuangan skripsi “Bismillah Cepat Lulus”, Virgina Sekar Ayu, Cahyanti Dyah Ayu Sinta Dewi dan Tya Uswatun Hasanah, terima kasih atas kerja sama, semangat, dukungan, dorongan, dan kebersamaan untuk menjalani suka duka selama penelitian ini serta terima kasih quotes “sebaik-baik skripsi adalah yang tidak menunda resepsi” yang sangat memotivasi;
9. Sahabat “Calon Pendamping Dokter”, Cahyanti Dyah, Catur Nindita, Fanitika, Inasa Hazrina, Luna Ivanka, Desy Wulandari, Virgina Sekar, Ulfatul Munawaroh, terima kasih telah memberikan motivasi, semangat, dukungan, dan do’a selama menjadi mahasiswa dan selama mengerjakan skripsi ini;
10. Auda Ryan Setiawan yang selalu mau mendengarkan semua keluhan selama mengerjakan skripsi ini, serta Audi Ryan Setiawan dan Azaria Pralingga yang selalu mau meluangkan waktu dan menghibur ketika sedang stress berat dengan skripsi;
11. Mas Adi dan Miss Nila, terimakasih telah meluangkan waktu memberi arahan dan nasihat demi terselesaikannya skripsi ini, serta keluarga yang selalu bertanya kabar skripsi, terima kasih telah memotivasiku untuk cepat menyelesaikannya;
12. Sahabat Frisda Savira, Vinsensia Meykarlina, Alfia Septiana, terima kasih sudah mau direpotkan, terima kasih atas bimbingan, motivasi, dorongan, dan dukungan selama penulisan skripsi;
13. Teman main, NoName Family, MJEI, terima kasih atas dukungan dan semangat untuk penyelesaian skripsi ini;

14. Keluarga besar PHARMAGEN yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi, yang telah saling memberikan dukungan, motivasi, dorongan dan do'a yang tiada henti;
15. Teman-teman sekolah dari TK hingga SMA;
16. Keluarga Subali KKN UMD-SDGs 76 Desa Kembang: Candra Winata, Dheka, Fariz Irsyat, Feri Pradana, Ika Kurnia, Dila, Aly, Verdi Andrian dan Yustiti Satria, teman berbagi tugas rumah tangga selama 45 hari, terima kasih sudah memberi semangat untuk cepat lulus;
17. Serta untuk setiap nama yang tidak dapat tertulis satu persatu, terima kasih kepada semua pihak yang membantu keberhasilan penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan pada skripsi ini sehingga penulis menerima saran dan kritik dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, Juli 2018

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	vii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tinjauan Mukosa Oral	5
2.1.1 Struktur Mukosa Oral	5
2.1.2 Saliva dan Mukus	7
2.2 Sistem Penghantaran Obat <i>Buccal</i>.....	8
2.2.1 Karakteristik Ideal Sistem <i>Buccal Mucoadhesive</i>	10
2.2.2 Syarat Obat untuk Sistem Penghantaran Obat melalui <i>Buccal</i>	11
2.2.3 Keuntungan Penghantaran Obat Secara <i>Buccal</i>	11
2.2.4 Kerugian dan Keterbatasan Penghantaran Obat Secara <i>Buccal</i> ...	12
2.3 <i>Mucoadhesive</i>.....	13

2.3.1 Sistem Mucoadhesive	13
2.3.2 Mekanisme Mucoadhesive.....	14
2.4 Metode Pembuatan Film.....	15
2.4.1 Solvent casting	15
2.4.2 Hot-melt Extrusion	16
2.4.3 Solid Dispersion Extrusion	16
2.4.4 Rolling Method.....	16
2.5 Tinjauan Bahan Penelitian	16
2.5.1 Salbutamol Sulfat	16
2.5.2 Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC).....	18
2.5.3 Sodium Carboxymethyl Cellulose (CMC Na).....	20
2.6 Metode Simplex Lattice Design	21
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	23
3.1 Rancangan Penelitian	23
3.2 Alat dan Bahan.....	23
3.2.1 Alat	23
3.2.2 Bahan.....	23
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	24
3.4 Prosedur Penelitian.....	25
3.4.1 Formulasi	25
3.4.2 Pembuatan <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	26
3.4.3 Evaluasi Sediaan <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat.....	27
3.5 Analisis Data	31
3.6 Karakterisasi.....	32
3.6.1 <i>Fourier Transform Infra Red</i> (FTIR)	32
3.6.2 Uji Pelepasan Salbutamol Sulfat <i>In vitro</i>	33
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	34
4.1 Pembuatan Sediaan <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	34

4.2 Evaluasi Hasil Sediaan <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	35
4.2.1 Pengujian Organoleptis	35
4.2.2 Pengujian Keseragaman Bobot	36
4.2.3 Pengujian Keseragaman Ketebalan <i>Film</i>	38
4.2.4 Pengujian Ketahanan Lipat	39
4.2.5 Pengujian pH Permukaan	40
4.2.6 Penentuan Kadar Salbutamol Sulfat	41
4.2.7 Pengujian <i>Swelling Index</i>	44
4.2.8 Uji Kekuatan <i>Mucoadhesive In vitro</i>	47
4.2.9 Uji Waktu Tinggal <i>Mucoadhesive In vitro</i>	50
4.3 Penentuan Formula Optimum.....	52
4.4 Hasil Uji Verifikasi dan Karakterisasi	56
4.4.1 Evaluasi formula optimum	56
4.4.2 Pengujian FTIR	58
4.4.3 Pengujian % Pelepasan Salbutamol Sulfat	61
BAB 5. PENUTUP	63
5.1 Kesimpulan.....	63
5.2 Saran.....	63
DAFTAR PUSTAKA.....	64
LAMPIRAN	69

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Rancangan formula berdasarkan <i>simplex lattice design</i>	25
Tabel 3.2 Susunan formula <i>buccal film</i> salbutamol sulfat	26
Tabel 3.3 Kriteria respon yang dikehendaki	32
Tabel 4.1 Komposisi kombinasi HPMC dan CMC Na.....	34
Tabel 4.2 Hasil pengujian organoleptis sediaan <i>buccal film</i>	35
Tabel 4.3 Hasil pengujian keseragaman bobot sediaan <i>film</i>	37
Tabel 4.4 Hasil pengujian keseragaman ketebalan <i>film</i>	38
Tabel 4.5 Hasil pengujian daya lipat	39
Tabel 4.6 Hasil pengukuran pH permukaan <i>film</i>	40
Tabel 4.7 Hasil pengujian kadar salbutamol sulfat dalam sediaan <i>film</i>	43
Tabel 4.8 Hasil pengujian <i>swelling index film</i>	44
Tabel 4.9 Hasil uji kekuatan <i>mucoadhesive buccal film</i>	47
Tabel 4.10 Hasil Pengujian waktu tinggal <i>in vitro</i>	50
Tabel 4.11 Hasil respon masing-masing formula	53
Tabel 4.12 Hasil formula optimum.....	56
Tabel 4.13 Hasil evaluasi formula optimum	57
Tabel 4.14 Hasil pengujian FTIR	59
Tabel 4.15 Hasil pengujian pelepasan salbutamol sulfat	61

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur anatomi mukosa oral	5
Gambar 2.2 Struktur mukosa <i>buccal</i>	7
Gambar 2.3 Rute transeluler dan paraseluler	9
Gambar 2.4 Tahap kontak konsolidasi <i>mucoadhesive</i>	15
Gambar 2.5 Struktur kimia salbutamol sulfat	17
Gambar 2.6 Struktur kimia HPMC	19
Gambar 2.7 Struktur kimia CMC Na	20
Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian	24
Gambar 4.1 Sediaan <i>buccal film</i> salbutamol sulfat	36
Gambar 4.2 Kurva penentuan panjang gelombang maksimum.....	41
Gambar 4.3 Kurva baku salbutamol sulfat.....	42
Gambar 4.4 <i>Contour plot swelling index</i>	46
Gambar 4.5 <i>Contour plot</i> kekuatan <i>mucoadhesive</i>	50
Gambar 4.6 <i>Contour plot</i> waktu tinggal <i>mucoadhesive in-vitro</i>	52
Gambar 4.7 Kurva hubungan antara komposisi dengan <i>desirability</i>	54
Gambar 4.8 Kurva prediksi <i>swelling index</i> formula optimum	54
Gambar 4.9 Kurva prediksi kekuatan <i>mucoadhesive</i> formula optimum.....	55
Gambar 4.10 Kurva prediksi waktu tinggal <i>in vitro</i> formula optimum	55
Gambar 4.11 Spektra FTIR	60
Gambar 4.12 Hasil uji % pelepasan salbutamol sulfat	62

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Salbutamol sulfat merupakan bronkodilator yang diindikasikan untuk pengobatan asma, bronkospasme, dan penyakit paru obstruktif kronik seperti bronkitis kronis dan emfisema (Somepalli *et al.*, 2013). Obat ini banyak digunakan karena merupakan bronkodilator yang paling aman dan efektif. Obat ini tersedia dalam beberapa bentuk sediaan seperti tablet, injeksi, sirup, serta inhalasi aerosol dan *nebulizer*. Obat ini tidak cocok diberikan secara peroral karena mengalami *first pass metabolism* di hati dan terdegradasi di usus besar (Puratchikody *et al.*, 2011). Hal ini menyebabkan bioavailabilitas obat yang kecil yaitu hanya sebesar 40% dengan waktu paruh 4-6 jam apabila digunakan secara peroral (Somepalli *et al.*, 2013; Puratchikody *et al.*, 2011).

Salbutamol sulfat paling efektif digunakan dengan cara inhalasi, namun hampir 90% pasien menggunakan *inhaler* dengan cara yang salah (NACA, 2008). *Inhaler* memiliki beberapa kelemahan diantaranya: mahal, memerlukan cara penggunaan yang khusus, risiko terjadi kesalahan penggunaan *inhaler* sangat tinggi, serta penggunaan alat yang kurang benar dapat menyebabkan ketidakakuratan dosis obat yang masuk ke saluran nafas (NACA, 2008). Penggunaan *inhaler* yang salah menyebabkan hilangnya efek *bronkodilator* sehingga terapi menjadi tidak optimal dan berakibat pada kontrol asma yang lebih buruk (Lindgren *et al.*, 1987).

Sistem penghantaran obat yang tepat untuk salbutamol sulfat perlu dikembangkan dengan tujuan mengatasi masalah *first pass metabolism* sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas dan mengurangi dosis penggunaan obat. Rute transmukosal dapat menjadi salah satu rute alternatif pilihan untuk mengatasi masalah-masalah tersebut. Rute transmukosal dapat menghantarkan obat langsung ke sirkulasi sistemik dengan cara memanfaatkan mukosa *sublingual* dan mukosa *buccal*

sebagai tempat penyerapan obat dengan dua tujuan terapi yang berbeda (Kumar *et al.*, 2014).

Buccal mucoadhesive merupakan sistem penghantaran obat dengan cara meletakkan obat pada gusi atau pada membran pipi bagian dalam. Dibandingkan dengan bentuk sediaan *buccal mucoadhesive* yang lain seperti tablet, obat dengan bentuk sediaan *film* memiliki fleksibilitas yang tinggi dan lebih nyaman digunakan (Madhavi *et al.*, 2013). Bentuk sediaan *film* juga tidak seperti sediaan gel mukosa oral yang mudah hilang karena terbilas oleh saliva (Muzib dan Kumari, 2011). Bentuk sediaan ini dipilih karena belum ada salbutamol sulfat yang dibuat dengan bentuk sediaan *buccal film*. Sediaan ini memiliki keuntungan antara lain: dapat menghindari *first-pass metabolism*, obat secara langsung masuk dalam sirkulasi sistemik, dapat menghindari degradasi obat di saluran cerna, waktu tinggal lama, dapat mengurangi frekuensi pemberian obat, dan mudah dihentikan apabila terjadi reaksi yang tidak diinginkan (Garg dan Kumar, 2007).

Polimer berfungsi untuk mengontrol kecepatan pelepasan obat dari sediaan (Ansel *et al.*, 1989). Penggunaan polimer *mucoadhesive* dalam formulasi sediaan *buccal film* sangat disarankan, karena kontak antara *film* dan mukosa *buccal* adalah salah satu faktor kunci tercapainya penghantaran *buccal* yang diinginkan. Polimer yang digunakan untuk *buccal film* salbutamol sulfat adalah *Hydroxypropyl Methylcellulose* (HPMC) dan *Sodium Carboxymethyl Cellulose* (CMC Na). Polimer tersebut dipilih karena masing-masing merupakan *film forming agent* dan memiliki kemampuan *mucoadhesive* yang baik (Morales dan McConville, 2011). HPMC memiliki *acceptability* yang sangat baik dan merupakan polimer yang dapat mengendalikan kecepatan pelepasan obat (Majumder *et al.*, 2016). Pada sediaan *buccal mucoadhesive*, CMC Na juga diketahui berperan sebagai bahan tambahan yang berfungsi melindungi perlekatan produk dari kerusakan jaringan mukosa (Rowe *et al.*, 2009). HPMC yang digunakan secara tunggal menghasilkan karakteristik *film* yang rapuh, sedangkan CMC Na yang digunakan secara tunggal menghasilkan

karakteristik *film* yang lengket. HPMC dan CMC Na menghasilkan karakteristik *film* yang lebih baik ketika keduanya dikombinasikan (Winarti, 2015).

Pada penelitian ini dilakukan optimasi kombinasi polimer HPMC dan CMC Na sebagai bahan pembentuk sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dengan metode *simplex lattice design*. Evaluasi sediaan dilakukan dengan uji organoleptis, ketahanan lipat, keseragaman bobot, keseragaman ketebalan, pH permukaan sediaan, *swelling index*, kadar obat dalam sediaan, FTIR, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal *mucoadhesive in vitro*. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan formula *buccal film* yang memiliki karakteristik yang memenuhi persyaratan.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh penggunaan polimer HPMC dan CMC Na terhadap *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive* dan waktu tinggal *mucoadhesive in vitro* sediaan *buccal film* salbutamol sulfat ?
2. Berapakah komposisi penggunaan polimer HPMC dan CMC Na pada sediaan *buccal film* salbutamol sulfat yang memberikan respon optimum?
3. Bagaimana karakteristik formula optimum *buccal film* yang dihasilkan berdasarkan uji FTIR dan % pelepasan salbutamol sulfat?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh penggunaan polimer HPMC dan CMC Na terhadap *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive* dan waktu tinggal *mucoadhesive in vitro* sediaan *buccal film* salbutamol sulfat.
2. Mengetahui komposisi kombinasi polimer HPMC dan CMC Na pada sediaan *buccal film* salbutamol sulfat yang memberikan respon optimum.
3. Mengetahui karakteristik formula optimum *buccal film* yang dihasilkan berdasarkan uji FTIR dan % pelepasan salbutamol sulfat.

1.4 Manfaat Penelitian

Data ilmiah yang diperoleh dari hasil penelitian yaitu komposisi optimum HPMC dan CMC Na dalam sediaan *buccal film* salbutamol sulfat diharapkan dapat digunakan sebagai dasar pengembangan formulasi *buccal film* salbutamol sulfat selanjutnya.

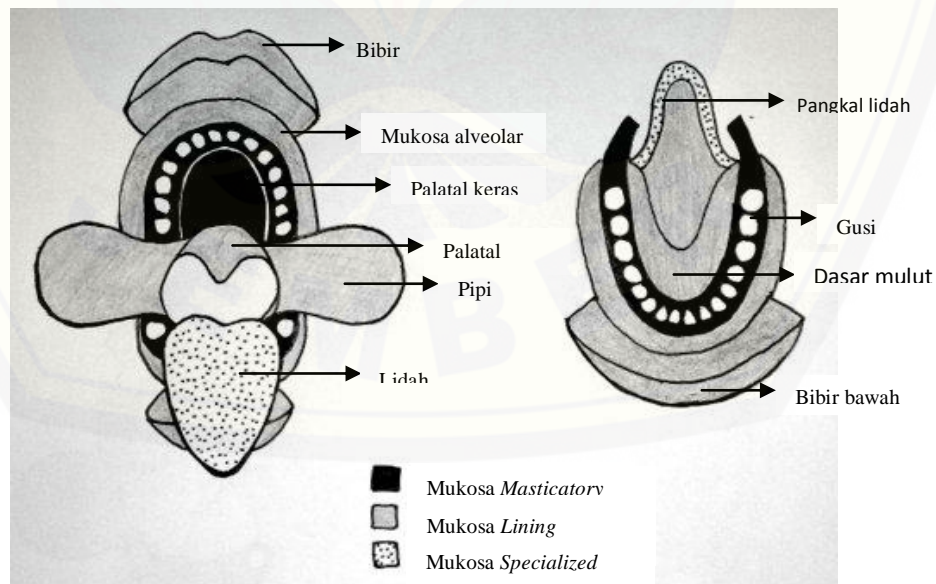


BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Mukosa Oral

2.1.1 Struktur Mukosa Oral

Rongga mulut terdiri dari bibir, pipi, lidah, langit-langit mulut dan bagian dasar mulut. Sebagian besar daerah pada rongga mulut dibentuk oleh palatal keras dan lunak, bagian dasar mulut dan pangkal lidah membentuk batas bawah mulut, sedangkan bagian belakang rongga mulut dibatasi oleh bagian tenggorokan dan amandel (Squier, 2011). Pada mukosa oral, terdapat cukup banyak variasi struktural di berbagai daerah rongga mulut, namun terdapat tiga jenis mukosa utama yang dapat dikenali dan diidentifikasi sesuai dengan fungsi utamanya yaitu *masticatory*, *specialized*, dan *lining* mukosa. Secara kuantitatif, *lining* mukosa merupakan bagian dari mukosa oral dengan luas permukaan paling besar, sedangkan *masticatory* mukosa dan *specialized* mukosa menempati area dengan bagian yang relatif lebih kecil (Squier, 2011). Anatomi dari masing-masing jenis mukosa ditunjukkan pada Gambar 2.1.



