



**OPTIMASI HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA DAN
POLIVINIL PIROLIDON PADA SEDIAAN *MUCOADHESIVE*
BUCCAL FILM NATRIUM DIKLOFENAK**

SKRIPSI

Oleh:

Wakika Hosnul Hotimah

NIM 132210101077

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2018



**OPTIMASI HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA DAN
POLIVINIL PIROLIDON PADA SEDIAAN *MUCOADHESIVE*
BUCCAL FILM NATRIUM DIKLOFENAK**

SKRIPSI

Diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Studi Farmasi (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

Wakika Hosnul Hotimah

NIM 132210101077

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2018

PERSEMBAHAN

Puji syukur peneliti panjatkan kehadirat Allah SWT yang senantiasa memberikan petunjuk dan ridho-Nya, serta Nabi Muhammad SAW yang selalu menjadi tauladan bagi umatnya. Skripsi ini penulis persembahkan untuk :

1. Orang tua penulis, umi Waqi'ah aba Jasuli dan umi Hasanah tercinta, terima kasih telah membesarkan dan membimbing penulis dengan kasih sayang yang tiada batasnya, serta selalu memberi doa dan nasihat yang tiada putusnya.
2. Kakak Matsula, kakak Jefri, kakak Zaen, dan mbak Tus tersayang, terima kasih atas doa, dukungan, dan semangat yang selalu mengiringi setiap langkah perjalanan dan perjuangan penulis.
3. Guru-guru penulis, Dosen dan segenap Civitas Akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi yang terhormat, yang telah menjadi tempat untuk menimba ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran.
4. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember yang penulis banggakan.

MOTTO

“Man jadda wajada”

Siapa bersungguh-sungguh pasti berhasil.

“Man shabara zhafira”

Siapa yang bersabar pasti beruntung.

“Man sara ala darbi washala”

Siapa yang menempaki jalan-Nya akan sampai ke tujuan.



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Wakika Hosnul Hotimah

NIM : 132210101077

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Polivinil Pirolidon pada Sediaan *Mucoadhesive Buccal Film* Natrium Diklofenak” adalah benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, Januari 2018

Yang menyatakan,

Wakika Hosnul Hotimah

132210101077

SKRIPSI

**OPTIMASI HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA DAN POLIVINIL
PIROLIDON PADA SEDIAAN *MUCOADHESIVE BUCCAL FILM* NATRIUM
DIKLOFENAK**

Oleh

Wakika Hosnul Hotimah

NIM 132210101077

Pembimbing

Dosen pembimbing utama : Lidya Ameliana, S. Si., Apt., M. Farm.

Dosen pembimbing anggota : Viddy Agustian R, S. Farm., M. Sc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Polivinil Piroolidon pada Sediaan *Mucoadhesive Buccal Film* Natrium Diklofenak” telah diuji dan disahkan pada :

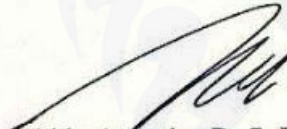
Hari, Tanggal : Jum’at, 12 Januari 2018

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,



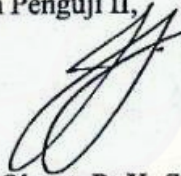
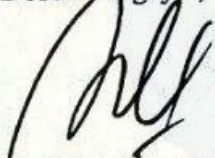
Lidya Ameliana, S. Si., Apt., M. Farm.
NIP 198004052005012005

Viddy Agustian R, S. Farm., M. Sc., Apt.
NIP 198608302009121007

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,



Dwi Nurahmanto, S. Farm., M. Sc., Apt.
NIP 198401242008011001

Lusia Oktora R. K. S., S. F., M. Sc., Apt.
NIP 197910032003122001

Mengesahkan,

Dekan,



Lestyo Wulandari, S. Si., Apt., M. Farm.
NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Polivinil Piroolidon pada Sediaan *Mucoadhesive Buccal Film* Natrium Diklofenak; Wakika Hosnul Hotimah, 132210101077; 2018; 90 Halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Rheumatoid Arthritis (RA) adalah suatu keadaan kronis yang ditandai dengan kerusakan sendi simetrik. Gejala meliputi kelelahan, demam, hilangnya selera makan, dan nyeri pada persendian (Dipiro *et al.*, 2008). Obat pertolongan pertama yaitu golongan *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug* (NSAID), Salah satu obat golongan NSAID yang banyak digunakan untuk mengatasi RA adalah natrium diklofenak (Dipiro *et al.*, 2008). Penelitian yang dilakukan oleh Meinicke *et al* (2009) membuktikan bahwa natrium diklofenak memiliki efektivitas lebih baik daripada ibuprofen dalam pengobatan RA.

Natrium diklofenak sistemik tersedia dalam bentuk sediaan oral berupa tablet dan kapsul (Gaur *et al.*, 2009). Pemberian natrium diklofenak secara oral memiliki beberapa kelemahan yaitu terdapat pasien yang mengalami kesulitan dalam menelan obat, dapat menyebabkan iritasi gastrointestinal (Waranugraha *et al.*, 2010), dapat mengalami *first pass metabolism* sehingga bioavailabilitas sistemik hanya sekitar 50% dan waktu paruh yang pendek antara 1-2 jam (Balasubramanian *et al.*, 2012).

Kelebihan natrium diklofenak diformulasikan menjadi bentuk sediaan *mucoadhesive buccal film* antara lain dapat meningkatkan bioavailabilitas obat karena obat tidak terdegradasi dalam saluran cerna dan tidak mengalami *first pass metabolism*, jaringannya tervascularisasi baik, mukosanya relatif permeabel sehingga dapat memfasilitasi penghantaran obat melalui mukosa *buccal*, dapat digunakan untuk obat dengan waktu paruh pendek, dapat memperbaiki kepatuhan pasien karena kemudahan administrasi obat, serta dapat langsung dihentikan apabila terjadi keracunan (Alexander *et al.*, 2010).

Sediaan *mucoadhesive buccal film* yang ideal memiliki karakteristik yaitu tipis, fleksibel, elastis, tidak mengiritasi, dan lembut namun cukup kuat menahan kerusakan akibat adanya aktivitas di mulut, serta memiliki kekuatan *mucoadhesive* yang baik sehingga bisa ditahan di mulut untuk durasi yang diinginkan. Pembuatan sediaan *mucoadhesive buccal film* yang sesuai kriteria, diperlukan polimer yang bersifat *mucoadhesive* dan memiliki sifat mekanik bagus (elastis dan kuat).

Pada penelitian ini dilakukan optimasi kombinasi HPMC dan PVP. Pemilihan polimer HPMC karena memiliki kekuatan *mucoadhesive* dan waktu tinggal yang bagus serta dapat mengendalikan kecepatan pelepasan dan cocok untuk penghantaran obat *sustained-release* (Abha *et al.*, 2011). Alasan pemilihan PVP karena dapat meningkatkan kekuatan *mucoadhesive*, waktu tinggal, serta meningkatkan kecepatan pelepasan obat (El-Maghraby dan Abdelzاهر, 2015).

Pada penelitian ini respon yang akan diamati merupakan hal-hal yang dapat mempengaruhi efek farmakologi obat meliputi kekuatan *mucoadhesive*, waktu tinggal, dan pelepasan obat dalam sediaan *mucoadhesive buccal film*. Evaluasi lain yang dilakukan meliputi uji organoleptis, uji keseragaman bobot, uji keseragaman ketebalan *film*, uji ketahanan lipat, uji pH permukaan, uji *swelling index*, dan penentuan kadar natrium diklofenak dalam sediaan *mucoadhesive buccal film*.

Hasil pengujian kekuatan *mucoadhesive film in vitro* menunjukkan bahwa $F_{ab} > F_a > F_b > F_1$ yaitu 29,77 gram; 20,67 gram; 11,67 gram; 8,70 gram. Hasil pengujian waktu tinggal *film in vitro* menunjukkan bahwa $F_{ab} > F_a > F_b > F_1$ dengan hasil uji, yaitu 251 menit, 221 menit, 136 menit, dan 109 menit. Hasil pengujian pelepasan *in vitro buccal film* natrium diklofenak menunjukkan bahwa persen obat terlepas pada waktu 6 jam $F_{ab} > F_a > F_b > F_1$ yaitu 93,967%, 88,939%, 75,027%, 73,444%. Hasil pengujian kekuatan *mucoadhesive*, waktu tinggal, dan pelepasan obat kemudian dioptimasi menggunakan desain faktorial. Formula Optimum yang dihasilkan yaitu kombinasi HPMC dan PVP dengan konsentrasi HPMC 40 mg dan PVP 15 mg.

PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Polivinil Piroolidon pada Sediaan *Mucoadhesive Buccal Film* Natrium Diklofenak”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember. Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Utama dan bapak Viddy Agustian R, S. Farm., M. Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberi bimbingan, dorongan, meluangkan waktu, pikiran, perhatian dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik;
2. Ibu Nia Kristiningrum, S. Farm., M. Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memberikan arahan selama penulis menjadi mahasiswa;
3. Bapak Dwi Nurahmanto, S. Farm., M. Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan ibu Lusiana Oktora R. K. S., S. F., M. Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II, terima kasih atas saran dan kritik yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini;
4. Ibu Solihatus Sallamah, A. Md. dan mbak Titin Nur Farida, S. Farm., Apt. selaku teknisi Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi, terima kasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini;
5. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, pengorbanan, saran, dan kritik kepada penulis;

6. Sahabat sholihah tercinta Estu, Rani, Wahyu, dan Umik, terima kasih atas persaudaraan yang manis, keceriaan, tawa, doa, semangat, dan kebersamaan menjalani suka duka selama penelitian ini;
7. Khoirul Anam tersayang, terima kasih selalu siap menjadi penyemangat dalam penyusunan skripsi ini;
8. Teman-teman skripsi “Lab. Farset” Ghas, Lupi, Cing, Linda, Deni, Dinda, Iyem, Muhim, Lisa, Caca, Time, Friska, Dita, Mia, terima kasih selalu siap memberi bantuan tenaga dan pikiran;
9. Sahabat-sahabat seperjuangan di “Pondok Ath-Thoybah KAB” Ifa, Lila dan Desi, terima kasih atas dukungan selama ini;
10. Seluruh Civitas Akademika dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan penulisan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, Januari 2018

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA.....	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR PERSAMAAN.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Tinjauan Membran Mukosa Mulut	6
2.2 Tinjauan Saliva dan Mukus.....	8

2.3 Tinjauan Sistem Penghantaran Obat <i>buccal</i>	9
2.3.1 Definisi Sistem Penghantaran Obat <i>Buccal</i>	9
2.3.2 Karakteristik Ideal Sistem <i>Buccoadhesive</i>	10
2.3.3 Keuntungan Penghantaran Obat Secara <i>Buccal</i>	10
2.3.4 Kerugian Penghantaran Secara <i>Buccal</i>	11
2.3.5 Kandidat Obat Ideal.....	11
2.4 Tinjauan <i>Mucoadhesive</i>	12
2.4.1 Sistem <i>Mucoadhesive</i>	12
2.5 Mekanisme <i>Mucoadhesive</i>	12
2.6 Formulasi Sediaan <i>Mucoadhesive Buccal Film</i>	13
2.7 Tinjauan Metode Pembuatan <i>Film</i>	15
2.7.1 Metode <i>Solvent Casting</i>	15
2.7.2 Metode <i>Hot Melt Extrusion</i>	15
2.8 Tinjauan Bahan Penelitian	15
2.8.1 Natrium Diklofenak.....	15
2.8.2 Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC)	17
2.8.3 Polivinil Piroolidon (PVP)	18
2.8.4 Polyetilen Glikol (PEG)	19
2.9 Metode Desain Faktorial	20
BAB 3. METODE PENELITIAN	22
3.1 Rancangan Penelitian	22
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	22
3.2.1 Alat	22
3.2.2 Bahan	22
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	24
3.4 Prosedur Penelitian	24

3.4.1 Formula.....	24
3.4.2 Pembuatan <i>Buccal film</i> Natrium Diklofenak.....	25
3.4.3 Pengujian <i>Buccal film</i> Natrium Diklofenak.....	26
3.5 Analisis Data.....	30
BAB 4. PEMBAHASAN	31
4.1 Pembuatan Sediaan <i>Buccal Film</i> Natrium Diklofenak	31
4.2 Evaluasi Sediaan <i>Buccal Film</i> Natrium Diklofenak	32
4.2.1 Uji Organoleptis <i>Buccal Film</i> Natrium Diklofenak	32
4.2.2 Uji Keseragaman Bobot <i>Buccal Film</i> Natrium Diklofenak.....	33
4.2.3 Uji Keseragaman Ketebalan <i>Buccal Film</i> Natrium Diklofenak	34
4.2.4 Uji Ketahanan Lipat <i>Buccal Film</i> Natrium Diklofenak.....	35
4.2.5 Uji pH Permukaan <i>Buccal Film</i> Natrium Diklofenak	36
4.2.6 Uji <i>Swelling Index Buccal Film</i> Natrium Diklofenak	37
4.2.7 Uji Kadar Natrium Diklofenak dalam Sediaan <i>Buccal Film</i>	38
4.2.8 Uji Kekuatan <i>Mucoadhesive In Vitro</i>	42
4.2.9 Uji Waktu Tinggal <i>In Vitro</i>	44
4.2.10 Uji Pelepasan Natrium Diklofenak <i>In Vitro</i>	47
4.3 Analisis Data.....	49
BAB 5. PENUTUP.....	51
5.1 Kesimpulan.....	51
5.2 Saran	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN.....	56

DAFTAR TABEL

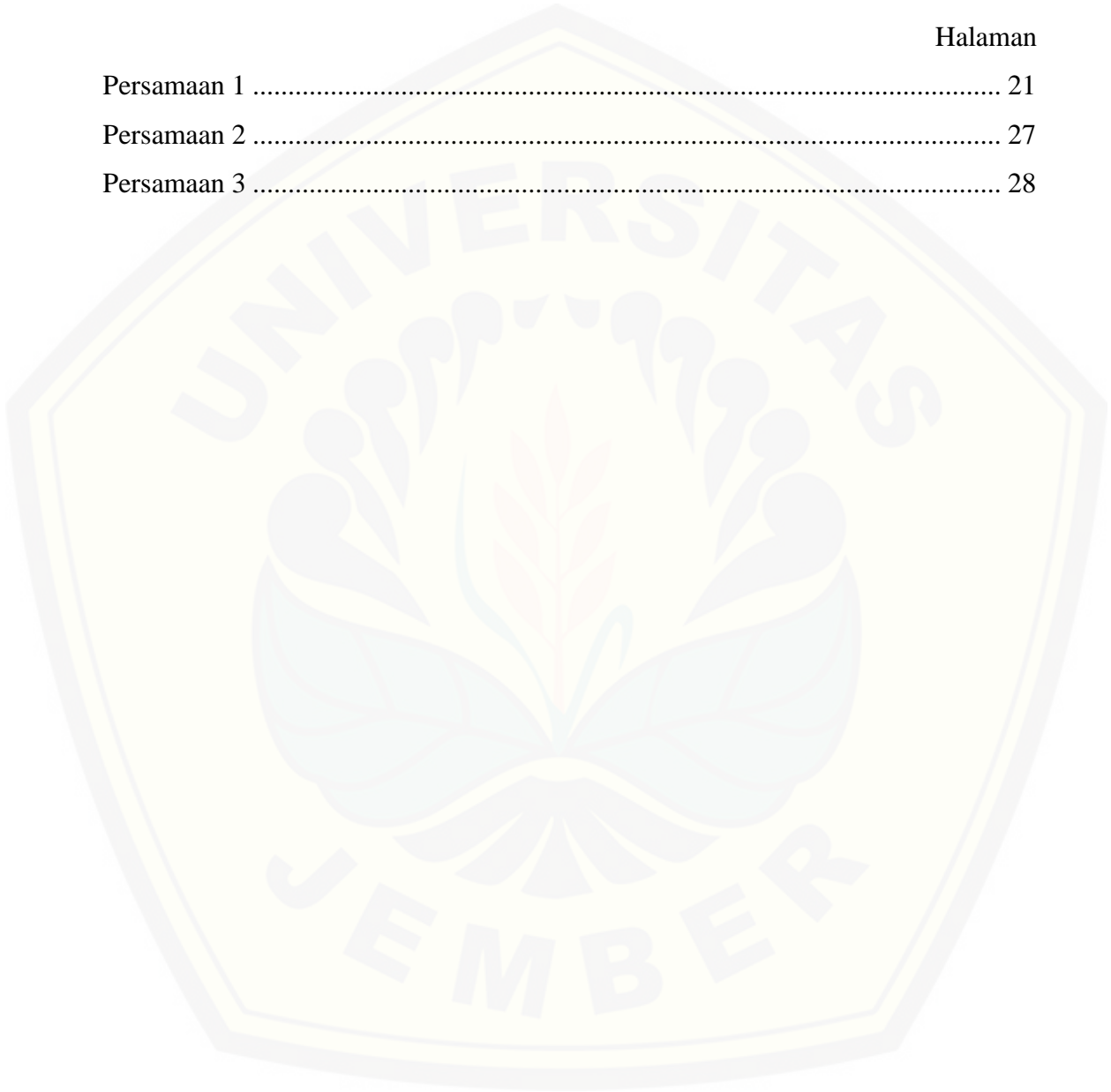
	Halaman
Tabel 2.1 Kelarutan natrium diklofenak dalam dapar fosfat.....	16
Tabel 2.2 Rancangan percobaan desain faktorial.....	20
Tabel 3.1 Rancangan percobaan berdasarkan desain faktorial.	24
Tabel 3.2 Susunan level faktor berdasarkan desain faktorial.....	25
Tabel 3.3 Susunan formula <i>buccal film</i> Natrium Diklofenak.	25
Tabel 4.1 Komposisi polimer HPMC dan PVP dalam satu <i>film</i>	31
Tabel 4.2 Pengamatan organoleptis <i>buccal film</i>	33
Tabel 4.3 Pengujian keseragaman bobot <i>buccal film</i>	33
Tabel 4.4 Pengujian keseragaman ketebalan <i>buccal film</i>	34
Tabel 4.5 Pengujian ketahanan lipat <i>buccal film</i>	35
Tabel 4.6 Pengukuran pH permukaan <i>buccal film</i>	36
Tabel 4.7 Hasil analisis LSD pH permukaan <i>film</i>	37
Tabel 4.8 Pengujian <i>swelling index buccal film</i>	38
Tabel 4.9 Hasil serapan larutan baku natrium diklofenak.....	40
Tabel 4.10 Pengujian kadar natrium diklofenak dalam <i>buccal film</i>	41
Tabel 4.11 Pengujian kekuatan <i>mucoadhesive in vitro</i>	42
Tabel 4.12 perhitungan efek faktor	43
Tabel 4.13 Pengujian waktu tinggal <i>buccal film in vitro</i>	45
Tabel 4.14 Perhitungan efek faktor	46
Tabel 4.15 Hasil pengujian pelepasan <i>buccal film in vitro</i>	47
Tabel 4.16 Perhitungan efek faktor	48
Tabel 4.17 Kriteria respon yang diinginkan.....	50

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Daerah mukosa mulut	7
Gambar 2.2 Struktur membran mukosa mulut (Rao <i>et al.</i> , 2013).....	8
Gambar 2.3 Tahap proses <i>mucoadhesive</i> (Rao <i>et al.</i> , 2013).....	13
Gambar 2.4 Struktur natrium diklofenak	17
Gambar 2.5 Struktur hidroksi propil metil selulosa.....	18
Gambar 2.6 Struktur polivinil pirolidon.....	19
Gambar 2.7 Struktur polyetilen glikol	19
Gambar 3.1 Rancangan penelitian	23
Gambar 4.1 <i>Buccal film</i> natrium diklofenak ukuran 2x2 cm.	32
Gambar 4.2 Penentuan panjang gelombang maksimum natrium diklofenak	39
Gambar 4.3 Kurva baku natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH 6,6.....	40
Gambar 4.4 <i>Contour plot</i> respon kekuatan <i>mucoadhesive</i>	44
Gambar 4.5 <i>Contour plot</i> respon waktu tinggal.....	46
Gambar 4.6 <i>Contour plot</i> respon pelepasan obat.....	48
Gambar 4.7 Kurva persen pelepasan obat.....	49
Gambar 4.8 Hasil <i>overlay plot</i>	50

DAFTAR PERSAMAAN

	Halaman
Persamaan 1	21
Persamaan 2	27
Persamaan 3	28



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran A. Tabulasi Hasil Perhitungan Jumlah <i>Film</i> dalam Satu Cetakan.....	56
Lampiran B. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan <i>Buccal Film</i>	56
Lampiran C. Tabulasi Hasil Pengujian <i>Swelling Index Buccal Film</i>	57
Lampiran D. Tabulasi Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	64
Lampiran E. Perhitungan Pembuatan Kurva Baku Natrium Diklofenak	66
Lampiran F. Tabulasi Hasil Pembuatan Kurva Baku Natrium Diklofenak	67
Lampiran G. Tabulasi Hasil Penentuan Kadar Natrium Diklofenak	67
Lampiran H. Hasil Kekuatan <i>Mucoadhesive Buccal Film</i> Natrium Diklofenak ..	70
Lampiran I. Tabulasi Tabulasi Hasil Pelepasan Natrium Diklofenak.....	72
Lampiran J. Analisa Data Menggunakan <i>Desain Expert Trial</i> Versi 10.0.1.	75
Lampiran K. Tabulasi Uji Statistik pH Permukaan <i>Film</i>	86
Lampiran L. Dokumentasi	87

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Rheumatoid Arthritis (RA) adalah suatu keadaan kronis dan biasanya merupakan inflamasi sistemik dengan etiologi yang belum diketahui dan ditandai dengan kerusakan sendi simetrik. Gejala yang dominan meliputi kelelahan, demam, hilangnya selera makan, dan nyeri pada persendian (Dipiro *et al.*, 2008). Gangguan terutama muncul pada waktu pagi hari (Riskesdas, 2013). RA dapat terjadi pada semua jenjang umur, namun prevalensi dan keparahannya akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia (Dipiro *et al.*, 2008). Berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013, prevalensi penderita penyakit RA di Indonesia merupakan yang tertinggi diantara penyakit tidak menular lainnya yaitu sebesar 24,7% dan meningkat dengan bertambahnya umur yaitu tertinggi pada umur ≥ 75 tahun sebesar 54,8%.

