



**OPTIMASI KONSENTRASI HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE
DAN *CARBOMER* 940 DALAM SEDIAAN *BUCCAL FILM*
METOKLOPRAMID HIDROKLORIDA**

SKRIPSI

Oleh

Puspita Indah Ayuningsih

212210101078

KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI, SAINS, DAN TEKNOLOGI

UNIVERSITAS JEMBER

FAKULTAS FARMASI

PROGRAM STUDI FARMASI

JEMBER

2025



**OPTIMASI KONSENTRASI HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE
DAN CARBOMER 940 DALAM SEDIAAN *BUCCAL FILM*
METOKLOPRAMID HIDROKLORIDA**

*diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan memperoleh gelar Sarjana pada
program studi Farmasi.*

SKRIPSI

Oleh

Puspita Indah Ayuningsih

212210101078

**KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET, DAN
TEKNOLOGI**

UNIVERSITAS JEMBER

FAKULTAS FARMASI

PROGRAM STUDI FARMASI

JEMBER

2025

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang selalu memberikan petunjuk, rahmat dan karunia-Nya, sehingga proses awal perkuliahan hingga penyusunan tugas akhir ini berjalan dengan lancar.
2. Mama, Papa, Dewa, Sekar dan keluarga besar penulis yang selalu memberikan doa, dukungan, dan semangat kepada penulis.
3. Guru-guru penulis sejak Taman Kanak-kanak hingga Perguruan Tinggi.
4. Seluruh dosen dan tenaga pendidikan Fakultas Farmasi Universitas Jember.
5. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.
6. Teman-teman yang telah mendoakan, mendukung, dan kebersamaan penulis.

MOTO

“It will pass”

(Rachel Vennya)

PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Puspita Indah Ayuningsih

NIM : 212210101078

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: "*Optimasi Konsentrasi Hydroxypropyl Methylcellulose dan Carbomer 940 Dalam Sediaan Buccal Film Metoklopramid Hidroklorida*"

Adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika ada pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan skripsi ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, 23 Mei 2025

Yang menyatakan,



Puspita Indah Ayuningsih

NIM 212210101078

HALAMAN PEMBIMBINGAN

**OPTIMASI KONSENTRASI HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE
DAN CARBOMER 940 DALAM SEDIAAN BUCCAL FILM
METOKLOPRAMID HIDROKLORIDA**

SKRIPSI

Oleh

Puspita Indah Ayuningsih

212210101078

Pembimbing:

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

Dosen Pembimbing Anggota : apt. Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc.

HALAMAN PERSETUJUAN

Skripsi berjudul "Optimasi Konsentrasi Hydroxypropyl Methylcellulose Dan Carbomer 940 Dalam Sediaan Buccal Film" telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:

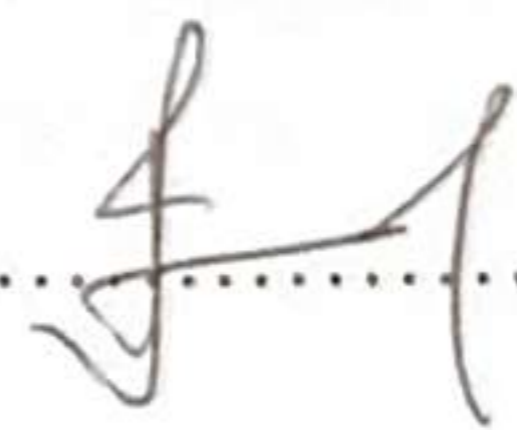
Hari : Jumat
Tanggal : 23 Mei 2025
Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Pembimbing

Tanda Tangan

Pembimbing Utama

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

(..........)

NIP : 198004052005012005

Pembimbing Anggota

Nama : apt. Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc

(..........)

NIP : 197503092001121001

Penguji

Penguji Utama


Nama : Dr. apt. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc

(..........)

NIP : 19791019200642002

Penguji Anggota

Nama : apt. Kuni Zu'aimah Barikah, S.Farm., M.Farm

(..........)

NIP : 198505112014042001

Mengetahui

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember



Prof. apt. Ari Satras Ningsih, SF, GDipSc., MSc-res., Ph.D

NIP. 197807212003121001

ABSTRACT

HPMC is a cellulose derivative polymer that is widely used in various preparations including film-forming with a concentration of 2-20%. HPMC is one of the polymers that has mucoadhesive properties but is not very strong therefore, this study proposes optimization of the combination of HPMC with carbomer 940 with high mucoadhesive properties. Metoclopramide HCl was chosen as the active ingredient in this buccal film preparation and meets the requirements of active ingredients for making buccal films. The manufacture of buccal film preparations was made using the solvent-casting method because there are lots of advantages. This study uses factorial design method to achieve the optimum formula through Design Expert software. Based on the results of Design Expert, the optimum formula is shown by Formula AB with a concentration of each polymer HPMC 12% and Carbomer 2%. The optimum responses value obtained for the surface pH response is 5,91 then the residence time is 455 minutes, the swelling index is 3,132%, and the mucoadhesive strength is 43,733 gF.

Keywords: Mucoadhesive Buccal film, HPMC, carbomer 940, Metoclopramide HCl, factorial design

RINGKASAN

Optimasi Konsentrasi *Hydroxypropyl Methylcellulose* Dan *Carbomer 940* Dalam Sediaan *Buccal Film*; Puspita Indah Ayuningsih, 212210101078;2025; 45 halaman; Fakultas Farmasi, Universitas Jember.

HPMC merupakan polimer turunan selulosa yang banyak digunakan dalam berbagai sediaan termasuknya adalah *film-forming* dengan konsentrasi 2-20%. HPMC merupakan salah satu polimer yang memiliki sifat *mucoadhesive* namun tidak terlalu tinggi kekuatannya dalam penggunaannya pada sediaan *buccal film*. Oleh karena itu, penelitian ini mengusulkan optimasi kombinasi HPMC dengan karbomer 940 yang merupakan polimer karboksilat dengan sifat *mucoadhesive* yang tinggi serta swelling index yang baik. Namun karbomer 940 memiliki kelemahan yakni polimer tersebut dapat mengurangi pH sediaan sehingga dibutuhkan kombinasi antara kedua polimer tersebut dalam pengembangan buccal film.

Metoklopramid Hidroklorida dipilih sebagai bahan aktif dalam sediaan buccal film ini yang digunakan sebagai agen antiemetik pasien pascaoperasi. Metoklopramid HCl memenuhi persyaratan bahan aktif untuk pembuatan *buccal film*.

Pembuatan sediaan buccal film dibuat menggunakan metode solvent-casting disebabkan biaya yang dibutuhkan relatif rendah, mudah dilakukan, dan menghasilkan ketebalan yang seragam. Penelitian ini dalam mencapai formula optimum menggunakan metode desain faktorial melalui *software Design Expert*.

Hasil menunjukkan bahwa Karbomer dapat menurunkan pH permukaan sediaan buccal film namun dapat berperan dalam meningkatkan waktu tinggal *mucoadhesive*. Faktor polimer HPMC dapat meningkatkan pH permukaan, *swelling index*, dan kekuatan *mucoadhesive* pada sediaan *buccal film*. Berdasarkan hasil Design Expert, formula optimum ditunjukkan oleh Formula AB dengan konsentrasi masing-masing polimer yakni HPMC 12% dan Karbomer 2%. Nilai respon optimum yang didapatkan untuk respon pH permukaan sebesar 5,91 kemudian

waktu tinggal yakni 455 menit, *swelling index* yang bernilai 3,132%, serta kekuatan *mucoadhesive* sebesar 43,733 gF.

PRAKATA

Puji syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kepada Allah SWT atas Rahmat dan hidayah-Nya sehingga skripsi yang berjudul “Optimasi Konsentrasi *Hydroxypropyl Methylcellulose* dan *Carbomer 940* Dalam Sediaan *Buccal Film* Metoklopramid Hidroklorida” telah selesai. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan Pendidikan Strata Satu (S1) Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Skripsi ini disusun atas bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sehingga penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Bapak Prof. apt. Ari Satia Nugraha, S.F., GDipSc., MSc-res., PhD. selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
2. Ibu Dr. apt. Fifteen Aprila F., S.Farm., M.Farm selaku Dosen Pembimbing Akademik yang senantiasa memberi arahan dari penulis selama menempuh Pendidikan Sarjana (S1) di Fakultas Farmasi Universitas Jember;
3. Ibu apt. Lidya Ameliana, S.Si., M.Farm selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak apt. Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah selalu membimbing dengan penuh kesabaran dalam penyusunan skripsi ini;
4. Ibu Dr. apt. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc. selaku Dosen Penguji Utama dan Ibu apt. Kuni Zu'aimah Barikah, S.Farm., M.Farm. selaku Dosen Penguji Anggota atas waktu yang diluangkan, kritik serta saran yang telah diberikan untuk penyusunan skripsi ini;
5. Orang tua tercinta, Christien Hendriyani dan Ade Firmansyah yang telah membesarkan, memberikan doa dan dukungan tanpa henti serta banyak membantu dalam setiap proses penyusunan skripsi;
6. Adek-adek saya, Dewa dan Sekar serta keluarga besar Hj. Sukatma yang telah menghibur dan memberikan semangat dalam proses penyusunan skripsi;
7. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember atas ilmu dan bimbingan yang diberikan dalam menempuh perkuliahan;

8. Guru-guru penulis sejak TK hingga SMA yang telah memberikan ilmu pengetahuan yang bermanfaat kepada penulis;
9. Ibu Solihatus Sallamah dan Ibu Indri selaku teknisi Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi atas bantuan dalam penelitian skripsi ini
10. Teman-teman BASAM (Adinda, Vici, Tsalitsa, Aurel, Rifdah, Rahma, Karin) dan Modis yang telah mendengar keluh kesah dan memberikan dukungan dalam setiap proses kehidupan penulis;
11. Teman-teman B Berkah (Tsania, Palupi, Annisa, Ahmad, Aisyah) dan teman-teman Calon Penghuni Surga (Cheryl, Amel, Adel, Nun, Nasywa, Altha, Zenia, Koko, Ardhe, Arif) yang telah menemani, memberikan semangat, dan banyak membantu selama perkuliahan;
12. Teman-teman KKN 258 (Ica, Aca, Fatma, Silfi, April, Firman, Fian, Diyan) yang telah memberikan dukungan kepada penulis;
13. Teman-teman seperjuangan skripsi lab farset dan “Merislon 2021” yang telah memberikan semangat, bantuan, dan doa kepada penulis;
14. Mbak Pungky dan Mbak Sahara yang telah banyak membantu penulis dalam penyusunan skripsi;
15. dr. Inke dan dr. Evi sebagai dokter kejiwaan serta Mbak Vena sebagai psikolog yang telah menarik penulis dari masa kelam dan menyemangati dalam proses penyusunan skripsi;
16. Dan terakhir, kepada diri saya sendiri. Puspita Indah Ayuningsih. Terima kasih sudah bertahan sejauh ini. Terima kasih tetap memilih berusaha dan merayakan dirimu sendiri sampai di titik ini, walau seringkali merasa putus asa atas apa yang diusahakan dan belum berhasil, namun terima kasih tetap menjadi manusia yang tidak lelah mencoba. Terima kasih karena tidak menyerah sesulit apapun kondisinya. Kamu kuat, kamu hebat.

DAFTAR ISI

HALAMAN COVER	i
PERSEMBAHAN	ii
MOTO	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN	v
HALAMAN PERSETUJUAN	vi
ABSTRACT	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4. Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Membran Mukosa Mulut	4
2.1.1. Membran mukosa mulut.....	4
2.1.2 Saliva dan Mukus	4
2.2 Sistem Penghantaran Obat Melalui Buccal	5
2.2.1. Persyaratan obat dengan sistem penghantaran melalui <i>Buccal</i>	5
2.2.2. Keuntungan Penghantaran Obat secara <i>Buccal</i>	5
2.2.3. Kerugian Penghantaran Obat secara <i>Buccal</i>	6
2.3. <i>Mucoadhesive</i>	6
2.3.1 Sistem <i>Mucoadhesive</i>	6
2.3.2. Mekanisme <i>Mucoadhesive</i>	6
2.4. Metode Pembuatan Film	7
2.5. Tinjauan Bahan Penelitian	8

2.5.1 Metoklopramid Hidroklorida	8
2.5.2. <i>Hydroxypropyl Methylcellulose</i> (HPMC).....	8
2.5.3. Karbomer 940.....	9
2.6. Metode Desain Faktorial.....	10
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	12
3.1 Jenis Penelitian	12
3.2 Variabel Penelitian	12
3.2.1. Variabel Bebas.....	12
3.2.2 Variabel Terikat	12
3.2.3 Variabel Terkendali.....	12
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	13
3.4 Alat dan Bahan.....	13
3.4.1 Alat	13
3.4.2 Bahan.....	13
3.5 Rancangan Penelitian.....	14
3.6 Prosedur Penelitian	15
3.6.1 Formulasi.....	15
3.6.2. Pembuatan <i>mucoadhesive buccal film</i> Metoklopramid Hidroklorida ..	16
3.6.3 Evaluasi Sediaan <i>mucoadhesive buccal film</i> Metoklopramid Hidroklorida	17
3.7 Analisis Data	19
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	21
4.1 Pembuatan Sediaan <i>Mucoadhesive Buccal Film</i> Metoklopramid HCl.....	21
4.2 Evaluasi Sediaan <i>Mucoadhesive Buccal Film</i> Metoklopramid HCl	21
4.2.1 Uji Organoleptis	21
4.2.2 Uji Keseragaman Bobot Film.....	22
4.2.3 Uji Keseragaman Ketebalan Film	23
4.2.4 Uji Ketahanan Lipat Film.....	24
4.2.5 Uji Respon pH Film	25
4.2.6 Uji Respon <i>Swelling Index</i>	28
4.2.7 Uji Respon Waktu Tinggal <i>Mucoadhesive In Vitro</i>	31
4.2.8 Uji Kekuatan <i>Mucoadhesive In Vitro</i>	34

4.2.9 Penentuan Kadar Metoklopramid HCl dalam Sediaan <i>Mucoadhesive Buccal Film</i>	37
4.3 Optimasi Formula	38
BAB 5. PENUTUP	41
5.1 Kesimpulan	41
5.2 Saran	41
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN	46

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Rancangan Desain Faktorial.....	11
Tabel 3.1 Rancangan Percobaan.....	15
Tabel 3.2 Susunan level tinggi dan level rendah berdasarkan desain faktorial...	15
Tabel 3.3 Susunan Formula <i>Mucoadhesive Buccal Film</i> Metoklopramid HCl...	16
Tabel 3.4 Kriteria respon dalam penentuan formula optimum.....	20
Tabel 4.1 Hasil uji organoleptis film.....	22
Tabel 4.2 Hasil Keseragaman Bobot film.....	23
Tabel 4.3 Hasil Uji Keseragaman Ketebalan Film.....	24
Tabel 4.4 Uji Ketahanan Lipat Film.....	25
Tabel 4.5 Hasil Uji pH permukaan <i>buccal film</i>	25
Tabel 4.6 Hasil Perhitungan Efek masing-masing Faktor dan Interaksinya terhadap Respon pH permukaan.....	26
Tabel 4.7 Hasil uji <i>swelling index film</i>	28
Tabel 4.8 Hasil Hasil Perhitungan Efek masing-masing Faktor dan Interaksinya terhadap Respon <i>Swelling Index</i>	29
Tabel 4.9 Hasil Uji Waktu Tinggal <i>Mucoadhesive In Vitro Film</i>	31
Tabel 4.10 Hasil Perhitungan Efek masing-masing Faktor dan Interaksinya terhadap Respon Waktu tinggal.....	32
Tabel 4.11 Hasil Uji Kekuatan <i>Mucoadhesive In Vitro</i>	34
Tabel 4.12 Hasil perhitungan Efek masing-masing Faktor dan Interaksinya terhadap Respon Kekuatan <i>mucoadhesive</i>	35
Tabel 4.13 Hasil Serapan Larutan Baku.....	37
Tabel 4.14 Hasil Penentuan Kadar Metoklopramid HCl dalam Sediaan Buccal Film.....	38
Tabel 4.15 Kriteria Respon Penentuan Formula Optimum.....	39
Tabel 4.16 Hasil Optimasi pada software Design Expert.....	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Anatomi membran mukosa mulut.....	4
Gambar 2.2 Proses <i>mucoadhesive</i>	7
Gambar 2.3 Struktur kimia Metoklopramid Hidroklorida.....	8
Gambar 2.4 Struktur kimia HPMC.....	9
Gambar 2.5 Struktur Kimia Karbomer 940.....	10
Gambar 3.1 Skema Alur Penelitian.....	14
Gambar 4.1 Sediaan <i>Mucoadhesive Buccal Film</i> Metoklopramid HCl.....	22
Gambar 4.2 <i>Contour plot</i> Respon pH permukaan.....	27
Gambar 4.3 <i>Contour plot</i> Respon <i>Swelling Index</i>	30
Gambar 4.4 <i>Contour plot</i> Respon Waktu Tinggal.....	33
Gambar 4.5 <i>Contour plot</i> Respon Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	36
Gambar 4.6 Kurva baku Metoklopramid HCl.....	38

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pemberian obat *mucoadhesive drug delivery system* salah satunya adalah melalui *buccal*. Penghantaran obat dengan rute tersebut dapat memberikan rasa nyaman serta dapat menghindari degradasi enzim gastrointestinal dan *first-pass metabolism* di hati. Sistem penghantaran obat melalui *buccal* harus bersifat fleksibel dan *mucoadhesive* yang baik untuk dipertahankan pada rongga mulut selama durasi yang diinginkan (Ali dkk., 2017). Film yang baik harus elastis, fleksibel, dan lembut namun cukup tahan lama untuk menahan kerusakan akibat tekanan dari gerakan mulut. Dalam bentuk sediaan ini juga diperlukan kekuatan *mucoadhesive* yang unggul untuk dipertahankan di mulut selama durasi kerja yang diinginkan (Alawdi dkk., 2021)

Polimer yang digunakan pada penelitian sediaan *mucoadhesive buccal film* adalah Karbomer 940 dan Hidroksipropil metilselulosa. Karbomer 940 atau dapat dikenal juga sebagai karbopol merupakan golongan polimer asam akrilat yang tidak larut air namun dapat mengembang karena bersifat tiga dimensi mikrogel yang berikatan silang (Om & Amol, 2024). Polimer asam akrilat dapat memodulasi permeabilitas jaringan epitel dengan cara melonggarkan sambungan antar sel. Hal ini memungkinkan meningkatkan waktu kontak dengan permukaan epitel (Calixto dkk., 2015). Hidroksipropil metilselulosa dipilih dalam sediaan *mucoadhesive film* agar dapat meningkatkan daya lekat film pada mukosa mulut sehingga memperpanjang waktu tinggal sediaan. Selain itu, dengan kombinasi HPMC serta Karbomer 940 dapat digunakan untuk mengontrol laju pelepasan zat aktif dalam film. Kedua polimer tersebut juga aman untuk digunakan sebagai polimer *buccal film* (Lim & Hadinoto, 2021).