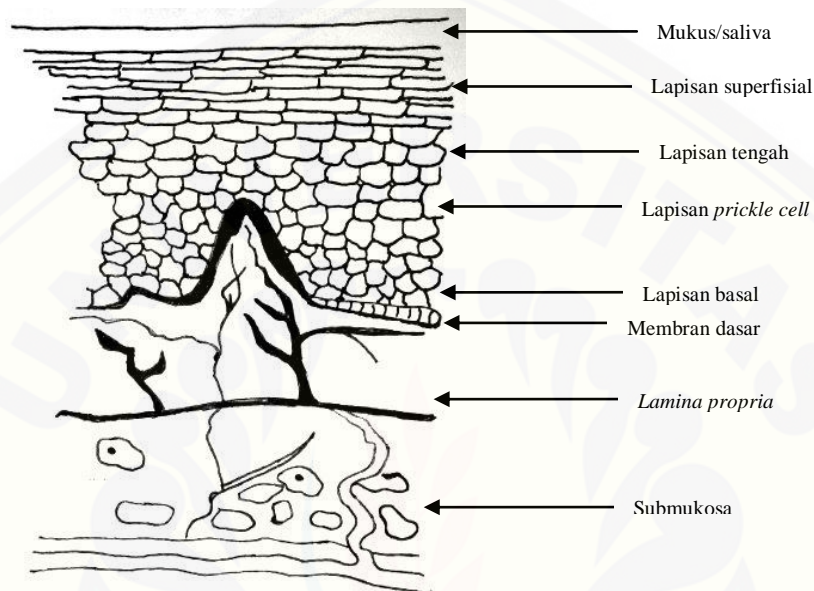
Gambar 2.1 Struktur anatomi dari tiga tipe utama mukosa oral manusia

Masticatory mukosa berada di daerah rongga mulut yang sangat rentan terhadap gesekan akibat aktivitas pengunyahan, yaitu meliputi bagian gusi dan *hard plate*. Daerah *masticatory* mencakup 25% dari rongga mulut dan memiliki lapisan keratin pada bagian permukaannya. *Specialized* mukosa mencakup 15% dari rongga mulut dan merupakan jaringan bertingkat yang terdiri dari bagian dengan keratin dan non keratin. *Lining* mukosa menempati bagian dengan luas permukaan yang paling besar dari rongga mulut yaitu sekitar 60% dari total area pada rongga mulut yang terdiri dari bagian dasar mulut, pipi bagian dalam (*buccal*) dan bagian bawah lidah (*sublingual*). Epitel pada lapisan ini bertingkat dan tidak memiliki keratin pada bagian permukaannya (Morales dan McConville, 2011).

Terdapat empat bagian pada rongga mulut yang digunakan untuk tujuan pemberian obat, yaitu rongga *buccal*, area lingual, langit-langit mulut (*palatal*), dan gingiva (gusi). Bagian yang paling umum digunakan sebagai target pemberian obat adalah mukosa *buccal* (Madhavi *et al.*, 2013). Mukosa *buccal* menggambarkan lapisan dalam pipi sebagai daerah antara gusi dan bibir atas dan bawah yang memiliki luas permukaan rata-rata 100 cm². Mukosa *buccal* secara struktural terdiri dari bagian *epithelium*, *basal laminar* dan didukung oleh jaringan ikat yang terdiri dari *lamina propria* dan submukosa (Harris dan Robinson, 1992). Epitel *buccal* adalah skuamosa berlapis jaringan non-keratinis yang terdiri dari 40-50 lapisan sel (Gandhi dan Robinson, 1994). Mukosa *buccal* sangat mendukung proses mekanis dan pada bagian ini tidak ada penghalang untuk penetrasi zat aktif (Morales dan McConville, 2011).

Lamina propria berisi pembuluh darah yang mengalir ke vena *lingual*, *facial*, dan *retromandibular* yang kemudian bergabung ke vena *jugularis internal*. Hal ini merupakan salah satu keuntungan dari rute *buccal*, karena pada rute ini obat akan diabsorpsi melalui sel epitel *buccal* sehingga dapat menghindari kondisi pada saluran pencernaan seperti enzim, pH lambung, dan juga metabolisme lintas pertama akibat dari absorpsi langsung melalui vena portal (Morales dan McConville, 2011). Mukosa

oral merupakan permukaan yang ideal untuk pengaplikasian sistem penghantaran retentif seperti *buccal film* karena mengandung jaringan halus yang luas dan tidak bergerak (Patel *et al.*, 2011). Struktur mukosa *buccal* ditunjukkan pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Struktur mukosa *buccal*

2.1.2 Saliva dan Mukus

Saliva adalah cairan berair cukup kental yang disekresi oleh kelenjar parotid, submandibular, *sublingual* dan kelenjar ludah minor di submukosa. Saliva berfungsi sebagai pelindung, pelumas, pembasahan, membantu pengunyahan makanan, mencegah demineralisasi gigi, berperan dalam metabolisme karbohidrat serta aktivitas imun adaptif dan bawaan (Montero-Padilla *et al.*, 2016).

Komponen utama saliva adalah lendir, protein, garam mineral, dan enzim. Saliva dianggap sebagai sistem *buffer* lemah dengan pH sekitar 5,5-7. Kisaran pH tergantung pada komposisi ionik dan laju alirnya (Behra *et al.*, 2012). Komposisi ionik dan laju aliran saliva dipengaruhi oleh waktu, jenis stimulus dan tingkat stimulasi (bau, rasa, dan jenis makanan). Laju aliran saliva normal adalah sekitar 0,5

mL/menit yang menghasilkan total sekresi harian antara 0,5 dan 2 L, tetapi karena terus menelan volume konstan saliva di mulut adalah 1,1 mL (Gilles dan Ghazali, 1996). Salah satu faktor yang paling penting terkait pengaruh saliva dalam formulasi *buccal* adalah laju aliran saliva, yang secara langsung mempengaruhi tingkat retensi obat pada lokasi penyerapan (Montero-Padilla *et al.*, 2016). Laju aliran saliva dapat mempengaruhi hidrasi pada sediaan *buccal* yang menjadi penentu rentang waktu obat dilepaskan.

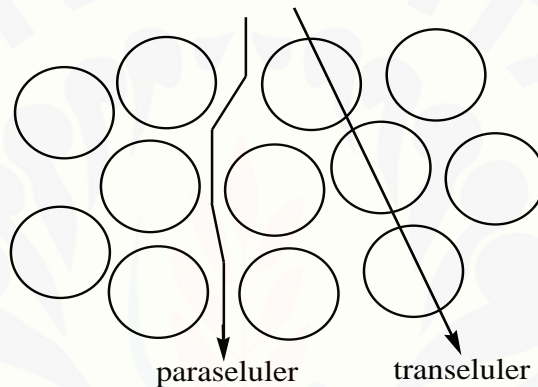
Mucus merupakan hasil sekresi yang transparan dan kental seperti gel, yang merupakan konstituen saliva dari kelenjar ludah mayor dan minor. Mucus melekat pada permukaan epitel mukosa dan berperan sebagai pelindung dan pelumas membran mukosa (Alexander *et al.*, 2011). Mucus sebagian besar komponennya adalah air (95-99%) dengan komponen makromolekul utama glikoprotein yang disebut *mucin* (1-5%). *Mucin* merupakan molekul besar dengan massa molekul 0,5-20 Mda. Muatan negatif pada *mucin* memungkinkan *mucin* untuk berikatan dengan permukaan sel-sel epitel membentuk lapisan seperti gelatin. Perpaduan antara polimer dan *mucin* yang saling berlekatan akan memberikan ikatan dan berpengaruh terhadap retensi sediaan pada tempat penghantarannya (Patel *et al.*, 2011).

Saliva dan mucus memiliki peranan penting dalam membantu proses absorpsi obat karena dua alasan utama yaitu dengan adanya mucus memungkinkan permeasi obat melalui membran mukosa oral terjadi dengan lebih mudah. Selain itu, penghantaran obat dengan menggunakan rute *buccal* pada umumnya menggunakan sediaan padat sehingga obat perlu didisolusikan oleh saliva sebelum selanjutnya diabsorpsi melalui mukosa oral (Swarbrick, 2007).

2.2 Sistem Penghantaran Obat *Buccal*

Sistem penghantaran *buccal* merupakan suatu cara pemberian obat melalui mukosa *buccal* (membran mukosa yang terletak pada pipi bagian dalam) ke sirkulasi sistemik (Rao *et al.*, 2013). Terdapat dua jalur permeasi untuk penghantaran obat

secara transpor pasif di mukosa oral yaitu rute paraseluler dan rute transselular. Obat dapat melintasi kedua rute tersebut secara bersamaan, akan tetapi salah satu rute dapat lebih efektif dibandingkan rute yang lain tergantung dari sifat fisikokimia obat yang akan melewatinya (Shojaei *et al.*, 2001). Koefisien permeabilitas untuk mukosa oral diketahui memiliki nilai antara $1 \times 10^{-5} - 2 \times 10^{-9}$ cm/s (Swarbrick, 2007). Rute transeluler dan paraseluler untuk penghantaran *buccal mucoadhesive* ditunjukkan pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3 Rute transeluler dan paraseluler pada penghantaran *buccal mucoadhesive*

Terdapat tiga rute penghantaran obat yang berbeda yang terjadi dalam rongga mulut manusia yaitu *sublingual*, *buccal*, dan lokal.

- Penghantaran *sublingual* merupakan penghantaran obat sistemik melalui membran mukosa yang melapisi bagian dasar mulut
- Penghantaran *buccal* merupakan penghantaran obat melalui membran mukosa yang melapisi bagian dalam pipi (mukosa *buccal*)
- Penghantaran lokal merupakan penghantaran obat ke dalam rongga mulut (Bobade *et al.*, 2013).

Rute *sublingual* sering digunakan untuk pengobatan gangguan akut, sedangkan rute *buccal* untuk pengobatan gangguan kronis yang membutuhkan perpanjangan pelepasan bahan aktif (Kumar *et al.*, 2014). Hal ini terkait dengan

perbedaan karakteristik permeabilitas antara kedua tempat yaitu mukosa *sublingual* diketahui relatif permeable dan dapat memberikan penyerapan yang cepat sedangkan mukosa *buccal* relatif kurang permeabel dibandingkan dengan area *sublingual* (Harris dan Robinson, 1992). Daerah *sublingual* tidak memiliki mukosa halus yang luas, sering bergerak dan terus-menerus terbilas oleh saliva dengan jumlah yang besar sehingga membuat penempatan sediaan menjadi sulit, sedangkan mukosa *buccal* cenderung halus dan tidak bergerak-gerak sehingga cocok digunakan sebagai rute penghantaran obat yang *retentive* (Gandhi dan Robinson, 1994).

Proses absorpsi obat yang terjadi pada rongga mulut tidak sama dengan masuknya obat secara langsung ke sirkulasi sistemik. Absorpsi pada sistem penghantaran *buccal* memungkinkan obat seakan-akan disimpan dalam membran *buccal* atau dikenal dengan *membrane reservoir effect* (Swarbrick, 2007). Karakteristik fisikokimia obat yang mempengaruhi penetrasi obat melewati mukosa *buccal* antara lain:

- a) Berat molekul, molekul menembus mukosa oral lebih cepat daripada ion, molekul yang lebih kecil menembus lebih cepat daripada molekul yang lebih besar.
- b) Derajat ionisasi, permeasi maksimal obat terjadi pada pH obat ketika hanya sebagian kecil obat yang berada dalam bentuk terionisasi.
- c) Kelarutan dalam lipid, untuk senyawa yang tidak terionisasi, semakin tinggi lipofilisitasnya maka permeabilitas obat juga akan semakin meningkat (Swarbrick, 2007).

2.2.1 Karakteristik Ideal Sistem *Buccal Mucoadhesive*

Beberapa persyaratan yang harus dipenuhi agar sediaan *buccal mucoadhesive* dapat dikatakan memiliki karakteristik yang ideal yaitu: (1) sediaan harus dapat menempel pada mukosa oral yaitu pada bagian dalam pipi dalam waktu beberapa jam, (2) sediaan yang diaplikasikan harus dapat melepaskan obat ke arah mukosa, (3)

sediaan dapat melepaskan obat secara terkontrol, (4) dapat memfasilitasi penyerapan obat, (5) tidak menimbulkan iritasi atau ketidaknyamanan pada saat digunakan (6) tidak mengganggu fungsi normal pada mulut seperti berbicara dan minum (Patel *et al.*, 2013).

2.2.2 Syarat Obat untuk Sistem Penghantaran Obat melalui *Buccal*

Kriteria sifat fisikokimia obat yang ideal untuk dibuat sediaan dengan sistem penghantaran melalui *buccal* yaitu sebagai berikut :

- a. Dosis tunggal obat konvensional harus kecil.
- b. Obat-obatan yang memiliki waktu paruh biologis antara 2-8 jam adalah kandidat yang baik untuk pengiriman obat terkontrol.
- c. Tmax obat menunjukkan fluktuasi yang lebih luas atau nilai yang lebih tinggi ketika diberikan secara peroral.
- d. Obat mengalami *first pass metabolism* atau eliminasi presistemik ketika diberikan melalui rute oral.
- e. Obat diabsorpsi secara difusi pasif (Rao *et al.*, 2013).

Sistem penghantaran obat *buccal mucoadhesive* yang baik sifatnya nyaman dan tidak menonjol pada tempat sediaan diaplikasikan, sediaan *buccal* lebih baik diformulasikan untuk obat dengan pelepasan berkepanjangan, dan menggunakan eksipien yang tidak menimbulkan terjadinya iritasi pada mukosa oral (Swarbrick, 2007).

2.2.3 Keuntungan Penghantaran Obat Secara *Buccal*

Sistem penghantaran *buccal mucoadhesive* memiliki keuntungan dibanding sistem penghantaran lainnya. Keuntungan sistem penghantaran obat secara *buccal* antara lain:

- a. Daerah *buccal* memiliki ketersediaan darah yang lebih banyak dibanding jaringan mukosal lainnya

- b. Rute ini memungkinkan obat terhindar dari metabolisme lintas pertama (*first pass metabolism*) di hati dan kondisi lainnya dalam saluran pencernaan, seperti degradasi oleh enzim, pH dan waktu pengosongan lambung
- c. Pemberian obat dengan rute ini lebih nyaman digunakan dibandingkan dengan sediaan non-oral lainnya sehingga meningkatkan kenyamanan pasien.
- d. Meningkatkan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat
- e. Dapat meningkatkan kemampuan obat untuk kontak dengan mukosa sehingga kontak menjadi lebih lama
- f. Mengurangi efek samping yang ditimbulkan dari kelebihan dosis
- g. Meningkatkan bioavailabilitas obat di dalam tubuh
- h. Penghantaran obat melalui *transmucosal* memiliki variabilitas intersubyek yang lebih rendah dibandingkan dengan patch transdermal.
- i. Dapat digunakan pada pasien yang tidak dapat menelan obat
- j. Dapat digunakan untuk formulasi obat dengan sistem terkontrol.
- k. Penggunaan obat dapat segera dihentikan apabila terjadi reaksi alergi, gejala toksisitas atau hal yang tidak diinginkan lainnya dengan cara melepas sediaan dari rongga mulut.
- l. Pemberian obat dapat dilakukan dengan cara yang mudah.
- m. Obat dapat diserap dengan cepat karena memiliki vaskularisasi yang baik.
- n. Permukaan kontak yang besar dari rongga mulut berkontribusi terhadap penyerapan obat yang cepat dan luas (Patel *et al.*, 2013; Khairnar dan Sayyad, 2010)

2.2.4 Kerugian dan Keterbatasan Penghantaran Obat Secara *Buccal*

Sistem penghantaran secara *buccal mucoadhesive* masih memiliki beberapa keterbatasan, antara lain :

- a. Permeabilitas membran *buccal* lebih rendah dibanding *sublingual*.