Penatalaksanaan terapi penyakit RA bertujuan untuk pengendalian peradangan yaitu memperlambat atau mencegah perkembangan penyakit serta penanganan gejala. *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug* (NSAID) merupakan obat pertolongan pertama yang bekerja sebagai analgesik, meringankan gejala nyeri, mengurangi peradangan, inflamasi, dan mengurangi kekakuan pada RA. Salah satu obat golongan NSAID yang digunakan untuk mengatasi RA adalah natrium diklofenak (Dipiro *et al.*, 2008). Penelitian yang dilakukan oleh Meinicke *et al* (2009) membuktikan bahwa natrium diklofenak memiliki efektivitas lebih baik daripada ibuprofen dalam pengobatan RA. Natrium diklofenak sering digunakan karena dapat terakumulasi dengan baik di cairan sinovial dan memiliki efek terapeutik di cairan sinovial lebih lama daripada waktu paruhnya di plasma (Waranugraha *et al.*, 2010).

Natrium diklofenak sistemik tersedia dalam bentuk sediaan oral berupa tablet dan kapsul (Gaur *et al.*, 2009). Rute pemberian oral merupakan rute paling digemari karena pemberian yang mudah dan dengan biaya yang relatif murah. Akan tetapi,

banyak pasien mengalami kesulitan dalam mengonsumsi sediaan oral berupa tablet maupun kapsul karena takut tersedak (Winarti, 2015). Penggunaan natrium diklofenak peroral juga dapat menyebabkan iritasi gastrointestinal melalui dua mekanisme yaitu mekanisme lokal dan sistemik. Mekanisme sistemik terjadi melalui penghambatan sintesis prostaglandin, sedangkan mekanisme lokal merupakan akibat dari gangguan topikal oleh NSAID (Waranugraha *et al.*, 2010).

Dosis peroral natrium diklofenak untuk terapi RA yaitu 150-200 mg/hari dalam 3-4 dosis terbagi dan 100 mg/hari produk *sustained-release* (Dipiro *et al.*, 2008). Pemberian natrium diklofenak peroral dapat mengalami *first pass metabolism* sehingga bioavailabilitas sistemik hanya sekitar 50% dan waktu paruh yang pendek antara 1-2 jam (Balasubramanian *et al.*, 2012). Hal ini menyebabkan obat cepat dieliminasi dari tubuh dan mengakibatkan kadar natrium diklofenak dalam darah sukar dipertahankan, kecuali bila obat diberikan secara berulang. Pemberian obat secara berulang akan menurunkan kepatuhan pasien dalam menjalani terapi (Ginting, 2014).

Rute penghantaran alternatif untuk mengatasi masalah di atas yaitu melalui rute *sublingual* dan *buccal*. Rute *sublingual* memiliki permeabilitas mukosa tinggi cocok untuk pengobatan gangguan akut yang bertujuan untuk menghasilkan onset cepat dan durasi pendek, sedangkan rute *buccal* umumnya digunakan dalam pengobatan gangguan kronis karena diperlukan perpanjangan pelepasan bahan aktif sehingga durasi kerja obat lebih lama (Kumar *et al.*, 2014). Sistem penghantaran *buccal* merupakan suatu sistem penghantaran obat dengan cara obat diletakkan diantara gusi dan membran pipi bagian dalam. Rute *buccal* memungkinkan akses langsung ke sirkulasi sistemik yaitu melalui *vena jugularis internal* (Kaundal *et al.*, 2015).

Kelebihan rute *buccal* yaitu dapat meningkatkan bioavailabilitas obat karena obat tidak terdegradasi dalam saluran cerna dan tidak mengalami *first pass metabolism*, jaringannya terdistribusikan baik, mukosanya relatif permeabel sehingga dapat memfasilitasi penghantaran obat melalui mukosa *buccal*, dapat digunakan untuk

obat dengan waktu paruh pendek, dapat memperbaiki kepatuhan pasien karena kemudahan administrasi obat, serta dapat langsung dihentikan apabila terjadi keracunan (Alexander *et al.*, 2010).

Absorpsi optimal dapat dicapai bila sediaan obat yang dihantarkan memiliki waktu kontak yang bagus dengan mukosa *buccal*, sehingga obat diformulasikan menjadi bentuk sediaan yang bersifat *mucoadhesive*. Sediaan *buccal* bersifat *mucoadhesive* meliputi tablet adhesif, *film* adhesif, dan gel adhesif. Tablet *buccal* memiliki ketebalan yang memberikan rasa tidak nyaman pada pasien, sedangkan sediaan gel mudah hilang dengan adanya saliva sehingga absorpsi yang terjadi tidak maksimum. Oleh karena itu, dibuat *mucoadhesive buccal film* yang diharapkan dapat mengatasi masalah ketidaknyamanan aplikasi pada pasien tersebut (Salamat-Miller *et al.*, 2005).

Sediaan *mucoadhesive buccal film* yang ideal memiliki karakteristik yaitu tipis, fleksibel, elastis, tidak mengiritasi, dan lembut namun cukup kuat menahan kerusakan akibat adanya aktivitas di mulut, serta memiliki kekuatan *mucoadhesive* yang baik sehingga bisa ditahan di mulut untuk durasi yang diinginkan. Pembuatan sediaan *mucoadhesive buccal film* yang sesuai kriteria, diperlukan polimer yang bersifat *mucoadhesive* dan memiliki sifat mekanik bagus (elastis dan kuat). Polimer yang dapat digunakan antara lain hidroksi propil metil selulosa (HPMC), polivinil alkohol (PVA), natrium karboksi metil selulosa (NaCMC), dan polivinil pirolidon (PVP) (Salamat-Miller *et al.*, 2005).

Pada penelitian ini akan digunakan kombinasi polimer HPMC dan PVP dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* natrium diklofenak. Pemilihan penggunaan polimer HPMC karena HPMC merupakan polimer yang dapat mengendalikan kecepatan pelepasan dan cocok untuk penghantaran obat *sustained-release*. *Film* yang dibuat dengan polimer HPMC memiliki kekuatan *mucoadhesive* dan waktu tinggal yang bagus (Abha *et al.*, 2011). Alasan pemilihan PVP karena PVP dapat meningkatkan kekuatan *mucoadhesive*, waktu tinggal, serta meningkatkan kecepatan pelepasan obat (El-Maghraby dan Abdelzاهر, 2015). Berdasarkan penelitian Mishra

dan Ramteke (2011) bahwa kombinasi HPMC dan PVP dapat meningkatkan waktu tinggal dan pelepasan obat dari sediaan *mucoadhesive buccal film* dibanding penggunaan polimer HPMC secara tunggal.

Pada penelitian ini dilakukan optimasi kombinasi dari HPMC dan PVP untuk mendapatkan sediaan *mucoadhesive buccal film* yang terbaik menggunakan desain faktorial. Respon yang akan diamati dalam desain faktorial merupakan hal-hal yang dapat mempengaruhi efek farmakologi obat meliputi kekuatan *mucoadhesive*, waktu tinggal, dan pelepasan obat dalam sediaan *mucoadhesive buccal film*. Evaluasi lain yang dilakukan meliputi uji organoleptis, uji keseragaman bobot, uji keseragaman ketebalan *film*, uji ketahanan lipat, uji pH permukaan, uji *swelling index*, dan penentuan kadar natrium diklofenak dalam sediaan *mucoadhesive buccal film*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas maka rumusan masalah yang diperoleh adalah sebagai berikut :

- a. Bagaimanakah pengaruh HPMC, PVP, dan interaksinya terhadap kekuatan daya lekat sediaan *mucoadhesive buccal film* natrium diklofenak ?
- b. Bagaimanakah pengaruh HPMC, PVP, dan interaksinya terhadap waktu tinggal sediaan *mucoadhesive buccal film* natrium diklofenak?
- c. Bagaimanakah pengaruh HPMC, PVP, dan interaksinya terhadap pelepasan natrium diklofenak dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* natrium diklofenak ?
- d. Berapakah komposisi optimum kombinasi HPMC dan PVP pada sediaan *mucoadhesive buccal film* natrium diklofenak dengan rancangan formula desain faktorial?

1.3 Tujuan Penelitian

- a. Mengetahui pengaruh HPMC, PVP, dan interaksinya terhadap kekuatan daya lekat sediaan *mucoadhesive buccal film* natrium diklofenak.
- b. Mengetahui pengaruh HPMC, PVP, dan interaksinya terhadap waktu tinggal sediaan *mucoadhesive buccal film* natrium diklofenak.
- c. Mengetahui pengaruh HPMC, PVP, dan interaksinya terhadap pelepasan natrium diklofenak dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* natrium diklofenak.
- d. Mengetahui komposisi optimum kombinasi HPMC dan PVP pada sediaan *mucoadhesive buccal film* natrium diklofenak dengan rancangan formula desain faktorial.

1.4 Manfaat Penelitian

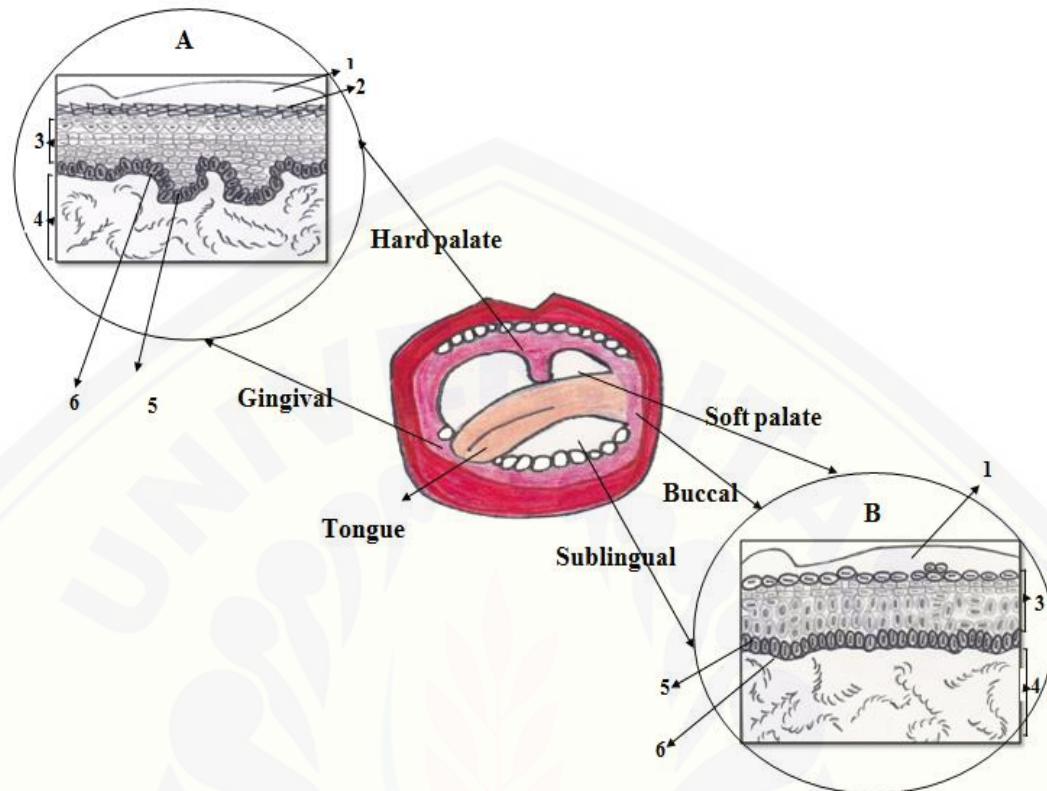
Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai formulasi ilmiah untuk pengembangan sediaan *mucoadhesive buccal film* natrium diklofenak.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Membran Mukosa Mulut

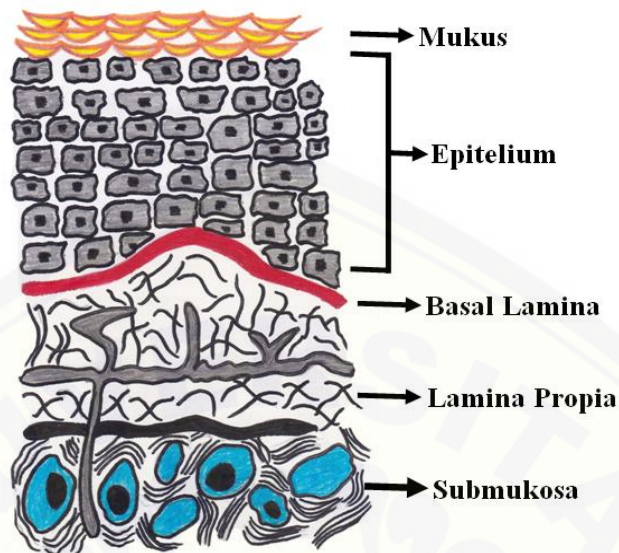
Membran mukosa adalah permukaan lembab yang melapisi rongga tubuh seperti saluran pencernaan dan pernafasan (Khairnar dan Sayyad, 2010), yaitu meliputi mukosa mulut, mukosa hidung, mukosa esofagus, mukosa bronkus, mukosa lambung, mukosa usus, mukosa uterus, endometrium (mukosa rahim), dan mukosa penis (Alexander *et al.*, 2010). Rongga mulut terbagi menjadi 4 bagian, yaitu *sublingual*, *gingival*, *palatal* dan *buccal*. Mukosa *buccal* meliputi pipi bagian dalam dan memiliki sekitar 40-50 lapisan sel. Pembuluh arteri *maksilaris* mengedarkan darah ke mukosa *buccal* dan darah mengalir lebih cepat dan lebih banyak dari pada daerah *sublingual*, *gingival*, dan *palatal*; sehingga dapat memfasilitasi difusi pasif molekul obat melewati mukosa (Alexander *et al.*, 2010). Ketebalan mukosa *buccal* antara 500 – 800 μm dan memiliki tekstur yang kasar, sehingga cocok untuk sistem penghantaran obat yang bersifat retensif (Madhav *et al.*, 2009).

Terdapat tiga tipe mukosa mulut yaitu, mukosa *masticatory*, *lining*, dan *specify*. Mukosa *masticatory* terletak di daerah yang sangat rentan terhadap stres akibat adanya aktivitas di mulut seperti berbicara dan mengunyah sehingga lapisan epitelnya terkeratinisasi. Mukosa ini melapisi sekitar 25% rongga mulut yaitu menutupi *gingiva* dan *palatal*. Mukosa kedua yaitu mukosa *lining* terdapat sekitar 60% di rongga mulut yaitu melapisi *buccal* dan *sublingual*, mukosa ini hampir tidak terpengaruh adanya aktivitas berbicara dan mengunyah sehingga epitelnya tidak terkeratinisasi dan menyebabkan mukosanya lebih permeabel. Mukosa ketiga yaitu mukosa *specify* merupakan gabungan mukosa *masticatory* dan *lining* yang terdiri dari sebagian mukosa berkeratin dan sebagian mukosa tidak berkeratin. Terdapat sekitar 15% melapisi permukaan lidah (Patel *et al.*, 2011). Daerah mukosa mulut dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Daerah mukosa mulut (A) mukosa epitel terkeratinisasi dan (B) mukosa epitel tidak terkeratinisasi : 1. Lapisan mukus, 2. Lapisan parakeratinisasi, 3. Epitel, 4. Lamina propia, 5. Stratum basale, 6. Basal lamina.

Mukosa mulut terdiri dari lapisan epitelium, basal lamina, lamina propia dan submukosa. Epitelium berfungsi sebagai *barier* mekanis yang dapat melindungi jaringan dibawahnya, lamina propia bertindak sebagai penahan mekanis dan juga membawa pembuluh darah dan sel saraf. Lapisan paling atas mukosa mulut yaitu sel goblet yang mensekresikan mukus ke permukaan epitelium. Permukaan lembab pada jaringan mukosa adalah akibat adanya mukus yang berlendir dan kental yang terdiri dari glikoprotein (musin), lipid, garam anorganik, dan lebih dari 95% air (Kaundal *et al.*, 2015). Struktur membran mukosa mulut dapat dilihat pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Struktur membran mukosa mulut (Rao *et al.*, 2013).

2.2 Tinjauan Saliva dan Mukus

Saliva merupakan cairan yang diekskresikan ke dalam rongga mulut. Saliva disekresikan oleh tiga pasang kelenjar *saliva mayor* (*parotid*, *submaxillary*, dan *sublingual*) serta sejumlah kelenjar *saliva minor* yang berada di bibir dan area pipi dalam (*buccal*) (Patel *et al.*, 2011). Komposisi saliva terdiri dari 94%-99,5% air, bahan organik, dan anorganik. Komponen anorganik meliputi Na^+ , K^+ , Ca_2^+ , Mg_2^+ , Cl^- , SO_4^{2-} , H^+ , PO_4^{3-} dan HPO_4^{2-} . Komponen anorganik dengan konsentrasi tertinggi adalah Na^+ dan K^+ , Sedangkan komponen organik utamanya adalah protein dan musin (Humphrey dan Williamson, 2001).