Penentuan formula optimum dari konsentrasi polimer HPMC dan Karbomer 940 digunakan metode desain faktorial yang diolah menggunakan *software Design Expert*. Metode desain faktorial adalah metode yang melibatkan dua atau lebih faktor. Efek dari suatu faktor adalah respon yang dihasilkan dari perubahan level

faktor tersebut dan disebut juga sebagai efek utama. Selain itu, terdapat pula efek interaksi yakni perbedaan antara masing-masing efek. Kelebihan dari menggunakan desain faktorial adalah dapat mengidentifikasi interaksi antar faktor dan dapat mempelajari pengaruh utama dari efek interaksi.

Bahan aktif yang digunakan pada penelitian ini adalah Metoklopramid Hidroklorida. Metoklopramid Hidroklorida merupakan golongan obat antiemetik dan memiliki aktivitas antagonis *dopamine* yang bekerja untuk mengatasi gangguan gastrointestinal serta mual dan muntah pasca operasi dan terapi kanker (Sweetman, 2014). Metoklopramid HCl dapat dibuat sebagai obat *sustained released* untuk mengurangi frekuensi pasien dalam mengonsumsi obat secara terus menerus. Sistem *sustained released* menyebabkan waktu kerja efek terapeutik yang lebih lama. Karakteristik kimia dari Metoklopramid Hidroklorida memenuhi persyaratan sebagai bahan aktif yang mampu dibuat dalam bentuk sediaan *buccal film* disebabkan memiliki berat 336,3 g/mol, tidak berbau dan tidak berasa, log P pada rentang 2,18, serta memiliki kelarutan yang baik dalam air (Pubchem, 2025). Selain itu, dosis metoklopramid HCl untuk antiemetik untuk mengatasi mual dan muntah pasca operasi yakni 10 mg. Berdasarkan uraian-uraian tersebut, bahan aktif Metoklopramid HCl sesuai dengan persyaratan bahan aktif yang dapat dijadikan sediaan dengan rute *buccal*.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ambarish dkk (2024) tentang *Study the Effect of HPMC and Carbopol in Mucoadhesive buccal tablets of Meclizine HCl* menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi polimer HPMC serta Karbomer 940 dalam sediaan *mucoadhesive buccal tablet* pelepasan yang sesuai dengan sistem *mucoadhesive* yakni 6 jam. Berdasarkan uraian-uraian tersebut perlu dilakukan optimasi terhadap bentuk sediaan *mucoadhesive film* untuk bahan aktif Metoklopramid HCl dengan kombinasi polimer HPMC dan Karbomer 940.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi polimer HPMC dan Karbomer 940 terhadap sifat pH permukaan *buccal film*, waktu tinggal *mucoadhesive*, *swelling index*, dan kekuatan *mucoadhesive* Metoklopramid Hidroklorida?
2. Berapa komposisi optimum kombinasi polimer HPMC dan Karbomer 940 pada sediaan *mucoadhesive buccal film* Metoklopramid Hidroklorida?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi polimer HPMC dan Karbomer 940 terhadap sifat pH permukaan *buccal film*, waktu tinggal *mucoadhesive*, *swelling index*, dan kekuatan *mucoadhesive buccal film* Metoklopramid Hidroklorida.
2. Untuk mengetahui komposisi yang optimum dari kombinasi polimer HPMC dan Karbomer 940 pada sediaan *mucoadhesive buccal film* Metoklopramid Hidroklorida.

1.4. Manfaat Penelitian

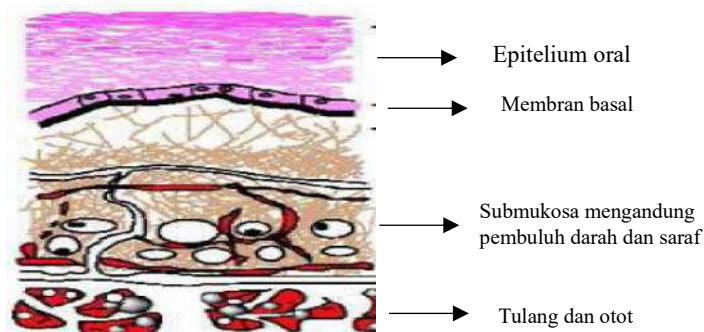
Hasil penelitian ini diharapkan diperoleh terkait konsentrasi optimum dari polimer Hidroksipropil metilselulosa dan Karbomer 940 pada sediaan *buccal film* Metoklopramid Hidroklorida. Hasil yang didapatkan diharapkan digunakan sebagai dasar pengembangan formulasi *buccal film* selanjutnya.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Membran Mukosa Mulut

2.1.1. Membran mukosa mulut

Rongga mulut memiliki beberapa bagian yakni dasar mulut (*sublingual*), mukosa *buccal* (pipi), gusi (*gingiva*), dan lapisan bibir. Mukosa mulut terdiri dari epitel berlapis-lapis dengan epitel ditutupi oleh lendir. Kemudian, terdapat membran basal di bagian dalam jaringan epitel. Di dalam membran basal terdapat lapisan lamina propia yang berfungsi sebagai mekanis. Setelah lamina propia, terdapat bagian submukosa yang berisi pembuluh darah serta saraf dari sistem saraf pusat. Bagian submukosa memberikan vaskularisasi tertinggi untuk penyerapan (Singh dkk., 2017). Beberapa daerah mukosa mulut mengalami keratinisasi namun pada mukosa *buccal* tidak berkeratin sehingga lebih permeabel (Chaudari dkk., 2014)



Gambar 2.1 Anatomi membran mukosa mulut (Chaudhari dkk., 2014)

2.1.2 Saliva dan Mukus

Jaringan mukosa ditutupi dengan lendir dan mengandung glikoprotein yang disebut dengan *mucin*. Hal ini berkontribusi dalam sifat viskoelastik air liur dan mempertahankan pH air liur 5,8-7,4. *Mucin* terdiri dari inti protein, serin O-glikosilasi, dan treonin (Chaudari dkk., 2014). Pada manusia, kelenjar ludah memiliki tiga bagian utama yakni kelenjar parotis, kelenjar submandibular, dan kelenjar sublingual yang bertanggung jawab untuk produksi dan sekresi air liur di rongga mulut.

Kelenjar parotis (PG) terdiri dari air liur kaya α -amilase yang mensekresi asinus serosa. Kelenjar sublingual mengeluarkan lendir dan larutan kaya *mucin*. Kelenjar submandibular (SMG) terdiri dari populasi campuran asinus dengan mukosa. Ketiga kelenjar ini menyumbang lebih dari 90% sekresi ludah (Porcheri & Mitsiadis, 2019).

2.2 Sistem Penghantaran Obat Melalui Buccal

2.2.1. Persyaratan obat dengan sistem penghantaran melalui *Buccal*

Beberapa persyaratan yang harus dipenuhi untuk dapat dihantarkan melalui rute *buccal* diantaranya yakni bahan aktif stabil pada pH *buccal* yakni sekitar 5,5 hingga 7 (Sheoran., 2021), dosis kurang dari 20 mg, memiliki sifat lipofilik melalui log P 1,6-3,3 (Smart, 2005), bobot molekul kurang dari 800 Da, kelarutan dalam air yang cukup baik, tidak berbau dan tidak pahit serta tidak menimbulkan iritasi (He & Mu., 2023).

2.2.2. Keuntungan Penghantaran Obat secara *Buccal*

Obat yang pemberiannya melewati rute *buccal* mempunyai beberapa bentuk keuntungan. Keuntungan-keuntungannya yaitu penghantaran obat dengan rute *buccal* memberikan onset yang relatif cepat namun bisa secepatnya dihentikan pemberian obatnya apabila terjadi kerugian yang tidak diharapkan, peningkatan kepatuhan pasien karena mudah untuk penerapan dosis dan tidak memberikan sensasi yang menyakitkan, membran mukosa memiliki banyak vaskularisasi sehingga administrasi obatnya mudah, serta obat-obat yang menunjukkan bioavailabilitas buruk melalui jalur oral dapat ditingkatkan karena tidak melewati *first-pass metabolism* serta terhindar dari degradasi pencernaan. Kemudian pemberian obat *mucoadhesive* dapat dengan mudah digunakan jika pasien tidak sadarkan diri dan kurang kooperatif, efek samping yang dapat timbul akibat pemberian oral seperti mual dan muntah dapat dihindari, penghantaran obat yang berkelanjutan dapat dicapai karena dapat digunakan secara *sustained-release* dan suplai darah yang tinggi dan laju aliran darah yang baik menyebabkan penyerapan cepat (Singh dkk., 2017).

2.2.3. Kerugian Penghantaran Obat secara *Buccal*

Walaupun terdapat berbagai keuntungan yang dimiliki, tidak seluruh jenis obat dapat diberikan secara *buccal route*. Berikut kerugian atau kekurangan penghantaran obat dengan rute buccal, yakni luas permukaan yang tersedia untuk penyerapan terbatas, rute ini tidak cocok untuk jenis obat yang dapat mengiritasi mukosa atau memiliki rasa pahit atau rasa yang tidak enak dan tidak sedap, obat yang tidak dapat stabil pada pH lingkungan *buccal*, terjadi sekresi air liur secara terus menerus (0,5-2 liter/hari) yang menyebabkan obat dengan dosis besar sulit untuk diberikan, dan risiko tersedak tanpa disengaja (Rana dkk., 2024)

2.3. *Mucoadhesive*

2.3.1 Sistem *Mucoadhesive*

Mucoadhesive adalah kondisi dengan dua bahan yang melekat satu dengan yang lainnya bagi jangka waktu panjang melalui bantuan kekuatan antarmuka. Ketika salah satu bahan bersifat biologis, maka fenomena ini disebut dengan *bioadhesive*. Longor beserta Robinson mendefinisikan *bioadhesive* menjadi “pelekatan makromolekul sintetik maupun alami dalam mukus dan/atau permukaan epitel”. Teori *mucoadhesive* diperkenalkan pada obat yang dikontrol pada fase awal tahun 1980. Hal ini berpotensi untuk mengoptimalkan penghantaran obat terkontrol, baik dalam penghantaran obat lokal maupun sistemik (Mansuri dkk., 2016).

2.3.2. Mekanisme *Mucoadhesive*

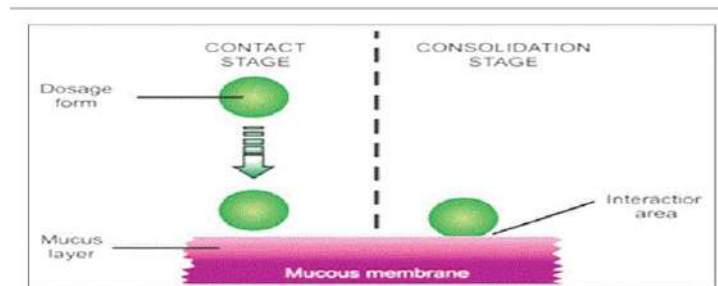
Mucoadhesive dapat didefinisikan sebagai fenomena antarmuka dimana dari dua bahan tersebut, salah satunya adalah buatan seperti polimer *mucoadhesive*. *Mucoadhesive* sendiri merupakan zat buatan yang mampu berinteraksi dengan selaput lender dan menyatukannya dalam jangka waktu yang ditentukan. Selama prosesi adhesi tersebut, umumnya terjadi dua tahap yakni:

1. Tahap kontak

Pada tahap ini, ketika bahan *mucoadhesive* bersentuhan dengan selaput lender, terjadi pembasahan antara *mucoadhesive* dan membran mukosa. Pembasahan ini *mucoadhesive* dilakukan oleh lendir yang ada di membran mukosa.

2. Tahap konsolidasi

Pada tahap konsolidasi, melalui kekuatan fisikokimia yang berbeda daya tarik bahan *mucoadhesive* akan bergabung dengan lendir membran dan menghasilkan *mucoadhesive* yang tahan lama. Setelahnya, proses *mucoadhesive* selesai.



Gambar 2.2 Proses mucoadhesive (Singh, R., Sharma, D., dan Garg, R.,2017)

2.4. Metode Pembuatan Film

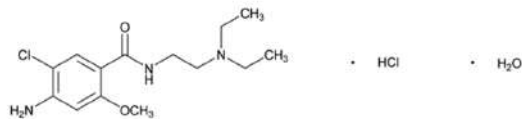
Pada *buccal film* terdapat sebagian metode antara lain yaitu *solvent casting*, *hot melt extrusion*, beserta *solid dispersion extrusion*. Dilakukan pemilihan metode yang berupa *solvent casting* pada pelaksanaan penelitian ini disebabkan memiliki beberapa keunggulan diantaranya adalah biaya yang relatif murah dan keseragaman serta ketebalan yang memadai (Jiménez dkk., 2023). Metode *solvent casting* memiliki proses yang diawali dengan melarutkan berbagai materi yang dapat larut dengan air misalnya yaitu polimer yang dipakai guna menciptakan larutan yang homogen selanjutnya dimasukkan larutan bahan aktif kemudian juga eksipien yang lain. Setelah larutan tersebut dikeringkan, film tersebut dipotong sesuai ukuran tertentu yang akan mengandung jumlah obat yang dibutuhkan (Shipp dkk., 2022)

2.5. Tinjauan Bahan Penelitian

2.5.1 Metoklopramid Hidroklorida

Penjelasan dari Metoklopramid Hidroklorida yaitu suatu obat yang termasuk dalam golongan obat antagonis reseptor *dopamine* yang mengobati mual dan muntah pada pasien dengan penyakit *gastroesophageal reflux* dengan cara meningkatkan motilitas lambung. Metoklopramid Hidroklorida mencegah mual dan muntah pada pasien pascaoperasi (Isola, 2023). Metoklopramid Hidroklorida mengalami *first-pass metabolism* di hati dan bioavailabilitas oral sekitar 40,7% namun dapat pada rentang 30-100% pada manusia. Metoklopramid Hidroklorida dimetabolisme melalui oksidasi terutama melalui sitokrom P450 2D6 (CYP2D6), glukuronida, dan konjugasi sulfat di hati

Mekanisme kerja Metoklopramid Hidroklorida adalah dengan menghambat reseptor dopamine dua (D2) sentral dan perifer pada area postrema. Obat ini bekerja dengan cara mengurangi sensitivitas saraf aferen viseral yang mengalir dari sistem gastrointestinal ke pusat muntah pada area postrema (Isola, 2023).