- b. Adanya keterbatasan area absorpsi. Luas permukaan membran mukosa oral adalah 170 cm^2 , tetapi hanya ada 50 cm^2 area non-keratin, termasuk membran *buccal*.
- c. Sekresi saliva yang terus menerus (0,5-2 L/hari) menyebabkan pengenceran obat yang ditargetkan dengan pelepasan terkontrol.
- d. Bahaya tersedak atau tertelannya sediaan akibat menelan makanan.
- e. Menelan saliva (saat makan dan minum) dapat menyebabkan obat terlarut atau tersuspensi sehingga dapat menyebabkan hilangnya obat dari sediaan secara tidak disengaja.
- f. Obat yang tidak stabil pada pH *buccal* tidak dapat diberikan melalui rute ini.
- g. Proses hidrasi pada sediaan dapat menyebabkan permukaan licin sehingga untuk beberapa saat obat digunakan, pasien akan merasa tidak nyaman.
- h. Obat yang dapat mengiritasi mukosa, obat yang memiliki rasa pahit dan berbau tidak sedap tidak dapat diberikan dengan rute ini.
- i. Hanya obat dengan dosis kecil dan diserap melalui difusi pasif yang dapat diberikan dengan rute ini (Rao *et al.*, 2013; Salamat-Miller *et al.*, 2005).

2.3 *Mucoadhesive*

2.3.1 *Sistem Mucoadhesive*

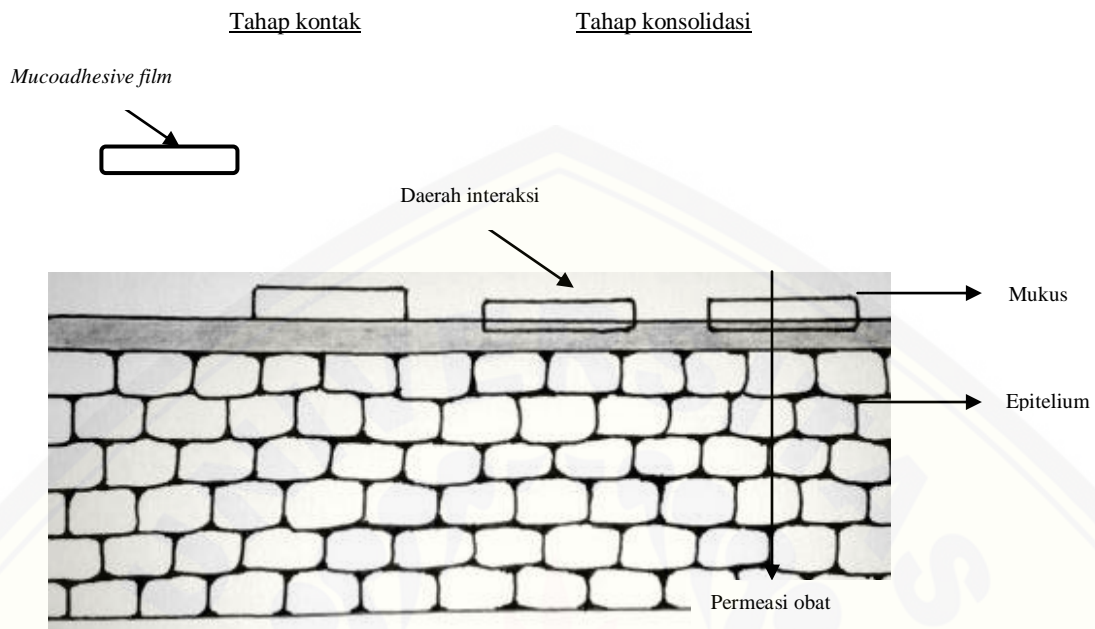
Mucoadhesive merupakan kondisi terjadinya penarikan molekul antara polimer dan permukaan jaringan mukosa sehingga memungkinkan polimer untuk bertahan pada permukaan jaringan biologi dalam jangka waktu lama (Carvalho *et al.*, 2010). Lapisan mukosa terdapat pada beberapa daerah tubuh yaitu pada hidung, saluran pencernaan, saluran urogenital, saluran pernafasan, telinga, dan mata (Patel *et al.*, 2011). Sistem penghantaran obat dengan cara *mucoadhesion* memanfaatkan sifat *mucoadhesive* polimer tertentu sebagai perekat sehingga dapat digunakan untuk menargetkan obat pada daerah tertentu di tubuh untuk jangka waktu tertentu.

Karakteristik ideal polimer yang dapat digunakan untuk sistem penghantaran melalui *buccal* antara lain:

- a. Polimer harus bersifat inert dan kompatibel dengan lingkungan
- b. Polimer dan produk degradasinya harus bersifat non-toksik dan dapat diabsorpsi dari lapisan mukosa.
- c. Harus cepat melekat pada permukaan jaringan dan harus memiliki situs spesifik
- d. Polimer tidak boleh terdekomposisi selama penyimpanan atau selama umur simpan dari bentuk sediaan.
- e. Polimer mudah didapatkan dan harganya terjangkau.
- f. Polimer harus memungkinkan penggabungan obat yang mudah ketika formulasi (Rao *et al.*, 2013)

2.3.2 Mekanisme *Mucoadhesive*

Mekanisme *mucoadhesion* dibagi menjadi 2 tahap, yaitu tahap kontak dan tahap konsolidasi. Tahap pertama yaitu tahap kontak, diawali dengan terjadinya kontak antara polimer *mucoadhesive* dengan jaringan biologis (membran mukosa) karena adanya pembasahan dan pembengkakan pada polimer. Tahap kedua yaitu tahap konsolidasi, pada tahap ini polimer *mucoadhesive* diaktifkan sehingga terjadi proses penetrasi masuk ke dalam celah-celah jaringan, menyebabkan interpenetrasi antara rantai polimer *mucoadhesive* dan membran mukosa menghasilkan terbentuknya ikatan kimia (Patel *et al.*, 2011). Kontak intensif yang terjadi antara polimer dengan *barrier* epitel memungkinkan terjadinya perpanjangan waktu tinggal di tempat absorpsi (Carvalho *et al.*, 2010). Kedua tahap tersebut dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 Tahap kontak konsolidasi *mucoadhesive* (Morales dan McConville, 2011)

2.4 Metode Pembuatan *Film*

Terdapat beberapa metode yang dapat digunakan dalam pembuatan *film*, proses pembuatan dapat dilakukan dengan satu atau kombinasi dari beberapa metode seperti *solvent casting*, *hot-melt extrusion*, *semisolid casting*, dan *rolling method* (Malke *et al.*, 2009).

2.4.1 *Solvent casting*

Metode *solvent casting* merupakan metode yang paling banyak digunakan untuk proses pembuatan *film* terutama karena prosesnya yang mudah dan untuk skala penelitian laboratorium biaya yang dibutuhkan relative sedikit. Prosesnya terdiri dari enam langkah, yaitu: persiapan, deaerasi larutan (penghilangan gas-gas yang terkandung dalam larutan), pemindahan larutan ke dalam cetakan, pengeringan, pemotongan bentuk sediaan akhir sehingga mengandung sejumlah bahan aktif yang diinginkan, dan yang terakhir adalah pengemasan (Morales dan McConville, 2011)

2.4.2 Hot-melt Extrusion

Metode *Hot-melt Extrusion* dilakukan dengan menggunakan proses pemanasan untuk membentuk polimer menjadi bentuk sediaan *film*. Campuran obat dan polimer diisikan ke dalam *hopper*, dicampur dan dilelehkan dengan ekstruder. *Die* akan membentuk lelehan menjadi bentuk *film* yang diinginkan. (Morales dan McConville, 2011).

2.4.3 Solid Dispersion Extrusion

Metode *solid dispersion extrusion* dilakukan dengan cara mendispersi satu atau lebih zat aktif dalam pembawa *inert* dalam bentuk padat dengan menggunakan polimer hidrofilik *amorf*, dan selanjutnya digunakan metode seperti *hot-melt extrusion* (Malke *et al.*, 2009). Pada metode ini, komponen yang tidak dapat larut diekstrusi dengan obat, kemudian dibuat dispersi padat. Dispersi padat selanjutnya dibentuk menjadi *film* dengan menggunakan *dies* (Arya *et al.*, 2010).

2.4.4 Rolling Method

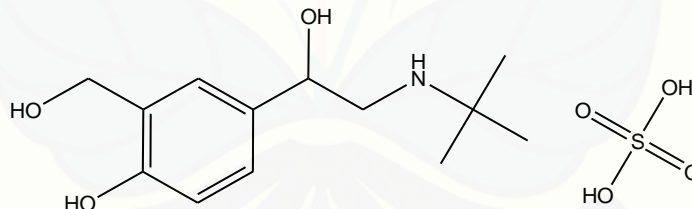
Metode ini dilakukan dengan cara larutan atau suspensi yang mengandung bahan aktif digulirkan pada bahan pembawa. Pelarut yang sering digunakan adalah air dan campuran air-alkohol. *Film* selanjutnya dikeringkan pada *roller* dan dipotong menjadi bentuk dan ukuran yang diinginkan. (Ghodake *et al.*, 2013).

2.5 Tinjauan Bahan Penelitian

2.5.1 Salbutamol Sulfat

Salbutamol sulfat atau dikenal juga dengan nama albuterol sulfat adalah *short acting* agonis β -2 adrenergik yang berfungsi melebarkan saluran nafas sehingga diindikasikan untuk mengobati asma dan penyakit paru obstruktif kronik seperti bronkitis kronis dan emfisema (Somepalli *et al.*, 2013). Salbutamol sulfat adalah garam sulfat dari agen simpatomimetik (adrenergik) kerja pendek salbutamol dengan

campuran rasemat 1:1 (R)-salbutamol dan (S)-salbutamol yang mempunyai aktivitas bronkodilator. Nama kimia USP salbutamol sulfat adalah garam α' -[(*tert-butylamino*)methyl]-4-hydroxy-m-xylene- α,α' -diol sulfat. Salbutamol sulfat memiliki rumus molekul $C_{13}H_{21}NO_3 \cdot H_2SO_4$, dengan berat molekul 337,387 g/mol. Pemerian salbutamol sulfat yaitu berbentuk serbuk, berwarna putih, mudah larut dalam air dan sedikit larut dalam etanol (Sweetman, 2009). Salbutamol sulfat adalah obat bersifat hidrofilik dengan konstanta disosiasi (pKa) 9,2 dan nilai log P 0,11 (Somepalli *et al.*, 2013). Salbutamol sulfat stabil dalam larutan dapar fosfat, stabilitasnya berkurang dengan meningkatnya pH diatas 6,9. Setelah pemberian oral, salbutamol sulfat diserap perlahan dengan rata-rata waktu untuk mencapai konsentrasi puncak plasma sekitar 3 jam (Ahrens dan Smith, 1984). Obat ini mengalami *first pass metabolism* dan juga terdegradasi di usus besar sehingga memiliki bioavailabilitas yang rendah yaitu hanya sebesar 40% dengan masa paruh plasma 4–6 jam (Puratchikody *et al.*, 2011; Somepalli *et al.*, 2013). Struktur kimia salbutamol sulfat dapat dilihat pada Gambar 2.5.



Gambar 2.5 Struktur kimia salbutamol sulfat

Mekanisme kerja dari salbutamol sulfat (agonis β -2 adrenergik) yaitu merangsang reseptor β -adrenergik di otot polos bronkus dengan cara mengaktifkan enzim *adenyl cyclase* (Ahrens dan Smith, 1984). Ketika diaktifkan, *adenosine triphosphate* (ATP) diubah menjadi 3'-5'-*cyclic adenosine monophosphate* (cAMP). CAMP kemudian memicu serangkaian proses intraseluler, yang menghasilkan efek fisiologis menghambat kontraksi otot polos bronkus, sehingga menyebabkan relaksasi otot polos dan bronkodilasi (Ahrens dan Smith, 1984; Libretto, 1994).

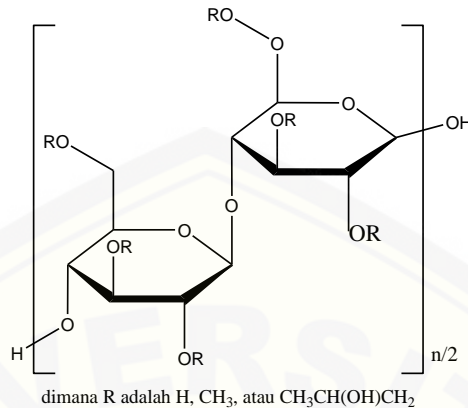
Selain itu, bronkodilator mengurangi edema mukosa; bersifat antiinflamasi; dan merangsang sekresi mukosa saluran napas, menghasilkan sekresi yang tidak begitu kental dan meningkatkan aktivitas siliaris (Vaughan, 2003).

Dosis pemberian oral mengandung 2 atau 4 mg salbutamol setara dengan 2,4 atau 4,8 mg salbutamol sulfat. Efek Samping dari obat ini adalah sakit kepala, insomnia, gugup, tremor, lemas, pusing, mengantuk, gelisah, takikardia, palpitasi, kram otot, mual, dan lain-lain. Efek teratogenik pada ibu hamil adalah pada kategori C (Lacy *et al.*, 2009).

2.5.2 *Hydroxypropyl Methylcellulose* (HPMC)

Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) atau dikenal juga dengan nama lain *hypromellose*, *methocel*, *hydroxypropylmethylcellulose*, *metolose*, *pharmacoat*. HPMC memiliki rumus kimia $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$. HPMC merupakan serbuk putih atau putih kekuningan, tidak berbau dan hambar, larut dalam air dingin, membentuk cairan yang kental, praktis tidak larut dalam kloroform, larut dalam etanol (95%) dan eter. HPMC memiliki bobot molekul antara 10.000-1.500.000 dengan titik lebur 190-200°C. HPMC merupakan polimer hidrofilik yang kelarutannya tidak dipengaruhi oleh pH, polimer ini mengandung gugus metoksi 19,0-24,0 % dan hidroksipropil 4,0-12,0 % (Rowe *et al.*, 2009).

HPMC banyak digunakan sebagai eksipien dalam formulasi sediaan topikal dan oral. Polimer ini bersifat stabil meskipun higroskopis setelah pengeringan dan akan mengalami penurunan viskositas pada kenaikan temperatur yang tinggi (Rowe *et al.*, 2009). Struktur kimia HPMC dapat dilihat pada Gambar 2.6.

