



**OPTIMASI NATRIUM KARBOKSI METIL SELULOSA DAN  
POLIVINIL PIROLIDON DALAM SEDIAAN *BUCCAL FILM*  
NATRIUM DIKLOFENAK**

**SKRIPSI**

oleh

**Estu Haryanti**

**132210101069**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2018**



**OPTIMASI NATRIUM KARBOKSI METIL SELULOSA DAN POLIVINIL  
PIROLIDON DALAM SEDIAAN *BUCCAL FILM* NATRIUM  
DIKLOFENAK**

**SKRIPSI**

**Diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat  
untuk menyelesaikan pendidikan strata satu Fakultas Farmasi dan mencapai  
gelar Sarjana Farmasi.**

oleh

**Estu Haryanti**

**132210101069**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2018**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat, hidayah, serta karunia-Nya kepada hamba-Nya yang berjuang dalam kebaikan menuntut ilmu.
2. Orang tua penulis, Mama Leni Sugianti dan Bapak Wardi, serta Adek Beki Isnaeni Pangestu Wardani dan Mas Muhamad Azis Kusmawan, terimakasih atas doa, kasih sayang, perhatian, kesabaran, dukungan, nasihat, dan motivasi yang telah diberikan selama ini.
3. Guru-guru penulis sejak SD hingga SMA, dosen, dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi, yang telah menjadi tempat menuntut ilmu.
4. Teman-teman seperjuangan dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

**MOTTO**

Tuntutlah ilmu, tetapi tidak melupakan ibadah, dan kerjakanlah ibadah, tetapi tidak melupakan ilmu.

(Hasan Al-Bashri)

Tidak ada balasan kebaikan, kecuali kebaikan pula.

(Ar-Rahman: 60)



**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Estu Haryanti

NIM : 132210101069

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Natrium Karboksimetil Selulosa dan Polivinil Prolidon dalam Sediaan 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 di kemudian hari tidak benar.

Jember, Januari 2018

Yang menyatakan,

Estu Haryanti

132210101069

**SKRIPSI**

**OPTIMASI NATRIUM KARBOKSI METIL SELULOSA DAN  
POLIVINIL PIROLIDON DALAM SEDIAAN *BUCCAL FILM*  
NATRIUM DIKLOFENAK**

oleh

**Estu Haryanti  
132210101069**

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing Anggota : Viddy Agustian Rosyidi, S. Farm., M. Sc., Apt.

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Optimasi Natrium Karboksi Metil Selulosa dan Polivinil Prolidon dalam Sediaan *Buccal Film* Natrium Diklofenak” telah diuji dan disahkan pada :

Hari, Tanggal :

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Lidya Ameliana, S.Si., M.Farm., Apt. Viddy Agustian R., S.Farm., M.Sc., Apt.

NIP 198004052005012005

NIP 198608302009121007

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt. Dwi Koko Pratoko, S.Farm., M.Sc., Apt.

NIP 197910032003122001

NIP 198504282009121004

Mengesahkan

Dekan,

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

NIP 197604142002122001



## RINGKASAN

**Optimasi Natrium Karboksi Metil Selulosa dan Polivinil Piroolidon dalam Sediaan *Buccal Film* Natrium Diklofenak;** Estu Haryanti, 132210101069; 82 Halaman; 2018; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Natrium diklofenak merupakan obat golongan *Non Steroidal Anti Inflammatory Disease* (NSAID) yang memiliki aktivitas sebagai analgesik dan anti inflamasi. Natrium diklofenak digunakan untuk mengobati nyeri dan radang pada penyakit *Rheumatoid Arthritis* (RA), *Osteoarthritis* (OA), dan penyakit peradangan sendi lainnya (Lacy *et al.*, 2009). Natrium diklofenak dapat berakumulasi dengan baik pada cairan sinovial dan memiliki efek terapeutik di cairan sinovial lebih lama dibandingkan dengan waktu paruh plasma (Waranugraha *et al.*, 2010). Natrium diklofenak pada pemberian oral mengalami *first pass metabolism* di hati yang menyebabkan bioavailabilitasnya menjadi rendah yaitu hanya sekitar 50% obat yang masuk ke sistemik serta memiliki waktu paruh pendek yaitu 1-2 jam. (Sweetman, 2009). Salah satu cara mengatasi permasalahan tersebut adalah dengan memformulasikan Natrium Diklofenak dalam bentuk sediaan *buccal film*.