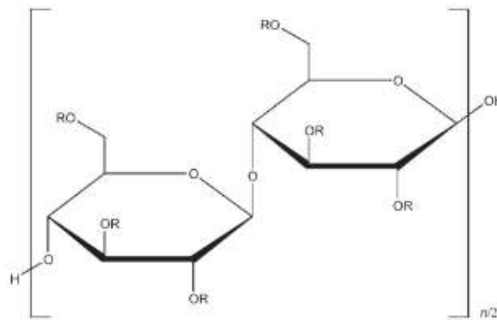


Gambar 2.3 Struktur kimia Metoklopramid Hidroklorida (Depkes RI, 2020)

2.5.2. Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC)

Hidroksipropil metilselulosa atau dapat disebut juga sebagai HPMC merupakan polimer sintesis berbentuk bubuk putih, tidak berbau, dan tidak berasa. HPMC dapat digunakan dalam berbagai sediaan termasuknya adalah *film-forming* dengan konsentrasi 2-20%. pH dari HPMC sendiri adalah 5-8 dengan titik leburnya di 170-180°C. HPMC dapat larut dalam *aquadest* dan etanol namun tidak larut dalam air panas dan kloroform (Allen, 2017). HPMC merupakan polimer dengan sifat *mucoadhesive* yang lebih rendah dibandingkan karbomer namun HPMC dapat

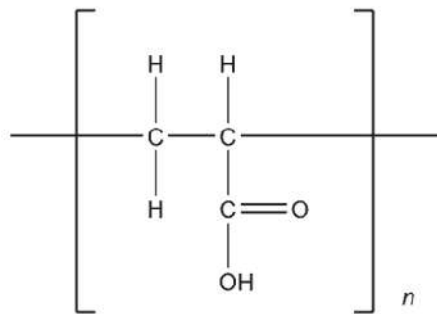
meningkatkan kekuatan *mucoadhesive* (Zhang dkk., 2019). Struktur kimia yang dimiliki HPMC seperti gambar yang berikut ini:



Gambar 2.4 Struktur kimia HPMC (Allen, 2017)

2.5.3. Karbomer 940

Karbomer 940, atau disebut juga sebagai *Carbopol*, merupakan polimer asam akrilik berbentuk serbuk putih, memiliki sifat asam, higroskopik, beserta mempunyai bau yang agak sedikit khas. Dimiliki oleh polimer pH di rentang 2,5 – 4,0 dengan titik lebur yang temperaturnya 260 °C. Air tidak bisa melarutkan Karbomer 940 namun dapat mengembang pada air dan gliserin disebabkan *crosslinked microgels* tiga dimensi. Karbomer 940 dapat digunakan dalam berbagai aplikasi seperti bahan *bioadhesive*, *controlled-release agent*, zat pengemulsi, penstabil emulsi, dan pengikat tablet (Allen, 2017.). Karbomer merupakan polimer yang sering digunakan karena memiliki ikatan hidrogen yang kuat dengan mucin di membran mukosa sehingga memiliki sifat *mucoadhesive* yang tinggi namun toksisitas yang minimum (Mansuri dkk., 2016). Berikut adalah struktur kimia dari Karbomer 940:



Gambar 2.5 Struktur Kimia Karbomer 940 (Allen, 2017)

2.6. Metode Desain Faktorial

Penjelasan dari pengertian desain faktorial adalah metode aplikasi persamaan regresi guna memodelkan hubungan diantara variabel respon yang satu maupun lebih variabel bebas. Penelitian menggunakan desain faktorial bertujuan untuk mencari efek terhadap hasil penelitian dan melihat interaksi di dalamnya (Hidayat dkk., 2021). Desain faktorial terdapat faktor, level, dan efek. Banyaknya percobaan yang dilakukan dengan cara ini menggunakan rumus 2^n . Di sini angka 2 mewakili tingkat faktor dan n adalah jumlah faktor yang digunakan. Misalnya, jika banyaknya faktor adalah dua (A beserta B) yang pengujiannya dilakukan dalam dua level dengan perbedaan tingkat (rendah beserta tinggi), maka akan ada empat formula yang dibutuhkan. Desain faktorial memungkinkan mengidentifikasi faktor-faktor yang memiliki pengaruh signifikan terhadap respon (Bolton dan Bon, 2004).

Dalam upaya menemukan optimasi pencampuran dua bahan bisa dicapai dengan menerapkan rumus metode desain faktorial yang berupa:

$$Y = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_{12} X_1 X_2 \dots \dots \dots (1)$$

Penjelasan:

Y : respon hasil yang diamati

X_1 : level bagian A

X_2 : level bagian B

b_0, b_1, b_2, b_{12} : koefisien yang bisa dilakukan perhitungan melalui hasil percobaannya

Untuk melihat contoh rancangan dari metode desain faktorial dapat melalui tabel 2.1 yang berupa:

Percobaan	Faktor A	Faktor B
(1)	-1	-1
A	+1	-1
B	-1	+1
AB	+1	+1

Tabel 2.1. Rancangan Desain Faktorial

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini digunakan suatu jenis penelitian yang berupa penelitian eksperimental laboratorium melalui dua variabelnya (desain faktorial) yang memiliki sifat eksploratif yang dirancang agar mengetahui komposisi yang dimiliki optimum polimer HPMC beserta Karbomer 940 pada pengembangan formula sediaan *buccal film* Metoklopramid HCl. Langkah-langkah penelitian diawali dengan: 1) Merancang formulasi optimum melalui konsentrasi polimer HPMC beserta Karbomer 940 yang menjadi variabel bebasnya, 2) Menyiapkan sebuah *buccal film* Metoklopramid HCl berdasarkan pada formula yang telah dirancang, 3) Analisis dari sifat fisikokimia (organoleptis, ketebalan, kesamaan bobot, ketahanan lipat), *swelling index*, pH permukaan, serta penentuan kadar Metoklopramid HCl, 4) Analisis data untuk menentukan formula optimum, 5) Karakterisasi lebih lanjut terhadap formulasi optimum. Pada gambar 3.1 bisa ditinjau skema alur penelitiannya.

3.2 Variabel Penelitian

3.2.1. Variabel Bebas

Konsentrasi polimer Karbomer 940 dan konsentrasi polimer HPMC

3.2.2 Variabel Terikat

Swelling Index, waktu tinggal *mucoadhesive*, pH permukaan, dan evaluasi hasil sediaan *mucoadhesive buccal film*.

3.2.3 Variabel Terkendali

Konsentrasi bahan aktif Metoklopramid HCl, konsentrasi polimer PVP, dan metode pembuatan sediaan *buccal film* Metoklopramid Hidroklorida

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini berlokasi di Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember yang dimulai sejak September 2024- Mei 2025.

3.4 Alat dan Bahan

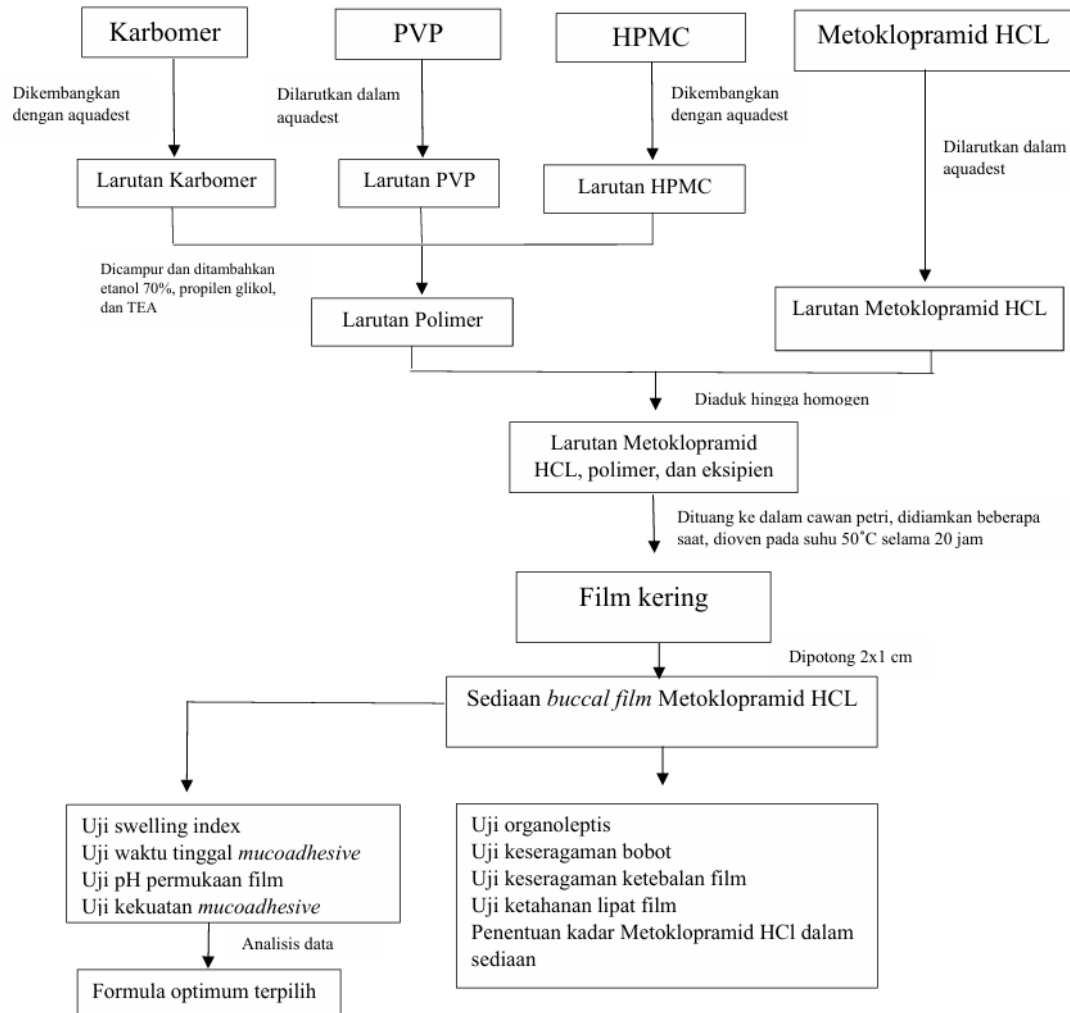
3.4.1 Alat

Penelitian ini menggunakan berbagai alat yang diantaranya **adalah**), *Software Design Expert* versi 13.0.5, *software validation of analysis*, pH meter (Elemetron CP-502), alat uji disolusi tipe dayung (Logan), *TA.XT plus texture analyzer*, , *hot plate*, oven (Memmert, Germany), mortir dan stamper, mikrometer sekrup, timbangan analitik (Adventurer™ Ohaus, USA), dan alat-alat gelas

3.4.2 Bahan

Metoklopramid HCl (PT. Interbat), polivinilpirolidon (CV. Rizky Berkah Sentosa Pharmaceutical Grade), karbomer 940 (CV. Rizky Berkah Sentosa Pharmaceutical Grade), HPMC (CV. Rizky Berkah Sentosa Pharmaceutical Grade), *triethanolamine* (CV. Rizky Berkah Sentosa Pharmaceutical Grade), *aquadest* (Aneka Kimia), mukosa *buccal* kambing jantan berusia 3-4 tahun (didapatkan melalui tempat penjagalan yaitu pada Pasar Tanjung Jember), KH_2PO_4 (CV. Rizky Berkah Sentosa Pharmaceutical Grade), NaOH (CV. Rizky Berkah Sentosa Pharmaceutical Grade), HCl (CV. Rizky Berkah Sentosa Pharmaceutical Grade)

3.5 Rancangan Penelitian



Gambar 3.1 Skema Alur Penelitian

3.6 Prosedur Penelitian

3.6.1 Formulasi

Pada pelaksanaan penelitian ini digunakan metode *factorial design* agar dapat menemukan formula optimum yang dimiliki oleh sediaan *mucoadhesive buccal film* Metoklopramid Hidroklorida. Terdapat sejumlah 4 rancangan formulanya yang dipakai bersama variabel terikatnya (respon) Y beserta variabel bebasnya (faktor) X. Rancangan percobaan bisa ditinjau melalui tabel 3.1 beserta susunan pada yang level tinggi beserta yang level rendah berdasarkan desain faktorial yang bisa ditinjau melalui tabel 3.2.

Tabel 3.1 Rancangan percobaan

Percobaan	Faktor A (Karbomer 940)	Faktor B (HPMC)	Interaksi A dan B
(1)	-1	-1	+1
A	+1	-1	-1
B	-1	+1	-1
AB	+1	+1	+1

Tabel 3.2 Susunan level tinggi dan level rendah berdasarkan desain faktorial

Faktor	Level rendah (-1) (mg)	Level tinggi (+1) (mg)
Karbomer 940	38,4 mg	76,8 mg
HPMC	192 mg	460,8 mg

Berikut susunan formulasi *mucoadhesive buccal film* Metoklopramid Hidroklorida dalam tabel 3.3:

Tabel 3.3 Susunan formula *mucoadhesive buccal film* Metoklopramid HCl

Bahan	Fungsi Bahan	Jumlah Bahan (gram)			
		F1	FA	FB	FAB
Metoklopramid HCL	Bahan aktif	8,3%	8,3%	8,3%	8,3%
Karbomer 940	Polimer Hidrofilik	1%	2%	1%	2%
HPMC	Polimer Hidrofilik	5%	5%	12%	12%
PVP	Polimer Hidrofilik	3%	3%	3%	3%
TEA	<i>Alkalizing agent</i>	0,7%	0,7%	0,7%	0,7%
Propilen Glikol	<i>Plasticizer</i>	11%	11%	11%	11%
Etanol 70%	Kosolven	0,0002%	0,0002%	0,0002%	0,0002%
<i>Aquadest</i>	Pelarut	ad 40 ml	ad 40 ml	ad 40 ml	ad 40 ml

3.6.2. Pembuatan *mucoadhesive buccal film* Metoklopramid Hidroklorida

Pembuatan suatu *mucoadhesive buccal film* Metoklopramid Hidroklorida dilaksanakan melalui teknik *solvent-casting* berdasarkan susunan formulasi. Untuk tahap yang pertama dilakukan pembuatan larutan polimer kemudian dilakukan pengembangan terlebih dahulu melalui penggunaan aquades pada polimer HPMC beserta polimer karbomer. PVP dilarutkan ke dalam air sembari menunggu karbomer dikembangkan. Lalu karbomer dilanjut dengan pengadukan secara perlahan agar tidak menimbulkan banyak gelembung. Selanjutnya, HPMC diaduk secara perlahan dan dimasukkan ke dalam larutan karbomer. Kemudian, PVP dimasukkan secara perlahan ke dalam larutan polimer-polimer tersebut. Lalu ditambahkan propilen glikol dan TEA ke dalam larutan tersebut. Metoklopramid Hidroklorida disiapkan lalu dilarutkan kedalam air dan dicampurkan kedalam campuran tersebut dan diaduk hingga homogen. Ketika sudah homogen, campuran *film* dituangkan ke dalam cetakan, didiamkan beberapa saat agar gelembung udaranya dapat hilang. *Film* pada sebuah cetakan dilakukan pengeringan dengan oven di dalam temperatur 50°C dengan jangka waktu 20 jam. Selanjutnya dilakukan

pemotongan film yang dalam kondisi sudah kering dengan ukuran yang berdasarkan pada cetakan yaitu 2x1 cm (2cm²).

3.6.3 Evaluasi Sediaan mucoadhesive buccal film Metoklopramid Hidroklorida

a. Uji Organoleptis *Film*

Pengujian organoleptis *film* diamati rasa, warna, bau, kemudian diamati juga bentuk permukaan dari sebuah *film*, serta tekstur *film*. Persyaratan sediaan *buccal film* yang baik adalah tekstur yang halus, tidak berbau, berwarna bening, transparan, serta tidak lengket (Mady dkk., 2023).

b. Uji Keseragaman Bobot *Film*

Evaluasi uji keseragaman dari suatu bobot *film* yaitu melalui langkah mengukur tiga film di dalam timbangan digital. Dilakukan penghitungan rata-ratanya, simpanan baku, beserta koefisien korelasi bobotnya pada setiap formula. Jika persentase CV kurang dari 5% maka film dikatakan seragam (Putri dkk., 2024)

c. Uji Keseragaman Ketebalan *Film*

Uji keseragaman pada ketebalan filmnya yaitu dapat melalui langkah pengambilan tiga film dalam masing-masing formulanya kemudian dihitung ketebalan film dengan memakai mikrometer sekrup dalam 5 bagian yang berbeda dari film. Setelah itu, dilanjutkan dengan menghitung rata-rata, simpangan baku, dan persentase *Coefficient of Variation (CV)*. Film dikatakan memiliki ketebalan yang seragam serta optimum berkisar antara 0,5-1 mm dengan nilai $< 5\%$ (Ode dkk., 2021; Putri dkk., 2024).