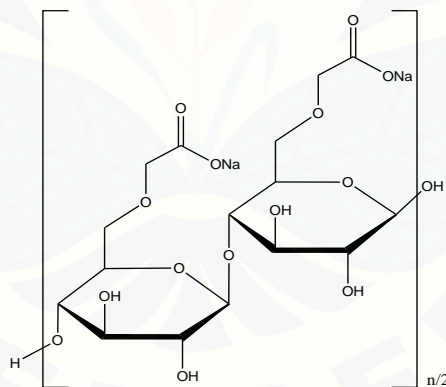


Gambar 2.6 Struktur kimia HPMC (Rowe *et al.*, 2009)

HPMC dalam formulasi sediaan farmasi dapat digunakan sebagai polimer *bioadhesive*, agen pelepasan terkontrol, agen pendispersi, pengemulsi, penambah kelarutan, agen pelepasan diperpanjang, *film forming agent*, agen pembentuk granul, agen pelepasan termodifikasi, *mucoadhesive*, *stabilizer agent*, agen peningkat viskositas, dan lain sebagainya. Polimer ini menghasilkan larutan berair dengan kejernihan yang lebih baik ketika dibandingkan dengan *metilselulosa* (Rowe *et al.*, 2009). Terdapat berbagai macam jenis HPMC yang dibedakan berdasarkan viskositas, kelarutannya dalam air dan perbandingan jumlah gugus metoksi dan hidroksi propil (Majumder *et al.*, 2016). HPMC sering digunakan untuk membuat bentuk sediaan dengan mekanisme pelepasan terkontrol dengan cara memperlama waktu tinggal obat dalam mukosa. Tujuannya adalah untuk menghambat pelepasan zat aktif. HPMC memiliki rantai polimer yang panjang sehingga ketika kontak dengan media disolusi akan membentuk lapisan gel yang semakin tebal dengan semakin bertambahnya waktu. Semakin panjang rantai polimer maka lapisan gel yang terbentuk juga semakin tebal, hal ini menyebabkan penghalang yang harus dilewati oleh zat aktif obat untuk berdifusi keluar dari matrik semakin sulit ketika berinteraksi dengan medium disolusi (Buang, 2006)

2.5.3 Sodium Carboxymethyl Cellulose (CMC Na)

Sodium Carboxymethyl Cellulose (CMC Na) adalah garam natrium dari polikarboksimetil eter selulosa. CMC Na mengandung tidak kurang dari 6,5 % dan tidak lebih dari 9,5 % natrium (Na) dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan (Ditjen POM, 1995). CMC Na memiliki nama lain *akucell*, *aqualon CMC*, *aquasorb*, *blanose*, *carbose D*, *carmellosum natricum*, *cel-O-Brandt*, gum selulosa, *cethylose*, dan CMC sodium. Polimer ini memiliki pemerian berupa serbuk atau granul berwarna putih sampai krem, tidak berbau dan tidak berasa. CMC Na diketahui merupakan senyawa yang bersifat higroskopis setelah adanya pengeringan. CMC Na praktis tidak larut dalam etanol 95%, aseton, eter, dan toluena, mudah larut dan terdispersi dalam air membentuk larutan koloidal. Kelarutannya dalam air bervariasi dengan bertambahnya suhu. CMC Na stabil pada pH 4-10, pH optimumnya yaitu pada pH netral (Rowe *et al.*, 2009). Rumus struktur Na-CMC dapat dilihat pada gambar 2.7.



Gambar 2.7 Struktur kimia CMC Na (Rowe *et al.*, 2009).

CMC Na dalam pengaplikasiannya pada formulasi sediaan farmasi banyak digunakan sebagai bahan penyalut, agen penstabil, agen pensuspensi, bahan pengikat pada tablet, bahan penghancur pada tablet dan kapsul, agen peningkat viskositas, dan agen *water-absorbing* (Rowe *et al.*, 2009). Pada pembuatan sediaan *buccal film*, CMC Na dipilih sebagai *film forming agent* karena dapat membentuk

film dengan penampilan fisik yang baik, memiliki sifat *mucoadhesive* serta memiliki kemampuan mengembang yang tinggi (Morales dan McConville, 2011). Selain itu, pada sediaan *buccal mucoadhesive*, Na-CMC juga dapat berperan sebagai bahan tambahan yang berfungsi melindungi perlekatan produk dari kerusakan jaringan mukosa (Rowe *et al.*, 2009).

Berdasarkan penggolongan polimer *mucoadhesive*, golongan polyacrylates dan turunan dari karbohidrat seperti karboksimetil selulosa dan kitosan mempunyai daya lekat yang tinggi sebagai polimer *mucoadhesive* (Bernkop-Schnurch, 2013). Golongan polisakarida seperti karragenan, Na-CMC, alginat dan asam hialuronik diketahui sebagai polimer *mucoadhesive* yang bagus (Grabovac *et al.*, 2005).

2.6 Metode *Simplex Lattice Design*

Optimasi merupakan suatu metode atau desain eksperimental untuk memudahkan penyusunan dan interpretasi data secara matematis. *Simplex Lattice Design* atau disebut juga desain campuran adalah suatu teknik analisis data untuk memprediksi profil sifat campuran bahan dengan jumlah total bahan yang dioptimasi harus konstan. Profil tersebut selanjutnya digunakan untuk memprediksi perbandingan komposisi campuran bahan yang memberikan sifat optimum.

Prosedur *Simplex Lattice Design* diawali dengan penyiapan berbagai formulasi dengan variasi kombinasi yang berbeda dari bahan yang akan dioptimasi. Hasil penelitian digunakan untuk menghitung persamaan polinomial (sederhana) yang selanjutnya digunakan untuk memperkirakan respon atau hasil. Pendekatan dalam desain ini menghasilkan persamaan sebagai berikut (Bolton dan Bon, 2004):

$$Y=B_1(A)+B_2(B)+B_{12}(A)(B).....(1)$$

Keterangan :

- | | |
|---|--|
| Y | = Respon |
| B ₁ , B ₂ , dan B ₁₂ | = Koefisien |
| A, B | = Konsentrasi dari masing-masing bahan |

Koefisien diketahui dari perhitungan regresi dan Y adalah respon yang diinginkan. Setelah semua nilai didapatkan, selanjutnya dimasukkan ke dalam garis sehingga akan didapatkan contour plot yang diinginkan. Hasil kombinasi formula *Simplex Lattice Design* dapat digunakan untuk menetapkan respon yang optimal sehingga dapat digunakan untuk memproduksi suatu sediaan yang memenuhi syarat.



BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian dilakukan secara eksperimental laboratorik menggunakan *Simplex Lattice Design* untuk menentukan kombinasi optimum polimer HPMC dan CMC Na dalam sediaan *buccal film* salbutamol sulfat. Tahapan penelitian yang dilakukan yaitu : 1) Membuat rancangan formula; 2) Membuat sediaan *buccal film* salbutamol sulfat; 3) Melakukan uji evaluasi pada sediaan *buccal film* salbutamol sulfat; 4) Menentukan formula optimum menggunakan metode *Simplex Lattice Design*; 5) Verifikasi formula hasil optimasi; 6) Karakterisasi formula optimum.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

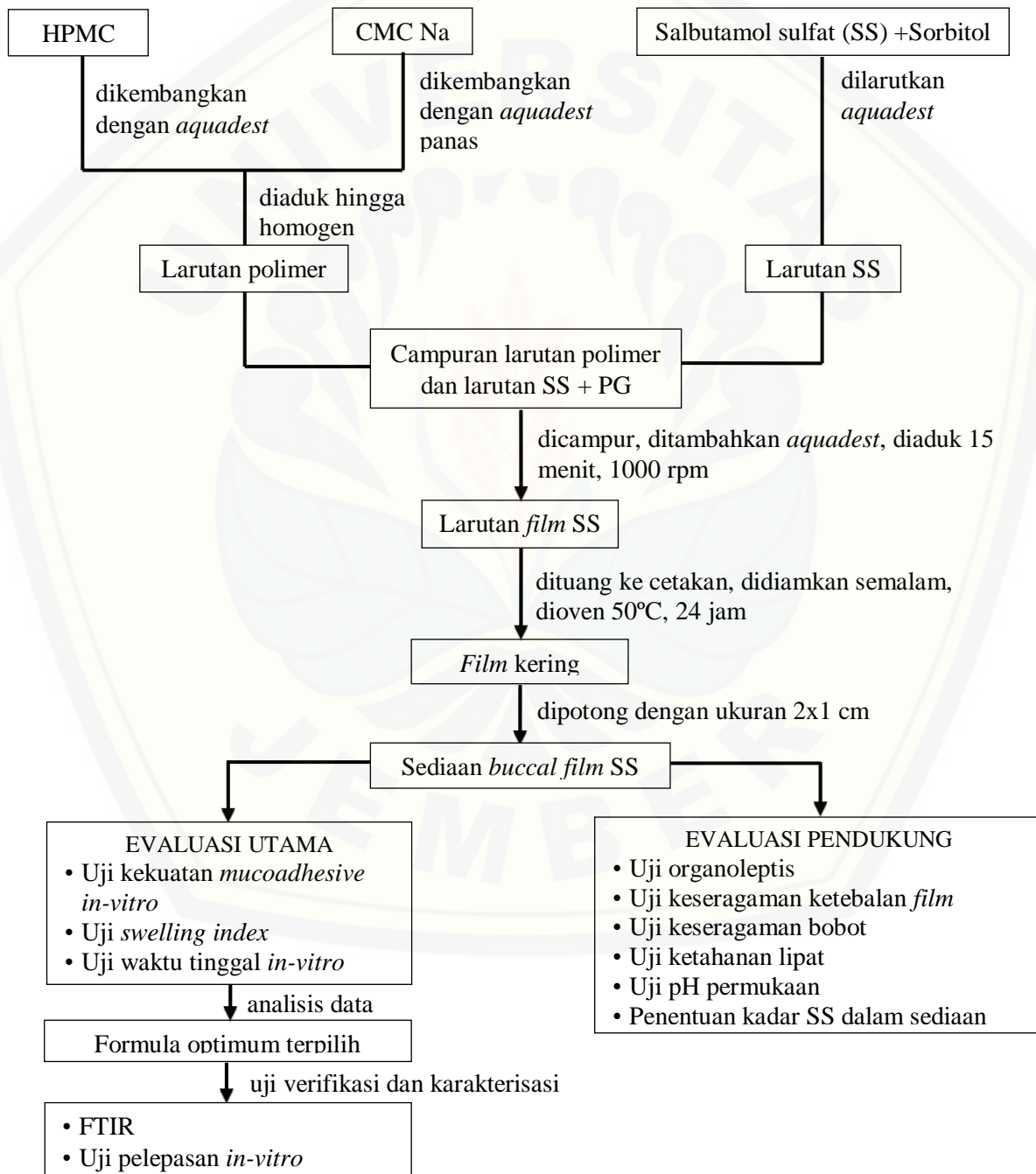
Spektrofotometer FT-IR *AlpHa Bruker, TA.XT plus Texture Analyzer*, spektrofotometer (*Genesys 10S UV-Vis, Thermo Scientific, USA*), pH meter (*Elmetron CP-502*), alat uji disolusi tipe dayung (*Logan*), oven (*Memmert, Germany*), timbangan analitik (*Adventurer™ Ohaus, USA*), *hot plate (IKA C-MAG HS 4)*, *stirrer*, desikator (*Normax*), *mortir, stamper*, mikrometer sekrup, alat-alat gelas, *software Design Expert trial* versi 10.0.1 dan *software validation methode of analysis*.

3.2.2 Bahan

Salbutamol sulfat (PT. Phapros, Indonesia), HPMC (PT. BrataChem), CMC Na (PT. BrataChem), *Propylene Glycol/PG* (PT. BrataChem), KH_2PO_4 (PT. BrataChem), NaOH (PT. BrataChem), HCl (PT. BrataChem), Sorbitol, *Aquadest*, dan mukosa *buccal* kambing jantan usia ± 1 tahun (diperoleh dari tempat penjagalan).

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Likuid dan Semisolid Bagian Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Jember pada bulan April–Juni 2018. Rancangan penelitian secara skematis dapat dilihat pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Formulasi

Penelitian dilakukan dengan menggunakan metode *simplex lattice design* untuk menentukan formula optimum sediaan *buccal film* salbutamol sulfat. Penelitian dilakukan menggunakan tiga rancangan formula dengan tiga variabel terikat Y (respon) dan dua variabel bebas X (faktor). Variabel terikat Y merupakan respon yang ingin diketahui dari hasil penelitian yaitu: Y_1 adalah kekuatan *mucoadhesive*, Y_2 adalah *swelling index* dan Y_3 adalah waktu tinggal *in-vitro*. Variabel bebas X merupakan faktor yang diubah-ubah, X_A adalah jumlah polimer HPMC dan X_B adalah jumlah polimer CMC Na. Jumlah HPMC dan CMC Na ditentukan berdasarkan rancangan metode optimasi *simplex lattice design*. Variabel terkendali merupakan komponen yang tidak diubah-ubah, variabel terkendali pada penelitian ini antara lain: jumlah bahan aktif salbutamol sulfat, suhu dan lama pengeringan *film*, jumlah *plasticizer*, serta jumlah pemanis yang digunakan. Rancangan formula untuk satu *film* ukuran 2×1 cm berdasarkan metode optimasi *simplex lattice design* menggunakan *software Design Expert trial* versi 10.0.1. dapat dilihat pada Tabel 3.1

Tabel 3.1 Rancangan formula berdasarkan metode optimasi *simplex lattice design*

Proporsi	Formula (mg)		
	1	2	3
HPMC	20	12,5	5
CMC Na	5	12,5	20

Formula yang digunakan untuk pembuatan sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dalam 1 cetakan dapat menghasilkan sebanyak 36 *film* dengan ukuran 2x1 cm dengan dosis masing-masing *film* adalah ± 4 mg. Susunan formula yang digunakan untuk 1 kali pembuatan *buccal film* salbutamol sulfat dalam 1 cetakan (36 *film*) dapat dilihat pada Tabel 3.2

Tabel 3.2 Susunan formula *buccal film* salbutamol sulfat

Komposisi	Fungsi	Jumlah bahan (mg)		
		1	2	3
Salbutamol sulfat	Bahan aktif	144	144	144
HPMC	Polimer hidrofilik	720	450	180
CMC Na	Polimer hidrofilik	180	450	720
Propilen glikol	<i>Plasticizer</i>	1.038	1.038	1.038
Sorbitol	Pemanis	1.490	1.490	1.490
<i>Aquadest</i>	Pelarut	30 mL	30 mL	30 mL

3.4.2 Pembuatan *Buccal Film* Salbutamol Sulfat

Pembuatan sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dilakukan dengan metode *solvent casting*. Langkah awal yang dilakukan adalah melakukan penimbangan masing-masing bahan dan menyiapkan *aquadest* sebanyak 30 mL. Selanjutnya dibuat larutan polimer dengan cara mengembangkan HPMC dengan *aquadest* dan didiamkan hingga beberapa jam, sedangkan CMC Na dilarutkan air panas. Masing-masing polimer selanjutnya diaduk perlahan hingga homogen. Kedua larutan polimer selanjutnya dicampur menjadi satu kemudian ditambah propilen glikol (PG) sebagai *plasticizer*. Bahan aktif salbutamol sulfat dilarutkan dengan sedikit *aquadest* kemudian ditambah dengan pemanis sorbitol lalu dituang ke dalam campuran polimer. Langkah selanjutnya adalah penambahan sisa *aquadest* hingga total *aquadest* yang digunakan adalah 30 mL. Semua campuran diaduk sampai homogen lalu dituang ke dalam *beaker glass* 50 mL untuk selanjutnya dihomogenkan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 1000 rpm selama 15 menit. Campuran selanjutnya dituang ke dalam cetakan lalu ditutup dengan *aluminium foil* dan didiamkan selama semalam pada suhu ruang untuk mendapatkan larutan yang jernih dan bebas gelembung udara. Tahap selanjutnya yaitu pengeringan

menggunakan oven dengan suhu 50°C yang dilakukan selama 24 jam. *Film* kering yang dihasilkan kemudian dilepaskan dari cetakan secara perlahan lalu dipotong menggunakan *cutter* dengan ukuran 2x1 cm. Sampel dikemas dalam *aluminium foil* dan disimpan di desikator.

3.4.3 Evaluasi Sediaan *Buccal Film* Salbutamol Sulfat

a. Pengujian Organoleptis

Uji organoleptis sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dilakukan dengan cara mengamati warna, bau, rasa, bentuk, serta tekstur permukaan sediaan yang dihasilkan.

b. Pengujian Keseragaman Bobot

Keseragaman bobot *film* diuji dengan cara mengambil 3 *film* secara acak dari setiap formula lalu ditimbang satu persatu menggunakan timbangan analitik (Madhavi *et al.*, 2013). Selanjutnya dihitung nilai rata-rata dan standar deviasinya (El-Maghraby dan Abdelzاهر, 2015)

c. Pengujian Keseragaman Ketebalan *Film*

Uji keseragaman ketebalan *film* dilakukan dengan mengambil 3 *film* secara acak dari setiap formula lalu diukur ketebalannya pada 5 titik yang berbeda (bagian tengah dan 4 sudut *film*) menggunakan alat mikrometer, kemudian dihitung nilai rata-ratanya untuk masing-masing formula (Rao *et al.*, 2013).

d. Pengujian Ketahanan Lipat

Uji ketahanan lipat *film* dilakukan dengan cara melipat *film* secara berulang di tempat yang sama hingga 300 kali atau hingga *film* rusak. Replikasi dilakukan 3 kali, *film* dikatakan baik apabila memiliki ketahanan lipat hingga 300 kali atau lebih (Abha *et al.*, 2011).

e. Pengujian pH Permukaan

Uji pH permukaan sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dilakukan dengan cara merendam sediaan dalam 5 mL *aquadest* selama 1 jam (sampai sediaan

mengembang). Selanjutnya pH permukaan *film* diukur menggunakan alat pH meter dan dilakukan replikasi sebanyak 3 kali. Nilai pH permukaan sediaan yang tidak mengiritasi mukosa adalah sesuai dengan rentang pH *buccal* yaitu 5,5-7 (El-Maghraby dan Abdelzاهر, 2015).

f. Penentuan Kadar Salbutamol Sulfat dalam Sediaan *Buccal Film*

1. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6,8

Pembuatan 1000 mL larutan dapar fosfat pH 6,8 dilakukan dengan cara menimbang 27,22 gram KH_2PO_4 dan dilarutkan dalam 1000 mL *aquadest*, lalu sebanyak 250 mL larutan diambil dan dimasukkan ke labu ukur 1000 mL. Tahap berikutnya yaitu sebanyak 112 mL NaOH 0,2 M ditambahkan ke dalam labu ukur lalu dilarutkan dengan *aquadest* hingga tanda batas. Uji pH dilakukan dengan menggunakan alat pH meter hingga didapatkan pH 6,8 (Dirjen POM RI, 1995).