Saliva berfungsi untuk melembabkan dan membasahi sediaan oral mukosa. Sekresi saliva setiap hari berkisar antara 0,5 sampai 2 Liter dengan pH sekitar 5,5-7. Ketersediaan saliva di rongga mulut menguntungkan pelepasan obat dari sistem penghantaran *mucoadhesive* terutama dengan penggunaan polimer hidrofilik (Patel *et al.*, 2011).

Mukus merupakan lapisan yang melembabkan mukosa mulut. Mukus disekresikan oleh sel-sel goblet yang melapisi epitel. Mukus bersifat bening, kental, dan membentuk lapisan tipis yang terus menerus menyelimuti permukaan epitel mukosa. Tebal lapisan mukus bervariasi yaitu berkisar 50-450 μm . Mukus bertindak sebagai pelindung dan juga melumasi membran mukosa. Konstituen utama mukus adalah glikoprotein, air, dan garam anorganik (Alexander *et al.*, 2010).

Glikoprotein atau musin merupakan komponen yang penting pada mukus dan bertanggung jawab atas sifat bentuk berlendir, kohesi dan adhesif (Kharenko *et al.*, 2009). Mukus berperan besar dalam *adhesi* sistem penghantaran *mucoadhesive*. Musin yang terdapat pada saliva memungkinkan adanya pengikatan terhadap sistem penghantaran obat. Penggabungan antara polimer dan musin memberikan ikatan dan retensi sediaan pada tempat penghantaran (Hooda *et al.*, 2012).

2.3 Tinjauan Sistem Penghantaran Obat *buccal*

2.3.1 Definisi Sistem Penghantaran Obat *Buccal*

Penghantaran obat melalui *buccal* adalah penghantaran melalui mukosa *buccal* yang terletak di sepanjang pipi untuk mencapai sirkulasi sistemik (Rao *et al.*, 2013). Secara umum, permeabilitas mukosa mulut menurun dalam urutan *sublingual* lebih besar dari pada *buccal*, dan *buccal* lebih besar dari *palatal*. Urutan didasarkan pada ketebalan dan tingkat keratinisasi jaringan tersebut, mukosa *sublingual* relatif tipis dan tidak berkeratin, *buccal* tebal tapi tidak berkeratin, sedang *palatal* tebal dan berkeratin (Kaundal *et al.*, 2015). Mukosa *sublingual* lebih permeabel daripada mukosa *buccal*, sehingga formulasi obat melalui rute *sublingual* dirancang untuk melepaskan zat aktif dengan cepat. Sementara formulasi sediaan *mucoadhesive* cocok untuk pengiriman zat aktif melalui mukosa *buccal*, di mana bahan aktif harus dilepaskan secara terkontrol (Boddupalli *et al.*, 2010).

Mekanisme melintasnya obat melewati membran biologis antara lain difusi pasif, difusi terfasilitasi, dan transport aktif (Sudhakar *et al.*, 2006). Difusi pasif

adalah mekanisme utama untuk pengangkutan obat melintasi mukosa *buccal*. Dalam mukosa *buccal* terdapat dua rute difusi pasif yaitu *paracellular* (pengangkutan senyawa melalui ruang antar sel) dan *transcellular* (perjalanan masuk melintasi sel) (Kaundal *et al.*, 2015).

Bentuk sediaan *mucohesive* bervariasi meliputi tablet, *film*, dan gel. *Film mucoadhesive* lebih disukai daripada tablet dalam hal fleksibilitas dan kenyamanan. Selain itu, *film* juga dapat menghindari waktu tinggal yang singkat dari gel karena mudah dibersihkan oleh saliva (Boddupalli *et al.*, 2010). Sediaan *buccal film* memiliki luas maksimal 15 cm². Durasi maksimal dari retensi dan absorpsi obat *buccal* biasanya 4-6 jam karena makanan dan cairan dapat memindahkan sediaan yang digunakan (Balasubramanian *et al.*, 2012).

2.3.2 Karakteristik Ideal Sistem *Buccoadhesive*

Sistem *buccoadhesive* ideal mempunyai karakteristik yaitu memiliki perlekatan yang baik terhadap mukosa *buccal* dan kekuatan mekanik yang cukup, pelepasan obat terkontrol, dapat diterima dan meningkatkan kepatuhan pasien, tidak mengganggu fungsi normal seperti berbicara, makan, dan minum, pelepasan obat searah menuju mukosa, secara lokal maupun sistemik, memiliki ketahanan yang tinggi terhadap aksi saliva (Verma *et al.*, 2011).

2.3.3 Keuntungan Penghantaran Obat Secara *Buccal*

Beberapa keuntungan yang diperoleh dari sistem penghantaran obat melalui mukosa *buccal* adalah sebagai berikut :

- a. Meningkatkan bioavailabilitas obat karena obat tidak mengalami *first pass metabolism*, dan obat terhindar dari degradasi di saluran cerna misalnya obat yang tidak stabil terhadap asam lambung, serta obat yang dapat dirusak secara enzimatik.

- b. Absorpsi terjadi cepat dan maksimal karena kontak langsung antara sediaan dengan membran biologis, serta tersedianya suplai darah yang baik.
- c. Mengurangi efek samping obat karena lokalisasi pengiriman obat pada area yang sakit.
- d. Mudah dalam pemberian dan penghentian.
- e. Mual dan muntah dapat dihindari.
- f. Dapat digunakan pada pasien yang tidak sadar atau dalam kondisi tidak kooperatif (Patel *et al.*, 2011).

2.3.4 Kerugian Penghantaran Secara *Buccal*

Kerugian penghantaran melalui mukosa *buccal* adalah sebagai berikut:

- a. Tempat Absorpsi terbatas karena dari 170 cm² total luas permukaan membran rongga mulut, yang tersedia untuk absorpsi obat hanya 50 cm² jaringan tidak berkeratin.
- b. Menelan saliva berpotensi menyebabkan hilangnya obat yang terlarut dan akhirnya menghilangkan dosis tanpa disengaja.
- c. Makan dan minum mungkin menjadi terbatas (Verma *et al.*, 2011).

2.3.5 Kandidat Obat Ideal untuk Sistem Penghantaran Obat Melalui *Buccal*

Dalam sistem penghantaran obat *buccal*, kriteria obat yang ideal adalah sebagai berikut:

- a. Bobot molekul antara 200-500 Dalton,
- b. Obat stabil pada pH *buccal*,
- c. Rasa obat dapat diterima dan tidak berbau,
- d. Obat diabsorpsi dengan difusi pasif (Sharathchandra, 2011).

2.4 Tinjauan *Mucoadhesive*

2.4.1 Sistem *Mucoadhesive*

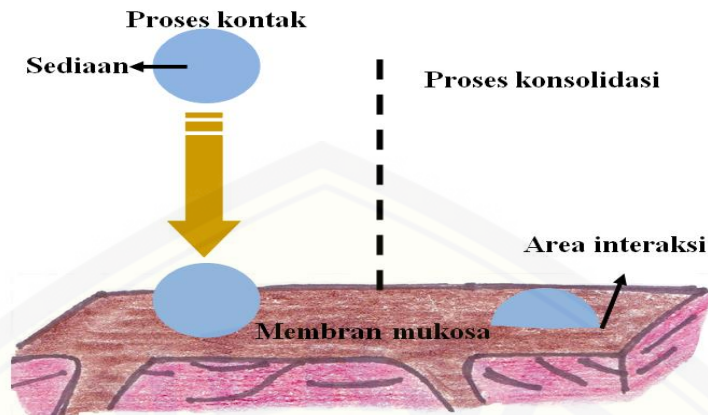
Bioadhesion didefinisikan sebagai keadaan di mana dua bahan yang salah satunya adalah jaringan biologis dapat saling menempel selama rentang waktu tertentu. Jika jaringan biologisnya adalah jaringan epitel atau mukosa, maka disebut dengan *mucoadhesion* (Kaundal *et al.*, 2015). Sistem pengiriman obat *mucoadhesive* adalah sistem penghantaran obat yang memanfaatkan polimer *bioadhesive* dengan tujuan meningkatkan waktu tinggal sediaan ditempat absorpsi (Patel *et al.*, 2011).

Karakteristik polimer *bioadhesive* ideal untuk penghantaran *buccal* antara lain:

- a. Polimer dan hasil degradasinya tidak toksik, dan tidak mengiritasi.
- b. Mampu menyebar, terbasahi, mengembang, terlarut dan memiliki sifat biodegradasi.
- c. Memiliki sifat biokompatibel.
- d. Memiliki sifat dapat melekat pada mukosa *buccal* dan memiliki kekuatan mekanik yang cukup kuat.
- e. Mempunyai sifat *bioadhesive* dalam bentuk kering ataupun cair.
- f. Polimer yang mudah didapat dan harganya tidak terlalu mahal.
- g. Polimer tidak rusak pada saat penyimpanan dalam bentuk sediaan (Kaundal *et al.*, 2015).

2.5 Mekanisme *Mucoadhesive*

Secara umum mekanisme *mucoadhesive* dapat dibagi menjadi dua tahap, yaitu tahap kontak dan tahap konsolidasi. Tahap kontak terjadi antara polimer *mucoadhesive* dan membran mukosa. Pada tahap konsolidasi, polimer *mucoadhesive* diaktifkan dengan adanya kelembaban. Kelembaban melenturkan sistem pembawa dan memungkinkan molekul *mucoadhesive* untuk membentuk ikatan yang lemah (Verma *et al.*, 2011). Tahap proses *mucoadhesive* dapat dilihat pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3 Tahap proses *mucoadhesive* (Rao *et al.*, 2013).

2.6 Formulasi Sediaan *Mucoadhesive Buccal Film*

Bahan-bahan yang dapat digunakan dalam formulasi sediaan *Mucoadhesive Buccal Film* antara lain sebagai berikut (Madhavi *et al.*, 2013):

a. Bahan aktif

Umumnya bahan aktif digunakan dalam *film* sebanyak 5% b/b sampai 30% b/b. Bahan aktif yang larut dapat terlarut dalam *film* sedangkan yang tidak larut tersebar merata dalam *film*. Bahan aktif dapat ditambahkan dalam bentuk mikron, dalam bentuk kristal atau partikel nano. Penggunaan bentuk *micron* akan memperbaiki tekstur *film* dan untuk pelepasan yang lebih baik.

b. Polimer *mucoadhesive*

Polimer ada 2 jenis yaitu polimer hidrofilik dan polimer hidrofobik (Prameshtie *et al.*, 2014). Polimer hidrofilik meliputi polivinil alkohol (PVA), natrium karboksi metil selulosa (NaCMC), hidroksil propil metil selulosa (HPMC), dan hidroksi propil selulosa (HPC). Polimer hidrofobik seperti etil selulosa (EC). Polimer dapat digunakan secara tunggal atau kombinasi dengan tujuan meningkatkan hidrofilisitas, dan fleksibilitas *film*. Kekakuan *film* tergantung pada jenis polimer dan jumlah yang digunakan dalam formulasi.

c. *Plasticizer*

Plasticizer digunakan dalam konsentrasi 0-20% b/b. *Plasticizer* dapat meningkatkan fleksibilitas *film*. Pemilihan *plasticizer* tergantung pada kompatibilitas dengan polimer dan jenis pelarut yang digunakan. Pemilihan *plasticizer* yang tidak tepat dapat mempengaruhi sifat mekanik *film*. PEG 400, *Propylene glycol*, dan gliserol adalah *plasticizer* yang paling banyak digunakan.

d. Peningkat penetrasi

Peningkat penetrasi tidak boleh bersifat mengiritasi dan harus memiliki efek reversibel yaitu lapisan epitel harus dapat memiliki sifat *bariernya* kembali setelah obat tersebut diserap. Surfakan yang paling umum digunakan untuk meningkatkan penetrasi melalui *buccal* yaitu asam lemak, dan alkohol.

e. Zat pemanis

Rasa manis dalam formulasi penting bila tujuan pemberiannya pada anak-anak. Pemanis alami meliputi sukrosa, dekstrosa, fruktosa, glukosa, dan maltosa. Rasa manis fruktosa dirasakan dengan cepat di mulut dibandingkan dengan sukrosa dan dekstrosa. Pemanis buatan harus digunakan jika bentuk sediaan dimaksudkan untuk pasien diabetes seperti *saccharin*, *cyclamate* dan *aspartame*.

f. Zat stimulasi saliva

Penggunaan agen stimulasi saliva bertujuan untuk meningkatkan laju produksi saliva yang akan membantu disintegrasi formulasi sediaan *film*. Asam sitrat, asam malat, asam laktat, dan asam askorbat adalah beberapa contoh stimulan saliva. Agen ini dapat digunakan secara tunggal atau dikombinasi dengan konsentrasi 2-6% b/b.

g. Zat perasa

Penerimaan formulasi sediaan rute oral oleh pasien bergantung pada kualitas rasa awal. Vanili, coklat, kopi, coklat dan jeruk adalah rasa buah. Apel, raspberry, ceri, nanas adalah beberapa contoh jenis sari buah. Agen perasa dapat digunakan tunggal atau kombinasi. Jumlah yang dapat digunakan yaitu 10% b/b dalam formulasi *film*.

h. Agen pewarna

Agen pewarna berfungsi untuk memperbaiki penampilan *film*.

2.7 Tinjauan Metode Pembuatan *Film*

Satu atau kombinasi metode berikut dapat digunakan untuk memproduksi sediaan *mucoadhesive buccal film* (Malke *et al.*, 2010).

2.7.1 Metode *Solvent Casting*

Metode *solvent-casting* lebih disukai dalam pembuatan sediaan *film*, bahan yang larut air dilarutkan untuk menghasilkan larutan viskos yang jernih. Zat aktif dan agen lainnya dilarutkan dalam sejumlah kecil pelarutnya. Kemudian campuran ini ditambahkan ke dalam larutan viskos. Udara yang terperangkap dihilangkan dengan vakum. Larutan yang dihasilkan dicetak sebagai *film* dan dibiarkan mengering, kemudian dipotong-potong sesuai ukuran yang diinginkan.

2.7.2 Metode *Hot Melt Extrusion* (HME)

Metode HME biasanya digunakan untuk membuat granul, tablet *sustained-release*, dan sistem penghantaran obat transdermal dan *transmucosal*. Proses pembuatan *film* dengan teknik ini melibatkan pembentukan polimer menjadi *film* dengan proses pemanasan. Campuran pembawa obat diisikan ke dalam *hopper* dan dicampur dan dilelehkan dengan *ekstruder* dan dilewatkan melalui sebuah lubang atau *die*. *Die* akan membentuk lelehan menjadi bentuk *film* yang diinginkan.

2.8 Tinjauan Bahan Penelitian

2.8.1 Natrium Diklofenak

Natrium diklofenak memiliki rumus molekul $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ dengan berat molekul 318,1 serta memiliki titik lebur pada suhu $280^{\circ}C$. Natrium diklofenak berwarna putih atau agak kekuningan, sedikit higroskopis, dan berbentuk bubuk kristal. Kelarutan natrium diklofenak yaitu sedikit larut di air, mudah larut dalam

metanol, larut dalam etanol 96%, sedikit larut dalam aseton. Obat ini bekerja dengan cara menghambat enzim *cyclooxygenase*, sehingga dapat berefek sebagai analgesik, anti-piretik, dan anti-inflamasi (Gaur *et al.*, 2009).

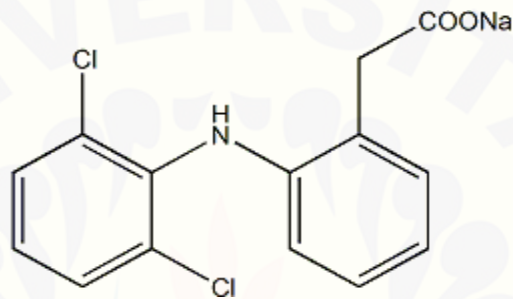
Diklofenak merupakan obat golongan *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug* (NSAID) turunan asam fenilasetat, mekanisme kerjanya yaitu menghambat aktivitas enzim *Cyclooxygenase* (COX). Enzim COX merupakan enzim yang bertanggung jawab dalam pelepasan mediator biologis penting seperti prostaglandin (COX-2) dan prostasiklin (COX-1). Prostaglandin berperan dalam proses peradangan sedangkan prostasiklin berperan dalam perlindungan mukosa lambung. Natrium diklofenak merupakan golongan NSAID yang tidak selektif, Akan tetapi telah diketahui bahwa natrium diklofenak menghambat COX-2 lebih besar daripada COX-1. Efek samping yang lazim adalah mual, gastritis, eritema kulit dan sakit kepala sama seperti semua NSAID (Katzung *et al.*, 2009).

Natrium diklofenak diklasifikasikan kedalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II (Chuasuwana *et al.*, 2008). BCS kelas II merupakan bahan aktif yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi (Kurdi, 2015). Kelarutan natrium diklofenak bergantung pada pH, kelarutan rendah jika pH rendah dan kelarutan meningkat jika pH meningkat (Chuasuwana *et al.*, 2008). Kelarutan natrium diklofenak dalam dapar fosfat dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Kelarutan natrium diklofenak dalam dapar fosfat.

pH	Medium	Solubility (mg/mL) (23 ± 28°C)
5.8	Dapar fosfat	0,14
6.0	Dapar fosfat	0,15
6.8	Dapar fosfat	0,67
7.0	Dapar fosfat	1,36

Natrium diklofenak sistemik tersedia dalam bentuk sediaan oral berupa tablet dan kapsul (Gaur *et al.*, 2009). Natrium diklofenak rute oral mengalami *first pass metabolism* sehingga sekitar 50% dari obat mencapai sirkulasi sistemik. Waktu paruh obat dalam plasma sekitar 1-2 jam dengan dosis harian 150-200 mg diberikan 3-4 kali dalam dosis terbagi dan 100 mg untuk sediaan *sustained-release* (Balasubramanian *et al.*, 2012). Struktur natrium diklofenak dapat dilihat pada Gambar 2.4.



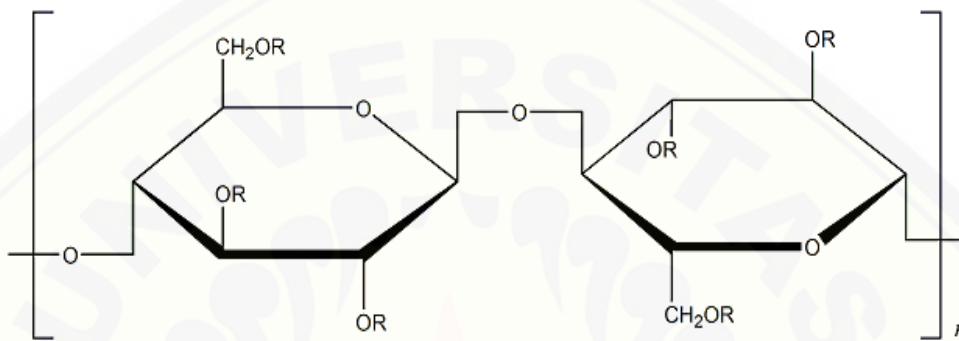
Gambar 2.4 Struktur natrium diklofenak

2.8.2 Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC)

HPMC memiliki rumus molekul $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$, bobot molekul 10.000-1.500.000, dan berat jenis 1.26. HPMC. Nama lainnya meliputi *Benecel MHPC*, hidroksi propil metil selulosa, *Methocel*, *methylcellulose propylene glycol*, *Metolose*, *Tylopur*. HPMC berupa bubuk berwarna putih yang tidak berbau dan berasa hambar. Larut dalam air dingin membentuk cairan yang kental, Praktis tidak larut dalam kloroform, etanol (95%), dan eter, namun dapat larut dalam campuran etanol dan diklorometana, campuran metanol dan diklorometana, dan campuran air dan alkohol (Rowe *et al.*, 2006).