d. Uji Ketahanan Lipat *Film*

Ketahanan pelipatan ditetapkan melalui mengambil tiga *film* dalam masing-masing formulanya, melipat film tersebut berkali-kali pada satu tempat sama sampai filmnya rusak. *Film* dengan mempunyai ketahanan pelipatan yang setidaknya 300 kali dengan tidak ada kerusakan dapat masuk dalam kategori baik (Ode dkk., 2021)

e. Uji pH Permukaan

Buccal film dengan ukuran (2 cm^2) dan dibiarkan mengembang pada 5 mL *aquadest* sepanjang 30 menit di dalam suhu ruang. Nilai pH diukur menggunakan pH meter (Nair dkk., 2018). Film yang dapat dikatakan baik adalah film dengan pH yang mirip dengan pH *buccal* yakni 5,6-7 (Firmansyah dkk., 2022)

f. Uji Waktu Tinggal *Mucoadhesive In Vitro*

Tujuan dalam penggunaan waktu retensi film *buccal* mukoadhesif in vitro yaitu agar dapat mengukur seberapa lama waktu yang dibutuhkan guna lepas atas jaringan *buccal*. Evaluasi uji waktu tinggal *mucoadhesive in vitro* diawali dengan film dibasahi lewat setetes dapar fosfat pH 6,8 beserta ditempelkan selama 30 detik menggunakan ujung jari tanpa ditekan terlalu keras pada mukosa *buccal* kambing yang sudah dilekatkan pada kaca objek. Kaca objek dimasukkan ke dalam chamber *dissolution tester* berisi 500 ml dapar fosfat pH 6,8 di dalam temperatur $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ yang pada kecepatan pengadukannya yaitu 50 rpm. Durasi dari film menempel hingga terlepas dari mukosa *buccal* kambing adalah waktu yang dicatat. Waktu tinggal *mucoadhesive* yang baik untuk Metoklopramid HCl 6 jam (Roda dkk., 2018)

g. Uji *Swelling Index*

Evaluasi ini yaitu melalui langkah penimbangan film (W1) selanjutnya dapat dimasukkan pada sebuah cawan petri dengan berisikan dapar fosfat yang memiliki pH 6,8 sejumlah 5 ml. Film yang mengembang ditimbang setelah 5,15,30, dan 60 menit (W2). Kriteria respon swelling index yang baik yakni bobot akan meningkat pada setiap titik. Indeks pembengkakan (SI) dihitung dengan menggunakan rumus (Yousif & Maraie, 2015):

$$SI = \frac{(W2-W1)}{W1} \times 100\%$$

h. Uji Kekuatan *Mucoadhesive In Vitro*

Texture Analyzer di mana dikaitkan melalui komputer yang menggunakan *XTRA Dimension Software* akan digunakan untuk pengujian ini. Prosedur pengujian meliputi penempelan bukal kambing pada lempeng alat. Alat dinyalakan dengan probe sejumlah 500 gF melalui kecepatannya yaitu 0,5 mm/detik serta setelah 30 detik, dilakukan pengangkatan probe dengan kecepatan 1 mm/detik. Kekuatan *mucoadhesive* dapat diukur dengan jumlah maksimum yang diperlukan untuk memisahkan film dengan mukosa *buccal* kambing (Kumria dkk., 2018)

i. Penetapan Kadar Metoklopramid Hidroklorida dalam Sediaan *Mucoadhesive Buccal Film*

Penetapan kadar Metoklopramid Hidroklorida dengan dosis 10 mg diawali dengan pengukuran panjang gelombang maksimum dengan pembuatan larutan induk menggunakan dapar fosfat pH 6,8 dengan konsentrasi 300 ppm lalu diencerkan sehingga mencapai konsentrasi 12 ppm. Selanjutnya dilihat menggunakan spektrofotometri UV-Vis dengan panjang gelombang 200-400 nm. Kemudian, kurva baku didapatkan dengan cara mengukur absorbansi larutan baku metoklopramid HCl dengan konsentrasi 6, 9, 12, 15, dan 18 ppm pada panjang gelombang maksimum. Penetapan kadar dengan dosis 10 mg Metoklopramid HCl dilarutkan dalam 100 mL dapar fosfat pH 6,8 kemudian larutan disaring dan diukur kadar pada panjang gelombang maksimum dengan 3 kali replikasi. Persyaratan kadar Metoklopramid adalah tidak kurang dari 85% dan tidak lebih dari 115% (Ode dkk., 2021) dengan persentase CV <7,3% (Elder, 2024).

3.7 Analisis Data

Tujuan dalam menganalisis data adalah menetapkan formula optimum sebelum *factorial design* digunakan. *Swelling index*, lalu juga waktu tinggal dari in vitro atas sediaan yang berupa *mucoadhesive buccal film*, beserta kekuatan *mucoadhesive* merupakan persyaratan respon. Selanjutnya dilakukan *contour plot* dari hasil perhitungan persamaan desain faktorial dimasukkan kedalam software *Design Expert 13.00*. *Contour plot* meliputi *swelling index*, pH permukaan, waktu

tinggal *in vitro*, dan kekuatan *mucoadhesive* dari *buccal film* Metoklopramid Hidroklorida. *Contour plot* digunakan untuk menentukan kombinasi HPMC dan Karbomer yang optimal. Berikut kriteria respon dalam menentukan formula optimum dalam tabel 3.4

Tabel 3.4 Kriteria respon dalam penentuan formula optimum

Respon	Kriteria	Goal	Importance
<i>Swelling index</i>	2-7	<i>maximize</i>	++++
Waktu tinggal	6- 8 jam	<i>maximize</i>	++++
pH permukaan	5,6-7	<i>In range</i>	++++
Kekuatan <i>mucoadhesive</i>	32-69 gF	<i>maximize</i>	+++++

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan optimasi antara konsentrasi polimer HPMC dengan Karbomer untuk mendapatkan formula optimum sediaan *buccal film* Metoklopramid HCl. Sediaan *buccal film* ini dibuat dengan metode pembuatan *solvent-casting* dengan evaluasi terhadap respon pH permukaan, *swelling index*, dan waktu tinggal *mucoadhesive*.

4.1 Pembuatan Sediaan *Mucoadhesive Buccal Film* Metoklopramid HCl

Pembuatan sediaan menggunakan metode *solvent casting* dengan formula yang sesuai pada tabel 3.3. Metode *solvent casting* dipilih karena keseragaman, homogenitas, serta ketebalan yang memadai (Jiménez dkk., 2023). Metode *solvent-casting* diawali dengan mencampurkan bahan aktif dan eksipien lalu dilanjutkan dengan dituangkan sediaan ke dalam cawan petri dengan diameter 9 cm. Kemudian dilanjutkan pengeringan dalam oven dengan suhu 50°C selama 20 jam selanjutnya sediaan dipotong dengan ukuran 2x1 cm. Suhu tersebut dipilih karena cukup untuk mengeringkan tanpa merusak struktur atau bahan aktif dalam film.

Optimasi sediaan *buccal film* Metoklopramid HCl dilakukan dengan metode desain faktorial yang menggunakan dua faktor sebagai variabel bebasnya, yakni konsentrasi HPMC dan karbomer. Pada metode ini akan memberikan empat rancangan formula yakni formula I, formula A, formula B, dan formula AB.

4.2 Evaluasi Sediaan *Mucoadhesive Buccal Film* Metoklopramid HCl

4.2.1 Uji Organoleptis

Uji organoleptis dilakukan dengan tujuan untuk mengamati bau, rasa, warna, tekstur, dan kondisi permukaan. Hasil uji organoleptis dari 4 formula dapat dilihat pada Tabel 4.1 dan Gambar 4.1



(Gambar 4.1. Sediaan *Mucoadhesive Buccal Film* Metoklopramid HCl)

Tabel 4.1. Hasil Uji Organoleptis Film

Formulasi	Bau	Rasa	Warna	Tekstur	Kondisi Permukaan
F1	Tidak berbau	Agak Pahit	Bening	Elastis	Halus
FA	Tidak berbau	Agak Pahit	Bening	Elastis	Halus
FB	Tidak berbau	Agak Pahit	Bening	Elastis	Halus
FAB	Tidak berbau	Agak Pahit	Bening	Elastis	Halus

Berdasarkan pengamatan yang dilakukan bahwa didapatkan hasil organoleptis *buccal film* Metoklopramid HCl yang memiliki warna bening, elastis, tidak berbau, tidak pahit, serta permukaan halus. Hal ini sesuai dengan persyaratan pada sediaan yang diteliti oleh (Mady dkk., 2023) mengenai sediaan *buccal film* Metoklopramid yang memiliki warna bening, tidak berbau, dan tekstur halus.

4.2.2 Uji Keseragaman Bobot Film

Uji keseragaman bobot ini dilakukan untuk mengindikasikan film yang dihasilkan memiliki pendistribusian bahan aktif, polimer, dan eksipien yang merata agar memastikan konsistensi suatu sediaan. Uji ini diawali dengan tahapan

menimbang tiga film dalam setiap formula kemudian dihitung rata-rata, standar deviasi, serta koefisien korelasi berdasarkan hasil penimbangan. Berikut hasil keseragaman bobot dapat dilihat pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2 Hasil Keseragaman Bobot Film

Keterangan	Formula (mg)			
	I	A	B	AB
Replikasi 1	30,8	34,7	37,4	37,7
Replikasi 2	32,0	35,1	36,6	37,6
Replikasi 3	32,0	35,7	37,0	37,4
$\bar{x} \pm SD$	$31,6 \pm 0,693$	$35,2 \pm 0,503$	$37 \pm 0,4$	$37,6 \pm 0,153$
%CV	2,193%	1,429%	1,081%	0,407%

Berdasarkan tabel 4.2 ditunjukkan bahwa hasil uji keseragaman bobot pada keempat formulasi seragam. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Begum dkk (2021) mengenai hasil keseragaman bobotnya yakni koefisien variasi dari keseragaman bobot kurang dari 5%. Pada formula AB terdapat peningkatan yang lebih besar terhadap formula lainnya. Hal ini disebabkan oleh penggunaan konsentrasi dari polimer. Pada formula AB digunakan konsentrasi polimer yang paling tinggi dibandingkan formulasi lainnya, yakni 3% karbomer serta HPMC dengan konsentrasi 12%.

4.2.3 Uji Keseragaman Ketebalan Film

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui keseragaman ketebalan film dalam satu formula karena akan mempengaruhi waktu hancur, kenyamanan penggunaan, dan fleksibilitas film. Ketebalan tersebut dapat dipengaruhi oleh konsentrasi polimer dan proses pembuatan sediaan. Ketika sediaan film tidak memenuhi persyaratan ketebalan yang sesuai, film tersebut akan tidak fleksibel, mudah rapuh, serta ketidaknyamanan penggunaan (Ode dkk., 2021). Hasil uji keseragaman ketebalan film dapat dilihat pada Tabel 4.3.

Tabel 4.3 Hasil Uji Keseragaman Ketebalan Film

Keterangan	Formula (mm)			
	1	A	B	AB
Replikasi 1	0,36	0,37	0,33	0,41
Replikasi 2	0,37	0,36	0,35	0,45
Replikasi 3	0,38	0,38	0,32	0,43
$\bar{x} \pm SD$	$0,37 \pm 0,01$	$0,37 \pm 0,01$	$0,33 \pm 0,01$	$0,43 \pm 0,02$
%CV	2,703%	2,703%	3,030%	4,651%

Berdasarkan hasil uji keseragaman ketebalan film, ketebalan dari keempat formula sesuai dengan ketebalan film *buccal* yakni antara 0,05-1 mm. Keempat formula juga memiliki %CV yang baik untuk keseragaman ketebalan film yakni < 5%. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Begum dkk (2021) mengenai keseragaman ketebalan film yang baik memiliki persentase CV <5%. Pada Formulasi AB memiliki ketebalan yang lebih tebal dibandingkan formulasi lain. Hal ini disebabkan oleh penggunaan konsentrasi HPMC dan karbomer pada sediaan paling tinggi dibandingkan formula lainnya. Gugus hidrofilik pada HPMC mampu berinteraksi dengan air melalui ikatan hidrogen sehingga mampu meningkatkan ketebalan film (Ghadermazid kk., 2019).

4.2.4 Uji Ketahanan Lipat Film

Uji ketahanan lipat ini dilakukan dengan tujuan mengetahui kemampuan film dalam mempertahankan film yang tidak mudah patah atau robek ketika digunakan pada membran mukosa. Ketahanan lipat suatu sediaan film dapat dipengaruhi oleh jumlah *plasticizer* yang digunakan dalam formulasi. Pada penelitian yang dilakukan ini, keempat formulasi menggunakan propilen glikol sebagai *plasticizer* dengan jumlah 11% dari formulasi. Penggunaan propilen glikol pada sediaan dapat meningkatkan ketahanan lipat serta fleksibilitas. Propilen glikol dapat mengurangi ikatan hidrogen antar polimer sehingga film lebih elastis. Propilen glikol juga dapat menurunkan suhu transisi gelas dengan cara interaksi ikatan intramolekul terganggu dan melemahkan gaya kohesif antar rantai polimer (Hilary dkk., 2021) Hasil uji ketahanan dapat dilihat pada Tabel 4.4.

Tabel 4.4 Hasil Uji Ketahanan Lipat Film

Keterangan	Formula			
	I	A	B	AB
Replikasi 1	>300	>300	>300	>300
Replikasi 2	>300	>300	>300	>300
Replikasi 3	>300	>300	>300	>300

Berdasarkan hasil penelitian mengenai uji respon ketahanan lipat film dari keempat formula didapatkan bahwa keempat formula memiliki ketahanan lipat yang baik yakni >300. Hal ini sesuai dengan persyaratan ketahanan lipat *buccal film* yakni lebih dari 300 kali (Ode dkk., 2021)

4.2.5 Uji Respon pH Film

Pengujian pH sediaan ini dilakukan untuk mengetahui pH sediaan sesuai dengan persyaratan pH mukosa *buccal*. Iritasi jaringan dapat dihindari jika perbedaan antara pH film dan permukaan mukosa *buccal* lebih kecil. pH dari *buccal film* diketahui agar dapat menghindari segala jenis sensitivitas atau reaksi alergi (Nair dkk., 2021). Nilai pH pada suatu sediaan akan mempengaruhi stabilitas bahan aktif. Hasil uji pH permukaan film dapat dilihat pada Tabel 4.5.

Tabel 4.5 Hasil Uji pH Permukaan *Buccal Film*

Keterangan	Formula			
	I	A	B	AB
Replikasi 1	6,60	5,92	6,72	5,98
Replikasi 2	5,82	5,68	6,40	5,83
Replikasi 3	6,03	5,68	6,85	5,91
$\bar{x} \pm SD$	$6,15 \pm 0,403$	$5,76 \pm 0,139$	$6,66 \pm 0,232$	$5,91 \pm 0,075$

Film yang dapat dikatakan baik adalah film dengan pH yang mirip dengan pH *buccal* yakni 5,6-7 (Firmansyah dkk., 2022). pH pada seluruh formula di atas telah memenuhi persyaratan.

Efek faktor tunggal beserta interaksinya dapat dihitung secara manual sehingga dapat ditemukan faktor yang dominan terhadap respon pH permukaan. Efek dominan tersebut didapatkan terhadap pH permukaan adalah interaksi antara HPMC dan karbomer 940. Berdasarkan hasil perhitungan efek masing-masing faktor terhadap respon pH permukaan didapatkan bahwa efek yang dominan terhadap pH permukaan adalah karbomer. Hasil perhitungan dapat dilihat pada tabel 4.6 serta pada Lampiran.

Tabel 4.6 Hasil Perhitungan Efek masing-masing Faktor dan Interaksinya terhadap Respon pH Permukaan

Faktor	Efek pH permukaan
A (HPMC)	-0,57
B (Karbomer 940)	+0,33
Interaksi A dan B	-0,18

Kemudian hasil respon uji pH dianalisis menggunakan Design Expert versi 13.0.5, kemudian didapatkan hasil model linier dengan sig <0.0096 ($p < 0,05$). Hal ini pertanda bahwa data yang dihasilkan berpengaruh terhadap respon. Model dapat dilihat pada Gambar dan persamaan sebagai berikut:

Final equation in terms of coded factors:

$$Y = +0.163333*A -0.285*B -0,09*AB$$

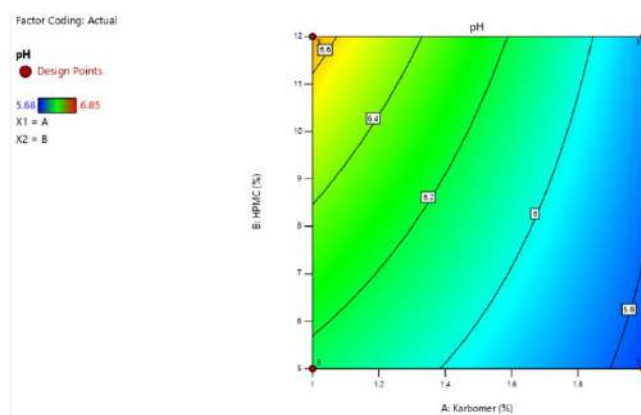
A= HPMC

B= Karbomer

Final equation in terms of actual factors:

$$Y = +5.92095 +0.123810*HPMC -0,132857*Karbomer -0,051429*HPMC*Karbomer$$

Berdasarkan hasil persamaan tersebut, semakin besar konsentrasi karbomer dalam formula dapat menurunkan respon pH permukaan yang ditandai dengan tanda negatif, sedangkan semakin besar konsentrasi HPMC pada sediaan dapat meningkatkan respon pH permukaan yang ditandai dengan tanda positif. Hal tersebut menunjukkan bahwa HPMC memiliki pengaruh dalam meningkatkan respon pH. Pada faktor karbomer didapatkan *p-value* 0.0038 (<0.05) yang menandakan bahwa faktor karbomer dapat menurunkan respon pH permukaan yang signifikan. Hasil *contour plot* dari respon uji pH permukaan dapat dilihat pada Gambar



Gambar 4.2 *Contour plot* Respon pH Permukaan

Gambar 4.2 menandakan bahwa semakin rendah konsentrasi karbomer dan semakin tinggi konsentrasi HPMC maka akan meningkatkan respon pH permukaan. Hal ini dapat dilihat bahwa warna biru pada peningkatan karbomer yang menunjukkan prediksi nilai respon pH permukaan yang rendah sedangkan warna merah pada peningkatan konsentrasi HPMC menunjukkan prediksi nilai respon yang tinggi.