2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Salbutamol Sulfat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,8

Tahap pertama yang dilakukan dalam menentukan panjang gelombang maksimum salbutamol sulfat adalah menimbang bahan aktif salbutamol sulfat sebanyak 20 mg kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL dan dilarutkan dengan larutan dapar fosfat pH 6,8 hingga tanda batas sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 200 ppm. Selanjutnya 3 mL larutan dipipet dan dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan ditambahkan larutan dapar fosfat hingga tanda batas sehingga menghasilkan larutan dengan konsentrasi 60 ppm. Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan mengamati serapan yang dihasilkan pada panjang gelombang 200-400 nm menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis.

3. Pembuatan Kurva Baku Salbutamol Sulfat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,8

Pembuatan kurva baku salbutamol sulfat dilakukan dengan cara menimbang 10 mg dan 20 mg bahan aktif salbutamol sulfat yang selanjutnya

dimasukkan ke dalam labu ukur berukuran 50 mL dan ditambahkan dengan larutan dapar fosfat pH 6,8 hingga tanda batas. Hasilnya yaitu larutan baku induk dengan konsentrasi 200 ppm dan 400 ppm. Larutan induk tersebut selanjutnya diencerkan sehingga menghasilkan larutan dengan konsentrasi 40 ppm, 48 ppm, 60 ppm, 80 ppm, 100 ppm dan 120 ppm. Masing-masing konsentrasi diamati serapannya pada panjang gelombang maksimum menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis, kemudian dibuat kurva kadar salbutamol sulfat terhadap absorbansi lalu di tentukan persamaan regresinya. Selanjutnya dilakukan uji linieritas menggunakan *software validation methode of analysis*. Kriteria penerimaan untuk linieritas adalah nilai koefisien korelasi ($r \geq 0,99$) sedangkan parameter *relative process standard deviation value* ($Vx0$) dipersyaratkan kurang dari 5%. Nilai X_p dikatakan baik apabila memiliki nilai yang lebih rendah dari konsentrasi terkecil yang dianalisis yaitu $< 40,00$.

4. Penentuan Kadar Salbutamol Sulfat dalam Sediaan *Buccal Film*

Sediaan *buccal film* yang sudah dipotong menjadi ukuran 2x1 cm (mengandung 4 mg bahan aktif salbutamol sulfat) dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL lalu dilarutkan menggunakan larutan dapar fosfat pH 6,8 sehingga menghasilkan larutan dengan konsentrasi 400 ppm. Larutan ini selanjutnya digunakan untuk melakukan pengenceran dengan cara memipet 1,5 mL larutan dengan konsentrasi 400 ppm, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan ditambahkan larutan dapar fosfat sehingga tanda batas sehingga dihasilkan larutan dengan konsentrasi 60 ppm. Tahap selanjutnya yaitu mengamati serapannya menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum dengan menggunakan dapar fosfat pH 6,8 sebagai blanko. Percobaan dilakukan dengan replikasi sebanyak 3 kali. Kadar salbutamol sulfat dalam sediaan *buccal film* selanjutnya dihitung dengan menggunakan persamaan berikut:

$$\% \text{ Kandungan Bahan Aktif} = (\text{hasil percobaan/teoritis}) \times 100\% \dots\dots\dots (3)$$

Pada pengujian penentuan kadar dalam sediaan, nilai rata-rata % *recovery* yang dipersyaratkan untuk konsentrasi bahan aktif dalam sediaan <100 ppm adalah sebesar 90-107% dengan nilai CV < 5,3% (Huber, 2007).

g. Pengujian *Swelling Index*

Uji *swelling index* dilakukan dengan menimbang berat *film* awal (W_0) kemudian *film* dibiarkan mengembang dengan cara memasukkan *film* ke dalam cawan petri berisi dapar fosfat pH 6,8. Berat akhir *film* (W_t) diukur dengan menimbang sampel pada interval waktu 5, 10, 15, 30 menit dan pengujian terus dilakukan sampai beratnya konstan. *Swelling index* selanjutnya dihitung menggunakan rumus berikut:

$$\text{Swelling index (\%)} : (W_t - W_0) / W_0 \times 100 \dots \dots \dots (2)$$

dengan keterangan W_0 adalah berat awal sediaan *buccal film* sebelum dimasukkan ke dalam dapar fosfat pH 6,8 dan W_t adalah berat akhir sediaan *buccal film* setelah mengembang pada waktu t (El-Maghraby dan Abdelzاهر, 2015).

h. Uji Kekuatan *Mucoadhesive In vitro*

Uji kekuatan *mucoadhesive* pada sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dilakukan dengan alat *Texture Analyzer* yang telah dimodifikasi, alat dihubungkan dengan komputer dan dioperasikan menggunakan *XTRA Dimension Software*. Langkah pertama pada uji kekuatan *mucoadhesive* yaitu memisahkan jaringan *buccal* kambing dengan jaringan lemak yang masih melekat. *Buccal* kambing selanjutnya dicuci bersih menggunakan larutan dapar fosfat pH 6,8, lalu dipotong-potong dan dicuci kembali dengan larutan dapar fosfat dengan pH yang sama (Padsala *et al.*, 2014). Sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dipotong sesuai ukuran *probe*, kemudian diletakkan pada ujung *probe* dengan menggunakan *double tape* (Skulason *et al.*, 2009). *Buccal* kambing yang sudah siap selanjutnya dilekatkan pada lempeng dengan posisi mukosa menghadap keluar dan diberikan cairan mirip saliva. Lempeng diposisikan berada di bagian bawah *probe* sehingga posisi jaringan *buccal* tepat

berada di bawah *probe*. Alat dinyalakan dan *probe* diatur agar memberikan gaya sebesar 500 gF dengan kecepatan 0,5 mm/detik untuk waktu kontak 10 detik. Setelah itu *probe* diangkat dengan kecepatan 1 mm/detik ke jarak 10 mm. Alat akan menghasilkan kurva yang menunjukkan hubungan antara waktu dengan besar gaya yang diperlukan untuk melepaskan sediaan *film* dari jaringan mukosa *buccal*. Kurva akan terekam dan ditampilkan pada layar komputer dengan menghasilkan nilai yang menunjukkan kekuatan *mucoadhesive* dalam satuan *gram force* (gF). Pengujian dilakukan dengan 3 kali replikasi (Peh dan Wong, 1999).

i. Uji Waktu Tinggal *Mucoadhesive In vitro*

Pengujian terhadap waktu tinggal *in vitro* sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dilakukan dengan melekatkan *film* pada jaringan *buccal* mukosa kambing yang sebelumnya sudah dibersihkan dan dibilas dengan dapar fosfat pH 6,8. Langkah pertama, jaringan *buccal* mukosa kambing ditempatkan pada *object glass* dengan perekat lalu diletakkan di tepi *beaker glass* berukuran 250 mL. Salah satu sisi sediaan *buccal film* selanjutnya dibasahi dengan dapar fosfat pH 6,8 kemudian dilekatkan pada jaringan *buccal* mukosa kambing dengan bantuan ujung jari selama 30 detik tanpa penekanan. Langkah selanjutnya, *beaker glass* diisi dengan dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 200 mL dan disimpan pada suhu $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ disertai pengadukan dengan kecepatan 50 rpm menggunakan *magnetic stirrer*. Waktu tinggal *in vitro* diamati selama 6 jam, pengukuran dimulai dari waktu sediaan *buccal film* dilekatkan hingga sediaan terlepas dari jaringan *buccal* mukosa kambing. Kriteria yang diinginkan untuk respon waktu tinggal *in vitro* pada sediaan *buccal film* salbutamol sulfat adalah 4-6 jam (Rao *et al.*, 2013).

3.5 Analisis Data

Formula optimum pada sediaan *buccal film* salbutamol sulfat ditentukan dengan analisis data menggunakan metode *simplex lattice design*. Respon yang digunakan dalam penelitian ini adalah *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive* dan

waktu tinggal *in vitro mucoadhesive* sediaan *buccal film* salbutamol sulfat. Setelah didapatkan nilai untuk masing-masing respon, selanjutnya didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dan respon. Berdasarkan persamaan umum, $Y = B_1(A)+B_2(B)+B_{12}(A)(B)$ maka dapat dihitung B_1 , B_2 , dan B_{12} sehingga dapat diketahui efek faktor terhadap respon serta efek kombinasi faktor terhadap respon. Hasil perhitungan selanjutnya digunakan untuk memperoleh *contour plot* antara ketiga respon dengan menggunakan *software Design Expert trial* versi 10.0.1. Berdasarkan hasil dari *contour plot* dan *desirability index*, maka dapat diketahui komposisi optimum kombinasi polimer HPMC dan CMC Na terhadap *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive* dan waktu tinggal *in vitro mucoadhesive* sediaan *buccal film* salbutamol sulfat sehingga formula optimum dapat ditentukan. Kriteria respon yang dikehendaki dapat dilihat pada Tabel 3.3.

Tabel 3.3 Kriteria respon yang dikehendaki

No	Respon	Nilai respon yang dikehendaki
1.	Kekuatan <i>mucoadhesive</i>	> 5 gF
2.	<i>Swelling index</i>	> 2 setelah 60 menit
3.	Waktu tinggal <i>in vitro mucoadhesive</i>	240-360 menit

3.6 Karakterisasi

3.6.1 *Fourier Transform Infra Red (FTIR)*

Pada sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dilakukan uji FTIR untuk mengetahui ada tidaknya interaksi antara bahan aktif salbutamol sulfat dengan polimer yang digunakan. Uji FTIR dilakukan dengan menggunakan alat spektrofotometer FTIR pada bilangan gelombang 4000-600 cm^{-1} . *Scanning* dilakukan pada masing-masing polimer, salbutamol sulfat murni dan sampel formula optimum *buccal film* salbutamol sulfat. Spektra yang dihasilkan oleh masing-masing sampel selanjutnya dibandingkan dan digunakan untuk melihat ada tidaknya interaksi pada formula yang diuji. Jika hasil pengujian menunjukkan tidak ada pergeseran pita

serapan yang signifikan (fluktuasi) pada panjang gelombang salbutamol sulfat, maka dapat disimpulkan bahwa pada formula yang diuji tidak ada interaksi gugus fungsi yang dapat mempengaruhi efek terapi salbutamol sulfat (El-Maghraby dan Abdelzاهر, 2015).

3.6.2 Uji Pelepasan Salbutamol Sulfat *In vitro*

Uji pelepasan obat pada sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dilakukan menggunakan alat uji disolusi tipe dayung. Medium disolusi yang digunakan adalah 100 mL larutan dapar fosfat pH 6,8 dan uji pelepasan dilakukan pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. Sediaan *buccal film* yang mengandung 4 mg salbutamol sulfat dilekatkan pada slide kaca dengan bantuan sianokrilat pada satu sisi. Uji pelepasan dilakukan selama 5 jam dengan pengambilan 5 mL sampel dilakukan pada menit ke-0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, dan 300. Jumlah volume sampel yg diambil digantikan dengan medium disolusi dengan volume yang sama pada tiap pengambilan sampel. Sampel kemudian disaring dan dianalisis dengan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Jumlah obat yang dilepaskan pada interval waktu tersebut dan jumlah kumulatif obat yang dilepaskan dihitung untuk menentukan kurva profil pelepasan obat (El-Maghraby dan Abdelzاهر, 2015).

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan:

1. Kombinasi komposisi HPMC dan CMC Na yang sama dapat meningkatkan kekuatan *mucoadhesive* dan menghasilkan waktu tinggal yang lebih lama dibandingkan penggunaan polimer kombinasi konsentrasi dominan HPMC atau CMC Na. Tetapi, kombinasi komposisi dominan CMC Na menghasilkan *swelling index* yang tinggi dibandingkan dua formula lainnya.
2. Komposisi kombinasi HPMC dan CMC Na yang memberikan respon optimum pada sediaan *buccal film* salbutamol sulfat yaitu HPMC 11,346 mg dan CMC Na 13,654 mg. Formula yang sudah dioptimasi menghasilkan *swelling index* yang tinggi serta waktu tinggal yang lama, namun kekuatan *mucoadhesive* yang dihasilkan lebih kecil dari nilai prediksi respon.
3. Uji FTIR pada sediaan *buccal film* salbutamol sulfat menunjukkan tidak ada pergeseran gelombang yang signifikan dan profil pelepasan obat menunjukkan obat lepas > 90% dalam waktu 5 jam.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disarankan :

1. Pada pembuatan sediaan, faktor lain harus berhasil dikendalikan agar tidak mempengaruhi respon yang dihasilkan.
2. Dilakukan optimasi suhu dan waktu pengeringan sediaan *buccal film* salbutamol sulfat.
3. Dilakukan uji stabilitas terhadap sediaan *buccal film* salbutamol sulfat.
4. Dilakukan uji % *moisture content* untuk mengetahui kadar air dalam sediaan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abha, D., K. Sheeja dan J. Bhagyashri. 2011. Design and Evaluation of Buccal Film of Diclofenac Sodium. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 1 (1): 17–30.
- Ahrens, R. dan G. Smith. 1984. Albuterol: an adrenergic agent for use in the treatment of asthma pharmacology, pharmacokinetics and clinical use. *Pharmacotherapy*. (4): 105–121.
- Alexander, A., D. K. Tripathi, T. Verma, J. Maurya dan S. Patel. 2011. Review article: Mechanism Responsible for Mucoadhesion of Mucoadhesive Drug Delivery System: A Review. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*. 2 (1): 434–445.
- Arya, R. K., A. Garud, N. K. Jain dan G. Navneet. 2010. Development and evaluation of mucoadhesive buccal tablets of salbutamol sulphate. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2 (2): 40–42.
- Ansel, H. C., N. G. Popovich dan L. V. Allen. 1989. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Seventh Edition, London: Williams and Wilkins
- Bahri-Njafi, R., N. Tvakoli, M. Senemar, dan M. Peikanpour. 2014. Preparation and Pharmaceutical Evaluation of Glibenclamide Slow Release Mucoadhesive Buccal Film. *Res. Pharm. Sci.* 9(3): 213-223.
- Behra, A., T. K. Giri, D. K. Tripathi, Ajazuddin dan A. Alexander. 2012. An exhaustive review on recent advancement in pharmaceutical bioadhesive used for systemic drug delivery through oral mucosa for achieving maximum pharmacological response and effect. *International Journal of Pharmacology*. 8 (5): 285–305.
- Bernkop-Schnurch, A. 2013. Thiomers: A New Generation of Mucoadhesive Polymers. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 5 (2): 1–3.
- Bobade, N. N., S. C. Atram, V. P. Wankhade, S. D. Pande dan K. K. Tapar. 2013. Review Article A Review on Buccal Drug Delivery System. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science Research*. 3 (1): 35–40.
- Bolton, S. dan C. Bon. 2004. *Pharmaceutical Statistics Practical and Clinical Applications*. 4th edition. New York: Marcel Dekker Inc.