HPMC merupakan eter selulosa yang digunakan untuk matriks hidrofilik untuk sistem penghantaran obat pelepasan terkendali (Ghosal *et al.*, 2011). HPMC merupakan bahan yang stabil, tidak beracun, dan tidak mengiritasi. digunakan sebagai eksipien dalam sediaan farmasi rute oral dan topikal, serta digunakan secara luas dalam produk kosmetik dan makanan. HPMC biasanya ditambahkan sebagai polimer

untuk *controlled-release* dan *sustained-release*, agen coating, agen stabilisasi, serta agen peningkat viskositas. WHO belum menentukan asupan harian untuk HPMC karena tingkat yang dikonsumsi tidak dianggap berbahaya terhadap kesehatan (Rowe *et al.*, 2006). Struktur Hidroksi propil metil selulosa dapat dilihat pada Gambar 2.5.

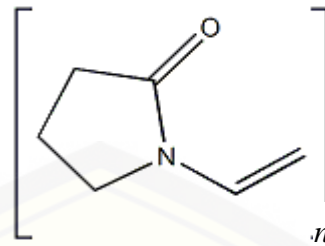


Gambar 2.5 Struktur hidroksi propil metil selulosa

2.8.3 Polivinil Pirolidon (PVP)

PVP mempunyai nama kimia 1-etenil-2-pirrolidon homopolimer dengan rumus molekul $(C_6H_9NO)_n$ dan berat molekul 2500-3000000 serta beberapa sinonim yaitu *kollidon*, *Plasdone*, polividon, povidon, polivinilpirolidon. PVP memiliki pemerian berupa serbuk putih atau putih krem, tidak berbau, dan bersifat higroskopik. Mudah larut dalam asam, kloroform, etanol (95%), keton, metanol, dan air. Praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon, dan minyak mineral (Rowe *et al.*, 2006).

PVP banyak digunakan sebagai eksipien terutama untuk rute oral, biasanya ditambahkan sebagai polimer hidrofilik, pensuspensi, stabilisator, dan bahan pengikat tablet. PVP tidak beracun karena tidak diserap mukosa gastrointestinal, tidak menimbulkan efek iritan pada kulit, dan tidak menyebabkan sensitisasi. Asupan harian yang ditetapkan oleh WHO yaitu sampai dengan 25 mg/kg berat badan (Rowe *et al.*, 2006). Struktur PVP dapat dilihat pada Gambar 2.6.

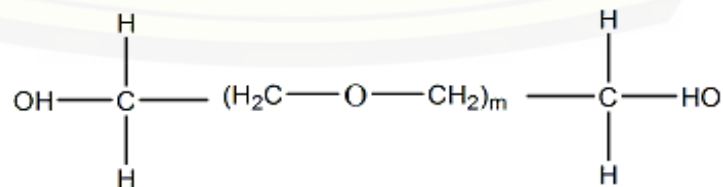


Gambar 2.6 Struktur polivinil pirolidon

2.8.4 Polyetilen Glikol (PEG)

PEG memiliki rumus kimia $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m$ serta beberapa sinonim yaitu carbowax, lipoxol, lutrol, Polyetilen Glikol, dan pluriol. PEG 200-600 berupa cairan sedangkan PEG 200-600 berupa cairan kental dan bening, tidak berwarna atau sedikit berwarna kuning, memiliki bau khas, rasa pahit dan sedikit terbakar. $\text{PEG} > 1000$ berbentuk padatan pada suhu kamar, berwarna putih, bau samar dan manis. PEG cair larut dalam aseton, alkohol, Benzena, gliserin, dan glikol. PEG padat larut dalam aseton, diklorometana, etanol (95%) (Rowe *et al.*, 2006).

PEG berfungsi sebagai dasar salep, *plasticizer*, pelarut, dasar supositoria, pelumas tablet dan kapsul. Banyak digunakan dalam berbagai sediaan farmasi termasuk parenteral, topikal, mata, oral, dan sediaan untuk rektal. PEG juga dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan atau karakteristik disolusi senyawa yang sukar larut. PEG merupakan zat hidrofilik bersifat stabil yang pada dasarnya tidak mengiritasi pada kulit karena tidak mudah menembus kulit. WHO telah menetapkan asupan harian PEG sampai dengan 10 mg/kg berat badan (Rowe *et al.*, 2006). Struktur PEG dapat dilihat pada Gambar 2.7.



Gambar 2.7 Struktur polyetilen glikol

2.9 Metode Desain Faktorial

Desain faktorial digunakan dalam penelitian di mana efek dari faktor atau kondisi yang berbeda dalam penelitian harus diketahui. Desain faktorial merupakan desain yang dipilih untuk mendeterminasi secara simultan efek dari beberapa faktor dan interaksinya (Bolton, 1990).

Banyaknya percobaan yang dilakukan pada desain faktorial dapat ditentukan dengan rumus 2^n , dimana dua menunjukkan *level* faktor dan n menunjukkan jumlah faktor yang digunakan (Bolton, 1990). Desain faktorial dua *level* berarti ada dua faktor (misal A dan B) yang masing-masing faktor diuji pada dua *level* yang berbeda, yaitu *level* rendah dan *level* tinggi. Pada desain faktorial dua *level* dan dua faktor diperlukan empat formula percobaan. Respon yang ingin diukur harus dapat dikuantitatifkan. Rancangan percobaan desain faktorial dengan dua faktor dan dua *level* dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.2 Rancangan percobaan desain faktorial dengan dua faktor dan dua level.

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

(-) = level rendah

(+) = level tinggi

Percobaan 1 : Formula (1) = faktor I level rendah, faktor II level rendah

Percobaan 1 : Formula A = faktor I level tinggi, faktor II level rendah

Percobaan 1 : Formula B = faktor I level rendah, faktor II level tinggi

Percobaan 1 : Formula AB = faktor I level tinggi, faktor II level tinggi

Optimasi campuran dua bahan (berarti ada dua faktor) dengan desain faktorial (*two level factorial design*) dilakukan berdasarkan rumus:

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{12}X_1X_2 \dots\dots\dots (1)$$

Dengan:

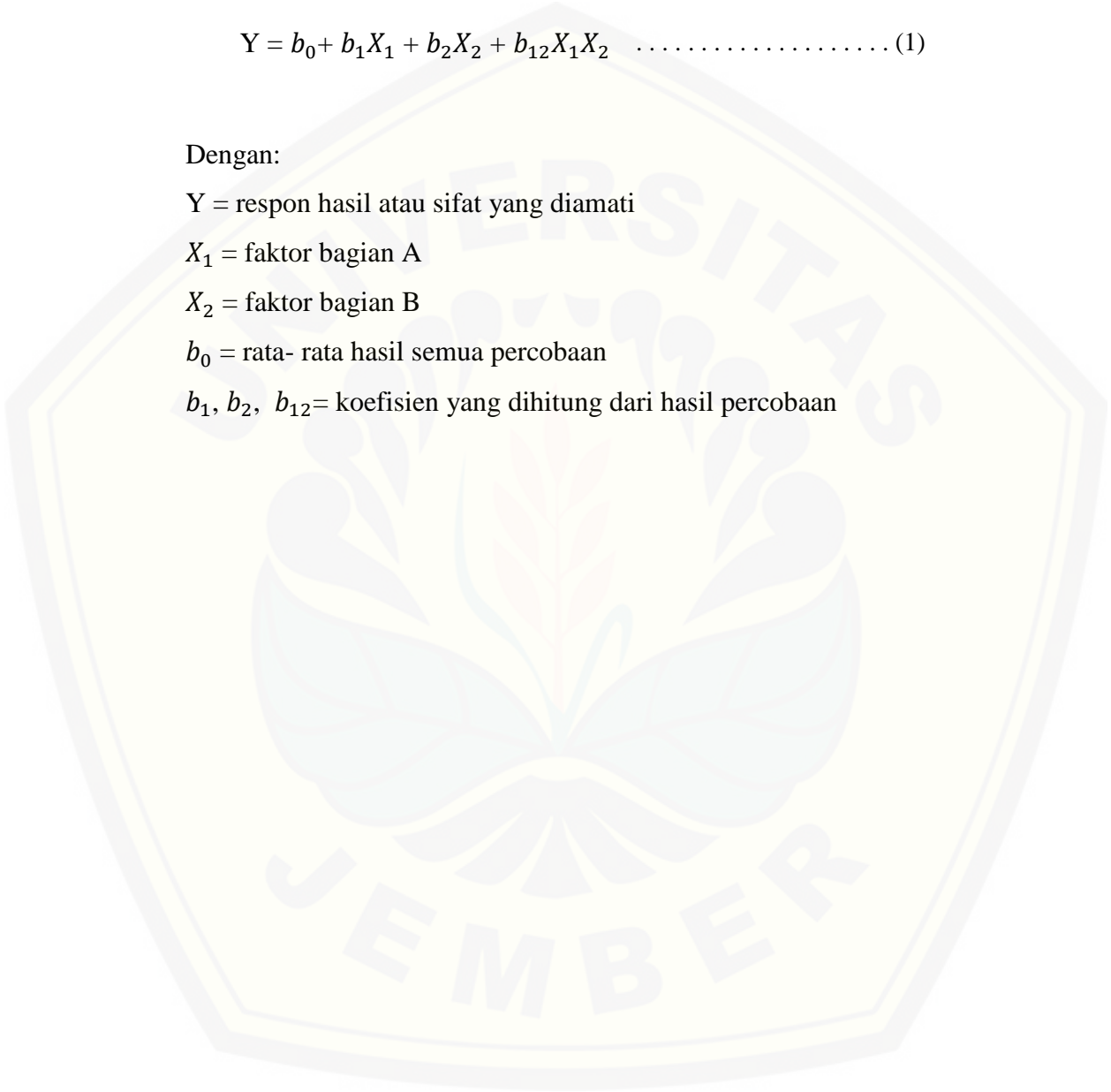
Y = respon hasil atau sifat yang diamati

X_1 = faktor bagian A

X_2 = faktor bagian B

b_0 = rata- rata hasil semua percobaan

b_1, b_2, b_{12} = koefisien yang dihitung dari hasil percobaan



BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode desain faktorial untuk menentukan komposisi optimum kombinasi hidroksi propil metil selulosa (HPMC) dan polivinil pirolidon (PVP) dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* natrium diklofenak. Tahapan penelitian yang dilakukan meliputi: 1) Rancangan formula menggunakan desain faktorial; 2) Pembuatan *mucoadhesive buccal film* natrium diklofenak; 3) Pengujian *mucoadhesive buccal film* natrium diklofenak; 4) penentuan formula optimum. Rancangan penelitian secara skematis dapat dilihat pada Gambar 3.1.

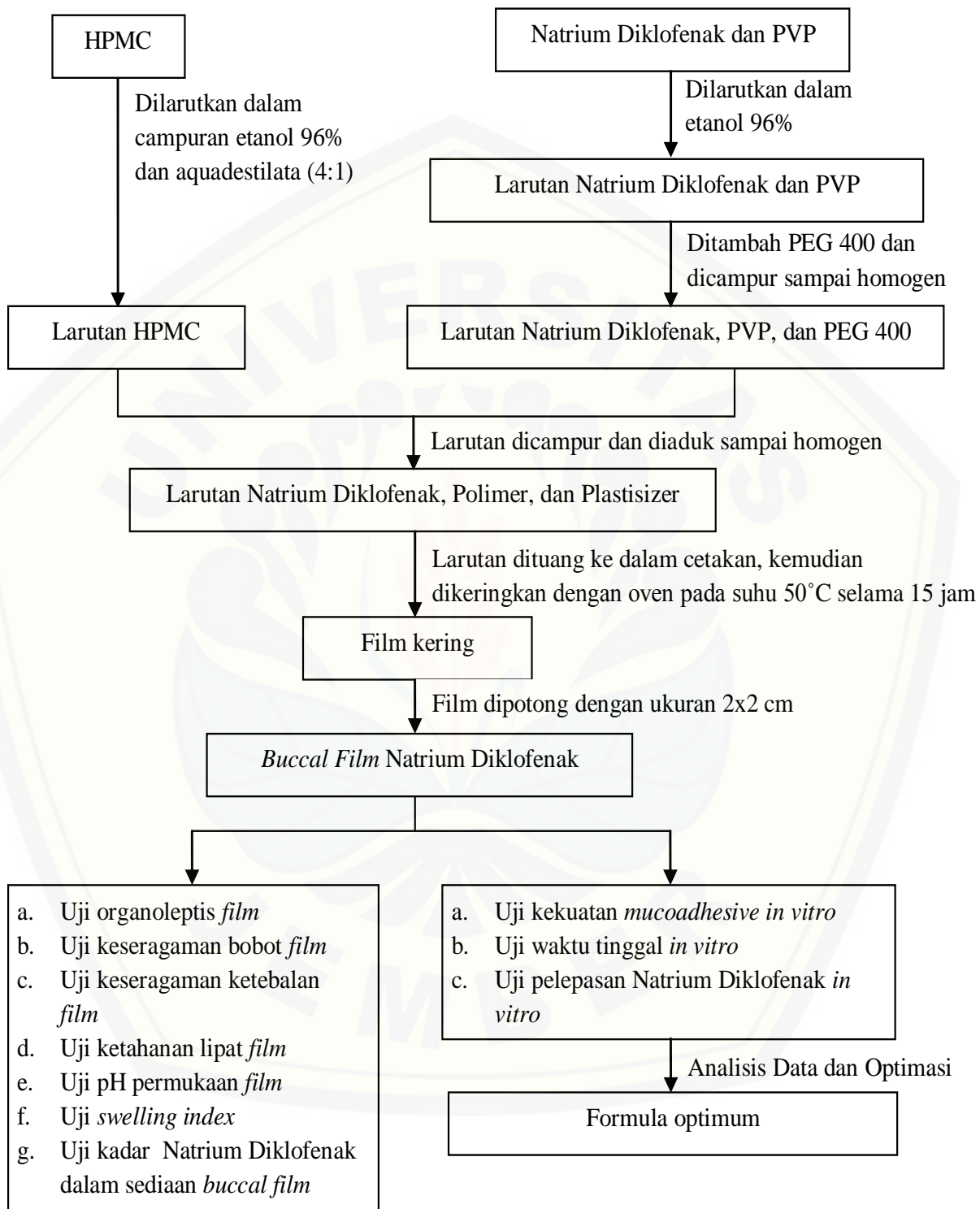
3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian antara lain: alat-alat gelas, neraca analitik digital (*Adventure Ohaus*), oven (*Memmert*), desikator (*Normax*), mikrometer sekrup, pH meter (*Elmetron*), *TA.XT plus texture analyser*, *hot plate magnetic stirrer (IKA C-MAG HS 7)*, spektrofotometer (*Genesys10S UV-Vis*), alat uji disolusi tipe dayung (*Logan*), *software design expert trial* versi 10.0.1, dan *software validation method of analysis*.

3.2.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian antara lain: Natrium diklofenak (diperoleh dari PT. Kalbe Farma, Indonesia), HPMC K4M (BrataChem), PVP K-30 (BrataChem), PEG 400 (BrataChem), Etanol 96% (BrataChem), Aquadestilata, KH_2PO_4 (BrataChem), NaOH (BrataChem), HCl (BrataChem), dan mukosa *buccal* kambing (kambing dewasa umur 1-2 tahun diperoleh dari rumah pemotongan hewan).



Gambar 3.1 Rancangan penelitian

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Likuid dan Semisolid Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Mei sampai Desember 2017.

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Formula

Penelitian ini dilakukan dengan mengaplikasikan metode desain faktorial dalam menentukan formula optimum *mucoadhesive buccal film* natrium diklofenak. Penelitian ini menggunakan 4 rancangan formula dengan variabel bebas (faktor) X dan variabel terikat (respon) Y. Variabel bebas X_A adalah bobot polimer HPMC dan X_B adalah bobot polimer PVP. Sedangkan variabel terikat Y_1 adalah kekuatan *mucoadhesive* sediaan, Y_2 adalah waktu tinggal *mucoadhesive* sediaan, dan Y_3 adalah pelepasan natrium diklofenak dalam sediaan *mucoadhesive buccal film*. Variabel terkontrol pada penelitian ini adalah dosis *buccal film* natrium diklofenak sebesar 50 mg (Balasubramanian *et al.*, 2012), ukuran *film* 2x2 cm (Abha *et al.*, 2011), jumlah *plasticizer*, suhu pemanasan, waktu pemanasan, perbandingan jumlah air dan etanol, serta total pelarut dalam satu *film*. Rancangan percobaan berdasarkan desain faktorial dapat dilihat pada tabel 3.1.

Tabel 3.1 Rancangan percobaan berdasarkan desain faktorial.

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

Level rendah dan level tinggi masing-masing faktor yaitu HPMC dan PVP ditentukan dengan rancangan metode desain faktorial. Susunan level faktor berdasarkan desain faktorial dicantumkan pada tabel 3.2.

Tabel 3.2 Susunan level faktor berdasarkan desain faktorial.

Faktor	Level rendah (-1)	Level tinggi (+1)
Bobot HPMC K4M	20 mg	40 mg
Bobot PVP K-30	10 mg	15 mg

Susunan formula *buccal film* Natrium Diklofenak dapat dilihat pada Tabel 3.3.

Tabel 3.3 Susunan formula *buccal film* Natrium Diklofenak dalam satu cetakan (15 *film*).

Bahan	Kegunaan	Jumlah Bahan			
		F1	Fa	Fb	Fab
Natrium Diklofenak (gram)	Bahan Aktif	0,75	0,75	0,75	0,75
HPMC K4M (gram)	Polimer <i>Mucoadhesive</i>	0,3	0,6	0,3	0,6
PVP K-30 (gram)	Polimer <i>Mucoadhesive</i>	0,15	0,15	0,225	0,225
PEG 400 (gram)	<i>Plasticizer</i>	0,444	0,444	0,444	0,444
Etanol 96% (mL)	Pelarut	5	5	5	5
Etanol 96% dan Aquadestilata (4:1) (mL)	Pelarut	15	15	15	15
Bobot Total Bahan Padat (gram)	-	1,644	1,944	1,719	2,019

3.4.2 Pembuatan *Buccal film* Natrium Diklofenak dalam Satu Cetakan

Polimer HPMC dilarutkan dalam 15 mL campuran etanol 96% dan aquadestilata (4:1). Natrium diklofenak dan polimer PVP dilarutkan dalam 5 mL etanol 96%. Larutan natrium diklofenak dan PVP ditambahkan PEG 400 dan diaduk

hingga homogen. Larutan natrium diklofenak, PVP, dan PEG 400 dicampur dengan larutan HPMC dan diaduk hingga homogen. Campuran bahan *film* kemudian dituang kedalam cetakan dan dikeringkan dengan oven pada suhu 50°C selama 15 jam. *Film* yang kering kemudian dilepaskan dari cetakan dan dipotong dengan ukuran 2×2 cm.