Pada formulasi I dan formulasi B didapatkan pH yang lebih tinggi dibandingkan formula A dan formula AB. Hal ini disebabkan oleh penggunaan karbomer formula A dan AB yang lebih tinggi. Karbomer merupakan polimer asam akrilat yang memiliki struktur gugus karboksil. Gugus karboksil melepaskan ion hidrogen (H^+) sehingga dapat meningkatkan konsentrasi H^+ dan dapat menurunkan pH (Hamed dkk., 2020). HPMC terdapat senyawa eter semisintetik yang terdiri atas

rantai selulosa dengan metoksi tersubstitusi dan gugus hidrosipropoksilat yang bersifat netral dan tidak mempengaruhi terhadap pH (Ghadermazid *kk.*, 2019). Hasil uji pH dalam masing-masing formulasi tidak mempengaruhi stabilitas dari Metoklopramid HCl disebabkan Metoklopramid memiliki stabilitas pada rentang pH 2-9.

4.2.6 Uji Respon *Swelling Index*

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui indeks pembengkakan selama 60 menit. Pembengkakan ini terjadi akibat serapan air yang memungkinkan polimer bioadhesif yang awalnya meregang menjadi rileks sehingga mengakibatkan pelepasan rantai polimer dengan cepat serta menghasilkan jaringan makromolekul yang akan memulai pelepasan obat. Hidrasi film ini tergantung pada sifat fisikokimia pembentuk film dan komposisinya (Nair *dkk.*, 2021). Bioadhesi meningkat seiring dengan hidrasi sampai suatu titik di mana hidrasi menyebabkan penurunan kekuatan rekat karena terlepasnya ikatan pada antarmuka jaringan polimer. Laju dan tingkat hidrasi tersebut memengaruhi adhesi dari film dan laju pelepasan obat dari film (Kumria *dkk.*, 2016). Hasil uji *swelling index film* dapat dilihat pada Tabel 4.7.

Tabel 4.7 Hasil Uji *Swelling Index Film*

Keterangan	Formula (%)			
	1	A	B	AB
Replikasi 1	1,779	1,786	2,176	2,804
Replikasi 2	1,670	1,885	2,412	3,156
Replikasi 3	1,722	2,113	2,127	3,437
$\bar{x} \pm SD$	$1,724 \pm 0,054$	$1,928 \pm 0,168$	$2,418 \pm 0,295$	$3,132 \pm 0,317$

Berdasarkan tabel hasil uji *swelling index* pada Tabel 4.7 didapatkan bahwa formulasi B dan AB yang telah memenuhi persyaratan *swelling index* yakni 2-7.

Efek faktor tunggal beserta interaksinya dapat dihitung secara manual sehingga dapat ditemukan faktor yang dominan terhadap respon *swelling index*. Efek dominan tersebut didapatkan terhadap *swelling index* adalah interaksi antara

HPMC dan karbomer 940. Berdasarkan hasil perhitungan efek faktor masing-masing terhadap respon *swelling index* didapatkan bahwa efek yang dominan adalah karbomer. Hasil perhitungan dapat dilihat pada tabel 4.8 serta pada Lampiran.

Tabel 4.8 Hasil Perhitungan Efek masing-masing Faktor dan Interaksinya terhadap Respon *Swelling Index*

Faktor	Efek <i>swelling index</i>
A (HPMC)	+0,459
B (Karbomer 940)	+0,949
Interaksi A dan B	+0,255

Kemudian, hasil uji *swelling index* dianalisis menggunakan Design Expert versi 13.0.5, lalu didapatkan hasil model linier dengan sig <0.0001 ($p < 0,05$). Hal ini pertanda bahwa data yang dihasilkan berpengaruh terhadap respon. Model dapat dilihat pada Gambar dan Persamaan sebagai berikut:

Final equation in terms of coded factors:

$$Y = +0.42975 * A + 0.274583 * B + 0.172417 * A * B$$

A= HPMC

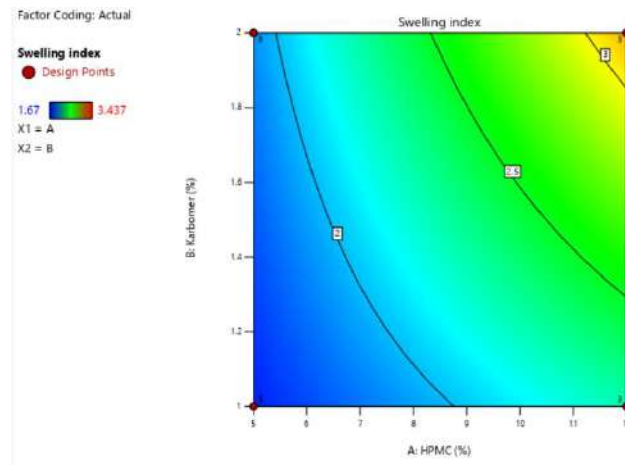
B= Karbomer

Final equation in terms of actual factors:

$$Y = +1.64433 - 0.025000 * \text{HPMC} - 0.288286 * \text{Karbomer} + 0.098524 * \text{HPMC} * \text{Karbomer}$$

Berdasarkan persamaan yang dihasilkan, koefisien dari HPMC lebih besar, yakni +0.42975 dibandingkan dengan koefisien dari Karbomer yakni +0.274583. Hal ini menandakan bahwa semakin besar konsentrasi HPMC dan karbomer dalam formula dapat meningkatkan respon *swelling index*. Faktor HPMC memiliki nilai *p-value* <0.0001 (<0.05) yang menandakan dapat meningkatkan respon *swelling index* secara signifikan. Pada faktor karbomer terdapat nilai *p-value* 0.0013 (<0.05) yang berarti faktor tersebut dapat meningkatkan respon *swelling index*. Pada

interaksi antara HPMC dengan karbomer terdapat nilai p-value 0.0162 (<0.05) yang menandakan bahwa interaksi antara kedua polimer dapat meningkatkan respon *swelling index*. Berdasarkan persamaan pada *coded-factors* menandakan bahwa nilai HPMC memiliki pengaruh paling besar dalam meningkatkan respon *swelling index*. Hasil *contour plot* dari respon *swelling index* dapat dilihat pada Gambar 4.3.



Gambar 4.3 *Contour Plot* Respon *Swelling Index*

Gambar 4.3 menyatakan bahwa prediksi nilai respon *swelling index* yang tinggi ditunjukkan pada warna merah sedangkan prediksi nilai respon yang rendah ditunjukkan pada warna biru. Berdasarkan hasil tersebut menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi polimer HPMC dan karbomer akan meningkatkan respon *swelling index*.

Konsentrasi HPMC dapat mempengaruhi nilai *swelling index* disebabkan gugus hidrofilik pada HPMC mampu berinteraksi dengan air melalui ikatan hidrogen (Ghadermazid dkk., 2019) sehingga mampu meningkatkan indeks pembengkakan. Formula AB memiliki nilai *swelling index* lebih tinggi dibandingkan Formula B disebabkan karbomer memiliki gugus karboksilat yang terionisasi pada lingkungan pH. Hal ini akan menyebabkan perkembangan muatan negatif sehingga dapat menguraikan polimer dan memperluas permukaan (Yousif & Maraie, 2015).

4.2.7 Uji Respon Waktu Tinggal *Mucoadhesive In Vitro*

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui berapa lama film dapat melekat pada mukosa. Waktu tinggal sediaan dihitung mulai dari menempelnya sediaan film pada *buccal* hingga film tersebut lepas. Pengujian ini mendapatkan hasil yang dapat dilihat pada Tabel 4.9

Tabel 4.9 Hasil Uji Waktu Tinggal *Mucoadhesive In Vitro Film*

Keterangan	Formula (menit)			
	F1	FA	FB	FAB
Replikasi 1	263	402	379	450
Replikasi 2	267	407	380	455
Replikasi 3	270	407	383	460
$\bar{x} \pm SD$	$266,67 \pm 3,51$	$405,33 \pm 2,89$	$380,67 \pm 2,08$	$455 \pm 4,08$

Berdasarkan hasil penelitian yang tertera pada tabel, keempat formula tersebut terdapat satu formulasi yang tidak memenuhi persyaratan yakni pada formulasi 1 dengan hasil waktu tinggal sebesar $266,67 \pm 3,51$. Formula A, B, dan AB memenuhi persyaratan disebabkan waktu tinggal yang baik pada sediaan *sustained released film* adalah 360-480 menit (Roda dkk., 2018).

Efek faktor tunggal beserta interaksinya dapat dihitung secara manual sehingga dapat ditemukan faktor yang dominan terhadap respon waktu tinggal. Efek dominan tersebut didapatkan terhadap waktu tinggal adalah interaksi antara HPMC dan karbomer 940. Berdasarkan hasil perhitungan didapatkan bahwa efek yang dominan terhadap respon waktu tinggal adalah faktor A yakni HPMC. Hasil perhitungan dapat dilihat pada tabel 4.10 serta pada Lampiran.

Tabel 4.10 Hasil Perhitungan Efek masing-masing Faktor dan Interaksinya terhadap Respon Waktu tinggal.

Faktor	Efek waktu tinggal
A (HPMC)	+106,495
B (Karbomer 940)	+81,835
Interaksi A dan B	-32,165

Hasil uji waktu tinggal dianalisis menggunakan Design Expert versi 13.0.5, kemudian didapatkan hasil model linier dengan sig <0.0001 ($p < 0,05$). Hal ini pertanda bahwa data yang dihasilkan berpengaruh terhadap respon. Model dapat dilihat pada Gambar dan persamaan sebagai berikut:

Final equation in terms of coded factors:

$$Y = + 40.9167*A + 53.25*B + 0.172417*A*B$$

A= HPMC

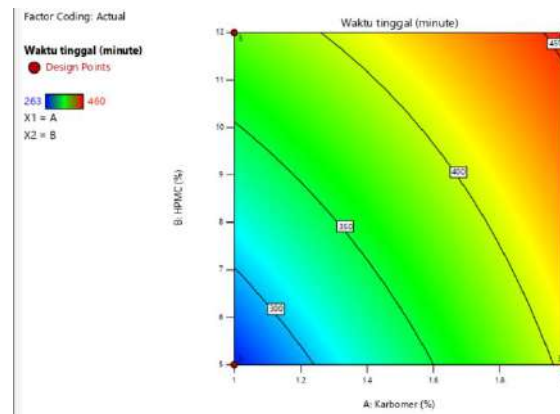
B= Karbomer

Final equation in terms of actual factors:

$$Y = +0.619048 + 25.47619*HPMC + 184.61095*Karbomer - 9.19048*HPMC*Karbomer$$

Berdasarkan hasil persamaan, semakin besar konsentrasi karbomer dan HPMC dalam formula dapat meningkatkan respon waktu tinggal yang ditandai dengan tanda positif dengan koefisien faktor dari karbomer lebih besar yang menandakan karbomer memiliki pengaruh paling besar dalam meningkatkan respon waktu tinggal. Pada faktor HPMC didapatkan nilai p -value <0.0001 ($p < 0,05$) yang menandakan bahwa karbomer dapat meningkatkan respon waktu tinggal secara signifikan. Faktor karbomer memiliki nilai p -value <0.0001 ($p < 0,05$) yang menandakan bahwa karbomer dapat meningkatkan respon waktu tinggal secara signifikan. Pada faktor interaksi antara HPMC dan karbomer memiliki nilai

p-value <0.0001 ($p < 0.05$) menandakan bahwa interaksi antara kedua polimer dapat meningkatkan respon waktu tinggal secara signifikan. Hal ini sesuai dengan studi literatur Mansuri dkk (2016) yang menganalisa bahwa karbomer memiliki kekuatan *mucoadhesive* lebih tinggi dibandingkan polimer yang lain termasuk HPMC. Hasil *contour plot* dari respon waktu tinggal dapat dilihat pada Gambar 4.4



Gambar 4.4 *Contour plot* Respon Waktu Tinggal

Gambar 4.4 menyatakan bahwa prediksi nilai respon waktu tinggal yang tinggi ditunjukkan pada warna merah sedangkan prediksi nilai respon yang rendah ditunjukkan pada warna biru. Berdasarkan hasil tersebut menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi polimer HPMC dan karbomer akan meningkatkan respon waktu tinggal.

Formulasi dengan konsentrasi karbomer yang lebih tinggi mempunyai waktu tinggal yang lebih lama, yakni pada Formulasi A dan Formulasi AB. Pada F1, sediaan hanya dapat bertahan 216 menit disebabkan memiliki konsentrasi HPMC dan karbomer yang kecil sehingga kekuatan *mucoadhesive* dari formulasi ini rendah. Pada formulasi A dan B memiliki perbedaan konsentrasi HPMC. Namun pada formulasi B memiliki konsentrasi HPMC yang lebih besar dibandingkan formulasi A. Pada penelitian yang dilakukan oleh Montenegro dan Morales (2017) mengenai konsentrasi HPMC untuk kekuatan *mucoadhesive* bahwa pada konsentrasi di atas 5%, terdapat penurunan kekuatan *mucoadhesive*. Fenomena ini diakibatkan oleh peningkatan viskositas. Viskositas yang tinggi dapat menghambat

mobilitas rantai polimer sehingga rantai polimer tidak secara aktif dapat berinteraksi dengan mukosa.

Pada Formulasi A dan Formulasi AB terdapat konsentrasi karbomer yang tinggi. Kekuatan *mucoadhesive* dari karbomer ini diakibatkan oleh gugus karboksil dari karbomer yang membentuk ikatan hidrogen dengan mucin. Ikatan hidrogen yang lebih banyak menunjukkan terdapat adhesi yang lebih tinggi. Pada penelitian yang dilakukan oleh Kumria (2016) mengenai kombinasi karbomer dan HPMC dalam sediaan *buccal film* memiliki hasil waktu tinggal 260-480 menit.

4.2.8 Uji Kekuatan *Mucoadhesive In Vitro*

Kekuatan *mucoadhesive* merupakan persyaratan untuk molekul obat dikirim secara efektif dari matriks film ke dalam mukosa bukal. Kekuatan *mucoadhesive* dapat menunjukkan kemampuan untuk mempertahankan karakteristik film pada mukosa bukal. Texture analyzer dengan gaya 500 gF dan kecepatan 0,5 m/detik diberikan selama 30 detik. Hasil uji kekuatan *mucoadhesive in vitro* dapat dilihat pada Tabel 4.11

Tabel 4.11 Hasil Uji Kekuatan *Mucoadhesive In Vitro*

Keterangan	Formula (gF)			
	F1	FA	FB	FAB
Replikasi 1	36,2	32,4	45,8	45,4
Replikasi 2	33,6	27,7	41,1	40,5
Replikasi 3	39,1	27,2	42,9	45,3
$\bar{x} \pm SD$	$36,3 \pm 2,738$	$29,1 \pm 2,893$	$43,4 \pm 2,371$	$43,7 \pm 2,801$

Nilai kekuatan *mucoadhesive* pada sediaan berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kumria (2016) adalah 32-69 gF. Berdasarkan tabel hasil uji kekuatan *mucoadhesive in vitro* pada sediaan *buccal film* Metoklopramid HCl didapatkan bahwa semua formula telah memenuhi persyaratan kecuali Formula A. Pada Formula AB didapatkan nilai terbesar kemungkinan disebabkan oleh konsentrasi dari HPMC dan Karbomer yang besar, yakni masing masing 12% dan 3%. Berdasarkan penelitian yang diteliti oleh Kumria dkk pada tahun 2016 didapatkan bahwa polimer HPMC dan Karbomer dengan konsentrasi yang lebih

tinggi menunjukkan nilai kekuatan *mucoadhesive* yang lebih tinggi. Peningkatan kekuatan *mucoadhesive* disebabkan oleh peningkatan polimer hidrofilik (Kumria dkk., 2016).

Efek faktor tunggal beserta interaksinya dapat dihitung secara manual sehingga dapat ditemukan faktor yang dominan terhadap respon *kekuatan mucoadhesive*. Efek dominan tersebut didapatkan terhadap *kekuatan mucoadhesive* adalah interaksi antara HPMC dan karbomer 940. Berdasarkan perhitungan yang didapatkan, efek faktor yang dominan terhadap respon kekuatan *mucoadhesive* adalah karbomer. Hasil perhitungan dapat dilihat pada tabel 4.12 serta pada Lampiran.