Penghantaran melalui *buccal* merupakan pemberian obat melalui membran mukosa pada lapisan pipi atau mukosa *buccal* (Yehia *et al.*, 2009). Secara umum, keuntungan dari pemberian obat melalui *buccal* antara lain memperpanjang waktu tinggal obat pada tempat absorpsi sehingga absorpsi obat akan meningkat, meningkatkan bioavailabilitas obat karena tidak melalui *first pass metabolism*, absorpsi cepat karena suplai darah sangat banyak dan aliran darah baik, serta meningkatkan kepatuhan pasien (Shaurabh *et al.*, 2011). Selain itu, natrium diklofenak diberikan melalui *buccal* dengan tujuan untuk menghindari kontak langsung dengan mukosa lambung sehingga akan mengurangi terjadinya ulserasi gastrointestinal (Abha *et al.*, 2011).

Faktor yang mempengaruhi efektivitas dari sediaan *film* yaitu kekuatan mukoadhesif, waktu tinggal, dan persen pelepasan obat. Ketiga faktor tersebut



dipengaruhi oleh penggunaan polimer. Polimer yang digunakan dalam penelitian ini adalah CMC Na dan PVP. CMC Na merupakan polimer mukoadhesif yang memiliki kemampuan mukoadhesif serta *swelling* yang tinggi. Sedangkan PVP merupakan polimer mukoadhesif pembentuk film yang juga memiliki kemampuan *swelling* yang baik dan dapat meningkatkan sifat mukoadhesif sediaan *buccal film* (Morales dan McConville, 2011).

Pada penelitian ini dilakukan optimasi CMC Na dan PVP dalam sediaan *buccal film* natrium diklofenak dan kemudian dilakukan uji evaluasi sediaan yang meliputi uji organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan film, ketahanan lipat, pH, penetapan kadar natrium diklofenak, *swelling index*, kekuatan mukoadhesif, waktu tinggal, dan persen pelepasan.

Hasil pengujian kekuatan mukoadhesif menunjukkan nilai kekuatan  $F_{ab} > F_a > F_b > F_1$  dengan nilai kekuatan mukoadhesif berturut-turut yaitu 93,5 gram; 62,67 gram; 22,23 gram; dan 18,3 gram. Hasil uji waktu tinggal sediaan menunjukkan bahwa  $F_{ab} > F_a > F_b > F_1$  dengan nilai waktu tinggal berturut-turut yaitu 372 menit; 335 menit; 234 menit; dan 200 menit. Hasil persen pelepasan obat menunjukkan bahwa  $F_{ab} > F_a > F_b > F_1$  dengan nilai persen pelepasan berturut-turut yaitu 94,491%; 88,232%; 80,650%; dan 76,021%. Hasil dari ketiga respon kemudian dianalisis dengan menggunakan *software design expert trial* versi 10.0.6. Terdapat 4 solusi dengan formula optimum terpilih adalah formula ab dengan jumlah polimer CMC Na 45 mg dan PVP 10 mg yang menghasilkan respon kekuatan mukoadhesif 93,5 gram, waktu tinggal 372 menit, dan persen pelepasan 94,491%.

## PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Natrium Karboksimetil Selulosa dan Polivinil Prolidon dalam Sediaan Buccal Film Natrium Diklofenak”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Ibu Lestyo Wulandari, S. Si., Apt., M. Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
2. Ibu Lina Winarti, S. Farm., M. Sc., Apt. dan Bapak Drs. Wiratmo, M. Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik, terima kasih telah memberikan bimbingan dan arahan selama penulis menjadi mahasiswa;
3. Ibu Lidya Ameliana, S. Si., Apt., M. Farm. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Viddy Agustian Rosyidi, S. Farm., M. Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota, terima kasih telah sabar dan meluangkan waktu dalam memberikan bimbingan, arahan, dorongan, dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi sehingga dapat terselesaikan dengan baik;
4. Ibu Lusya Oktora R. K. S., S. F., M. Sc., Apt. selaku Dosen Penguji Utama dan Bapak Dwi Koko Pratoko, S. Farm., M. Sc., Apt. selaku Dosen Penguji Anggota, terima kasih telah memberikan kritik dan saran untuk kesempurnaan skripsi ini;
5. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember, terima kasih telah memberikan ilmu, bimbingan, dan bantuannya selama ini;
6. Ibu Solihatus Sallamah, A. Md. dan Ibu Titin Nur Farida, S. Farm., Apt. selaku teknisi Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember, terima kasih atas bimbingan dan bantuannya selama proses penyusunan skripsi ini;

7. Mama Leni Sugianti dan Bapak Wardi, serta saudariku Bekti Isnaeni Pangestu Wardani terima kasih telah memberikan doa, kasih sayang, perhatian, dukungan, motivasi, dan kesabaran yang tiada hentinya mengiringi setiap langkah perjuangan penulis dalam mencapai keberhasilan;
8. Mas Muhamad Azis Kusmawan, terima kasih atas kesabaran, doa, perhatian, dan dukungannya selama ini;
9. Keluarga besar di Purbalingga dan di Gombang, terima kasih telah memberikan doa dan dukungan kepada penulis selama ini;
10. Sahabat dan saudara seperjuangan skripsi Wakika Hosnul Hotimah, terima kasih atas kerja sama, dukungan, bantuan, dan kebersamaan dalam suka maupun duka, serta doa yang tiada henti demi terselesaikannya skripsi ini;
11. Sahabat dan saudaraku Nurul Shalikhah, Maulidia Maharani, dan Wahyu Agustina, terima kasih atas bantuan dan dukungan, serta doanya sehingga skripsi ini dapat terlaksana dengan baik;
12. Sahabat dan saudara skripsi “Pharmaceutical Engineering Squad” Mega Latzuard, Muhimatul Fitria, Fatimah Azzahra, Istiyam Pebriani, Rika Ratna, Lisanul Umah, Dinda, Ghaasiyah Larasati, Lutvia Zahrotul, Linda Hadi, Silvi Dwi Martha, Wirawan Deni, Ahcmad Subhan, Syahreza Yusvandika, Mia Restu, Dita Isnaini, Marsalita Irine, Angela Merici, Elok Faiqo, Qurnia Wahyu, Atika Sari, terima kasih atas bantuan dan dukungan selama proses penyusunan skripsi ini;
13. Keluarga besar FARMASETAMOL yang telah berjuang bersama-sama dalam mencapai gelar Sarjana Farmasi yang telah saling mendukung selama ini;
14. Sahabat dan saudara se-*Ngapak* Eli Sulihtyaningrum, Rima Meilana, Lianti Puspitawati, Siti Maryam, Mika Novelianingtyas, Dwi Susanti, Bayu Setia Pambudi, Ginanjar Ni'matulah, Aditya Juli Prasetyo, Okman Nurokhim, Rizki Aji, dan Suwandi, terima kasih atas dukungan, doa, serta kebersamaan selama di Jember;
15. Sahabat dan saudara di Kosan 8 Lintang Widi Astutik, Febby Mardiana, Mbak Reni Putri Aditya, Mbak Yuridatul Imamah, Mbak Euis Sundani,

terima kasih atas bantuan, dukungan, dan kebersamaan selama penulis di Jember;

16. Sahabat dan keluarga KKN 32 Lisa, Devira, Dewi, Hida, Dimas, Nuril, Rifno, Mas Rian, dan Yuli, terima kasih atas kerjasama selama KKN dan kebersamaannya hingga saat ini;
17. Teman-teman dan guru-guru sekolah dari SD Negeri 1 Sidanegara, SMP Negeri 3 Purbalingga, dan SMA Negeri 1 Purbalingga;
18. Serta untuk setiap nama yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu, terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu keberhasilan penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;