3.4.3 Pengujian *Buccal film* Natrium Diklofenak

a. Uji Organoleptis *Film*

Pengujian organoleptis meliputi warna, bau, rasa, dan kondisi permukaan *film* yang dilakukan secara visual.

b. Uji Keseragaman Bobot *Film*

Uji keseragaman bobot dilakukan dengan mengambil 3 sampel *film* kemudian ditimbang menggunakan timbangan digital (Madhavi *et al.*, 2013). Hasilnya dianalisis untuk menentukan rata-rata dan standar deviasi (El-Maghraby dan Abdelzاهر, 2015).

c. Uji Keseragaman Ketebalan *Film*

Ketebalan 3 sampel *film* diukur menggunakan mikrometer sekrup pada tiga titik daerah yang berbeda (Madhavi *et al.*, 2013). Hasilnya dianalisis untuk menentukan rata-rata dan standar deviasi (El-Maghraby dan Abdelzاهر, 2015).

d. Uji Ketahanan Lipat *Film*

Uji ini dilakukan dengan cara melipat *film* sampai rusak atau hingga 300 kali di tempat yang sama. Jumlah kekuatan *film* dapat dilipat ditempat yang sama tanpa terjadi kerusakan pada *film* dianggap sebagai nilai ketahanan lipat (Abha *et al.*, 2011).

e. Uji pH Permukaan *Film*

Pengujian pH permukaan dilakukan dengan cara merendam *film* dalam cawan petri berisi 5 mL aquadestilata selama 1 jam pada suhu kamar. Selanjutnya pH permukaan diukur dengan pH meter (El-Maghraby dan Abdelzاهر, 2015). pH sediaan yang baik apabila berada dalam rentang pH *buccal* manusia yaitu 5,5-7 (Patel *et al.*, 2011).

f. Uji *Swelling Index*

Uji *swelling index* dilakukan menggunakan media simulasi cairan saliva yaitu larutan dapar fosfat pH 6,6. *Film* ditimbang (W_0) kemudian ditempatkan di cawan petri yang sudah ditimbang. Pada cawan petri berisi *film* ditambahkan 5 mL larutan dapar fosfat pH 6,6 lalu dibiarkan mengembang. Pada interval waktu 10, 20, 30 dan 40 menit, *film* diambil dan ditimbang kembali (W_t). Kelebihan dapar pada *film* setiap kali akan ditimbang dibersihkan dengan tisu (Tarai *et al.*, 2013; Abha *et al.*, 2011). Rumus berikut digunakan untuk menghitung *swelling index* :

$$\text{Swelling Index} = (W_t - W_0) / W_0 \dots\dots\dots (2)$$

Dimana W_0 adalah berat awal *film* sebelum diberi dapar fosfat (pH 6,6) dan W_t adalah berat *film* yang mengembang pada waktu t.

g. Uji Kadar Natrium Diklofenak dalam Sediaan *Buccal Film*

1) Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6,6

Larutan dapar fosfat pH 6,6 sebanyak 1000 mL dapat dibuat dengan melarutkan 27,22 g KH_2PO_4 dalam 1000 mL air. larutan diambil sebanyak 250 mL dimasukkan ke dalam labu ukur 1000 mL. Kemudian tambahkan 82 mL NaOH 0,2 M. Setelah itu ditambah dengan aquadestilata sampai tanda batas dan dilakukan pengujian pH menggunakan pH meter hingga pH 6,6 (Balasubramanian *et al.*, 2012).

2) Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Natrium Diklofenak dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,6

Ditimbang natrium diklofenak sebanyak 20 mg kemudian dimasukkan dalam labu ukur 100 mL sampai batas tanda dengan larutan dapar fosfat pH 6,6 (200 ppm), diaduk hingga larut. Kemudian dipipet 1 ml dalam labu ukur 10 ml sampai batas tanda dengan larutan dapar fosfat pH 6,6 (20 ppm). Ditentukan panjang gelombang maksimumnya menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 200-400

nm. Panjang gelombang maksimum natrium diklofenak dalam dapar fosfat yaitu 276 nm (Abha *et al.*, 2011).

3) Pembuatan Kurva Baku Natrium Diklofenak dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,6

Ditimbang natrium diklofenak sebanyak 25 mg dalam labu ukur 50 mL dan 30 mg dalam labu ukur 100 mL kemudian ditambahkan dapar fosfat pH 6,6 sampai tanda batas, maka akan diperoleh larutan baku induk dengan konsentrasi 500 ppm dan 300 ppm. Larutan induk 500 ppm diencerkan menjadi konsentrasi 10, 15, 20, 25 ppm. Larutan induk 300 ppm diencerkan menjadi konsentrasi 30 ppm. Lima titik konsentrasi yang diperoleh yaitu 10, 15, 20, 25, 30 ppm. Masing-masing konsentrasi diamati serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva kadar natrium diklofenak terhadap serapan dan ditentukan persamaan regresi (digunakan untuk menghitung kadar sampel).

4) Penentuan Kadar Natrium Diklofenak dalam Sediaan *Buccal Film*

Film mengandung 50 mg natrium diklofenak diekstraksi dengan 50 mL dapar fosfat pH 6,6 menggunakan bantuan magnetik stirer, kemudian dimasukkan dalam labu ukur 100 mL dan ditambahkan dapar fosfat pH 6,6 sampai tanda batas (500 ppm). Pengenceran dilakukan dengan memipet 1 mL larutan dalam labu ukur 25 mL kemudian ditambah dengan dapar fosfat pH 6,6 sampai tanda batas (20 ppm). Selanjutnya amati serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum. Blanko yang digunakan dalam pengujian ini adalah dapar fosfat pH 6,6.

Rentang yang dipersyaratkan pada pengujian *recovery* bahan aktif sediaan dengan konsentrasi analit 20 ppm yaitu 80-110 % dengan nilai CV kurang dari 7,3% (Huber, 2007). Percobaan ini dilakukan dengan tiga kali replikasi dan *recovery* natrium diklofenak dihitung dengan menggunakan persamaan:

$$\% \text{ Kandungan obat} = \frac{\text{kandungan hasil percobaan}}{\text{kandungan secara teoritis}} \times 100 \dots\dots\dots (3)$$

h. Uji Kekuatan *Mucoadhesive In Vitro*

Uji kekuatan *mucoadhesive film* dilakukan menggunakan alat *texture analyser* yang dihubungkan dengan komputer dan dijalankan dengan *XTRA Dimension Software*. Mukosa *buccal* kambing dari rumah pemotongan hewan digunakan dalam waktu 2 jam, sebelum digunakan mukosa dibersihkan dengan air suling kemudian dengan dapar fosfat pH 6,6. Mukosa dipotong-potong dan dicuci lagi dengan dapar fosfat pH 6,6 (Padsala *et al.*, 2014).

Film ditempelkan pada ujung *probe* dengan pita perekat ganda. Mukosa *buccal* kambing diletakkan pada lempeng yang tersedia pada alat dengan posisi mukosa menghadap ke luar. Alat dinyalakan dan *probe* diatur agar memberikan gaya sebesar 500 gF dengan kecepatan 0,5 mm/detik. *Film* dan mukosa dibiarkan kontak selama 10 detik kemudian *probe* diangkat dengan kecepatan 1 mm/detik. Kurva antara waktu dengan besar gaya yang diperlukan akan terekam pada alat hingga *film* lepas dari permukaan mukosa. Pengukuran akan didapatkan dalam bentuk kekuatan *mucoadhesive* dalam satuan gram (Gotalia, 2012). Kriteria respon kekuatan *mucoadhesive* yang dikehendaki adalah >13 gram (Abha *et al.*, 2011).

i. Uji Waktu Tinggal *In Vitro*

Uji waktu tinggal *in vitro* dilakukan menggunakan mukosa *buccal* kambing. Mukosa *buccal* kambing dari rumah pemotongan hewan dibersihkan dan disimpan pada medium dapar fosfat pH 6,6. Mukosa dilekatkan pada bagian tengah kaca objek dengan lem *cyanoakrilate* dan ditempatkan miring dipinggir *beaker glass*. Satu sisi *film* dibasahi dengan medium dapar fosfat pH 6,6 dan dilekatkan pada mukosa dengan bantuan ujung jari selama 30 detik (tekanan ringan). *Beaker glass* diisi dengan dapar fosfat pH 6,6 kemudian diterapkan pengadukan 50 rpm pada suhu $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ untuk mensimulasikan lingkungan di mukosa *buccal* manusia. Waktu *mucoadhesive* merupakan waktu yang dibutuhkan *film* untuk terlepas dari mukosa *buccal* kambing (Patel *et al.*, 2007). Kriteria respon waktu tinggal yang dikehendaki adalah 4-6 jam (Mishra dan Ramteke 2011).

j. Uji Pelepasan Natrium Diklofenak *In Vitro*

Uji pelepasan natrium diklofenak dari sediaan *buccal film in vitro* dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe dayung. Medium disolusi yang digunakan yaitu 500 mL dapar fosfat pH 6,6. Uji pelepasan dilakukan pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. *Buccal film* (2×2 cm) yang berisi 50 mg natrium diklofenak dilekatkan pada kaca objek dengan menggunakan lem *cianoakrilate* pada satu sisi untuk memastikan pelepasan obat searah. Kaca objek ditempatkan pada dasar tabung disolusi sehingga *film* berada di bagian atas kaca objek. Sampel diambil 5 mL pada interval waktu yang telah ditentukan (15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330 dan 360 menit) kemudian diganti dengan medium disolusi yang sama sebanyak 5 mL. Sampel disaring dan dianalisis menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum (276 nm). Jumlah obat yang terlepas pada interval waktu tersebut dihitung dan jumlah kumulatif obat yang terlepas dihitung sebagai fungsi waktu untuk menentukan kurva profil pelepasan obat (El-Maghraby dan Abdelzaher, 2015). Kriteria respon pelepasan natrium diklofenak dari sediaan yang dikehendaki adalah 60-100% pada jam ke-6 (Abha *et al.*, 2011; Mishra dan Ramteke, 2011).

3.5 Analisis Data

Analisis data untuk memperoleh formula optimum dilakukan menggunakan desain faktorial. Dari hasil pengujian didapatkan nilai untuk masing-masing respon sehingga didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dan respon. Berdasarkan persamaan umum $Y = b_0 + b_a X_A + b_b X_B + b_{ab} X_A X_B$ dapat dihitung nilai b_0 , b_a , b_b , dan b_{ab} . Hasil perhitungan dari rumus tersebut digunakan untuk memperoleh *overlay plot* antara kekuatan *mucoadhesive*, waktu tinggal, serta pelepasan natrium diklofenak dalam sediaan menggunakan *software design expert 10* versi *trial*. Dari *overlay plot* tersebut dapat diketahui komposisi optimum kombinasi polimer HPMC dan PVP.

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

1. Penggunaan polimer HPMC, PVP, dan interaksi antara HPMC dan PVP dapat meningkatkan respon kekuatan *mucoadhesive* sediaan *buccal film*.
2. Penggunaan polimer HPMC, PVP, dan interaksi antara HPMC dan PVP dapat meningkatkan respon waktu tinggal sediaan *buccal film*.
3. Penggunaan polimer HPMC, PVP, dan interaksi antara HPMC dan PVP dapat meningkatkan respon pelepasan natrium diklofenak dalam sediaan *buccal film*.
4. Komposisi optimum kombinasi HPMC dan PVP untuk sediaan *buccal film* natrium diklofenak yaitu HPMC sebesar 40 mg dan dan PVP sebesar 15 mg.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian ini dapat disarankan :

1. Dilakukan uji *in vivo* pada sediaan *buccal film* natrium diklofenak untuk mengetahui efektivitas obat pada makhluk hidup.
2. Dilakukan uji stabilitas untuk menjamin kualitas dari sediaan *buccal film* natrium diklofenak.

DAFTAR PUSTAKA

- Abha, D., K. Sheeja, dan J. Bhagyashri. 2011. Design and Evaluation of Buccal Film of Diclofenak Sodium. *Int. J. Pharm. Biol. Sci.* 1(1): 17-30.
- Alexander, A., Ajazuddin, D. K. Tripathi, T. Verma, Swarna, J. Maurya, dan S. Patel. 2010. Mecanism Responsible For Mucoadhesion Of Mucoadesive Drug Delivery System. *Int. J. Appl. Biol. Pharm.* 2(1): 434-445.
- Balasubramanian, J., N. Narayanan, M. S. Kumar, N. V. Kumar, dan K. A. Raj. 2012. Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Films of Diclofenac Sodium. *Indian. J. Innovations. Dev.* 1(2): 68-73.
- Balitbang Kemenkes RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI.
- Boddupalli, B. M., Z. N. K. Mohammed, A. N. Ravinder, dan D. Banji. 2010. Mucoadhesive Drug Delivery System: An Overview. *J. Adv. Pharm.* 1(4): 381-387.
- Bolton, S. 1990. *Pharmaceutical statistic Practical and Clinical Aplication*. 3rd Ed. New York: Macel Dekker inc. 326.
- Chuasuwana, B., V. Binjesoh, J. E. Polli, H. Zhang, G. L. Amidon, H. E. Junginger, K. K. Midha, V. P. Shah, S. Stavchansky, J. B. Dressman, dan D. M. Barends. 2009. Biowaver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Diclofenac Kalium and Diclofenac Potassium. *J. Pharm. Sci.* 98(4): 1206-19.
- Dipiro, J. T., R. L. Talbert, G. C. Yee, G. R. Matzke, B. G. Wells, and L. Posey. 2008. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, 7th Ed. McGraw-Hill.
- El-Maghraby, G. M. dan Abdelzaher, M. M. 2015. Formulation and Evaluation of Simvastatin Buccal Film. *J. App. Pharm. Sci.* 5(04):070-077.
- Erner, J., H.Mcb. Miller. 2005. *Method Validation in Pharmaceutical Analysis*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & CoKGaA.
- Gaur, R., M. Azizi, J. Gan, P. Hansal, P. Harper, dan K. Mannan. 2009. *British Pharmacopoeia. Volume 1 & 2*. London: The British Pharmacopoeia Commission. Hal. 2091-2095, 8702-8704.
- Ghosal, K., S. Chakrabarty, dan A. Nanda. 2011. Hydroxypropyl methylcellulose in drug delivery. *Der Pharmacia Sinica.* 2(2): 152-168.

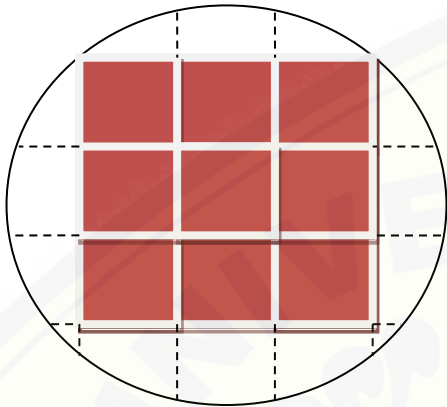
- Ginting, D. 2014. Formulasi Patch Natrium Diklofenak berbasis Polimer Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) dan Natrium Karboksi Metil Selulosa (NaCMC) sebagai Antiinflamasi Lokal pada Penyakit Periodontal. *Skripsi*. Jakarta: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Program Studi Farmasi.
- Gotalia, Fungi. 2012. Formulasi Film Bukal Mukoadesif Dengan Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat Sebagai Polimer Pembentuk Film. *Skripsi*. Depok: Universitas Indonesia.
- Hooda, R., M. Tripathi, dan K. Kapoor. 2012. A Review on Oral Mucosal Drug Delivery System. *J. Pharm.* 1(1): 14-21.
- Huber, L. 2007. Validation and Qualification in Analytical Laboratories Second Edition. New York: Informa Healthcare USA.
- Humphrey, S. P., dan R. T. Williamson. 2001. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J. Prosthet. Dent.* 85(2): 162-169.
- Katzung, B. G., S. B. Masters, dan A. J. Trevor. 2009. *Basic & Clinical Pharmacology*. 11th Ed. New York: McGraw-Hill.
- Kaundal, A., P. Kumar, dan A. Chaudhary. 2015. A Review On Mucoadhesive Buccal Tablets Prepared Using Natural And Synthetic Polymers. *World. J. Pharm. Pharmaceutic. Sci.* 4(07): 475-500.
- Khairnar, G. A. dan F. J. Sayyad. 2010. Development of buccal drug delivery system based on mucoadhesive polymer. *Int. J. Pharm. Tech. Res.* 2(1): 719-735.
- Kharenko, E. A., N. I. Larionova, dan N. B. Demina. 2009. Mucoadhesive Drug Delivery Systems (Review). *J. Pharmaceutic. Chemi.* 43(4): 200-208.
- Koland, R., R. N. Charyulu, K. Vijayanarayana dan P. Prabhu. 2011. In vitro and In Vivo Evaluation of Chitosan Buccal Films of Ondansetron Hydrochloride. *Int. J. Pharma. Investig.* 1(3):164-171
- Kumar, G. P., R. Geethika, T. Anusha, S. Jaweria, dan G. Prathyusha. 2014. The Potential of Statins for Buccal Delivery. *J. Mol. Pharm. Org. Process. Res.* 2(1): 111.
- Kurdi, M. 2015. *Bioawaivers: Criteria and Requirements*. MOPH. 1-8.

- Madhavi, B., V. S. Murthy, Prameela, dan D. K. Gattu. 2013. Buccal Film Drug Delivery System-An Innovative and Emerging. *J. Mol. Pharm. Org. Proces.s Res.* 1(3): 1-6.
- Madhav, N.V., S. Shakya, A. K. Shakya, P. Singh, dan Kuldeep. 2009. Orotransmucosal Drug Delivery Systems: A Review. *J. Controlled. Release.* 140: 2–11.
- Malke, S., S. Shidhaye, J. Desai, dan V. Kadam. 2010. Oral Films-Patient Compliant Dosage Form for Pediatrics. *Int. J. Ped. Neonatology.* 11(2): 1-7.
- Meinicke, J., dan B. Danneskiold-Samsøe. 1980. Diclofenac Sodium (Voltaren) and Ibuprofen in Rheumatoid Arthritis. A Randomized Double-blind Study. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 35:1-8.
- Mishra .A., dan Ramteke, S. 2011. Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Film of Flurbiprofen. *Int. J. Pharm. Tech. Res.* 3(3): 1826-1830.
- Muzib, Y. I., dan K. S. Kumari. 2011. Mucoadhesive buccal films of glibenclamide. *Int. J. Pharma. Investig.* 1(1): 42-47
- Padsala, K. R., Desai, K., dan Swamy S. M. V. 2014. Formulation, Evaluation and Optimization of Mucoadhesive Buccal Tablet Of Simvastatin. *Pharm. Sci. Monitor.* Vol. 5 (2).
- Patel, A. R., D. A. Patel, dan S. V. Chaudhry. 2011. Mucoadhesive Buccal Drug Delivery System. *Int. J. of Pharm. & Life. Sci.* Vol. 2:848-856.
- Patel, V. F., F. Liu, dan M. B. Brown. 2011. Advances in Oral Transmucosal Drug Delivery. *J. Controlled. Release.* 153: 106–116.
- Patel, V. M., G. Bhupendra, dan M. Patel. 2007. Design and characterization of chitosan-containing mucoadhesive buccal patches of propranolol hydrochloride. *Acta Pharm.* 1(1): 161–72.
- Pramesthi, M. I. R., L. Ameliana, B. Wisudyarningsih. 2014. The Influence of Hidroxy Propyl Methyl Cellulose K-15 and Ethyl Cellulose N-22 Ratio on Procentage Moisture Content and Release From Meloxicam Patch. *e-Jurnal Pustaka Kesehatan.* 2(1):176.
- Rao, N. G. R., B. Shravani. dan M. S. Reddy. 2013. Overview on Buccal Drug Delivery Systems. *J. Pharm. Sci. & Res.* 5(4):80-88.