Tabel 4.12 Hasil perhitungan Efek masing-masing Faktor dan Interaksinya terhadap Respon Kekuatan *mucoadhesive*

Faktor	Efek kekuatan <i>mucoadhesive</i>
A (HPMC)	-3,45
B (Karbomer 940)	+10,85
Interaksi A dan B	+3,75

Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* dianalisis menggunakan Design Expert versi 13.0.5, kemudian didapatkan hasil model linier dengan sig 0.0005 ($p < 0,05$). Hal ini pertanda bahwa data yang dihasilkan berpengaruh terhadap respon. Model dapat dilihat pada Gambar dan persamaan sebagai berikut:

Final equation in terms of coded factors:

$$Y = + 5.4*A - 1.6833*B + 1.91667*A*B$$

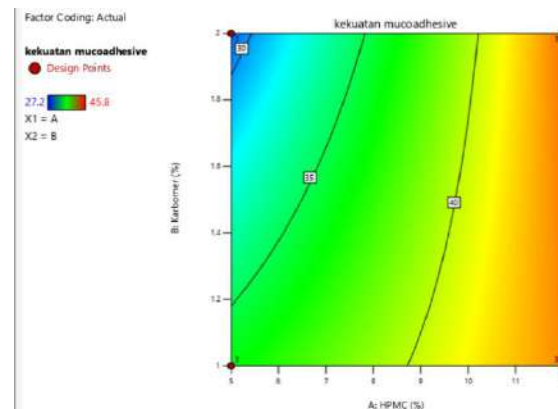
A= HPMC

B= Karbomer

Final equation in terms of actual factors:

$$Y = +44.00000 - 0.100000*HPMC + 12.67619*Karbomer + 1.09524 *HPMC*Karbomer$$

Berdasarkan hasil persamaan, semakin besar konsentrasi HPMC dalam formula dapat meningkatkan respon kekuatan *mucoadhesive* yang ditandai dengan tanda positif dengan koefisien faktor dari HPMC. Pada faktor HPMC memiliki nilai *p-value* 0.0001 ($p < 0.05$) yang menunjukkan bahwa HPMC dapat meningkatkan respon kekuatan *mucoadhesive*. Pada faktor interaksi antara HPMC dengan karbomer menunjukkan nilai *p-value* 0.0397 ($p < 0.05$) yang menandakan bahwa interaksi antara HPMC dan karbomer dapat meningkatkan respon kekuatan *mucoadhesive*. Pada studi literatur Mansuri dkk (2016) disebutkan bahwa karbomer memiliki kekuatan *mucoadhesive* lebih tinggi dibandingkan polimer HPMC. Namun pada penelitian kali ini disebabkan oleh konsentrasi polimer yang sangat berbeda sehingga menyebabkan hasil penelitian menunjukkan HPMC merupakan faktor yang meningkatkan kekuatan *mucoadhesive*. Pada formulasi, karbomer 940 memiliki konsentrasi hanya 1-2% sedangkan HPMC yakni 5-12% sehingga terdapat perbedaan konsentrasi polimer. Hasil *contour plot* dari respon kekuatan *mucoadhesive film* dapat dilihat pada Gambar 4.5



Gambar 4.5 *Contour plot* Respon Kekuatan *Mucoadhesive*

Gambar 4.5 menandakan bahwa semakin rendah konsentrasi karbomer dan semakin tinggi konsentrasi HPMC maka akan meningkatkan respon kekuatan *mucoadhesive*. Hal ini dapat dilihat bahwa warna biru pada peningkatan karbomer yang menunjukkan prediksi nilai respon kekuatan *mucoadhesive* yang rendah sedangkan warna merah pada peningkatan konsentrasi HPMC menunjukkan prediksi nilai respon yang tinggi.

4.2.9 Penentuan Kadar Metoklopramid HCl dalam Sediaan *Mucoadhesive Buccal Film*

a. Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Metoklopramid HCl

Penentuan panjang gelombang maksimum bertujuan untuk mengetahui daerah serapan yang dapat dihasilkan berupa nilai absorbansi (Sukmawati dkk., 2018). Penentuan tersebut agar dapat memastikan pengukuran dilakukan pada puncak absorpsi tertinggi sehingga memberikan sensitivitas lebih tinggi.

Berdasarkan hasil penelitian menggunakan spektrofotometri UV-Vis didapatkan bahwa metoklopramid memiliki serapan maksimum sebesar pada panjang gelombang 272 nm. Panjang gelombang tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh (Thangamani dkk., 2014) yakni 272 nm.

b. Hasil Pembuatan Kurva Baku Metoklopramid HCl

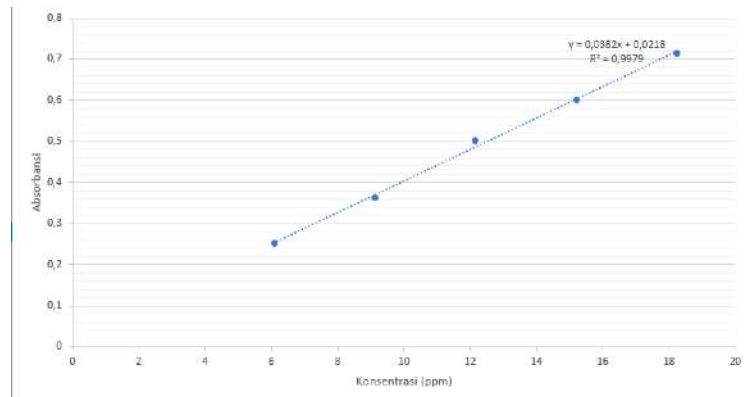
Kurva baku digunakan untuk mengkalibrasi instrument analitik dan penentuan konsentrasi sampel yang tidak diketahui dengan persamaan regresi antara absorbansi dengan konsentrasi (Delgado, 2022). Hasil serapan larutan baku dapat dilihat pada Tabel 4.13

Tabel 4.13 Hasil serapan larutan baku

Larutan standar	Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
1	6,08	0,253
2	9,12	0,363
3	12,16	0,505
4	15,2	0,601
5	18,24	0,715

Persamaan regresi kurva baku Metoklopramid HCl yakni $y = 0,03822x + 0,0226$ dengan nilai $r = 0,998$. Nilai koefisien korelasi (r) dikatakan baik jika nilainya mendekati 1 ($>0,99$). Nilai X_p yang baik adalah apabila nilainya kurang dari nilai konsentrasi terendah larutan baku, yakni 6,08. Nilai V_{xO} dikatakan baik apabila berada pada rentang antara 0% hingga 5%. Pada kurva baku didapatkan X_p

2,27 dan nilai V_{xO} adalah 2,518. Hal ini nilai X_p dan V_{xO} memenuhi persyaratan. Kurva baku dapat dilihat pada Gambar 4.6



(Gambar 4.6 Kurva baku Metoklopramid HCl)

c. Hasil Penentuan Kadar Metoklopramid HCl Dalam Sediaan *Buccal Film*

Tabel 4.14 Hasil penentuan kadar Metoklopramid HCl dalam sediaan *buccal film*

Keterangan	Kadar Metoklopramid HCl Dalam Sediaan (%)			
	Formula I	Formula A	Formula B	Formula AB
Replikasi 1	88,6	86,25	89,08	102,33
Replikasi 2	87,75	86,83	91,42	105,58
Replikasi 3	92,5	88,17	94,25	98,67
$\bar{x} \pm SD$	$89,6 \pm 2,533$	$87,1 \pm 0,985$	$91,6 \pm 2,589$	$102,2 \pm 3,457$
%CV	2,83%	1,13%	2,83%	3,38%

Berdasarkan hasil uji penentuan kadar Metoklopramid HCl dari formula I, formula A, formula B, dan formula AB telah memenuhi persyaratan rentang kadar pada sediaan film yakni 85-115% (Ode dkk., 2021) dengan persentase CV yakni <7,3% (Elder, 2024).

4.3 Optimasi Formula

Formula optimum dapat dihasilkan dengan menganalisis data ketiga respon yang meliputi pH permukaan, waktu tinggal, dan *swelling index* menggunakan

design factorial pada *software Design Expert* versi 13.0.5. Formula optimum yang didapatkan diharapkan memiliki nilai respon sesuai kriteria yang ditentukan. Berikut kriteria respon yang dapat dilihat pada Tabel 4.14.

Tabel 4.15 Kriteria Respon Penentuan Formula Optimum

Respon	Kriteria	Goal	Importance
<i>Swelling index</i>	2-7	<i>maximize</i>	+++++
Waktu tinggal	6- 8 jam	<i>maximize</i>	+++++
pH permukaan	5,6-7	<i>In range</i>	++++
Kekuatan <i>mucoadhesive</i>	32-69 gF	<i>maximize</i>	+++++

pH dari *buccal film* diketahui agar dapat menghindari segala jenis sensitivitas atau reaksi alergi. Iritasi tersebut dapat dihindari apabila perbedaan antara pH *buccal film* dengan mukosa bernilai kecil. Waktu tinggal yang sesuai dengan persyaratan mampu menghantarkan obat lebih maksimal diakibatkan film berkontak lama dengan mukosa. *Swelling index* berperan dalam mengetahui laju dan tingkat hidrasi karena memengaruhi adhesi dari film dan laju pelepasan obat dari film. Kekuatan *mucoadhesive film* yang semakin besar akan mencegah pelepasan film dari mukosa mulut sehingga obat dapat diabsorpsi dengan baik

Berdasarkan hal tersebut, goal dari respon *swelling index*, waktu tinggal, dan kekuatan *mucoadhesive* diatur *maximize* dengan skor importance (+++++) sedangkan pH permukaan diatur *in range* dengan skor importance (++++) agar hasil yang didapatkan merupakan hasil prediksi respon tertinggi dan nilai desirability mendekati satu. Hasil optimasi didapatkan 1 solusi yang dapat dilihat pada Tabel 4.16

Tabel 4.16 Hasil Optimasi pada *software Design Expert 13.0.5*

Number	Karbomer (%)	HPMC (%)	pH permukaan	Waktu Tinggal (menit)	Swelling Index (%)	Kekuatan mucoadhesive (gF)
1	2,000	12,000	5,91	455	3,132	43,733

Berdasarkan Tabel 4.16 didapatkan bahwa solusi formula optimum yang dihasilkan pada *software Design Expert 13.0.5* adalah formula AB. Formula AB terdiri atas konsentrasi 2% karbomer dan 12% HPMC dengan menghasilkan prediksi respon pH permukaan sebesar 5,91 kemudian waktu tinggal yakni 455 menit lalu *swelling index* yang bernilai 3,132 serta kekuatan *mucoadhesive* bernilai 43,733 dengan nilai desirability index sebesar 0,592. Data keempat respon uji telah memenuhi kriteria respon yang telah ditentukan.

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

1. Faktor polimer Karbomer 940 dapat menurunkan pH permukaan serta kekuatan *mucoadhesive* namun dapat meningkatkan waktu tinggal *mucoadhesive in vitro* serta *swelling index* pada sediaan *buccal film*. Faktor HPMC dapat meningkatkan pH permukaan, waktu tinggal *mucoadhesive in vitro*, *swelling index*, dan kekuatan *mucoadhesive* pada sediaan *buccal film*.
2. Berdasarkan software Design Expert, didapatkan hasil formula optimum yakni Formula AB dengan konsentrasi masing-masing polimer HPMC 12% dan Karbomer 2%. Nilai respon yang didapatkan adalah respon pH permukaan sebesar 5,907 kemudian waktu tinggal yakni 455 menit lalu *swelling index* yang bernilai 3,132% serta kekuatan *mucoadhesive* sebesar 43,733 gF.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, saran untuk penelitian selanjutnya, yakni:

1. Perlu dilakukan uji verifikasi formula optimum sehingga dapat diketahui signifikansi formula optimum *buccal film* Metoklopramid HCl
2. Perlu dilakukan uji karakterisasi seperti FTIR untuk mengetahui interaksi antara bahan yang digunakan
3. Perlu dilakukan uji disolusi untuk mengetahui mekanisme pelepasan obat
4. Perlu ditambahkan perasa pada formula agar menutupi rasa agak pahit pada sediaan.

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L.(2017). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Eighth Edition. Rowe R., Sheskey, P., Queen, M. (Editor). London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Ambarish,S., Siddramappa,S., Yegnoor,A., & Shirsand, S.(2024). To study the Effect of HPMC and Carbopol in Mucoadhesive Buccal Tablets of Meclizine Hydrochloride using Central Composite Design: In-Vitro Characterization.*German J.Pharm Biomaterial*, 3(1):3-18.
- Alawdi, S., & Solanki, A. (2021). Mucoadhesive Drug Delivery Systems: A Review of Recent Development. *Journal of Scientific Research in Medical and Biological Sciences*, 2(1): 50-59.
- Ali, M. A. M., Sabati, A. M., & Ali, B. A. (2017). Formulation and evaluation of baclofen mucoadhesive buccal films. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences*, 42(3), 179–190.
- Borbolla-Jiménez, F. V., Peña-Corona, S. I., Farah, S. J., Jiménez-Valdés, M. T., Pineda-Pérez, E., Romero-Montero, A., Del Prado-Audelo, M. L., Bernal-Chávez, S. A., Magaña, J. J., & Leyva-Gómez, G. (2023). Films for Wound Healing Fabricated Using a Solvent Casting Technique. *Pharmaceutics*, 15(7), 1–27. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071914>
- Calixto, G., Yoshii, A. C., Rocha E Silva, H., Stringhetti Ferreira Cury, B., & Chorilli, M. (2015). Polyacrylic acid polymers hydrogels intended to topical drug delivery: Preparation and characterization. *Pharmaceutical Development and Technology*, 20(4), 490–496. <https://doi.org/10.3109/10837450.2014.882941>
- Chaudari, V., S. M. Sarode, B. S. Sathe, G.P. Vadnere (2014). *Impact factor: 0.3397/ICV: 4.10*. 5(2), 142–162.
- Chowdary, K. P. R., & Srinivas, L. (2000). Mucoadhesive drug delivery systems: A review of current status. *Indian Drugs*, 37(9), 400–406.
- Delgado, R. (2022). Misuse of beer-lambert law and other calibration curves. *Royal Society Open Science*, 9(2).
- Depkes RI. (2020). *Farmakope Indonesia Edisi 6*. Jakarta: Depkes RI.
- Elder, D. 2024. Validation of Anaylitical Procedures. *European Pharmaceutical Review*, 29(1):5.
- Firmansya, A., Setiawan, F., Nurdianti, L., & Yuliana, A. (2022). Formulation And Characterization Of Buccal Film Nanoemulsion Apigenin As Antidiabetic. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 1(1), 22. <https://doi.org/10.24198/ijpst.v1i1.42829>
- Hamed, R., Kamal, A., & Alkilani, A. Z. (2020). Gelation and rheological

- characterization of Carbopol® in simulated gastrointestinal fluid of variable chemical properties. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 33(3), 923–928. <https://doi.org/10.36721/PJPS.2020.33.3.REG.923-928.1>
- He, S., & Mu, H. (2023). Microenvironmental pH Modification in Buccal/Sublingual Dosage Forms for Systemic Drug Delivery. *Pharmaceutics*, 15(2). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020637>
- Hilary, L. N., Sultana, S., Islam, Z., Sarker, M. K. U., Abedin, M. J., & Haque, M. M. (2021). Recycling of waste poly(vinyl chloride) fill materials to produce new polymer composites with propylene glycol plasticizer and waste sawdust of Albizia lebeck wood. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*, 4(September), 100221. <https://doi.org/10.1016/j.crgsc.2021.100221>
- Isola, S., A. Hussain, A. Dua, K. Singh, dan N. Adams. 2023. Metoclopramide.
- Kumria, R., Al-Dhubiab, B. E., Shah, J., & Nair, A. B. (2018). Formulation and Evaluation of Chitosan-Based Buccal Bioadhesive Films of Zolmitriptan. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 13(2), 133–143. <https://doi.org/10.1007/s12247-018-9312-6>
- Lim, L. M., & Hadinoto, K. (2021). High-payload buccal delivery system of amorphous curcumin–chitosan nanoparticle complex in hydroxypropyl methylcellulose and starch films. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17). <https://doi.org/10.3390/ijms22179399>
- Mady, O., Hussien, S., Abdelkader, D. H., & El-Dahaby, E. (2023). Metoclopramide loaded buccal films for potential treatment of migraine symptoms: in vitro and in vivo study. *Pharmaceutical Development and Technology*, 28(7), 650–659. <https://doi.org/10.1080/10837450.2023.2231076>
- Mansuri, S., Kesharwani, P., Jain, K., Tekade, R. K., & Jain, N. K. (2016). Mucoadhesion: A promising approach in drug delivery system. *Reactive and Functional Polymers*, 100, 151–172. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2016.01.011>
- Montenegro-Nicolini, M., & Morales, J. O. (2017). "Overview and future potential of buccal mucoadhesive films as drug delivery systems for biologics." *AAPS PharmSciTech*, 18(1), 3-14.
- Nair, A. B., Shah, J., Jacob, S., Al-Dhubiab, B. E., Patel, V., Sreeharsha, N., & Shinu, P. (2021). Development of mucoadhesive buccal film for rizatriptan: In vitro and in vivo evaluation. *Pharmaceutics*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050728>
- Ode, W., Zubaydah, S., & Handoyo Sahumena, M. (2021). Fast Dissolving Oral Film Salbutamol Sulfat dengan Menggunakan Polimer HPMC. *J.Chemom.Pharm.Anal*, 2021(3), 133–142.