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

Jember, Januari 2018

Penulis

**DAFTAR ISI**

HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iii
HALAMAN MOTTO .....	iv
HALAMAN PERNYATAAN .....	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN .....	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
RINGKASAN .....	viii
PRAKATA.....	x
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR TABEL.....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
BAB 1. PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan .....	4
1.4 Manfaat .....	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1 Tinjauan Membran Mukosa Mulut .....	5
2.2 Tinjauan Mukus .....	7
2.3 Tinjauan Saliva.....	7
2.4 Tinjauan Sistem Penghantaran Obat Rute <i>Buccal</i> .....	8
2.4.1 Definisi Penghantaran Obat dengan Sistem <i>Buccal</i> .....	8
2.4.2 Keuntungan Sistem Penghantaran Obat Rute <i>Buccal</i> .....	8
2.4.3 Kerugian Sistem Penghantaran Obat Rute <i>Buccal</i> .....	9
2.4.4 Karakteristik Ideal Sistem <i>Bucoadhesive</i> .....	9
2.4.5 Kandidat Obat Ideal untuk Sediaan <i>Buccal</i> .....	9
2.5 Tinjauan Mukoadhesif .....	10

2.5.1 Sistem Mukoadhesif.....	10
2.5.2 Mekanisme Mukoadhesi .....	12
2.5.3 Formulasi Mucoadhesive <i>Buccal Film</i> .....	13
2.6 Tinjauan Metode Pembuatan <i>Film</i> .....	15
2.6.1 <i>Solvent Casting Methode</i> .....	15
2.6.2 <i>Hot-Melt Extrusion</i> .....	16
2.7 Tinjauan Bahan Penelitian .....	16
2.7.1 Natrium Diklofenak .....	16
2.7.2 Natrium Karboksi Metil Selulosa (CMC Na) .....	18
2.7.3 Polivinilpirolidon (PVP) .....	18
2.7.4 Polietilen Glikol (PEG).....	19
2.7.5 Propilen Glikol (PG) .....	20
2.8 Tinjauan Desain Faktorial .....	21
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN</b> .....	<b>22</b>
3.1 Rancangan Penelitian .....	22
3.2 Alat dan Bahan Penelitian.....	22
3.2.1 Alat.....	22
3.2.2 Bahan .....	22
3.3 Waktu dan Tempat 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 Evaluasi Sediaan <i>Buccal Film</i> Natrium Diklofenak .....	25
3.5 Analisis Data .....	30
<b>BAB 4. PEMBAHASAN</b> .....	<b>31</b>
4.1 Pembuatan Sediaan <i>Buccal Film</i> Natrium Diklofenak .....	31
4.2 Evaluasi Sediaan <i>Buccal Film</i> Natrium Diklofenak .....	32
4.3 Analisis Data .....	48
<b>BAB 5. PENUTUP</b> .....	<b>50</b>
5.1 Kesimpulan .....	50
5.2 Saran.....	50