- Rowe, C. R., J. P. Sheskey, and J. P. Weller. 2006. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 5th Ed. London: American Pharmaceutical Association.
- Roy, S.K dan B. Prabhakar. 2010. Mukoadhesif Polymeric Platforms for Transmucosal Drug Delivery System-a Review. *Tropical. J. Pharm. Res.* 9(1): 41-104.
- Salamat-Miller, N., M. Chittchang, dan T. P. Johnston. 2005. The Use of Mucoadhesive Polymers in Buccal Drug Delivery. *Adv. Drug Delivery Rev.* 57:1666-1691.
- Sapri, D. Setiawan, dan R. Khairunnisa. 2012. Pengaruh Penggunaan Pati Biji Cempedak (*Arthocarpus Champeden Lour*) sebagai Bahan Pengikat terhadap Sifat Fisik Tablet Parasetamol secara Granulasi Basah. *J. Trop. Pharm. Chem.* 2(1): 55
- Sharathchandra. 2011. Buccal Drug Delivery System. <http://pharmaxchange.info/press/2011/07/buccal-drug-delivery-system/> . (16 juli 2017).
- Sudhakar, Y., K. Kuotsu, dan A. K. Bandyopadhyay. 2006. Buccal Bioadhesive Drug Delivery-A Promising Option for Orally Less Efficient Drugs. *J. Controlled. Release.* 114:15-40.
- Tarai, M., J. G. Meher, A. Patnaik, P. Mishra, dan H. Lalhlenmawia. 2013. Novel, Bucco-Compatible Simvastatin Buccal Film: An Integrative Study of The Effect Offormulation Variables. *J. Sci. Innov. Res.* 2 (5): 903-913.
- Verma, S., M. Kaul, A. Rawat, dan S. Saini. 2011. An Overview on Buccal Drug Delivery System. *Int. J. Pharmaceutic. Sci. & Res.* 2(6): 1303-1321.
- Waranugraha, Y., B. P. P. Suryana, dan B. Pratomo. 2010. Hubungan Pola Penggunaan OAINS dengan Gejala Klinis Gastropati pada Pasien Reumatik. *Jurnal Kedokteran Brawijaya.* 26(2): 107-112.
- Winarti, L. 2015. *Optimasi Kombinasi HPMC dan CMC Na sebagai Bahan Pembentuk Film Oral serta Pengaruh Nanonisasi terhadap Pelepasan Piroksikam dari Sediaan Film Oral.* Jember: Lembaga Penelitian Universitas Jember.

LAMPIRAN

Lampiran A. Tabulasi Hasil Perhitungan Jumlah *Film* dalam Satu Cetakan



$$\begin{aligned} \text{Luas petridish} &= \pi \times r^2 \\ &= 3.14 \times 4.5^2 \\ &= 63.585 \text{ cm}^2 \end{aligned}$$

$$\text{Luas 1 film} = 4 \text{ cm}^2$$

$$\begin{aligned} \text{Jumlah film dalam petridish} &= \frac{63.585}{4} \\ &= 15.896 \\ &= 15 \text{ film} \end{aligned}$$

Lampiran B. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan *Buccal Film* Natrium Diklofenak

Tabulasi hasil pengujian keseragaman ketebalan *buccal film* formula 1

Replikasi	Titik Pengukuran Ketebalan (mm)			Rata-rata ± SD
	1	2	3	
R1	0,18	0,18	0,19	0,18±0,006
R2	0,19	0,18	0,19	0,19±0,006
R3	0,19	0,19	0,18	0,19±0,006
Total rata-rata ± SD				0,19±0,005
CV				2,840%

Tabulasi hasil pengujian keseragaman ketebalan *buccal film* formula a

Replikasi	Titik Pengukuran Ketebalan (mm)			Rata-rata ± SD
	1	2	3	
R1	0,27	0,28	0,28	0,28± 0,006
R2	0,29	0,28	0,28	0,28± 0,006
R3	0,29	0,28	0,29	0,29± 0,006
Total rata-rata ± SD				0,28±0,007
CV				2,362%

Tabulasi hasil pengujian keseragaman ketebalan *buccal film* formula b

Replikasi	Titik Pengukuran Ketebalan (mm)			Rata-rata ± SD
	1	2	3	
R1	0,21	0,20	0,20	0,20±0,006
R2	0,21	0,20	0,20	0,20±0,006
R3	0,20	0,21	0,22	0,21±0,010
Total rata-rata ± SD				0,21±0,007
CV				3,534%

Tabulasi hasil pengujian keseragaman ketebalan *buccal film* formula ab

Replikasi	Titik Pengukuran Ketebalan (mm)			Rata-rata ± SD
	1	2	3	
R1	0,30	0,30	0,31	0,30±0,006
R2	0,32	0,30	0,31	0,31±0,010
R3	0,31	0,30	0,30	0,30±0,006
Total rata-rata ± SD				0,31±0,007
CV				2,378%

Lampiran C. Tabulasi Hasil Pengujian *Swelling Index Buccal Film* Natrium Diklofenak

Rumus berikut digunakan untuk menghitung *swelling index* :

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

Keterangan :

W_0 = Berat awal *film* sebelum dimasukkan ke dalam dapar fosfat pH 6,6

W_t = Berat *film* yang mengembang pada waktu t

Hasil perhitungan *swelling index* formula 1

Waktu (menit)	<i>Swelling Index (SI)</i>		
	R1	R2	R3
10	2,919	2,967	2,902
20	3,174	3,179	3,263
30	3,329	3,436	3,483
40	3,759	3,706	3,622
Rata-rata ±SD	3,695±0,069		

Perhitungan:

- Replikasi 1

$$W_0 = 0,0671 \text{ gram}$$

- Waktu ke 10 menit

$$SI = \frac{0,2630 \text{ gram} - 0,0671 \text{ gram}}{0,0671 \text{ gram}} = 2,919$$

- Waktu ke 20 menit

$$SI = \frac{0,2801 \text{ gram} - 0,0671 \text{ gram}}{0,0671 \text{ gram}} = 3,174$$

- Waktu ke 30 menit

$$SI = \frac{0,2958 \text{ gram} - 0,0671 \text{ gram}}{0,0671 \text{ gram}} = 3,329$$

- Waktu ke 40 menit

$$SI = \frac{0,3193 \text{ gram} - 0,0671 \text{ gram}}{0,0671 \text{ gram}} = 3,759$$

- Replikasi 2

$$W_0 = 0,0660 \text{ gram}$$

- Waktu ke 10 menit

$$SI = \frac{0,2618 \text{ gram} - 0,0660 \text{ gram}}{0,0660 \text{ gram}} = 2,967$$

- Waktu ke 20 menit

$$SI = \frac{0,2758 \text{ gram} - 0,0660 \text{ gram}}{0,0660 \text{ gram}} = 3,179$$

- Waktu ke 30 menit

$$SI = \frac{0,2928 \text{ gram} - 0,0660 \text{ gram}}{0,0660 \text{ gram}} = 3,436$$
- Waktu ke 40 menit

$$SI = \frac{0,3106 \text{ gram} - 0,0660 \text{ gram}}{0,0660 \text{ gram}} = 3,706$$
- Replikasi 3
 $W_0 = 0,0650 \text{ gram}$
 - Waktu ke 10 menit

$$SI = \frac{0,2536 \text{ gram} - 0,0650 \text{ gram}}{0,0650 \text{ gram}} = 2,902$$
 - Waktu ke 20 menit

$$SI = \frac{0,2771 \text{ gram} - 0,0650 \text{ gram}}{0,0650 \text{ gram}} = 3,263$$
 - Waktu ke 30 menit

$$SI = \frac{0,2914 \text{ gram} - 0,0650 \text{ gram}}{0,0650 \text{ gram}} = 3,483$$
 - Waktu ke 40 menit

$$SI = \frac{0,3004 \text{ gram} - 0,0650 \text{ gram}}{0,0650 \text{ gram}} = 3,622$$

Hasil perhitungan *swelling index* formula a

Waktu (menit)	Swelling Index (SI)		
	R1	R2	R3
10	2,724	2,687	2,678
20	3,162	3,162	3,098
30	3,660	3,633	3,624
40	4,060	4,059	4,056
Rata-rata ±SD	4,059±0,002		

Perhitungan:

- Replikasi 1

$$W_0 = 0,0916 \text{ gram}$$

- Waktu ke 10 menit

$$SI = \frac{0,3411 \text{ gram} - 0,0916 \text{ gram}}{0,0916 \text{ gram}} = 2,724$$

- Waktu ke 20 menit

$$SI = \frac{0,3812 \text{ gram} - 0,0916 \text{ gram}}{0,0916 \text{ gram}} = 3,162$$

- Waktu ke 30 menit

$$SI = \frac{0,4269 \text{ gram} - 0,0916 \text{ gram}}{0,0916 \text{ gram}} = 3,660$$

- Waktu ke 40 menit

$$SI = \frac{0,4635 \text{ gram} - 0,0916 \text{ gram}}{0,0916 \text{ gram}} = 4,060$$

- Replikasi 2

$$W_0 = 0,0911 \text{ gram}$$

- Waktu ke 10 menit

$$SI = \frac{0,3359 \text{ gram} - 0,0911 \text{ gram}}{0,0911 \text{ gram}} = 2,687$$

- Waktu ke 20 menit

$$SI = \frac{0,3792 \text{ gram} - 0,0911 \text{ gram}}{0,0911 \text{ gram}} = 3,162$$

- Waktu ke 30 menit

$$SI = \frac{0,4221 \text{ gram} - 0,0911 \text{ gram}}{0,0911 \text{ gram}} = 3,633$$

- Waktu ke 40 menit

$$SI = \frac{0,4609 \text{ gram} - 0,0911 \text{ gram}}{0,0911 \text{ gram}} = 4,059$$

- Replikasi 3

$$W_0 = 0,0907 \text{ gram}$$

- Waktu ke 10 menit

$$SI = \frac{0,3336 \text{ gram} - 0,0907 \text{ gram}}{0,0907 \text{ gram}} = 2,678$$

- Waktu ke 20 menit

$$SI = \frac{0,3717 \text{ gram} - 0,0907 \text{ gram}}{0,0907 \text{ gram}} = 3,098$$

- Waktu ke 30 menit

$$SI = \frac{0,4194 \text{ gram} - 0,0907 \text{ gram}}{0,0907 \text{ gram}} = 3,624$$

- Waktu ke 40 menit

$$SI = \frac{0,4586 \text{ gram} - 0,0907 \text{ gram}}{0,0907 \text{ gram}} = 4,056$$

Hasil perhitungan *swelling index* formula b

Waktu (menit)	<i>Swelling Index (SI)</i>		
	R1	R2	R3
10	2,801	2,706	2,795
20	3,122	3,092	3,182
30	3,439	3,318	3,486
40	3,909	3,785	3,882
Rata-rata ±SD	3,858±0,065		

Perhitungan:

- Replikasi 1

$$W_0 = 0,0757 \text{ gram}$$

- Waktu ke 10 menit

$$SI = \frac{0,2877 \text{ gram} - 0,0757 \text{ gram}}{0,0757 \text{ gram}} = 2,801$$

- Waktu ke 20 menit

$$SI = \frac{0,3120 \text{ gram} - 0,0757 \text{ gram}}{0,0757 \text{ gram}} = 3,122$$

- Waktu ke 30 menit

$$SI = \frac{0,3360 \text{ gram} - 0,0757 \text{ gram}}{0,0757 \text{ gram}} = 3,439$$

- Waktu ke 40 menit

$$SI = \frac{0,3716 \text{ gram} - 0,0757 \text{ gram}}{0,0757 \text{ gram}} = 3,909$$

- Replikasi 2

$$W_0 = 0,0761 \text{ gram}$$

- Waktu ke 10 menit

$$SI = \frac{0,2820 \text{ gram} - 0,0761 \text{ gram}}{0,0761 \text{ gram}} = 2,706$$

- Waktu ke 20 menit

$$SI = \frac{0,3114 \text{ gram} - 0,0761 \text{ gram}}{0,0761 \text{ gram}} = 3,092$$

- Waktu ke 30 menit

$$SI = \frac{0,3286 \text{ gram} - 0,0761 \text{ gram}}{0,0761 \text{ gram}} = 3,318$$

- Waktu ke 40 menit

$$SI = \frac{0,3641 \text{ gram} - 0,0761 \text{ gram}}{0,0761 \text{ gram}} = 3,784$$

- Replikasi 3

$$W_0 = 0,0770 \text{ gram}$$

- Waktu ke 10 menit

$$SI = \frac{0,2922 \text{ gram} - 0,0770 \text{ gram}}{0,0770 \text{ gram}} = 2,795$$

- Waktu ke 20 menit

$$SI = \frac{0,3220 \text{ gram} - 0,0770 \text{ gram}}{0,0770 \text{ gram}} = 3,182$$

- Waktu ke 30 menit

$$SI = \frac{0,3454 \text{ gram} - 0,0770 \text{ gram}}{0,0770 \text{ gram}} = 3,486$$

- Waktu ke 40 menit

$$SI = \frac{0,3759 \text{ gram} - 0,0770 \text{ gram}}{0,0770 \text{ gram}} = 3,882$$

Hasil perhitungan *swelling index* formul ab

Waktu (menit)	<i>Swelling Index (SI)</i>		
	R1	R2	R3
10	2,620	2,472	2,593
20	3,170	3,153	3,201
30	3,585	3,570	3,686
40	4,166	4,140	4,192
Rata-rata ±SD	4,166±0,026		

Perhitungan:

- Replikasi 1

$$W_0 = 0,1043 \text{ gram}$$

- Waktu ke 10 menit

$$SI = \frac{0,3776 \text{ gram} - 0,1043 \text{ gram}}{0,1043 \text{ gram}} = 2,620$$

- Waktu ke 20 menit

$$SI = \frac{0,4349 \text{ gram} - 0,1043 \text{ gram}}{0,1043 \text{ gram}} = 3,170$$

- Waktu ke 30 menit

$$SI = \frac{0,4782 \text{ gram} - 0,1043 \text{ gram}}{0,1043 \text{ gram}} = 3,585$$

- Waktu ke 40 menit

$$SI = \frac{0,5388 \text{ gram} - 0,1043 \text{ gram}}{0,1043 \text{ gram}} = 4,166$$

- Replikasi 2

$$W_0 = 0,0671 \text{ gram}$$

- Waktu ke 10 menit

$$SI = \frac{0,3663 \text{ gram} - 0,1055 \text{ gram}}{0,1055 \text{ gram}} = 2,472$$

- Waktu ke 20 menit

$$SI = \frac{0,4381 \text{ gram} - 0,1055 \text{ gram}}{0,1055 \text{ gram}} = 3,153$$

- Waktu ke 30 menit

$$SI = \frac{0,4821 \text{ gram} - 0,1055 \text{ gram}}{0,1055 \text{ gram}} = 3,570$$

- Waktu ke 40 menit

$$SI = \frac{0,5423 \text{ gram} - 0,1055 \text{ gram}}{0,1055 \text{ gram}} = 4,140$$

- Replikasi 3

$$W_0 = 0,0671 \text{ gram}$$

- Waktu ke 10 menit

$$SI = \frac{0,3773 \text{ gram} - 0,1050 \text{ gram}}{0,1050 \text{ gram}} = 2,593$$

- Waktu ke 20 menit

$$SI = \frac{0,4411 \text{ gram} - 0,1050 \text{ gram}}{0,1050 \text{ gram}} = 3,201$$

- Waktu ke 30 menit

$$SI = \frac{0,4920 \text{ gram} - 0,1050 \text{ gram}}{0,1050 \text{ gram}} = 3,686$$

- Waktu ke 40 menit

$$SI = \frac{0,5452 \text{ gram} - 0,1050 \text{ gram}}{0,1050 \text{ gram}} = 4,192$$

Lampiran D. Tabulasi Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Natrium Diklofenak dalam Dapar Fosfat pH 6,6

- Preparasi larutan natrium diklofenak

- Menimbang natrium diklofenak 20 mg: $\frac{20 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 200 \text{ ppm}$

$$\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 200 \text{ ppm} = 20 \text{ ppm}$$

- Hasil penentuan panjang gelombang maksimum natrium diklofenak yaitu 276 nm

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	0,555	241	0,288	282	0,460	323	-0,002	364	-0,007
201	1,045	242	0,272	283	0,452	324	-0,003	365	-0,007
202	1,450	243	0,258	284	0,442	325	-0,004	366	-0,007
203	1,608	244	0,247	285	0,428	326	-0,006	367	-0,007
204	1,728	245	0,237	286	0,418	327	-0,006	368	-0,006
205	1,709	246	0,228	287	0,406	328	-0,007	369	-0,006
206	1,670	247	0,223	288	0,392	329	-0,007	370	-0,006
207	1,601	248	0,220	289	0,376	330	-0,008	371	-0,008
208	1,541	249	0,219	290	0,360	331	-0,008	372	-0,007
209	1,473	250	0,222	291	0,344	332	-0,008	373	-0,006
210	1,414	251	0,227	292	0,330	333	-0,008	374	-0,006
211	1,365	252	0,235	293	0,312	334	-0,008	375	-0,006
212	1,307	253	0,242	294	0,293	335	-0,009	376	-0,005
213	1,254	254	0,250	295	0,277	336	-0,009	377	-0,006
214	1,207	255	0,263	296	0,260	337	-0,008	378	-0,006
215	1,156	256	0,276	297	0,240	338	-0,008	379	-0,007
216	1,105	257	0,290	298	0,224	339	-0,009	380	-0,006
217	1,068	258	0,304	299	0,210	340	-0,009	381	-0,006
218	1,025	259	0,321	300	0,191	341	-0,009	382	-0,006
219	0,986	260	0,337	301	0,174	342	-0,009	383	-0,006
220	0,945	261	0,347	302	0,158	343	-0,008	384	-0,006
221	0,905	262	0,360	303	0,141	344	-0,008	385	-0,005
222	0,860	263	0,375	304	0,126	345	-0,008	386	-0,006
223	0,818	264	0,387	305	0,112	346	-0,009	387	-0,006
224	0,774	265	0,403	306	0,099	347	-0,008	388	-0,006
225	0,734	266	0,416	307	0,085	348	-0,009	389	-0,006
226	0,697	267	0,429	308	0,073	349	-0,009	390	-0,006
227	0,654	268	0,439	309	0,064	350	-0,008	391	-0,005
228	0,608	269	0,448	310	0,054	351	-0,007	392	-0,006

229	0,571	270	0,457	311	0,047	352	-0,008	393	-0,006
230	0,543	271	0,466	312	0,039	353	-0,007	394	-0,005
231	0,507	272	0,472	313	0,032	354	-0,007	395	-0,005
232	0,472	273	0,475	314	0,025	355	-0,008	396	-0,007
233	0,443	274	0,479	315	0,021	356	-0,008	397	-0,006
234	0,416	275	0,482	316	0,016	357	-0,008	398	-0,005
235	0,392	276	0,483	317	0,012	358	-0,007	399	-0,005
236	0,377	277	0,482	318	0,009	359	-0,008	400	-0,006
237	0,357	278	0,480	319	0,006	360	-0,007		
238	0,335	279	0,477	320	0,003	361	-0,007		
239	0,320	280	0,473	321	0,001	362	-0,007		
240	0,304	281	0,467	322	-0,002	363	-0,007		

Lampiran E. Perhitungan Pembuatan Kurva Baku Natrium Diklofenak dalam Dapar Fosfat pH 6,6

- Preparasi larutan induk natrium diklofenak

- Menimbang 25,10 mg: $\frac{25,10 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 502 \text{ ppm}$

- Menimbang 30,12 mg: $\frac{30,12 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 301,2 \text{ ppm}$