- Buang, A. 2006. Pengaruh kadar HPMC 90 SH 4000 SR terhadap pelepasan atenolol berbasis matrik kombinasi dengan HPMC 90 SH 100 000 SR.
- Carvalho, F. C., M. L. Bruschi, R. C. Evangelista dan G. M. P. D. 2010. Mucoadhesive drug delivery systems. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 46 (1): 1–18.
- Dirjen POM RI. 1995. *Farmakope Indonesia edisi IV. Departemen Kesehatan Republik Indonesia*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- El-Maghraby, G. M. dan M. M. Abdelzaher. 2015. Formulation and evaluation of simvastatin buccal film. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 5 (4): 70–77.
- Gandhi, R. B. dan J. R. Robinson. 1994. Oral cavity as a site for bioadhesive drug delivery 13: 43–74.
- Garg, S. dan G. Kumar. 2007. Development and evaluation of a buccal bioadhesive system for smoking cessation therapy. *Pharmazie*. 62 (4): 266–272.
- Ghodake, P. P., K. M. Karande, R. A. Osmani, R. R. Bhosale, B. R. Harkare dan B. B. Kale. 2013. Mouth Dissolving Films : Innovative Vehicle for Oral Drug Delivery. *International Journal of Pharma Research & Review*. 2 (10): 41–47.
- Gilles, P. dan F.A. Ghazali. 1996. "Systemic oral mucosal drug delivery systems and delivery systems". Dalam: Rathbone, M.J. (Ed.). *Oral Mucosal Drug Delivery*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Grabovac, V., D. Guggi dan A. Bernkop-Schnürch. 2005. Comparison of the mucoadhesive properties of various polymers. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 57 (11): 1713–1723.
- Harris, D. dan J. R. Robinson. 1992. Drug delivery via the mucoas membranes of the oral cavity. *Journal of Pharmaceutical Science*. 81 (1): 1–10.
- Huber, L. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories Second Edition*. New York: Informa Healthcare USA.
- Kaul, M., S. Saini, A. Rawat dan S. Verma. 2011. An Overview on Buccal Drug Delivery System. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2 (6): 1303–1321.
- Khairnar, G. A. dan F. J. Sayyad. 2010. Development of buccal drug delivery system

- based on mucoadhesive polymers. *International Journal of PharmTech Research*. 2 (1): 719–735.
- Kumar, G. P., R. Geethika, T. Anusha, S. Jaweria dan G. Prathyusha. 2014. The Potential of Statins for Buccal Delivery. *Journal of Molecular Pharmaceutics & Organic Process Research*. 02 (01): 1–7.
- Lacy, C. F., L. L. Amstrong, M. P. Goldman dan L. L. Lance. 2009. *Drug Information Handbook. 17th Ed. American PHarmacist Association*. Lexi-Comp Inc.
- Libretto, S. E. 1994. A review of the toxicology of salbutamol (albuterol). *Arch Toxicol*. (68): 213–216.
- Lindgren, S., B. Bake dan S. Larsson. 1987. Clinical consequences of inadequate inhalation technique in asthma therapy. *European journal of respiratory diseases*. 70 (2): 93–8.
- Madhavi, R., V. S. Murthy, P. R. A dan D. K. Gattu. 2013. Buccal Film Drug Delivery System-An Innovative and Emerging Technology. *Journal of Molecular Pharmaceutics & Organic Process Research*. 1 (3).
- Majumder, T., G. R. Biswas dan S. B. Majee. 2016. Hydroxy Propyl Methyl Cellulose: Different Aspects in Drug Delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 4 (8): 381–385.
- Malke, S., S. Shidhaye, J. Desai, V. Kadam, S. Malke, S. Shidhaye, J. Desai, V. K. Oral, F. Patient, C. Dosage, F. For, P. The dan I. Journal. 2009. Oral Films - Patient Compliant Dosage Form For Pediatrics 11 (2): 1–7.
- Montero-Padilla, S., S. Velaga dan J. O. Morales. 2016. Buccal Dosage Forms: General Considerations for Pediatric Patients. *AAPS PharmSciTech*.
- Morales, J. O. dan J. T. McConville. 2011. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 77 (2): 187–199.
- Muzib, Y. I. dan K. S. Kumari. 2011. Mucoadhesive buccal films of glibenclamide : Development and evaluation 1 (1): 1–6.
- NACA. 2008. *Inhaler technique in adults with asthma or COPD*. National Asthma Council Australia. South Melbourne.

- Prabhu, Prabhakara, R. Malli, M. Koland, K. Vijaynarayana, U. D'Souza, N. M. Harish, C. S. Shastry, dan R. N. Charyulu. 2011. Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Films of Levocetirizine Dihydrochloride. *Int. J. Pharm. Investig.* 1(2): 99-104.
- Padsala, K. R., K. Desai dan S. M. V. B. Swamy. 2014. Formulation, evaluation and optimization of mucoadhesive buccal tablet of simvastatin. *An International Journal of Pharmaceutical Sciences.* 5 (2): 55–79.
- Patel, P. S., A. M. Parmar, N. S. Doshi, H. V. Patel, R. R. Patel dan C. Nayee. 2013. Buccal Drug Delivery System: A Review. *Int. J. Drug Dev. & Res.* 5 (3): 35–48.
- Patel, R. S. dan S. S. Poddar. 2009. Design and characterization of mucoadhesive buccal patches of salbutamol sulphate. *Current Drug Delivery.* 6: 140–144.
- Patel, V. F., F. Liu dan M. B. Brown. 2011. Advances in oral transmucosal drug delivery. *Journal of Controlled Release.* 153 (2): 106–116.
- Peh, K. K. dan C. F. Wong. 1999. Polymeric films as vehicle for buccal delivery: swelling, mechanical, and bioadhesive properties. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences.* 2 (2): 53–61.
- Prasanna, R. Indira dan K Uma Sankari. 2012. Design, Evaluation, and *in vitro-in vivo* Corellation of Glibenclamide Buccoadhesive Film. *Jpi.* Vol 2(1): 26-33.
- Puratchikody, A., V. V. Prasanth, S. T. Mathew dan B. A. Kumar. 2011. Development and characterization of mucoadhesive patches of salbutamol sulfate for unidirectional buccal drug delivery. *Acta Pharmaceutica.* 61 (2): 157–170.
- Rao, N. G. R., B. Shravani dan M. S. Reddy. 2013. Overview on buccal drug delivery systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* 5 (4): 80–88.
- Riyanto. 2014. *Validasi dan Verifikasi Metode Uji.* Jakarta: CV Budi Utama
- Rowe, R., P. Sheskey dan M. Quinn. 2009. *Handbook of pharmaceutical excipients, Sixth edition.* London: Pharmaceutical Press.
- Salamat-Miller, N., M. Chittchang dan T. P. Johnston. 2005. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 57 (11): 1666–1691.

- Semalty, A., Mona Semalty, dan U. Nautiyal. 2010. Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Films of Enalapril Maleate. *Indian J. Pharm. Sci.* 72(5): 571-575.
- Shojaei, A. H., R. K. Chang, X. Guo, B. A. Burnside dan R. A. Couch. 2001. Systemic Drug Delivery via the Buccal Mucosal Route. *Pharmaceutical Technology*. (June): 70–81.
- Skulason, S., M. S. Asgeirsdottir, J. P. Magnusson dan T. Kristmundsdottir. 2009. Evaluation of polymeric films for buccal drug delivery. *Pharmazie*. 64 (3): 197–201.
- Somepalli, N., C. S. Moru, D. B. Gottipati dan V. K. Voruganti. 2013. Formulation and Evaluation of Buccal Films of Salbutamol Sulphate. *Mintage Journal of Pharmaceutical & Medical Sciences*. 2 (3): 37–40.
- Squier, C. dan Brogden. Kim A. 2011. *Human Oral Mucosa: Development, Structure, and Function*. John Wiley & Sons, Inc
- Swarbrick, J. 2007. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Third Edition. New York: Informa Healthcare USA, Inc.
- Sweetman, S. C. 2007. *Martindale The Complete Drug Reference*. 36th Ed. London: Pharmaceutical Press.
- Vaughan, D. 2003. Pharmacokinetics of Albuterol and Butorphanol Administered Intravenously and via a Buccal Patch. *Thesis*. Texas A&M University
- Winarti, L. 2015. Optimasi Kombinasi HPMC dan CMC Na Sebagai Bahan Pembentuk Film Oral Serta Pengaruh Nanonisasi Terhadap Pelepasan Piroksikam dari Sediaan Film Oral. *Penelitian Dosen Pemula*. Universitas Jember

LAMPIRAN

**A. Tabulasi Hasil Absorbansi Salbutamol Sulfat dalam Dapar Fosfat pH 6,8
pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum**

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	1,618	241	0,110	282	0,314	323	0,024	364	0,035
201	1,890	242	0,093	283	0,295	324	0,025	365	0,035
202	2,141	243	0,086	284	0,270	325	0,025	366	0,034
203	2,141	244	0,083	285	0,2345	326	0,026	367	0,034
204	2,296	245	0,079	286	0,203	327	0,026	368	0,033
205	2,294	246	0,078	287	0,172	328	0,026	369	0,033
206	1,867	247	0,079	288	0,142	329	0,027	370	0,032
207	1,637	248	0,082	289	0,110	330	0,029	371	0,032
208	1,464	249	0,085	290	0,086	331	0,028	372	0,030
209	1,381	250	0,089	291	0,070	332	0,030	373	0,030
210	1,328	251	0,093	292	0,058	333	0,031	374	0,030
211	1,297	252	0,096	293	0,046	334	0,031	375	0,029
212	1,297	253	0,101	294	0,040	335	0,031	376	0,028
213	1,306	254	0,105	295	0,035	336	0,032	377	0,027
214	1,320	255	0,113	296	0,031	337	0,032	378	0,027
215	1,337	256	0,121	297	0,030	338	0,032	379	0,027
216	1,359	257	0,129	298	0,028	339	0,034	380	0,025
217	1,384	258	0,137	299	0,027	340	0,034	381	0,024
218	1,409	259	0,146	300	0,026	341	0,035	382	0,023
219	1,430	260	0,156	301	0,025	342	0,035	383	0,023
220	1,453	261	0,166	302	0,023	343	0,035	384	0,022
221	1,474	262	0,179	303	0,023	344	0,036	385	0,022
222	1,497	263	0,193	304	0,022	345	0,037	386	0,021
223	1,512	264	0,206	305	0,021	346	0,037	387	0,019
224	1,520	265	0,220	306	0,021	347	0,038	388	0,019
225	1,514	266	0,236	307	0,021	348	0,039	389	0,018
226	1,490	267	0,253	308	0,020	349	0,037	390	0,018
227	1,441	268	0,266	309	0,021	350	0,039	391	0,017

228	1,379	269	0,282	310	0,020	351	0,038	392	0,017
229	1,311	270	0,298	311	0,020	352	0,037	393	0,016
230	1,230	271	0,313	312	0,020	353	0,038	394	0,015
231	1,096	272	0,325	313	0,021	354	0,038	395	0,015
232	0,956	273	0,337	314	0,020	355	0,037	396	0,014
233	0,797	274	0,345	315	0,021	356	0,038	397	0,013
234	0,651	275	0,349	316	0,021	357	0,037	398	0,014
235	0,513	276	0,352	317	0,021	358	0,038	399	0,014
236	0,400	277	0,352	318	0,022	359	0,037	400	0,013
237	0,309	278	0,350	319	0,022	360	0,036		
238	0,229	279	0,345	320	0,022	361	0,034		
239	0,175	280	0,338	321	0,022	362	0,037		
240	0,135	281	0,328	322	0,021	363	0,035		

B. Hasil Perhitungan Kurva Baku Salbutamol Sulfat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,8

- Preparasi larutan induk salbutamol sulfat 200 ppm dan 400 ppm
 - Menimbang salbutamol sulfat 20 mg : $\frac{20 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times 1000 = 200 \text{ ppm}$
 - Menimbang salbutamol sulfat 40 mg : $\frac{40 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times 1000 = 400 \text{ ppm}$
- Pengenceran larutan kurva baku salbutamol sulfat
 - Konsentrasi 40 ppm : $\frac{5 \text{ ml}}{50 \text{ ml}} \times 200 \text{ ppm} = 40 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 50 ppm : $\frac{3 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 400 \text{ ppm} = 48 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 60 ppm : $\frac{3 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 200 \text{ ppm} = 60 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 80 ppm : $\frac{5 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 400 \text{ ppm} = 80 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 100 ppm : $\frac{5 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 200 \text{ ppm} = 100 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 120 ppm : $\frac{3 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 400 \text{ ppm} = 120 \text{ ppm}$

- Kurva baku salbutamol sulfat dalam larutan dapar fosfat pH 6,8

Konsentrasi standar (ppm)	Absorbansi
40	0,233
48	0,275
60	0,346
80	0,461
100	0,562
120	0,702

Persamaan regresi : $y = 0,00578 - 0,00147x$

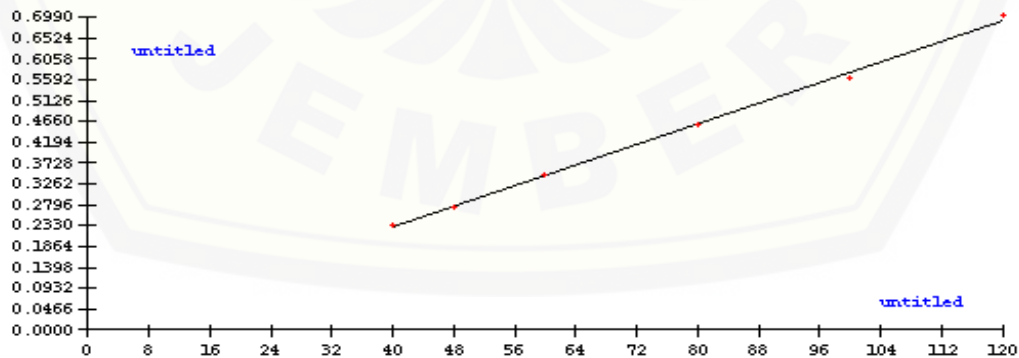
Koefisien korelasi = 0,9990

- Uji Linieritas menggunakan *software validation method of analysis*

```

Method          : Linearity
Probability     : 95%
Number of data  : 6
Line equation   : Y = -0.00146923 + 0.00577637X
Corelation coefficient : 0.99901300
Sy value       : 0.00894601
Vx0 value      : 2.07418400%
Xp value       : 9.71895900

The Corelation coefficient is fullfilled the requirement ( > 0.99 )
The Vx0 value is fullfilled the requirement ( 0% to 5% )
The Xp value is OK ( < 40.00000000 )
    
```



```

Line equation      : Y = -0.00146923 + 0.00577637X
Corelation coefficient : 0.99901300
Vx0 value         : 2.07418400%
    
```

C. Tabulasi Hasil Penentuan Kadar Salbutamol Sulfat

Persamaan regresi penetapan kadar salbutamol sulfat sediaan

$$y = 0,00578.x - 0,00147$$

Kadar salbutamol sulfat secara teoritis :

Menimbang salbutamol sulfat 4 mg pada titik tengah (60 ppm)

$$= \frac{4 \text{ mg}}{10 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 400 \text{ ppm.}$$

$$\text{Pengenceran} = \frac{1,5 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 400 \text{ ppm} = 60 \text{ ppm}$$

a) Tabulasi Hasil Penentuan Kadar Salbutamol Sulfat dari *Film* Formula 1

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Recovery (%)
1	0,331	57,520	95,736
2	0,358	62,192	103,295
3	0,326	56,656	94,230
Rata-rata ± SD			97,754 ± 4,858
CV			4,969

- Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% \text{ Recovery} = \frac{57,520 \text{ ppm}}{60,083 \text{ ppm}} \times 100\% = 95,736 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Recovery} = \frac{62,192 \text{ ppm}}{60,208 \text{ ppm}} \times 100\% = 103,295 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ Recovery} = \frac{56,656 \text{ ppm}}{60,125 \text{ ppm}} \times 100\% = 94,230 \%$$

b) Tabulasi Hasil Penentuan *Recovery* Salbutamol Sulfat dari *Film* Formula 2

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Recovery (%)
1	0,316	54,926	91,416
2	0,312	54,234	90,264
3	0,300	52,157	86,748
Rata-rata ± SD			89,476 ± 2,432
CV			2,718

- Perhitungan

- ☐ Replikasi 1

$$\% Recovery = \frac{54,926 \text{ ppm}}{60,083 \text{ ppm}} \times 100\% = 91,416 \%$$

- ☐ Replikasi 2

$$\% Recovery = \frac{54,234 \text{ ppm}}{60,083 \text{ ppm}} \times 100\% = 90,264 \%$$

- ☐ Replikasi 3

$$\% Recovery = \frac{52,157 \text{ ppm}}{60,125 \text{ ppm}} \times 100\% = 86,748 \%$$

c) Tabulasi Hasil Penentuan *Recovery* Salbutamol sulfat dari *Film* Formula 3

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	<i>Recovery</i> (%)
1	0,356	61,846	102,721
2	0,341	59,251	98,546
3	0,331	57,520	95,736
Rata-rata ± SD			99,001 ± 3,515
CV			3,550

- Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% Recovery = \frac{61,846 \text{ ppm}}{60,208 \text{ ppm}} \times 100\% = 102,721 \%$$

- Replikasi 2

$$\% Recovery = \frac{59,251 \text{ ppm}}{60,125 \text{ ppm}} \times 100\% = 98,546 \%$$

- Replikasi 3

$$\% Recovery = \frac{57,520 \text{ ppm}}{60,083 \text{ ppm}} \times 100\% = 95,736 \%$$