- Om, S., & Amol, K. (2024). *Carbomer A comprehensive review Carbomer : A Comprehensive Review*. July.
- Porcheri, C., & Mitsiadis, T. A. (2019). Physiology, pathology and regeneration of salivary glands. *Cells*, 8(9). <https://doi.org/10.3390/cells8090976>
- Putri, A., Sulistyawati, R., & Widiastuti, R. (2024). FORMULASI DAN EVALUASI FISIK EDIBLE FILM EKSTRAK ETANOL BUNGA ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa* L.) SEBAGAI PENYEGAR MULUT. *Forte Journal*, 4(1), 30–36. <https://doi.org/10.51771/fj.v4i1.691>
- R, S., D, S., & R, G. (2017). Review on Mucoadhesive Drug Delivery System with Special Emphasis on Buccal Route: An Important Tool in Designing of Novel Controlled Drug Delivery System for the Effective Delivery of Pharmaceuticals. *Journal of Developing Drugs*, 06(01). <https://doi.org/10.4172/2329-6631.1000169>
- Rana, S., Gupta, P. K., & Swain, S. R. (2024). Buccal Drug Delivery System: A Comprehensive Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicine*, 9(6), 104–118. <https://doi.org/10.47760/ijpsm.2024.v09i06.010>
- Roda, A., Prabhu, P., & Dubey, A. (2018). Design and evaluation of buccal patches containing combination of hydrochlorothiazide and atenolol. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 10(2), 105–112. <https://doi.org/10.22159/ijap.2018v10i2.24460>
- Sheoran, R. (2021). *Buccal Drug Delivery System: A Review*. May 2018.
- Shipp, L., Liu, F., Kerai-Varsani, L., & Okwuosa, T. C. (2022). Buccal films: A review of therapeutic opportunities, formulations & relevant evaluation approaches. *Journal of Controlled Release*, 352(November), 1071–1092. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.10.058>
- Singh, R., Sharma, D., & Garg, R. (2017). Review on Mucoadhesive Drug Delivery System with Special Emphasis on Buccal Route: An Important Tool in Designing of Novel Controlled Drug Delivery System for the Effective Delivery of Pharmaceutical. *Journal of Developing Drugs*, 6(1);1-12.
- Smart, J. D. (2005). Buccal drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2(3), 507–517. <https://doi.org/10.1517/17425247.2.3.507>
- Sukmawati, Sudewi, S., & Pontoh, J. (2018). Optimasi dan Validasi Metode Analisis Dalam Penentuan Kandungan Total Flavonoid Pada Ekstrak Daun Gedi Hijau (*Abelmoschus manihot* L.) Yang Diukur Dengan Spektrofotometer UV-VIS. *Pharmakon*, 7(3), 32–41.
- Sweetman & Sean, C. (2014). *Martindale: The Complete Drug Reference* 38th Edition. London: Pharmaceutical Press.
- Yousif, N. Z., & Maraie, N. K. (2015). Optimization and Evaluation of

Metoclopramide HCl as Mucoadhesive Buccal Patch. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 4(2), 79–99. <https://hdl.handle.net/10669/87006>

Zhang, C., Liu, Y., Li, W., Gao, P., Xiang, D., Ren, X., & Liu, D. (2019). Mucoadhesive buccal film containing ornidazole and dexamethasone for oral ulcers: in vitro and in vivo studies. *Pharmaceutical Development and Technology*, 24(1), 118–126. <https://doi.org/10.1080/10837450.2018.1428814>

LAMPIRAN

A. Tabulasi Hasil Perhitungan Kurva Baku Metoklopramid HCl

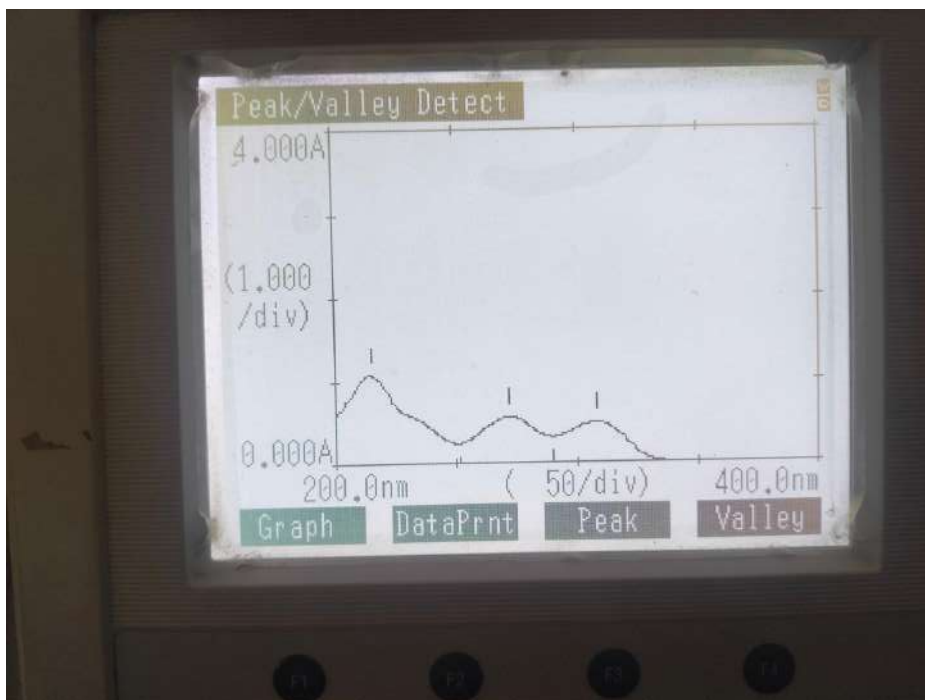
A.1 Preparasi Larutan Induk Metoklopramid HCl

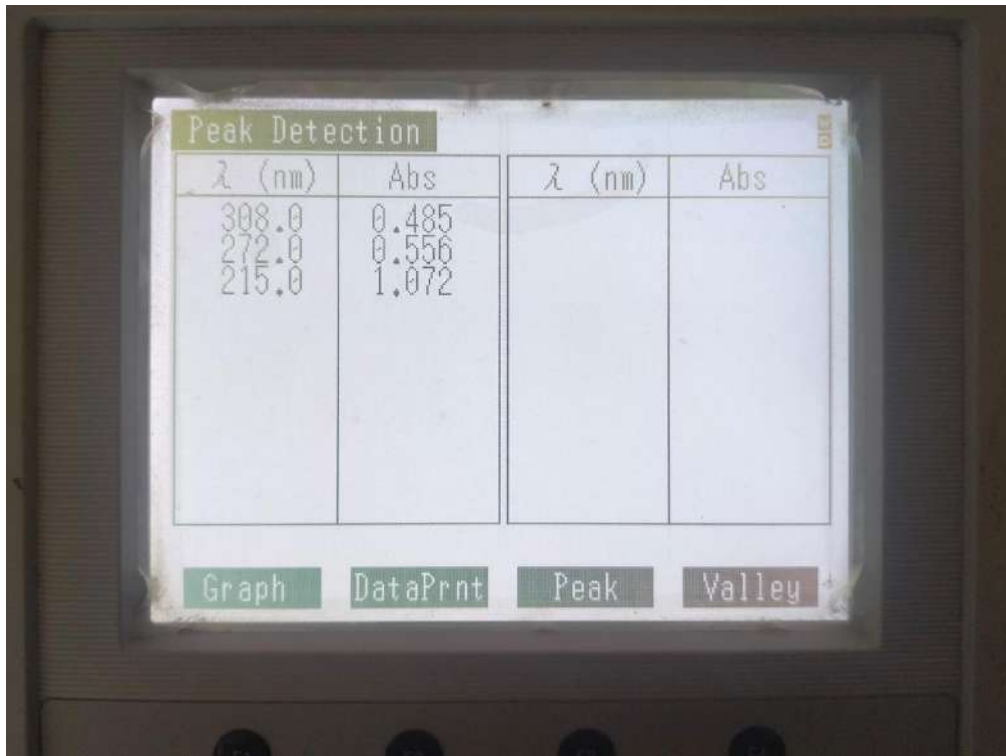
$$\text{Larutan induk 300 ppm} = \frac{30,4 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 = 304 \text{ ppm}$$

A.2 Preparasi Seri Kurva Baku Metoklopramid HCl

- Konsentrasi 6 ppm = $\frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 304 \text{ ppm} = 6,08 \text{ ppm}$
- Konsentrasi 9 ppm = $\frac{3 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times 304 \text{ ppm} = 9,12 \text{ ppm}$
- Konsentrasi 12 ppm = $\frac{1 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 304 \text{ ppm} = 12,16 \text{ ppm}$
- Konsentrasi 15 ppm = $\frac{0,5 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 304 \text{ ppm} = 15,2 \text{ ppm}$
- Konsentrasi 18 ppm = $\frac{3 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 304 \text{ ppm} = 18,24 \text{ ppm}$

A.3 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum





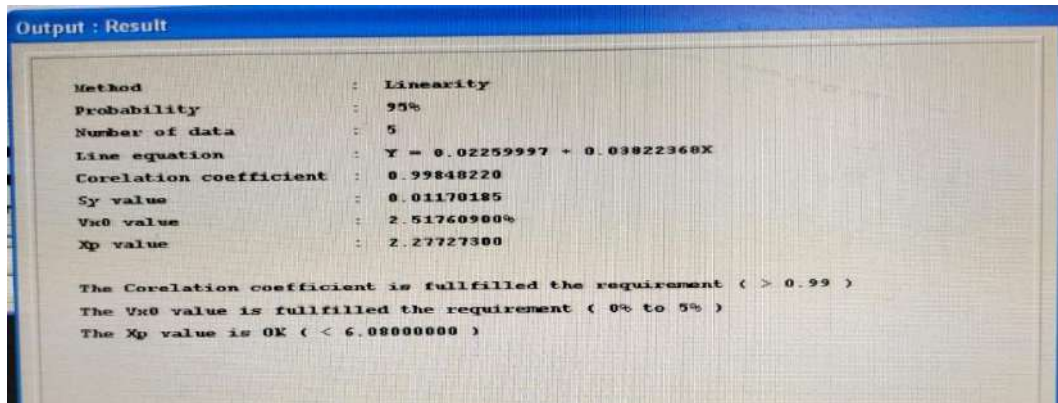
A.4 Serapan Kurva Baku Metoklopramid HCl pada Dapar Fosfat pH 6,8

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi pada 272 nm
6,08	0,253
9,12	0,363
12,16	0,505
15,2	0,601
18,24	0,715

A.5 Persamaan regresi kurva baku Metoklopramid HCl

$$y = 0,03822x + 0,0226$$

A.6 Uji Linieritas



B. Tabulasi Penentuan Kadar Metoklopramid HCl dalam Sediaan *Mucoadhesive Buccal Film Metoklopramid HCl*

B.1 Hasil Kadar Metoklopramid HCl Formula 1

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	%Kadar
1	0,429	10,53	88,6
2	0,425	10,63	87,75
3	0,447	11,10	92,5
Rata-rata \pm			89,6 \pm 2,533
SD			
CV			2,83%

Perhitungan

- Replikasi 1

$$y = 0,03822x + 0,0226$$

$$0,429 = 0,03822x + 0,0226$$

$$x = 10,63 \text{ ppm}$$

$$\% = \frac{10,63 \text{ ppm}}{12 \text{ ppm}} \times 100\% = 88,6\%$$

- Replikasi 2

$$y = 0,03822x + 0,0226$$

$$0,425 = 0,03822x + 0,0226$$

$$x = 10,53 \text{ ppm}$$

$$\% = \frac{10,53 \text{ ppm}}{12 \text{ ppm}} \times 100\% = 87,75\%$$

- Replikasi 3

$$y = 0,03822x + 0,0226$$

$$0,447 = 0,03822x + 0,0226$$

$$x = 11,10 \text{ ppm}$$

$$\% = \frac{11,10 \text{ ppm}}{12 \text{ ppm}} \times 100\% = 92,5 \%$$

B.2 Hasil Kadar Metoklopramid HCl Formula A

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	%Kadar
1	0,418	10,35	86,25
2	0,421	10,42	86,83
3	0,427	10,58	88,17
Rata-rata \pm			87,1 \pm 0,985
SD			
CV			1,13%

Perhitungan

- Replikasi 1

$$y = 0,03822x + 0,0226$$

$$0,418 = 0,03822x + 0,0226$$

$$x = 10,35 \text{ ppm}$$

$$\% = \frac{10,35 \text{ ppm}}{12 \text{ ppm}} \times 100\% = 86,25\%$$

- Replikasi 2

$$y = 0,03822x + 0,0226$$

$$0,421 = 0,03822x + 0,0226$$

$$x = 10,42 \text{ ppm}$$

$$\% = \frac{10,42 \text{ ppm}}{12 \text{ ppm}} \times 100\% = 86,83\%$$

- Replikasi 3

$$y = 0,03822x + 0,0226$$

$$0,427 = 0,03822x + 0,0226$$

$$x = 10,58 \text{ ppm}$$

$$\% = \frac{10,58 \text{ ppm}}{12 \text{ ppm}} \times 100\% = 88,17\%$$

B.3 Hasil Kadar Metoklopramid HCl Formula B

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	%Kadar
1	0,431	10,69	89,08
2	0,442	10,97	91,42
3	0,455	11,10	94,25
Rata-rata \pm			91,6 \pm 2,589
SD			
CV			2,83%

Perhitungan

- Replikasi 1

$$y = 0,03822x + 0,0226$$

$$0,431 = 0,03822x + 0,0226$$

$$x = 10,69 \text{ ppm}$$

$$\% = \frac{10,69 \text{ ppm}}{12 \text{ ppm}} \times 100\% = 89,08\%$$

- Replikasi 2

$$y = 0,03822x + 0,0226$$

$$0,442 = 0,03822x + 0,0226$$

$$x = 10,97 \text{ ppm}$$

$$\% = \frac{10,97 \text{ ppm}}{12 \text{ ppm}} \times 100\% = 91,42\%$$

- Replikasi 3

$$y = 0,03822x + 0,0226$$

$$0,455 = 0,03822x + 0,0226$$

$$x = 11,31 \text{ ppm}$$

$$\% = \frac{11,31 \text{ ppm}}{12 \text{ ppm}} \times 100\% = 94,25 \%$$

B.4 Hasil Kadar Metoklopramid HCl Formula AB

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	%Kadar
1	0,492	12,28	102,33
2	0,507	12,67	105,58
3	0,475	11,10	98,67
Rata-rata \pm			102,2 \pm
SD			3,457
CV			3,38%

Perhitungan

- Replikasi 1

$$y = 0,03822x + 0,0226$$

$$0,492 = 0,03822x + 0,0226$$

$$x = 12,28 \text{ ppm}$$

$$\% = \frac{12,28 \text{ ppm}}{12 \text{ ppm}} \times 100\% = 102,33\%$$

- Replikasi 2

$$y = 0,03822x + 0,0226$$

$$0,507 = 0,03822x + 0,0226$$

$$x = 12,67 \text{ ppm}$$

$$\% = \frac{12,67 \text{ ppm}}{12 \text{ ppm}} \times 100\% = 105,58 \%$$

- Replikasi 3

$$y = 0,03822x + 0,0226$$

$$0,475 = 0,03822x + 0,0226$$

$$x = 11,84 \text{ ppm}$$

$$\% = \frac{11,84 \text{ ppm}}{12 \text{ ppm}} \times 100\% = 98,67 \%$$

C. Tabulasi Hasil Perhitungan *Swelling Index*

$$\text{Swelling index (SI)} = \frac{W_2 - W_1}{W_1} \times 100\%$$

Keterangan:

W_2 : Bobot akhir pada interval waktu

C.1 Hasil Perhitungan *Swelling Index* F1

- Replikasi 1

$$W_1 = 47,33 \text{ gram}$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{47,981 \text{ g} - 47,33 \text{ g}}{47,33 \text{ g}} \times 100\% = 1,375\%$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{48,070 \text{ g} - 47,33 \text{ g}}{47,33 \text{ g}} \times 100\% = 1,564\%$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{48,131 \text{ g} - 47,33 \text{ g}}{47,33 \text{ g}} \times 100\% = 1,692\%$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{48,172 \text{ g} - 47,33 \text{ g}}{47,33 \text{ g}} \times 100\% = 1,779\%$$

- Replikasi 2

$$W_1 = 46,46 \text{ gram}$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{47,03 \text{ g} - 46,46 \text{ g}}{46,46 \text{ g}} \times 100\% = 1,227\%$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{47,15 \text{ g} - 46,46 \text{ g}}{46,46 \text{ g}} \times 100\% = 1,485\%$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{47,206 \text{ g} - 46,46 \text{ g}}{46,46 \text{ g}} \times 100\% = 1,606\%$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{47,248 \text{ g} - 46,46 \text{ g}}{46,46 \text{ g}} \times 100\% = 1,670\%$$

- Replikasi 3

$$W_1 = 39,4235 \text{ gram}$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{39,889 \text{ g} - 39,4235 \text{ g}}{39,4235 \text{ g}} \times 100\% = 1,181\%$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{39,962 \text{ g} - 39,4235 \text{ g}}{39,4235} \times 100\% = 1,366\%$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{40,031 \text{ g} - 39,4235 \text{ g}}{39,4235 \text{ g}} \times 100\% = 1,541 \%$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{40,1027 \text{ g} - 39,4235 \text{ g}}{39,4235 \text{ g}} \times 100\% = 1,722\%$$