- Preparasi larutan baku natrium diklofenak

- Konsentrasi 10 ppm : $\frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 502 \text{ ppm} = 10,04 \text{ ppm}$

- Konsentrasi 15 ppm : $\frac{3 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times 502 \text{ ppm} = 15,06 \text{ ppm}$

- Konsentrasi 20 ppm : $\frac{2 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 502 \text{ ppm} = 20,08 \text{ ppm}$

- Konsentrasi 25 ppm : $\frac{5 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times 502 \text{ ppm} = 25,1 \text{ ppm}$

- Konsentrasi 30 ppm : $\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 301,2 \text{ ppm} = 30,12 \text{ ppm}$

Lampiran F. Tabulasi Hasil Pembuatan Kurva Baku Natrium Diklofenak dalam Dapar Fosfat pH 6,6

Larutan Standar	Konsentrasi (ppm)	Absorbansi pada 276 nm
1	10,04	0,263
2	15,06	0,382
3	20,08	0,481
4	25,10	0,631
5	30,12	0,745

Method : Linearity

Probability : 95%

Number of data : 5

Line equation : $Y = 0.01519998 + 0.02416334X$

Corelation coefficient : 0.99829750

Sy value : 0.01293960

Vx0 value : 2.66685900%

Xp value : 3.96994400

The Corelation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)

The Vx0 value is fullfilled the requirement (0% to 5%)

The Xp value is OK (< 10.04000000)

Lampiran G. Tabulasi Hasil Penentuan Kadar Natrium Diklofenak dalam Sediaan *Buccal Film*

Persamaan regresi dalam penetapan kadar natrium diklofenak

$$y = 0,0242x + 0,0152$$

Kadar natrium diklofenak secara teoritis

$$\frac{50 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 500 \text{ ppm}$$

$$\text{Pengenceran : } \frac{1 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 500 \text{ ppm} = 20 \text{ ppm}$$

Hasil penentuan kadar natrium diklofenak formula 1

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Recovery (%)
1	0,480	19,207	96,035
2	0,475	19,000	95,000
3	0,480	19,207	96,035
Rata-rata±SD			95,690±0,598
CV			0,625%

Perhitungan :

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{19,207 \text{ ppm}}{20 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,035\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{19,000 \text{ ppm}}{20 \text{ ppm}} \times 100\% = 95,000\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{19,207 \text{ ppm}}{20 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,035\%$$

Hasil penentuan kadar natrium diklofenak formula a

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Recovery (%)
1	0,469	18,752	93,760
2	0,471	18,835	94,175
3	0,465	18,587	92,935
Rata-rata±SD			93,623±0,631
CV			0,674%

Perhitungan :

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{18,752 \text{ ppm}}{20 \text{ ppm}} \times 100\% = 93,760\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{18,835 \text{ ppm}}{20 \text{ ppm}} \times 100\% = 94,175\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{18,587 \text{ ppm}}{20 \text{ ppm}} \times 100\% = 92,935\%$$

Hasil penentuan kadar natrium diklofenak formula b

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Recovery (%)
1	0,480	19,207	96,035
2	0,483	19,331	96,655
3	0,478	19,124	95,620
Rata-rata±SD			96,103±0,521
CV			0,542%

Perhitungan :

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{19,207 \text{ ppm}}{20 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,035\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{19,331 \text{ ppm}}{20 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,655\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{19,124 \text{ ppm}}{20 \text{ ppm}} \times 100\% = 95,620\%$$

Hasil penentuan kadar natrium diklofenak formula ab

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Recovery (%)
1	0,468	18,712	93,560
2	0,467	18,669	93,345
3	0,470	18,793	93,965
Rata-rata±SD			93,623±0,315
CV			0,336%

Perhitungan :

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{18,712 \text{ ppm}}{20 \text{ ppm}} \times 100\% = 93,560\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{18,669 \text{ ppm}}{20 \text{ ppm}} \times 100\% = 93,345\%$$

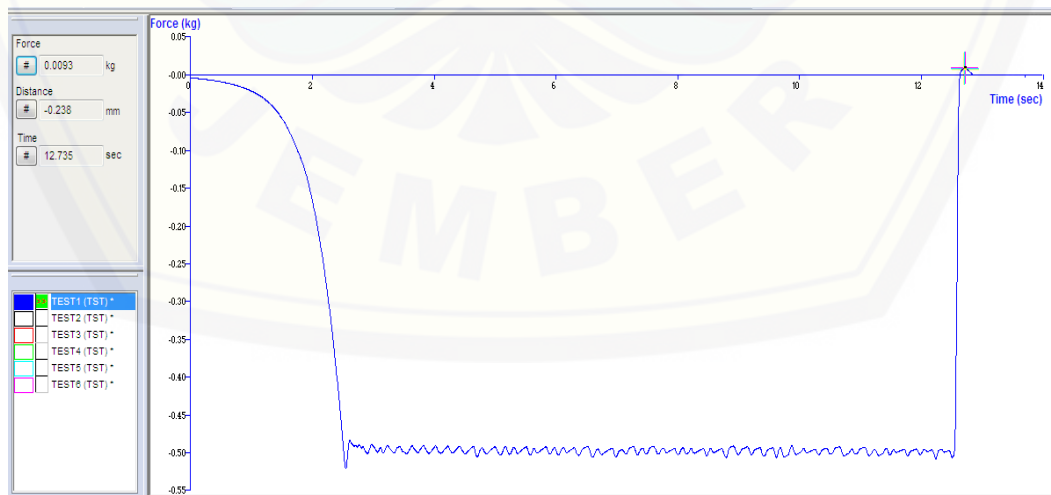
- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{18,793 \text{ ppm}}{20 \text{ ppm}} \times 100\% = 93,965\%$$

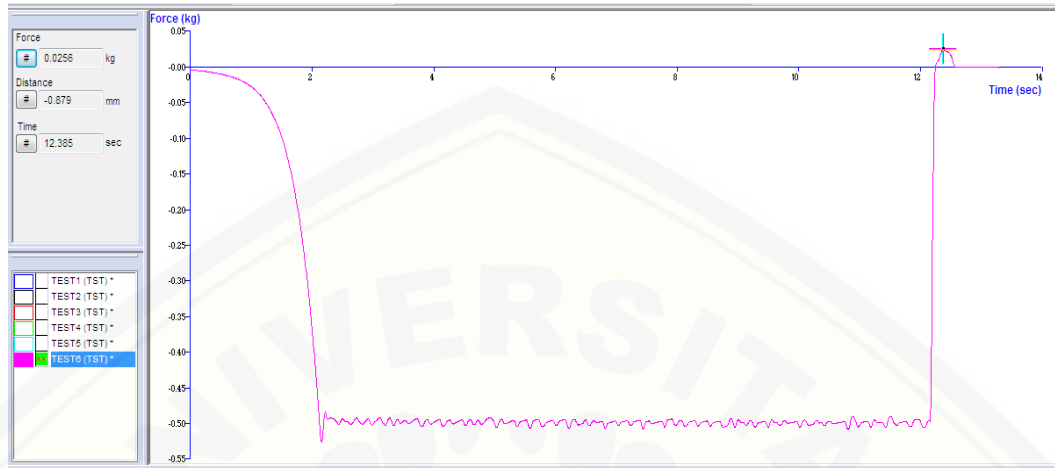
Lampiran H. Hasil Kekuatan *Mucoadhesive Buccal Film* Natrium Diklofenak

Replikasi	Kekuatan <i>Mucoadhesive</i> (gram)			
	F1	Fa	Fb	Fab
1	9,60	21,10	10,40	33,00
2	9,30	25,60	13,50	28,50
3	7,20	15,30	11,10	27,80
Rata-rata±SD	8,70±1,308	20,67±5,164	11,67±1,626	29,77±2,822

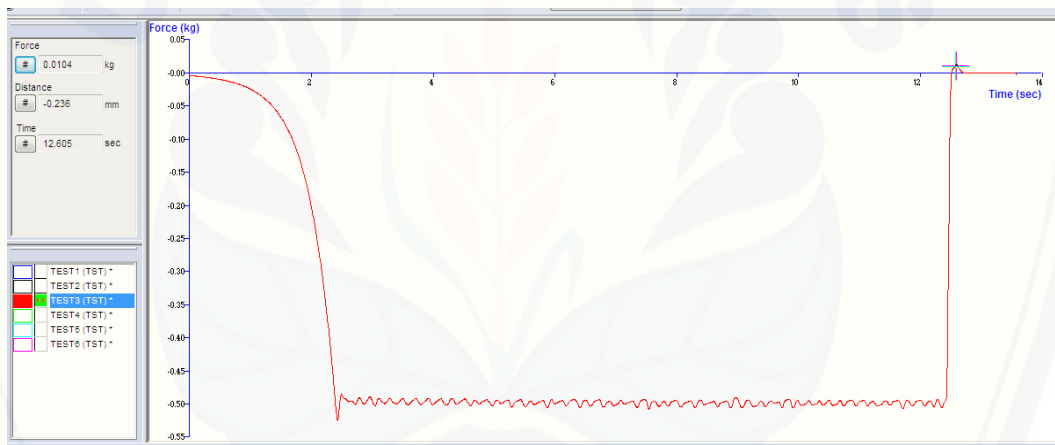
Hasil pengujian Kekuatan *Mucoadhesive Buccal Film* Formula 1



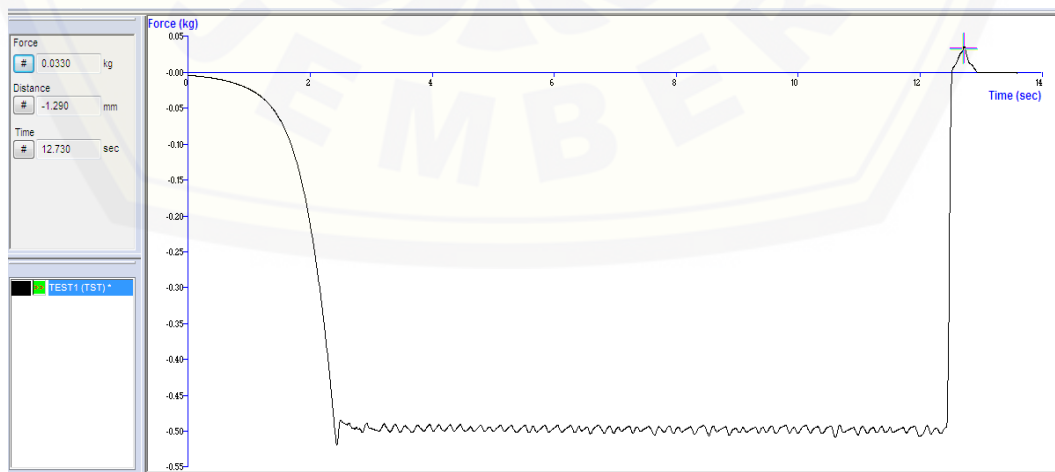
Hasil pengujian Kekuatan *Mucoadhesive Buccal Film* Formula a



Hasil pengujian Kekuatan *Mucoadhesive Buccal Film* Formula b



Hasil pengujian Kekuatan *Mucoadhesive Buccal Film* Formula ab



Lampiran I. Tabulasi Tabulasi Hasil Pelepasan Natrium Diklofenak dalam Sediaan Buccal Film

Persamaan regresi dalam menghitung pelepasan natrium diklofenak

$$y = 0,0242x + 0,0152$$

Kadar natrium diklofenak secara teoritis yaitu 20 ppm

$$\% \text{ Pelepasan} = \frac{\text{Kadar percobaan}}{\text{Kadar teoritis}} \times 100$$

Tabulasi Hasil Absorbansi Pelepasan Natrium Diklofenak Semua Formula

Waktu (menit)	F1			Fa		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3
15	0,176	0,193	0,165	0,289	0,194	0,221
30	0,292	0,286	0,234	0,399	0,367	0,365
45	0,305	0,297	0,282	0,418	0,372	0,389
60	0,329	0,328	0,339	0,432	0,381	0,402
90	0,335	0,334	0,344	0,434	0,395	0,411
120	0,341	0,338	0,342	0,436	0,401	0,419
150	0,344	0,342	0,347	0,439	0,404	0,422
180	0,347	0,347	0,349	0,441	0,409	0,428
210	0,354	0,348	0,350	0,441	0,417	0,432
240	0,358	0,352	0,352	0,444	0,418	0,432
270	0,363	0,355	0,355	0,447	0,424	0,436
300	0,369	0,358	0,359	0,452	0,425	0,441
330	0,372	0,365	0,362	0,458	0,431	0,444
360	0,373	0,372	0,367	0,459	0,433	0,445

Waktu (menit)	Fb			Fab		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3
15	0,176	0,187	0,191	0,247	0,273	0,227
30	0,314	0,322	0,333	0,415	0,425	0,419
45	0,327	0,330	0,338	0,432	0,430	0,427
60	0,346	0,333	0,341	0,459	0,442	0,431
90	0,352	0,341	0,348	0,463	0,445	0,441
120	0,357	0,346	0,352	0,467	0,449	0,442
150	0,358	0,352	0,357	0,477	0,451	0,444
180	0,359	0,357	0,359	0,480	0,451	0,445
210	0,361	0,362	0,361	0,482	0,452	0,447
240	0,364	0,365	0,364	0,484	0,454	0,449
270	0,368	0,371	0,366	0,488	0,455	0,450
300	0,371	0,374	0,371	0,489	0,457	0,450
330	0,373	0,377	0,373	0,490	0,459	0,452
360	0,376	0,382	0,377	0,493	0,464	0,453

Tabulasi hasil perhitungan persen pelepasan formula 1

Waktu (menit)	Kadar (ppm)			Pelepasan Obat (%)		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3
15	6,645	7,347	6,190	33,223	36,736	30,950
30	11,438	11,190	9,041	57,190	55,950	45,207
45	11,975	11,645	11,025	59,876	58,223	55,124
60	12,967	12,926	13,380	64,835	64,628	66,901
90	13,215	13,174	13,587	66,074	65,868	67,934
120	13,463	13,339	13,504	67,314	66,694	67,521
150	13,587	13,504	13,711	67,934	67,521	68,554
180	13,711	13,711	13,793	68,554	68,554	68,967
210	14,000	13,752	13,835	70,000	68,760	69,174
240	14,165	13,917	13,917	70,826	69,587	69,587
270	14,372	14,041	14,041	71,860	70,207	70,207
300	14,620	14,165	14,207	73,099	70,826	71,033
330	14,744	14,455	14,331	73,719	72,273	71,653
360	14,785	14,744	14,537	73,926	73,719	72,686
Rata-rata±SD				73,444±0,664		
CV				0,904%		

Tabulasi hasil perhitungan persen pelepasan formula a

Waktu (menit)	Kadar (ppm)			Pelepasan Obat (%)		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3
15	11,314	7,388	8,504	56,570	36,942	42,521
30	15,860	14,537	14,455	79,298	72,686	72,273
45	16,645	14,744	15,446	83,223	73,719	77,231
60	17,223	15,116	15,983	86,116	75,579	79,917
90	17,306	15,694	16,355	86,529	78,471	81,777
120	17,388	15,942	16,686	86,942	79,711	83,430
150	17,512	16,066	16,810	87,562	80,331	84,050
180	17,595	16,273	17,058	87,975	81,364	85,289
210	17,595	16,603	17,223	87,975	83,017	86,116
240	17,719	16,645	17,223	88,595	83,223	86,116
270	17,843	16,893	17,388	89,215	84,463	86,942
300	18,050	16,934	17,595	90,248	84,669	87,975
330	18,298	17,182	17,719	91,488	85,909	88,595
360	18,339	17,264	17,760	91,694	86,322	88,802
Rata-rata±SD				88,939±2,689		
CV				3,023 %		

Tabulasi hasil perhitungan persen pelepasan formula b

Waktu (menit)	Kadar (ppm)			Pelepasan Obat (%)		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3
15	6,645	7,099	7,264	33,223	35,496	36,322
30	12,347	12,678	13,132	61,736	63,388	65,661
45	12,884	13,008	13,339	64,421	65,041	66,694
60	13,669	13,132	13,463	68,347	65,661	67,314
90	13,917	13,463	13,752	69,587	67,314	68,760
120	14,124	13,669	13,917	70,620	68,347	69,587
150	14,165	13,917	14,124	70,826	69,587	70,620
180	14,207	14,124	14,207	71,033	70,620	71,033
210	14,289	14,331	14,289	71,446	71,653	71,446
240	14,413	14,455	14,413	72,066	72,273	72,066
270	14,579	14,702	14,496	72,893	73,512	72,479
300	14,702	14,826	14,702	73,512	74,132	73,512
330	14,785	14,950	14,785	73,926	74,752	73,926
360	14,909	15,157	14,950	74,545	75,785	74,752
Rata-rata±SD				75,027±0,664		
CV				0,885%		

Tabulasi hasil perhitungan persen pelepasan formula ab

Waktu (menit)	Kadar (ppm)			Pelepasan Obat (%)		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3
15	9,579	10,653	8,752	47,893	53,264	43,760
30	16,521	16,934	16,686	82,603	84,669	83,430
45	17,223	17,140	17,017	86,116	85,702	85,083
60	18,339	17,636	17,182	91,694	88,182	85,909
90	18,504	17,760	17,595	92,521	88,802	87,975
120	18,669	17,926	17,636	93,347	89,628	88,182
150	19,083	18,008	17,719	95,413	90,041	88,595
180	19,207	18,008	17,760	96,033	90,041	88,802
210	19,289	18,050	17,843	96,446	90,248	89,215
240	19,372	18,132	17,926	96,860	90,661	89,628
270	19,537	18,174	17,967	97,686	90,868	89,835
300	19,579	18,256	17,967	97,893	91,281	89,835
330	19,620	18,339	18,050	98,099	91,694	90,248
360	19,744	18,545	18,091	98,719	92,727	90,455
Rata-rata±SD				93,967±4,269		
CV				4,543 %		

Lampiran J. Analisa Data Menggunakan *Desain Expert Trial* Versi 10.0.1.