D. Tabulasi Hasil Pengujian *Swelling Index*

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

Keterangan :

Wt = berat *film* pada waktu ke-t

W0 = berat *film* awal

a) Tabulasi Hasil Pengujian *Swelling Index* Formula 1

t ke- (menit)	<i>Swelling Index</i>		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
5	1,249	1,304	1,314
10	1,918	1,981	2,197
15	2,562	2,645	2,937
30	3,229	3,396	3,351
60	3,448	3,748	3,371
Rata-rata setelah menit ke-60		3,522	
SD		0,199	

Perhitungan:

Replikasi 1

$$W_0 = 0,0573 \text{ g}$$

t ke-5 menit

$$SI = \frac{0,1289 - 0,0573}{0,0573} = 1,249$$

t ke-10 menit

$$SI = \frac{0,1672 - 0,0573}{0,0573} = 1,918$$

t ke-15 menit

$$SI = \frac{0,2041 - 0,0573}{0,0573} = 2,562$$

t ke-30 menit

$$SI = \frac{0,2423 - 0,0573}{0,0573} = 3,229$$

t ke-60 menit

$$SI = \frac{0,2549 - 0,0573}{0,0573} = 3,448$$

Replikasi 2

$$W_0 = 0,0583 \text{ g}$$

t ke-5 menit

$$SI = \frac{0,1343 - 0,0583}{0,0583} = 1,304$$

t ke-10 menit

$$SI = \frac{0,1738 - 0,0583}{0,0583} = 1,981$$

t ke-15 menit

$$SI = \frac{0,2125 - 0,0583}{0,0583} = 2,645$$

t ke-30 menit

$$SI = \frac{0,2563 - 0,0583}{0,0583} = 3,396$$

t ke-60 menit

$$SI = \frac{0,2768 - 0,0583}{0,0583} = 3,748$$

Replikasi 3

$$W_0 = 0,0569 \text{ g}$$

t ke-5 menit

$$SI = \frac{0,1317 - 0,0569}{0,0569} = 1,314$$

t ke-10 menit

$$SI = \frac{0,1819 - 0,0569}{0,0569} = 2,197$$

t ke-15 menit

$$SI = \frac{0,2240 - 0,0569}{0,0569} = 2,937$$

t ke-30 menit

$$SI = \frac{0,2476 - 0,0569}{0,0569} = 3,351$$

t ke-60 menit

$$SI = \frac{0,2487 - 0,0569}{0,0569} = 3,371$$

b) Tabulasi Hasil Pengujian *Swelling Index* Formula 2

t ke- (menit)	<i>Swelling Index</i>		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
5	1,807	1,403	1,753
10	2,342	2,046	2,515
15	3,210	2,688	3,227
30	3,784	3,456	3,670
60	3,942	3,782	4,119
Rata-rata setelah menit ke-60		3,948	
SD		0,168	

Perhitungan:

Replikasi 1

$$W_0 = 0,0538 \text{ g}$$

t ke-5 menit

$$SI = \frac{0,1510 - 0,0538}{0,0538} = 1,807$$

t ke-10 menit

$$SI = \frac{0,1798 - 0,0538}{0,0538} = 2,342$$

t ke-15 menit

$$SI = \frac{0,2265 - 0,0538}{0,0538} = 3,210$$

t ke-30 menit

$$SI = \frac{0,2574 - 0,0538}{0,0538} = 3,784$$

t ke-60 menit

$$SI = \frac{0,2659 - 0,0538}{0,0538} = 3,942$$

Replikasi 2

$$W_0 = 0,0529 \text{ g}$$

t ke-5 menit

$$SI = \frac{0,1271 - 0,0529}{0,0529} = 1,403$$

t ke-10 menit

$$SI = \frac{0,1600 - 0,0529}{0,0529} = 2,046$$

t ke-15 menit

$$SI = \frac{0,1951 - 0,0529}{0,0529} = 2,688$$

t ke-30 menit

$$SI = \frac{0,2357 - 0,0529}{0,0529} = 3,456$$

t ke-60 menit

$$SI = \frac{0,253 - 0,0529}{0,0529} = 3,782$$

Replikasi 3

$$W_0 = 0,0546 \text{ g}$$

t ke-5 menit

$$SI = \frac{0,1503 - 0,0546}{0,0546} = 1,753$$

t ke-10 menit

$$SI = \frac{0,1919 - 0,0546}{0,0546} = 2,515$$

t ke-15 menit

$$SI = \frac{0,2308 - 0,0546}{0,0546} = 3,227$$

t ke-30 menit

$$SI = \frac{0,2550 - 0,0546}{0,0546} = 3,670$$

t ke-60 menit

$$SI = \frac{0,2795 - 0,0546}{0,0546} = 4,119$$

c) Tabulasi Hasil Pengujian *Swelling Index* Formula 3

t ke- (menit)	<i>Swelling Index</i>		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
5	0,976	1,401	1,553
10	2,058	2,299	2,660
15	2,839	3,166	3,176
30	3,420	3,646	3,708
60	3,961	4,099	4,616
Rata-rata setelah menit ke-60		4,225	
SD		0,345	

Perhitungan:

Replikasi 1

$$W_0 = 0,0721 \text{ g}$$

t ke-5 menit

$$SI = \frac{0,1425 - 0,0721}{0,0721} = 0,976$$

t ke-10 menit

$$SI = \frac{0,2205 - 0,0721}{0,0721} = 2,058$$

t ke-15 menit

$$SI = \frac{0,2768 - 0,0721}{0,0721} = 2,839$$

t ke-30 menit

$$SI = \frac{0,3187 - 0,0721}{0,0721} = 3,420$$

t ke-60 menit

$$SI = \frac{0,3577 - 0,0721}{0,0721} = 3,961$$

Replikasi 2

$$W_0 = 0,0709 \text{ g}$$

t ke-5 menit

$$SI = \frac{0,1702 - 0,0709}{0,0709} = 1,401$$

t ke-10 menit

$$SI = \frac{0,2339 - 0,0709}{0,0709} = 2,299$$

t ke-15 menit

$$SI = \frac{0,2954 - 0,0709}{0,0709} = 3,166$$

t ke-30 menit

$$SI = \frac{0,3294 - 0,0709}{0,0709} = 3,646$$

t ke-60 menit

$$SI = \frac{0,3615 - 0,0709}{0,0709} = 4,099$$

Replikasi 3

$$W_0 = 0,0729 \text{ g}$$

t ke-5 menit

$$SI = \frac{0,1861 - 0,0729}{0,0729} = 1,553$$

t ke-10 menit

$$SI = \frac{0,2668 - 0,0729}{0,0729} = 2,660$$

t ke-15 menit

$$SI = \frac{0,3044 - 0,0729}{0,0729} = 3,176$$

t ke-30 menit

$$SI = \frac{0,3432 - 0,0729}{0,0729} = 3,708$$

t ke-60 menit

$$SI = \frac{0,4094 - 0,0729}{0,0729} = 4,616$$

E. Tabulasi hasil uji % pelepasan pada formula optimum buccal film salbutamol sulfat

Waktu (menit)	(% Pelepasan Obat)		
	R1	R2	R3
0	0	0	0
5	1,498	4,095	3,643
10	3,720	15,531	9,880
15	15,156	20,175	12,101
30	21,074	22,871	16,542
45	28,115	32,559	24,651
60	38,502	34,906	30,963
90	42,422	40,230	40,559
120	45,593	47,640	44,951
150	61,773	65,393	55,083
180	73,059	69,688	61,309
210	78,726	77,303	72,046
240	85,818	82,996	75,855
270	90,512	88,814	81,865
300	95,705	93,458	88,458
Rata-rata ± SD	92,540 ± 3,710		
CV	4,009		

Rumus koreksi Wurster

$$Q_n = C_n + \frac{V_s}{V_m} \sum_{t=0}^{n-1} C_n$$

Keterangan:

Q_n = Jumlah obat terdisolusi pada waktu n (mg)

V_m = volume medium disolusi (mL)

C_n = konsentrasi obat terdisolusi pada waktu n (ppm)

V_s = volume pengambilan sampel (mL)

Contoh perhitungan % pelepasan:

t = 5 menit → absorbansi = 0,002

$$Y = 0,00578x + (-0,00147)$$

$$0,002 = 0,00578x + (-0,00147)$$

$$x = 0,600 \text{ ppm}$$

$$C_n = 0,600 + \frac{5}{100} \times 0 = 0,600 \text{ ppm} = 0,600 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}$$

$$Q_n = 0,600 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \times 100 \text{ mL} = 60 \mu\text{g} = 0,06 \text{ mg}$$

$$\% \text{ pelepasan} = \frac{Q_n}{\text{teoritis}} \times 100\%$$

$$\% \text{ pelepasan} = \frac{0,06 \text{ mg}}{4,005} \times 100\% = 1,498 \%$$

t = 10 menit → absorbansi = 0,007

$$Y = 0,00578x + (-0,00147)$$

$$0,007 = 0,00578x + (-0,00147)$$

$$x = 1,465 \text{ ppm}$$

$$C_n = 1,465 + \frac{5}{100} \times (0 + 0,600) = 1,495 \text{ ppm} = 1,495 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}$$

$$Q_n = 1,495 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \times 100 \text{ mL} = 149,5 \mu\text{g} = 0,149 \text{ mg}$$

$$\% \text{ pelepasan} = \frac{Q_n}{\text{teoritis}} \times 100\%$$

$$\% \text{ pelepasan} = \frac{0,149 \text{ mg}}{4,005} \times 100\% = 3,720 \%$$

F. Hasil analisis statistik menggunakan SPSS 16.0.

- *Swelling index*

Tests of Normality

FORMULA	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SwellingIndex Formula 1	.312	3	.	.896	3	.371
Formula 2	.180	3	.	.999	3	.944
Formula 3	.309	3	.	.900	3	.384

Multiple Comparisons

SwellingIndex
LSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	-.425333	.204026	.082	-.92457	.07390
	Formula 3	-.703000	.204026	.014	-1.20223	-.20377
Formula 2	Formula 1	.425333	.204026	.082	-.07390	.92457
	Formula 3	-.277667	.204026	.222	-.77690	.22157
Formula 3	Formula 1	.703000	.204026	.014	.20377	1.20223
	Formula 2	.277667	.204026	.222	-.22157	.77690

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

ANOVA

SwellingIndex	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.752	2	.376	6.024	.037
Within Groups	.375	6	.062		
Total	1.127	8			

- Kekuatan *mucoadhesive*

Tests of Normality

FORMULA	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Mucoadhesive Formula 1	.204	3	.	.993	3	.843
Formula 2	.223	3	.	.985	3	.765
Formula 3	.354	3	.	.821	3	.165

Multiple Comparisons

Mucoadhesive
LSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	-32.0333	2.7206	.000	-38.690	-25.376
	Formula 3	-8.7667	2.7206	.018	-15.424	-2.110
Formula 2	Formula 1	32.0333	2.7206	.000	25.376	38.690
	Formula 3	23.2667	2.7206	.000	16.610	29.924
Formula 3	Formula 1	8.7667	2.7206	.018	2.110	15.424
	Formula 2	-23.2667	2.7206	.000	-29.924	-16.610

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

ANOVA

Mucoadhesive	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1644.327	2	822.163	74.054	.000
Within Groups	66.613	6	11.102		
Total	1710.940	8			

- Waktu tinggal *in vitro*

Tests of Normality

FORMULA	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.	
WaktuTinggal	Formula 1	.232	3	.	.980	3	.726
	Formula 2	.219	3	.	.987	3	.780
	Formula 3	.253	3	.	.964	3	.637

Multiple Comparisons

WaktuTinggal
LSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	-23.0000*	4.7140	.003	-34.535	-11.465
	Formula 3	-16.3333*	4.7140	.013	-27.868	-4.798
Formula 2	Formula 1	23.0000*	4.7140	.003	11.465	34.535
	Formula 3	6.6667	4.7140	.207	-4.868	18.202
Formula 3	Formula 1	16.3333	4.7140	.013	4.798	27.868
	Formula 2	-6.6667	4.7140	.207	-18.202	4.868

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

ANOVA

WaktuTinggal	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	840.222	2	420.111	12.603	.007
Within Groups	200.000	6	33.333		
Total	1040.222	8			

G. Hasil analisis data penentuan formula optimum menggunakan software *Design Expert trial* versi 10.0.01

a. Hasil analisis respon swelling index

Summary (detailed tables shown below)

	Sequential	Lack of Fit	Adjusted	Predicted	
Source	p-value	p-value	R-Squared	R-Squared	
Linear	<u>0.0080</u>	<u>0.6906</u>	<u>0.6090</u>	<u>0.3811</u>	<u>Suggested</u>
Quadratic	0.6906		0.5567	0.2520	
Cubic					Aliased

Sequential Model Sum of Squares [Type I]

	Sum of	Mean	F	p-value	
Source	Squares	df	Square	Value	Prob > F
Mean vs Total	136.78	1	136.78		
Linear vs Mean	<u>0.74</u>	<u>1</u>	<u>0.74</u>	<u>13.46</u>	<u>0.0080</u> <u>Suggested</u>
Quadratic vs Linear	0.011	1	0.011	0.17	0.6906
Cubic vs Quadratic	0.000	0			Aliased
Residual	0.37	6	0.062		
Total	137.91	9	15.32		

Lack of Fit Tests

	Sum of	Mean	F	p-value	
Source	Squares	df	Square	Value	Prob > F
Linear	<u>0.011</u>	<u>1</u>	<u>0.011</u>	<u>0.17</u>	<u>0.6906</u> <u>Suggested</u>
Quadratic	0.000	0			
Cubic	0.000	0			Aliased
Pure Error	0.37	6	0.062		

Model Summary Statistics

	Std.	Adjusted	Predicted	
Source	Dev.	R-Squared	R-Squared	PRESS
Linear	<u>0.23</u>	<u>0.6579</u>	<u>0.6090</u>	<u>0.3811</u> <u>0.70</u> <u>Suggested</u>
Quadratic	0.25	0.6675	0.5567	0.2520 0.84
Cubic				+ Aliased

ANOVA for Quadratic Mixture model

***** Mixture Component Coding is L_Pseudo. *****

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F
Model	0.75	2	0.38	6.02	0.0367 significant
<i>¹Linear Mixture</i>	0.74	1	0.74	11.87	0.0137
AB	0.011	1	0.011	0.17	0.6906
Pure Error	0.37	6	0.062		
Cor Total	1.13	8			

The Model F-value of 6.02 implies the model is significant. There is only a 3.67% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" 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.

Std. Dev.	0.25	R-Squared	0.6675
Mean	3.90	Adj R-Squared	0.5567
C.V. %	6.41	Pred R-Squared	0.2520
PRESS	0.84	Adeq Precision	4.873
-2 Log Likelihood	-3.07	BIC	1.32
		AICc	2.93

The "Pred R-Squared" of 0.2520 is not as close to the "Adj R-Squared" of 0.5567 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 4.873 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Component	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
A-HPMC	3.52	1	0.14	3.17	3.88	1.25
B-CMC Na	4.23	1	0.14	3.87	4.58	1.25
AB	0.30	1	0.71	-1.43	2.02	1.50

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

$$\begin{aligned} \text{Swelling Index} = & \\ & +3.52 * A \\ & +4.23 * B \\ & +0.30 * AB \end{aligned}$$

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 of the factors 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 Real Components:

$$\begin{aligned} \text{Swelling Index} = & \\ & +3.15674 * \text{HPMC} \\ & +4.32841 * \text{CMC Na} \\ & +0.82037 * \text{HPMC} * \text{CMC Na} \end{aligned}$$

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.