C.2 Hasil Perhitungan *Swelling Index* FA

- Replikasi 1

$$W_1 = 47,4504 \text{ gram}$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{48,2555 \text{ g} - 47,4504 \text{ g}}{47,4504 \text{ g}} \times 100\% = 1,697\%$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{48,2772 \text{ g} - 47,4504 \text{ g}}{47,4504 \text{ g}} \times 100\% = 1,742\%$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{48,2812 \text{ g} - 47,4504 \text{ g}}{47,4504 \text{ g}} \times 100\% = 1,751\%$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{48,2978 \text{ g} - 47,4504 \text{ g}}{47,4504 \text{ g}} \times 100\% = 1,786\%$$

- Replikasi 2

$$W_1 = 46,5568 \text{ gram}$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{47,2987 \text{ g} - 46,5568 \text{ g}}{46,5568 \text{ g}} \times 100\% = 1,593\%$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{47,3870 \text{ g} - 46,5568 \text{ g}}{46,5568} \times 100\% = 1,783\%$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{47,4086 \text{ g} - 46,5568 \text{ g}}{46,5568 \text{ g}} \times 100\% = 1,830\%$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{47,4348 \text{ g} - 46,5568 \text{ g}}{46,5568 \text{ g}} \times 100\% = 1,885\%$$

- Replikasi 3

$$W_1 = 39,4056 \text{ gram}$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{39,879 \text{ g} - 39,4056 \text{ g}}{39,4056 \text{ g}} \times 100\% = 1,201\%$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{40,0977 \text{ g} - 39,4056 \text{ g}}{39,4056 \text{ g}} \times 100\% = 1,756\%$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{40,1786 \text{ g} - 39,4056 \text{ g}}{39,4056 \text{ g}} \times 100\% = 1,962 \%$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{40,2383 \text{ g} - 39,4056 \text{ g}}{39,4056 \text{ g}} \times 100\% = 2,113\%$$

C.3 Hasil Perhitungan *Swelling Index* FB

- Replikasi 1

$$W_1 = 39,3843 \text{ gram}$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{39,9687 \text{ g} - 39,3843 \text{ g}}{39,3843 \text{ g}} \times 100\% = 1,484\%$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{40,0577 \text{ g} - 39,3843 \text{ g}}{39,3843 \text{ g}} \times 100\% = 1,710\%$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{40,1854 \text{ g} - 39,3843 \text{ g}}{39,3843 \text{ g}} \times 100\% = 2,034 \%$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{40,2414 \text{ g} - 39,3843 \text{ g}}{39,3843 \text{ g}} \times 100\% = 2,176\%$$

- Replikasi 2

$$W_1 = 39,37 \text{ gram}$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{40,1400 \text{ g} - 39,37 \text{ g}}{39,37 \text{ g}} \times 100\% = 1,956\%$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{40,1713 \text{ g} - 39,37 \text{ g}}{39,37 \text{ g}} \times 100\% = 2,035\%$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{40,2482 \text{ g} - 39,37 \text{ g}}{39,37 \text{ g}} \times 100\% = 2,231\%$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{40,3197 \text{ g} - 39,37 \text{ g}}{39,37 \text{ g}} \times 100\% = 2,412\%$$

- Replikasi 3

$W_1 = 39,37$ gram

- t menit ke-5

$$SI = \frac{39,7993 \text{ g} - 39,189 \text{ g}}{39,189 \text{ g}} \times 100\% = 1,557\%$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{39,8823 \text{ g} - 39,189 \text{ g}}{39,189 \text{ g}} \times 100\% = 1,769\%$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{39,9986 \text{ g} - 39,189 \text{ g}}{39,189 \text{ g}} \times 100\% = 2,066\%$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{40,0227 \text{ g} - 39,189 \text{ g}}{39,189 \text{ g}} \times 100\% = 2,127\%$$

C.4 Hasil Perhitungan *Swelling Index* FAB

- Replikasi 1

$$W_1 = 39,2129 \text{ gram}$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{39,7872 \text{ g} - 39,2129 \text{ g}}{39,2129 \text{ g}} \times 100\% = 1,465\%$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{39,9237 \text{ g} - 39,2129 \text{ g}}{39,2129 \text{ g}} \times 100\% = 1,813\%$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{40,2779 \text{ g} - 39,2129 \text{ g}}{39,2129 \text{ g}} \times 100\% = 2,716\%$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{40,3127 \text{ g} - 39,2129 \text{ g}}{39,2129 \text{ g}} \times 100\% = 2,804\%$$

- Replikasi 2

$$W_1 = 39,2635 \text{ gram}$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{39,886 \text{ g} - 39,2635 \text{ g}}{39,2635 \text{ g}} \times 100\% = 1,585\%$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{40,1175 \text{ g} - 39,2635 \text{ g}}{39,2635 \text{ g}} \times 100\% = 2,175\%$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{40,4211 \text{ g} - 39,2635 \text{ g}}{39,2635 \text{ g}} \times 100\% = 2,948\%$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{40,5028 \text{ g} - 39,2635 \text{ g}}{39,2635 \text{ g}} \times 100\% = 3,156\%$$

- Replikasi 3

$$W_1 = 39,37 \text{ gram}$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{39,966 \text{ g} - 39,37 \text{ g}}{39,37 \text{ g}} \times 100\% = 1,514\%$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{40,262 \text{ g} - 39,37 \text{ g}}{39,37 \text{ g}} \times 100\% = 2,266\%$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{40,445 \text{ g} - 39,37 \text{ g}}{39,37 \text{ g}} \times 100\% = 2,730\%$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{40,723 \text{ g} - 39,37 \text{ g}}{39,37 \text{ g}} \times 100\% = 3,437\%$$

D. Tabulasi Hasil Design Expert Uji pH permukaan *Mucoadhesive Buccal Film*

ANOVA for selected factorial model

Response 4: pH

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
Model	1.39	3	0.4640	7.69	0.0096	significant
A-HPMC	0.3201	1	0.3201	5.31	0.0502	
B-Karbomer	0.9747	1	0.9747	16.15	0.0038	
AB	0.0972	1	0.0972	1.61	0.2401	
Pure Error	0.4827	8	0.0603			
Cor Total	1.87	11				

Factor coding is Coded.
Sum of squares is Type III - Partial

Coded Factors:

Final Equation in Terms of Coded Factors

pH	=
+6,12	
+0.1633 * A	
-0.2850 * B	
-0.0900 * AB	

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

Actual Factors:

Final Equation in Terms of Actual Factors

pH	=
+5.92095	
-0.123810 * HPMC	
-0.132857 * Karbomer	
-0.051429 * HPMC * Karbomer	

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

Fit Statistics

Std. Dev.	0.2456	R ²	0.7425
Mean	6,12	Adjusted R ²	0.6460
C.V. %	4.01	Predicted R ²	0.4206
		Adeq Precision	6.3224

The Predicted R² of 0.4206 is not as close to the Adjusted R² of 0.6460 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.

E. Tabulasi Hasil Design Expert Uji *Swelling Index Mucoadhesive Buccal Film*

ANOVA for selected factorial model

Response 1: Swelling index

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
Model	3.48	3	1.16	29.93	0.0001	significant
A-HPMC	2.22	1	2.22	57.23	< 0.0001	
B-Karbomer	0.9048	1	0.9048	23.36	0.0013	
AB	0.3567	1	0.3567	9.21	0.0162	
Pure Error	0.3098	8	0.0387			
Cor Total	3.79	11				

Final Equation in Terms of Coded Factors

Swelling index	=
+2.26	
+0.4298 * A	
+0.2746 * B	
+0.1724 * AB	

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

Fit Statistics

Std. Dev.	0.1968	R ²	0.9182
Mean	2.26	Adjusted R ²	0.8875
C.V. %	8.72	Predicted R ²	0.8160
		Adeq Precision	12.3985

The **Predicted R²** of 0.8160 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0.8875; 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 12.398 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	2.26	1	0.0568	2.12	2.39	
A-HPMC	0.4298	1	0.0568	0.2988	0.5607	1.0000
B-Karbomer	0.2746	1	0.0568	0.1436	0.4056	1.0000
AB	0.1724	1	0.0568	0.0414	0.3034	1.0000

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

Final Equation in Terms of Actual Factors

Swelling index	=
+1.64433	
-0.025000	* HPMC
-0.288286	* Karbomer
+0.098524	* HPMC * Karbomer

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

F. Tabulasi Hasil Design Expert Uji waktu tinggal *Buccal Film*

ANOVA for selected factorial model

Response 3: Waktu tinggal

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
Model	57220.92	3	19073.64	1525.89	< 0.0001	significant
A-HPMC	20090.08	1	20090.08	1607.21	< 0.0001	
B-Karbomer	34026.75	1	34026.75	2722.14	< 0.0001	
AB	3104.08	1	3104.08	248.33	< 0.0001	
Pure Error	100.00	8	12.50			
Cor Total	57320.92	11				

Factor coding is Coded.
Sum of squares is Type III - Partial

The Model F-value of 1525.89 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

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

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	376.92	1	1.02	374.56	379.27	
A-HPMC	40.92	1	1.02	38.56	43.27	1.0000
B-Karbomer	53.25	1	1.02	50.90	55.60	1.0000
AB	-16.08	1	1.02	-18.44	-13.73	1.0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of

Fit Statistics

Std. Dev.	3.54	R ²	0.9983
Mean	376.92	Adjusted R ²	0.9976
C.V. %	0.9380	Predicted R ²	0.9961
		Adeq Precision	92.2641

The Predicted R² of 0.9961 is in reasonable agreement with the Adjusted R² of 0.9976; i.e. the difference is less than 0.2.

Adeq Precision measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4

Final Equation in Terms of Actual Factors

Waktu tinggal	=
+0.619048	
+25.47619	* HPMC
+184.61905	* Karbomer
-9.19048	* HPMC * Karbomer

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

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	376.92	1	1.02	374.56	379.27	
A-HPMC	40.92	1	1.02	38.56	43.27	1.0000
B-Karbomer	53.25	1	1.02	50.90	55.60	1.0000
AB	-16.08	1	1.02	-18.44	-13.73	1.0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of

G. Tabulasi Hasil Design Expert Kekuatan *Mucoadhesive Buccal Film*

ANOVA for selected factorial model

Response 2: kekuatan mucoadhesive

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
Model	428.01	3	142.67	19.50	0.0005	significant
A-HPMC	349.92	1	349.92	47.83	0.0001	
B-Karbomer	34.00	1	34.00	4.65	0.0632	
AB	44.08	1	44.08	6.03	0.0397	
Pure Error	58.53	8	7.32			
Cor Total	486.54	11				

Factor coding is Coded.

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

The **Model F-value** of 19.50 implies the model is significant. There is only a 0.05% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values less than 0.0500 indicate model terms are significant. In this case A, 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.

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	38.10	1	0.7808	36.30	39.90	
A-HPMC	5.40	1	0.7808	3.60	7.20	1.0000
B-Karbomer	-1.68	1	0.7808	-3.48	0.1173	1.0000
AB	1.92	1	0.7808	0.1160	3.72	1.0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of

Final Equation in Terms of Coded Factors

kekuatan mucoadhesive	=	
	+38.10	
	+5.40 * A	
	-1.68 * B	
	+1.92 * AB	

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high level of the factors are coded as 1 and the low level are coded as -1

Final Equation in Terms of Actual Factors

kekuatan mucoadhesive	=	
	+44.00000	
	-0.100000 * HPMC	
	-12.67619 * Karbomer	
	+1.09524 * HPMC * Karbomer	

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

Fit Statistics

Std. Dev.	2.70	R ²	0.8797
Mean	38.10	Adjusted R ²	0.8346
C.V. %	7.10	Predicted R ²	0.7293
		Adeq Precision	9.3702

The Predicted R² of 0.7293 is in reasonable agreement with the Adjusted R² of 0.8346; i.e. the difference is less than 0.2.

Adeq Precision measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4

H. Perhitungan Interaksi Faktor Terhadap Respon

1. pH permukaan

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (AB)	Respon pH permukaan
F1	-1	-1	+1	6,15
FA	+1	-1	-1	5,76
FB	-1	+1	-1	6,66
FAB	+1	+1	+1	5,91

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{5,76+5,91}{2} - \frac{6,15+6,66}{2} = -0,57$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{6,66+5,91}{2} - \frac{6,15+5,76}{2} = + 0,33$$

$$\text{Efek Faktor AB} = \frac{6,15+5,91}{2} - \frac{5,76+6,66}{2} = -0,18$$

2. Swelling index

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (AB)	Respon swelling index
F1	-1	-1	+1	1,724
FA	+1	-1	-1	1,928
FB	-1	+1	-1	2,418
FAB	+1	+1	+1	3,132

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{1,928+3,132}{2} - \frac{1,724+2,418}{2} = +0,459$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{2,418+3,132}{2} - \frac{1,724+1,928}{2} = + 0,949$$

$$\text{Efek faktor AB} = \frac{1,724+3,132}{2} - \frac{1,928+2,418}{2} = + 0,255$$

3. Waktu tinggal

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (AB)	Respon Waktu tinggal
F1	-1	-1	+1	266,67
FA	+1	-1	-1	405,33
FB	-1	+1	-1	380,67
FAB	+1	+1	+1	455

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{405,33+455}{2} - \frac{266,67+380,67}{2} = +106,495$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{380,67+455}{2} - \frac{266,67+405,33}{2} = +81,835$$

$$\text{Efek Faktor AB} = \frac{266,67+455}{2} - \frac{405,33+380,67}{2} = -32,165$$

4. Kekuatan *mucoadhesive*

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (AB)	Respon kekuatan <i>mucoadhesive</i>
F1	-1	-1	+1	36,3
FA	+1	-1	-1	29,1
FB	-1	+1	-1	43,4
FAB	+1	+1	+1	43,7

$$\text{Efek faktor A} = \frac{29,1+43,7}{2} - \frac{36,3+43,4}{2} = -3,45$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{43,4+43,7}{2} - \frac{36,3+29,1}{2} = + 10,85$$

$$\text{Efek faktor AB} = \frac{36,3+43,7}{2} - \frac{29,1+43,4}{2} = + 3,75$$

I. Penentuan Kriteria Formula Optimum

Constraints

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:HPMC	is in range	5	12	1	1	3
B:Karbomer	is in range	1	2	1	1	3
Swelling index	maximize	1.67	3.437	1	1	5
kekuatan <i>mucoadhesive</i>	maximize	32	69	1	1	5
Waktu tinggal	maximize	360	480	1	1	5
pH	is in range	5.6	7	1	1	3

Solutions

9 Solutions found

Number	HPMC	Karbomer	Swelling index	kekuatan mucoadhesive	Waktu tinggal	pH	Desirability	
1	12.000	2.000	3.132	43.733	455.000	5.907	0.592	Selected
2	12.000	1.995	3.128	43.731	454.603	5.911	0.591	
3	11.973	2.000	3.128	43.677	454.808	5.906	0.590	
4	12.000	1.966	3.102	43.718	452.493	5.932	0.583	
5	11.843	2.000	3.105	43.405	453.884	5.903	0.581	
6	12.000	1.951	3.089	43.710	451.356	5.943	0.578	
7	12.000	1.850	2.998	43.663	443.869	6.019	0.549	
8	12.000	1.845	2.994	43.661	443.494	6.023	0.548	
9	12.000	1.567	2.745	43.531	422.829	6.231	0.463	

J. Sertifikat Analisis Metoklopramid HCl

BA 13/210
2

ICROM
Certificate of Analysis
COPY QA APPROVED
11 SEP 2022

Product: Metoclopramide Hydrochloride
Batch number: 22009 ✓
Batch size: 424.50 Kg
Analysis number: PF102722
Quality standard: Eur. Ph. Current Edition

CAS number: 54143-57-6
ICROM code: PF-0010
Manufacturing date: June 2022 (d-16-4-10)
Releas date: May 2022 (11-05-2022)

Measured by: [Signature]
QC Department

PARAMETERS	RESULTS	SPECIFICATIONS
Characteristics:		
Appearance	Complies	White or almost white crystalline powder
Identification:		
pH	4.7	4.5 to 6.4
IR	Positive	Positive
Chloride Ion	Positive	Positive
Tests:		
Solution 10% in water	Clear and colorless	Clear and colorless
Impurity E (TLC)	< 0.1%	≤ 0.1%
Water (KF)	5.3 %	4.5% to 5.5%
Sulfated ash	< 0.1%	≤ 0.1%
Related substances (HPLC):		
any unspecified impurity total	< 0.65%	≤ 0.10%
Methanol (GC)	< LOD (26 ppm)	≤ 300 ppm
Isopropanol (GC)	< LOD (23 ppm)	≤ 1000 ppm
Assay:		
Potentiometric (analytical substance)	100.2%	99.0% to 101.0%

Date: July 20, 2022

Quality Assurance Revision: Francesco Gerosi 22/07/22
Viktor Ghisani
Quality Control Manager

I declare that the product is manufactured in accordance with the guidelines on Good Manufacturing Practice for Active Substances

Qualified Person Release: [Signature]

ICROM S.p.A. - Manufacturing Site Via del Fato 15, 28033 Cossuno - Italy
Tel: +39 (0)39 604636 - Fax: +39 (0)39 044742 - Email: info@icrom.com - Web site: www.icrom.com

Page 1 of 1

K. Dokumentasi Penelitian