Select	Std	Run	Factor 1 A:HPMC mg	Factor 2 B:PVP mg	Response 1 kekuatan mu... gram	Response 2 waktu tinggal menit	Response 3 pelepasan %
	1	12	20	10	9,6	92	73,926
	2	9	20	10	9,3	117	73,719
	3	7	20	10	7,2	120	72,686
	4	10	40	10	21,1	206	91,694
	5	5	40	10	25,6	219	86,322
	6	2	40	10	15,3	238	88,802
	7	8	20	15	10,4	124	74,545
	8	11	20	15	13,5	137	75,785
	9	4	20	15	11,1	148	74,752
	10	3	40	15	33	240	98,719
	11	1	40	15	28,5	254	92,727
	12	6	40	15	27,8	259	90,455

J1. Response 1 kekuatan mucoadhesive

ANOVA for selected factorial model

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	Prob > F
Model	815,42	3	271,81	27,89	0,0001	significant
A-HPMC	678,00	1	678,00	69,57	< 0,0001	
B-PVP	109,20	1	109,20	11,21	0,0101	
AB	28,21	1	28,21	2,90	0,1273	
Pure Error	77,96	8	9,75			
Cor Total	893,38	11				

The Model F-value of 27,89 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	3,12	R-Squared	0,9127
Mean	17,70	Adj R-Squared	0,8800
C.V. %	17,64	Pred R-Squared	0,8037
PRESS	175,41	Adeq Precision	11,689
-2 Log Likelihood	56,51	BIC	66,45
		AICc	70,22

The "Pred R-Squared" of 0,8037 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,8800; 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 11,689 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard 95% CI 95% CI			High VIF
	Estimate	df	Error	Low	High	
Intercept	17,70	1	0,90	15,62	19,78	
A-HPMC	7,52	1	0,90	5,44	9,59	1,00
B-PVP	3,02	1	0,90	0,94	5,09	1,00
AB	1,53	1	0,90	-0,54	3,61	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned}
 \text{kekuatan mucoadhesive} = & \\
 & +17,70 \\
 & +7,52 * A \\
 & +3,02 * B \\
 & +1,53 * AB
 \end{aligned}$$

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

Final Equation in Terms of Actual Factors:

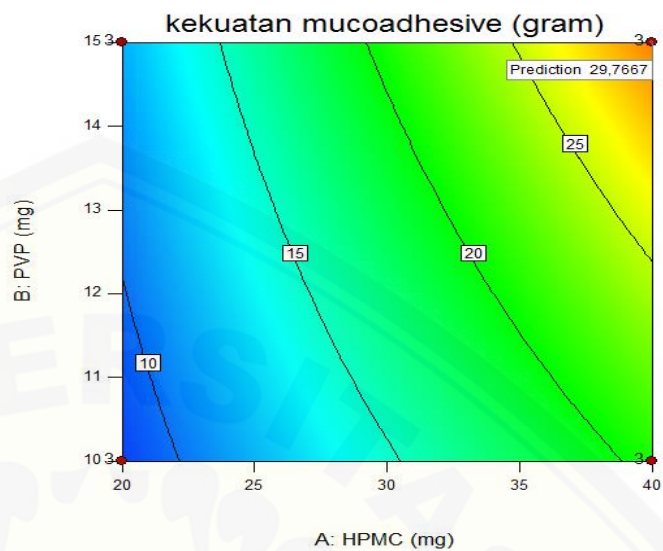
$$\begin{aligned} \text{kekuatan mucoadhesive} = & \\ & +3,06667 \\ & -0,015000 * \text{HPMC} \\ & -0,63333 * \text{PVP} \\ & +0,061333 * \text{HPMC} * \text{PVP} \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space. Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

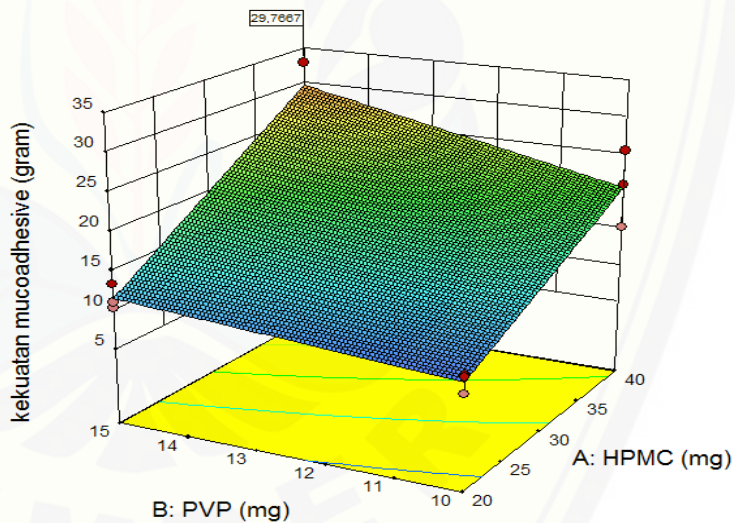
- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 kekuatan mucoadhesive (gram)
 ◆ Design Points
 33
 7,2
 X1 = A: HPMC
 X2 = B: PVP



Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 kekuatan mucoadhesive (gram)
 ◆ Design points above predicted value
 ◆ Design points below predicted value
 33
 7,2
 X1 = A: HPMC
 X2 = B: PVP



J2. Response 2 waktu tinggal

ANOVA for selected factorial model

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value
Model	40723,67	3	13574,56	73,71	< 0.0001 significant

A-HPMC	38307,00	1	38307,00	208,00	< 0,0001
B-PVP	2408,33	1	2408,33	13,08	0,0068
AB	8,33	1	8,33	0,045	0,8369
Pure Error	1473,33	8	184,17		
Cor Total	42197,00	11			

The Model F-value of 73,71 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	13,57	R-Squared	0,9651
Mean	179,50	Adj R-Squared	0,9520
C.V. %	7,56	Pred R-Squared	0,9214
PRESS	3315,00	Adeq Precision	18,038
-2 Log Likelihood	91,78	BIC	101,72
		AICc	105,49

The "Pred R-Squared" of 0,9214 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9520; 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 18,038 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard 95% CI 95% CI			VIF
	Estimate	df	Error	Low	High	
Intercept	179,50	1	3,92	170,47	188,53	
A-HPMC	56,50	1	3,92	47,47	65,53	1,00
B-PVP	14,17	1	3,92	5,13	23,20	1,00
AB	0,83	1	3,92	-8,20	9,87	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\text{waktu tinggal} = +179,50$$

$$\begin{aligned} &+56,50 * A \\ &+14,17 * B \\ &+0,83 * AB \end{aligned}$$

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

Final Equation in Terms of Actual Factors:

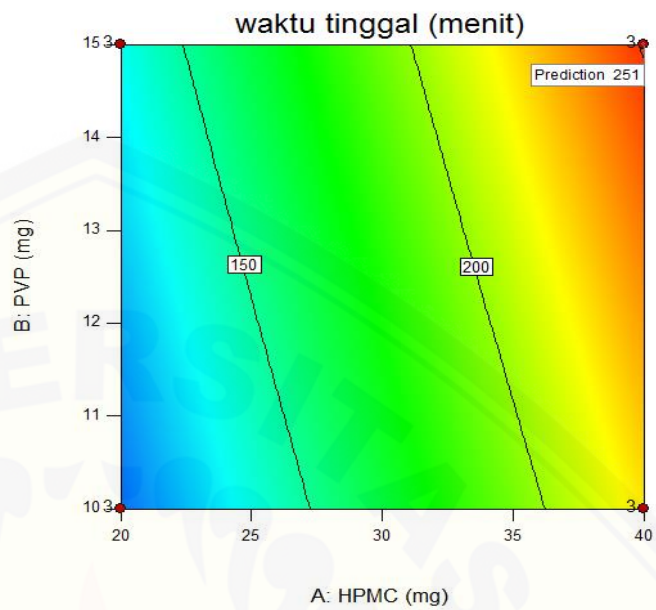
$$\begin{aligned} \text{waktu tinggal} = & \\ &-48,33333 \\ &+5,23333 * \text{HPMC} \\ &+4,66667 * \text{PVP} \\ &+0,033333 * \text{HPMC} * \text{PVP} \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space. Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

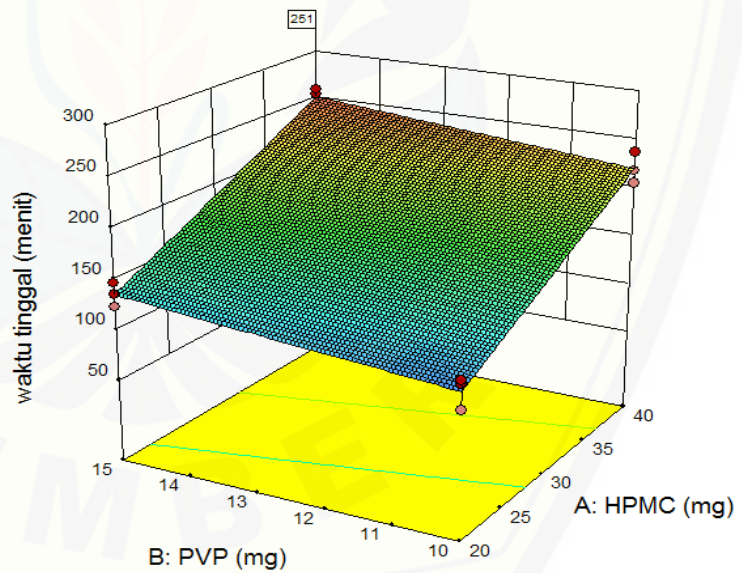
- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 waktu tinggal (menit)
 Design Points
 259
 92
 X1 = A: HPMC
 X2 = B: PVP



Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 waktu tinggal (menit)
 Design points above predicted value
 Design points below predicted value
 259
 92
 X1 = A: HPMC
 X2 = B: PVP



J3. Response 3 pelepasan

ANOVA for selected factorial model

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F
Model	931,02	3	310,34	47,13	< 0.0001 significant
A-HPMC	889,34	1	889,34	135,07	< 0.0001
B-PVP	32,78	1	32,78	4,98	0,0562
AB	8,90	1	8,90	1,35	0,2786
Pure Error	52,68	8	6,58		
Cor Total	983,70	11			

The Model F-value of 47,13 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A is a significant model term. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	2,57	R-Squared	0,9465
Mean	82,84	Adj R-Squared	0,9264
C.V. %	3,10	Pred R-Squared	0,8795
PRESS	118,52	Adeq Precision	13,853
-2 Log Likelihood	51,81	BIC	61,75
		AICc	65,52

The "Pred R-Squared" of 0,8795 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9264; 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 13,853 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	82,84	1	0,74	81,14	84,55	
A-HPMC	8,61	1	0,74	6,90	10,32	1,00
B-PVP	1,65	1	0,74	-0,055	3,36	1,00

AB 0,86 1 0,74 -0,85 2,57 1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{pelepasan} = & \\ & +82,84 \\ & +8,61 * A \\ & +1,65 * B \\ & +0,86 * AB \end{aligned}$$

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

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{pelepasan} = & \\ & +61,66867 \\ & +0,43038 * \text{HPMC} \\ & -0,37207 * \text{PVP} \\ & +0,034440 * \text{HPMC} * \text{PVP} \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space. Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

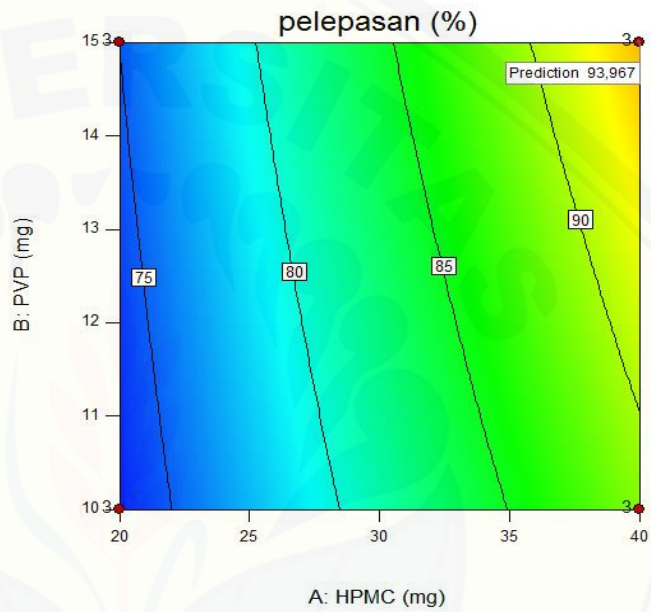
- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.

- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

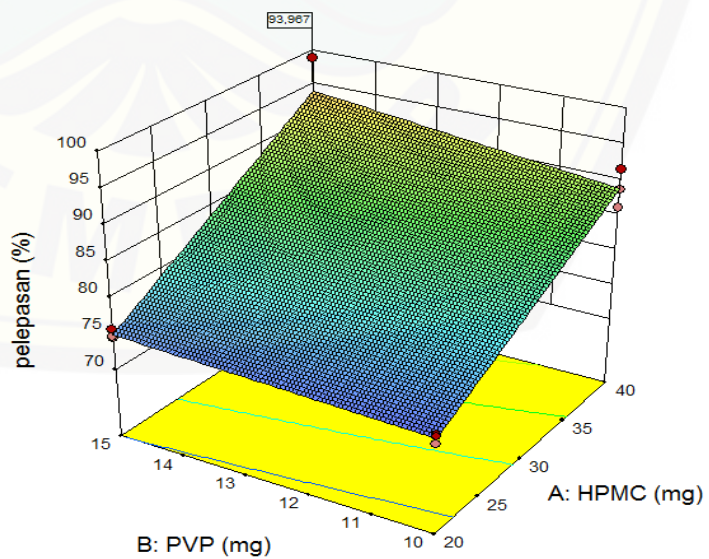
Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 pelepasan (%)
 ● Design Points
 98,719
 72,686

X1 = A: HPMC
 X2 = B: PVP



Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 pelepasan (%)
 ● Design points above predicted value
 ○ Design points below predicted value
 98,719
 72,686

X1 = A: HPMC
 X2 = B: PVP



Constraints

Name	Goal	Lower	Upper	Lower	Upper	Importance
		Limit	Limit	Weight	Weight	
A:HPMC	is in range	20	40	1	1	3
B:PVP	is in range	10	15	1	1	3
kekuatan mucoadhesive	maximize	13	33	1	1	3
waktu tinggal	is in range	240	360	1	1	3
pelepasan	is in range	60	100	1	1	3

Solutions

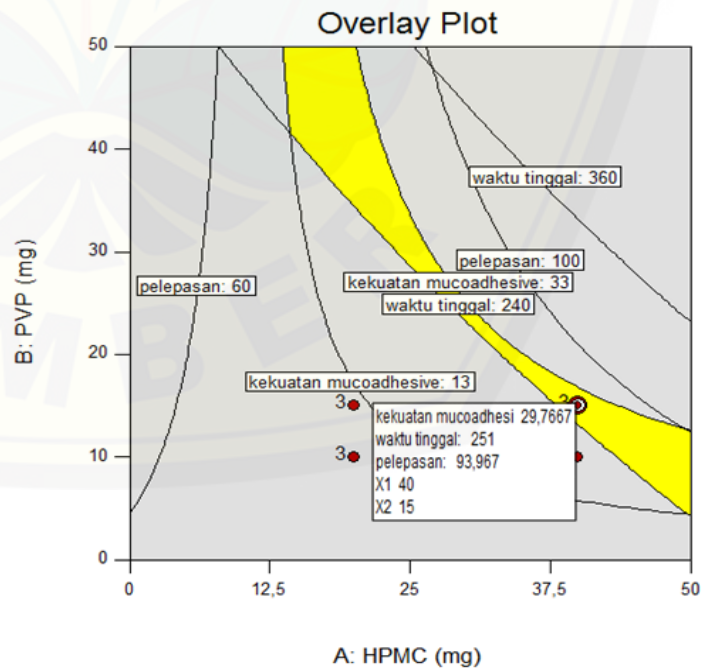
Number	HPMC	PVP	kekuatan mucoadhesive	waktu tinggal	pelepasan	Desirability
1	40,000	15,000	29,767	251,000	93,967	0,838 <u>Selected</u>
2	39,928	15,000	29,701	250,586	93,899	0,835
3	40,000	14,747	29,307	249,484	93,713	0,815
4	40,000	14,712	29,243	249,273	93,678	0,812
5	40,000	14,604	29,046	248,625	93,569	0,802
6	38,921	15,000	28,790	244,811	92,945	0,789
7	40,000	13,552	27,131	242,310	92,511	0,707

Design-Expert® Software
Factor Coding: Actual
Overlay Plot

kekuatan mucoadhesive
waktu tinggal
pelepasan
◆ Design Points

Std # 11 Run # 1

X1 = A: HPMC = 40
X2 = B: PVP = 15



Lampiran K. Tabulasi Uji Statistik pH Permukaan *Film*

Test of Homogeneity of Variances

pH

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,892	3	8	,209

ANOVA

pH

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,002	3	,001	3,833	,057
Within Groups	,002	8	,000		
Total	,004	11			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: pH

LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula a	-,00333	,01202	,789	-,0310	,0244
	formula b	-,01000	,01202	,430	-,0377	,0177
	formula ab	-,03667*	,01202	,016	-,0644	-,0090
formula a	formula 1	,00333	,01202	,789	-,0244	,0310
	formula b	-,00667	,01202	,594	-,0344	,0210
	formula ab	-,03333*	,01202	,024	-,0610	-,0056
formula b	formula 1	,01000	,01202	,430	-,0177	,0377
	formula a	,00667	,01202	,594	-,0210	,0344
	formula ab	-,02667	,01202	,057	-,0544	,0010
formula ab	formula 1	,03667*	,01202	,016	,0090	,0644
	formula a	,03333*	,01202	,024	,0056	,0610
	formula b	,02667	,01202	,057	-,0010	,0544

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

Lampiran L. Dokumentasi

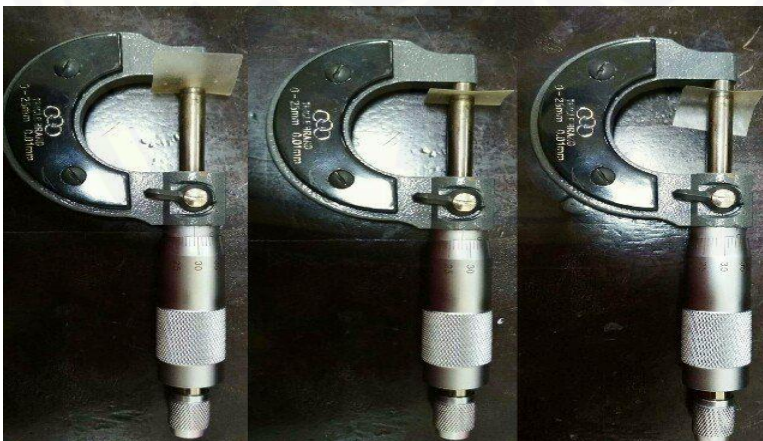
Pembuatan Buccal Film



Uji Keseragaman Bobot Buccal Film



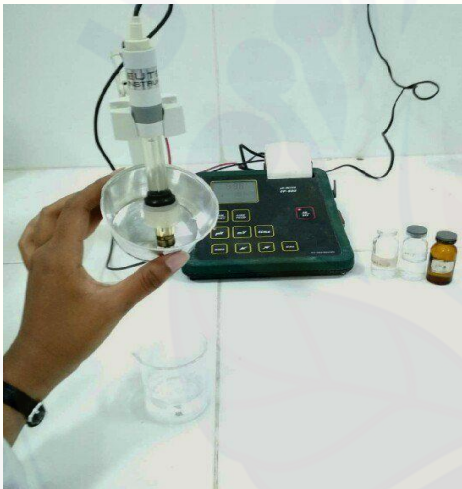
Uji Keseragaman Ketebalan Buccal Film



Uji Ketahanan Lipat *Buccal Film*



Uji pH Permukaan *Buccal Film*



Uji Swelling Index *Buccal Film*



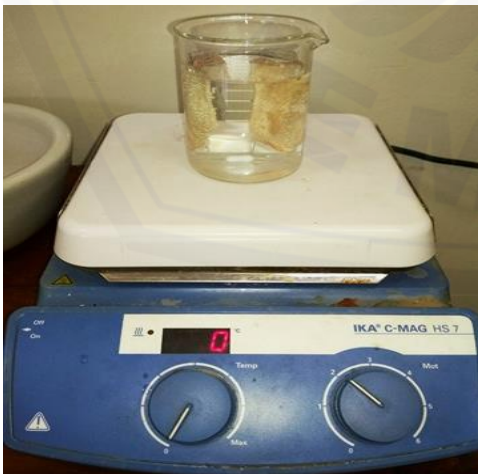
Uji Penentuan Kadar Natrium Diklofenak dalam *Buccal Film*



Uji Pengujian Kekuatan *Mucoadhesive Buccal Film In Vitro*



Uji Pengujian Waktu Tinggal *Buccal Film In Vitro*



Uji Pengujian Pelepasan Natrium Diklofenak Dalam Sediaan *Buccal Film In Vitro*