Final Equation in Terms of Actual Components:

$$\begin{aligned} \text{Swelling Index} = & \\ & +0.12627 * \text{HPMC} \\ & +0.17314 * \text{CMC Na} \\ & +1.31259\text{E-}003 * \text{HPMC} * \text{CMC Na} \end{aligned}$$

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.

b. Hasil Analisis Respon Kekuatan Mucoadhesive

Summary (detailed tables shown below)

Source	p-value	Sequential Lack of Fit p-value	Adjusted R-Squared	Predicted R-Squared	
Linear	0.5000	< 0.0001	-0.0659	-0.3756	
<u>Quadratic</u>	<u>< 0.0001</u>		<u>0.9481</u>	<u>0.9124</u>	<u>Suggested</u>
Cubic					Aliased

Sequential Model Sum of Squares [Type I]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Mean vs Total	8244.64	1	8244.64			
Linear vs Mean	115.28	1	115.28	0.51	0.5000	
<u>Quadratic vs Linear</u>	<u>1529.05</u>	<u>1</u>	<u>1529.05</u>	<u>137.72</u>	<u>< 0.0001</u>	<u>Suggested</u>
Cubic vs Quadratic	0.000	0				Aliased
Residual	66.61	6	11.10			
Total	9955.58	9	1106.18			

Lack of Fit Tests

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Linear	1529.05	1	1529.05	137.72	< 0.0001	
<u>Quadratic</u>	<u>0.000</u>	<u>0</u>				<u>Suggested</u>
Cubic	0.000	0				Aliased
Pure Error	66.61	6	11.10			

Model Summary Statistics

Source	Std. Dev.	R-Squared	Adjusted R-Squared	Predicted R-Squared	PRESS	
Linear	15.10	0.0674	-0.0659	-0.3756	2353.49	
<u>Quadratic</u>	<u>3.33</u>	<u>0.9611</u>	<u>0.9481</u>	<u>0.9124</u>	<u>149.88</u>	<u>Suggested</u>
Cubic						+ Aliased

ANOVA for Quadratic Mixture model

***** Mixture Component Coding is L_Pseudo. *****

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	Prob > F
Model	1644.33	2	822.16	74.05	< 0.0001	significant
<i>¹Linear Mixture</i>	115.28	1	115.28	10.38	0.0181	
AB	1529.05	1	1529.05	137.72	< 0.0001	
Pure Error	66.61	6	11.10			
Cor Total	1710.94	8				

The Model F-value of 74.05 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" 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.

Std. Dev.	3.33	R-Squared	0.9611
Mean	30.27	Adj R-Squared	0.9481
C.V. %	11.01	Pred R-Squared	0.9124
PRESS	149.88	Adeq Precision	16.652
-2 Log Likelihood	43.56	BIC	47.95
		AICc	49.56

The "Pred R-Squared" of 0.9124 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9481; 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 16.652 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Component	Coefficient Estimate	Standard Error	df	95% CI Low	95% CI High	VIF
A-HPMC	16.67	1.92	1	11.96	21.37	1.25
B-CMC Na	25.43	1.92	1	20.73	30.14	1.25
AB	110.60	9.42	1	87.54	133.66	1.50

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

$$\begin{aligned} \text{Kekuatan Mucoadhesive} &= \\ +16.67 &* A \\ +25.43 &* B \\ +110.60 &* AB \end{aligned}$$

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 of the factors 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 Real Components:

$$\begin{aligned} \text{Kekuatan Mucoadhesive} &= \\ -35.41111 &* \text{HPMC} \\ -20.80000 &* \text{CMC Na} \\ +307.22222 &* \text{HPMC} * \text{CMC Na} \end{aligned}$$

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.

Final Equation in Terms of Actual Components:

$$\begin{aligned} \text{Kekuatan Mucoadhesive} &= \\ -1.41644 &* \text{HPMC} \\ -0.83200 &* \text{CMC Na} \\ +0.49156 &* \text{HPMC} * \text{CMC Na} \end{aligned}$$

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.

c.Hasil Analisis Respon Waktu Tinggal In Vitro

Summary (detailed tables shown below)

Source	p-value	p-value	Adjusted R-Squared	Predicted R-Squared
Linear	0.0459	0.0019	0.3784	0.1801
<u>Quadratic</u>	<u>0.0019</u>		<u>0.8705</u>	<u>0.7814</u> Suggested
Cubic				Aliased

Sequential Model Sum of Squares [Type I]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value
Mean vs Total	7.604E+005	1	7.604E+005		
Linear vs Mean	522.67	1	522.67	5.87	0.0459
<u>Quadratic vs Linear</u>	<u>512.00</u>	<u>1</u>	<u>512.00</u>	<u>27.59</u>	<u>0.0019</u> Suggested
Cubic vs Quadratic	0.000	0			Aliased
Residual	111.33	6	18.56		
Total	7.615E+005	9	84614.44		

Lack of Fit Tests

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value
Linear	512.00	1	512.00	27.59	0.0019
<u>Quadratic</u>	<u>0.000</u>	<u>0</u>			Suggested
Cubic	0.000	0			Aliased
Pure Error	111.33	6	18.56		

Model Summary Statistics

Source	Std. Dev.	R-Squared	Adjusted R-Squared	Predicted R-Squared	PRESS
Linear	9.44	0.4561	0.3784	0.1801	939.63
<u>Quadratic</u>	<u>4.31</u>	<u>0.9029</u>	<u>0.8705</u>	<u>0.7814</u>	<u>250.50</u> Suggested
Cubic					+ Aliased

ANOVA for Quadratic Mixture model

***** Mixture Component Coding is L_Pseudo. *****

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F
Model	1034.67	2	517.33	27.88	0.0009 significant
<i>L</i> -Linear Mixture	522.67	1	522.67	28.17	0.0018
AB	512.00	1	512.00	27.59	0.0019
Pure Error	111.33	6	18.56		
Cor Total	1146.00	8			

The Model F-value of 27.88 implies the model is significant. There is only a 0.09% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" 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.

Std. Dev.	4.31	R-Squared	0.9029
Mean	290.67	Adj R-Squared	0.8705
C.V. %	1.48	Pred R-Squared	0.7814
PRESS	250.50	Adeq Precision	10.186
-2 Log Likelihood	48.18	BIC	52.57
		AICc	54.18

The "Pred R-Squared" of 0.7814 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.8705; 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 10.186 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Coefficient Standard 95% CI 95% CI

Component	Estimate	df	Error	Low	High	VIF
A-HPMC	276.00	1	2.49	269.91	282.09	1.25
B-CMC Na	294.67	1	2.49	288.58	300.75	1.25
AB	64.00	1	12.18	34.19	93.81	1.50

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

$$\begin{aligned} \text{Waktu Tinggal} = & \\ & +276.00 * A \\ & +294.67 * B \\ & +64.00 * AB \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Real Components:

$$\begin{aligned} \text{Waktu Tinggal} = & \\ & +241.33333 * \text{HPMC} \\ & +272.44444 * \text{CMC Na} \\ & +177.77778 * \text{HPMC} * \text{CMC Na} \end{aligned}$$

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.

Final Equation in Terms of Actual Components:

$$\begin{aligned} \text{Waktu Tinggal} = & \\ & +9.65333 * \text{HPMC} \\ & +10.89778 * \text{CMC Na} \\ & +0.28444 * \text{HPMC} * \text{CMC Na} \end{aligned}$$

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.

Name	Goal	Lower		Upper		Importance
		Limit	Limit	Weight	Weight	
A:HPMC	is in range	5	20	1	1	3
B:CMC Na	is in range	5	20	1	1	3
Kekuatan Mucoadhesive	maximize	5	53.9	1	1	5
Swelling Index	maximize	2	4	1	1	3
Waktu Tinggal	maximize	240	360	1	1	3

Number	HPMC	CMC Na	Kekuatan Mucoadhesive	Swelling Index	Waktu Tenggat	Desirability
1	<u>11.346</u>	<u>13.654</u>	<u>48.720</u>	<u>4.000</u>	<u>302.391</u>	<u>0.795</u> <u>Selected</u>

H. Hasil Uji T menggunakan SPSS

a. Swelling index

Group Statistics

Formula optimum		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Hasil uji verifikasi	Formula verifikasi	3	3.9853	.31921	.18430
	Formula prediksi	3	4.0000	.00000	.00000

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means								
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Hasil uji verifikasi	Equal variances assumed	4.534	.100	-.080	4	.940	-.01467	.18430	-.52635	.49702
	Equal variances not assumed			-.080	2.000	.944	-.01467	.18430	-.80763	.77829

b. Kekuatan mucoadhesive

Group Statistics

Formula optimum		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Hasil uji verifikasi	Formula verifikasi	3	36.1000	4.77598	2.75741
	Formula prediksi	3	48.7200	.00000	.00000

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
Hasil uji Equal verifikasi variances assumed	15.259	.017	-4.577	4	.010	-12.62000	2.75741	-20.27581	-4.96419
Equal variances not assumed			-4.577	2.000	.045	-12.62000	2.75741	-24.48420	-.75580

c. Waktu tinggal *in vitro*

Group Statistics

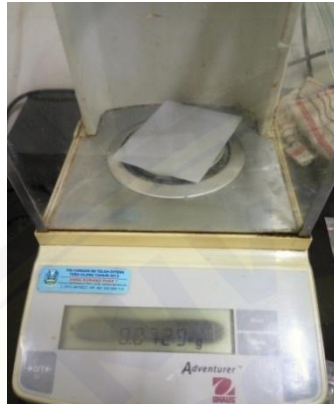
	Formula optimum	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Hasil uji verifikasi	Formula verifikasi	3	300.0000	9.53939	5.50757
	Formula prediksi	3	302.3910	.00000	.00000

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
Hasil uji Equal verifikasi variances assumed	5.479	.079	-.434	4	.687	-2.39100	5.50757	-17.68247	12.90047
Equal variances not assumed			-.434	2.000	.707	-2.39100	5.50757	-26.08816	21.30616

DOKUMENTASI PENELITIAN

a. Uji keseragaman bobot



b. Uji keseragaman ketebalan



c. Uji pH permukaan



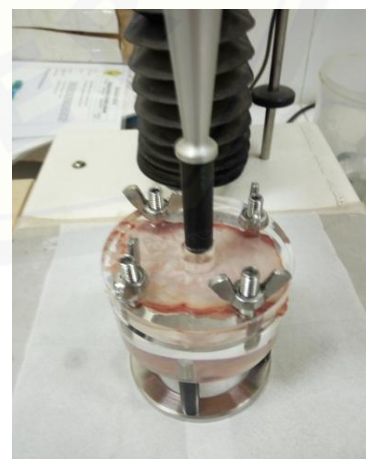
d. Uji penentuan kadar



e. Uji swelling index

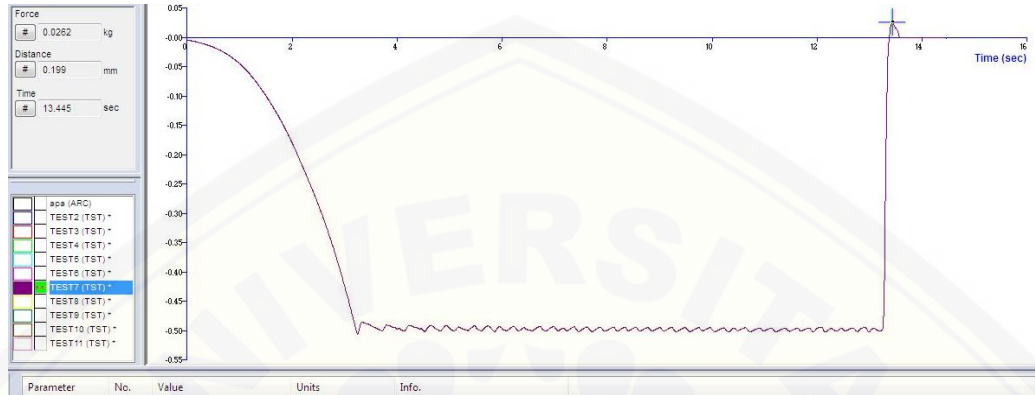


f. Uji kekuatan *mucoadhesive*

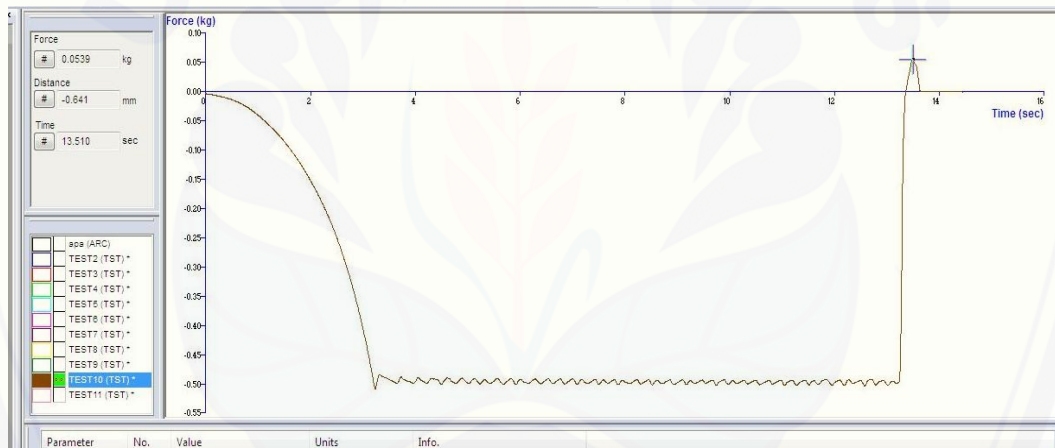


g. Data uji kekuatan *mucoadhesive*

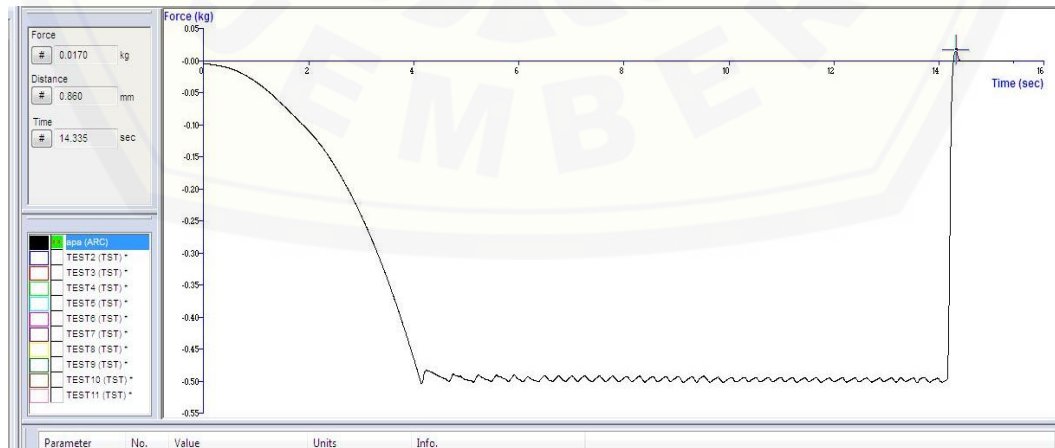
• F1



• F2



• F3



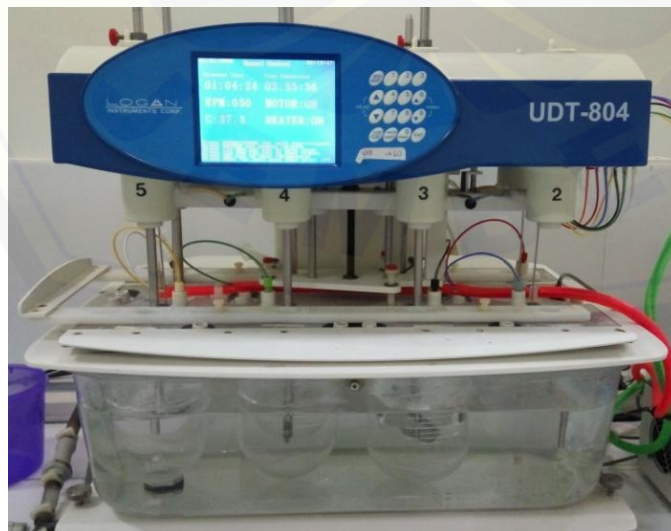
h. Uji waktu tinggal *in-vitro*



i. Uji FTIR



j. Uji % pelepasan obat dari sediaan *buccal film* salbutamol sulfat



k. Certificate of Analysis Salbutamol Sulfat

Quality Order	Batch	Item Number	Insp Loc	Location	Procedure	Qty Pending	Qty Accepted	Qty Rejected	Order Date	Due Date	Eff Date	St
BB.17/0906	6675	14319136 SALBUTAMOL SULPHATE	PM	GBB	Pemeriksaan BB/DK	65.0	65.0	0.0	15/09/17	27/09/17	23/09/17	C
Op Number	Characteristic	Actual Results	Specification	Measure	Pass							
200 01	PEMERIAN	SESUAI	*		yes							
02	KELARUTAN	SESUAI	*		yes							
03	IDENTIFIKASI	SESUAI A,B	*		yes							
04	AIR	0	<=0.5	PERSEN	yes							
05	SISA PEHJARAN	0.009	<=0.1	PERSEN	yes							
06	KEMURNIAN KROMATOGRAFI	SESUAI	SESUAI		yes							
07	CEMARAN SENYAWA ORGANIK MUDAH MENGUAP **SESUAI (CGA)	SESUAI	SESUAI		yes							
08	KADAR	100.45	98.5;101.0	PERSEN	yes							
091	PETUGAS SAMPLING	AN	*		yes							
092	PEMERIKSA	AN,SAN	*		yes							
093	CATATAN	-	*		yes							