DAFTAR PUSTAKA .....	51
LAMPIRAN.....	55





**DAFTAR GAMBAR**

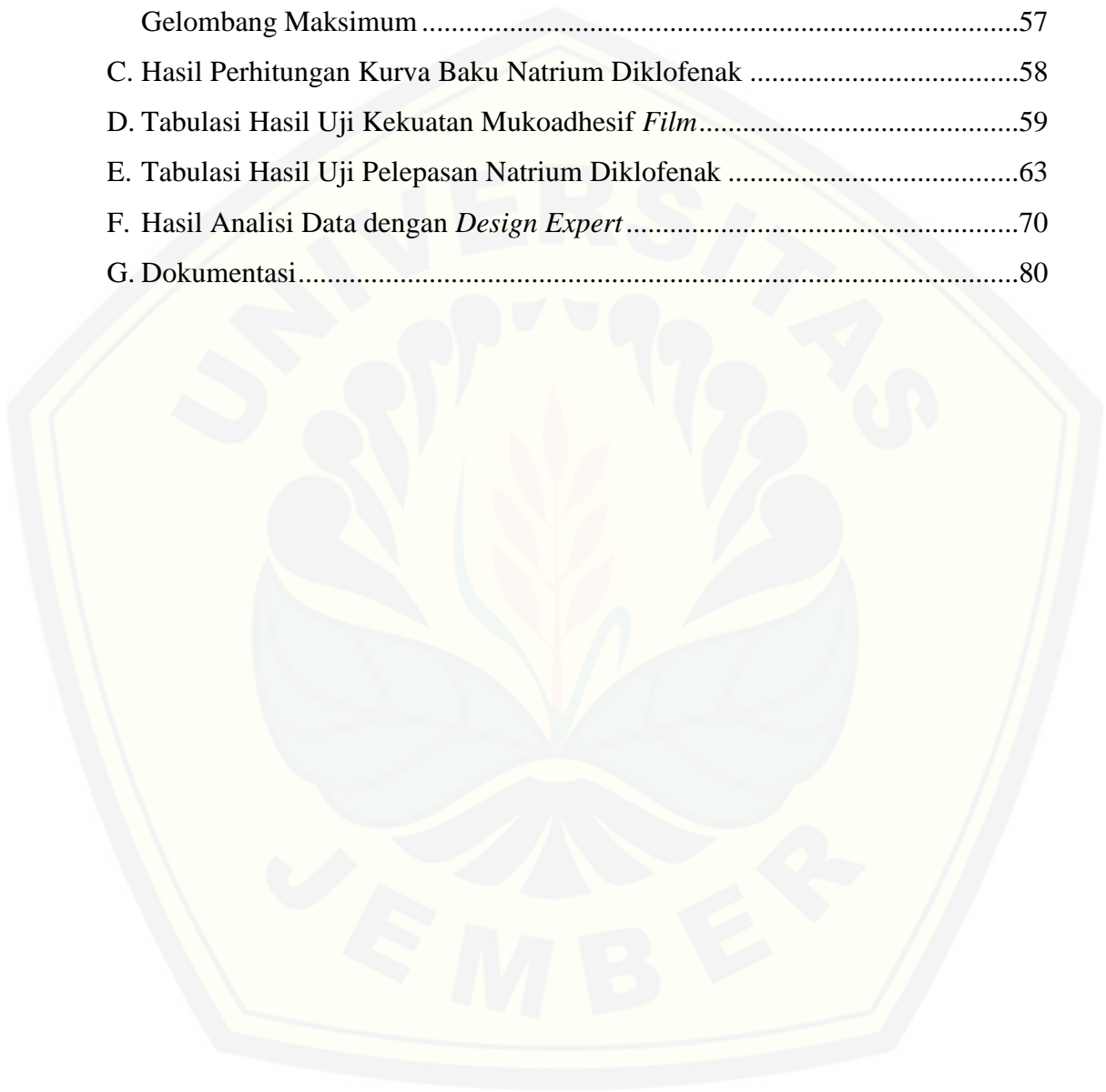
Gambar 2.1 Struktur Membran Mukosa Mulut.....	7
Gambar 2.2 Tahap <i>Wetting</i> dan <i>Swelling</i> .....	12
Gambar 2.3 Interdifusi dan Interpenetrasi .....	13
Gambar 2.4 Tahapan Mukoadhesi .....	13
Gambar 2.5 Struktur Natrium Diklofenak .....	17
Gambar 2.6 Struktur CMC Na .....	18
Gambar 2.7 Struktur PVP .....	19
Gambar 2.8 Struktur PEG .....	20
Gambar 2.9 Struktur Propilen Glikol.....	20
Gambar 3.1 Rancangan Penelitian .....	23

**DAFTAR TABEL**

Tabel 2.1 Pembagian Mukosa Oral pada Rongga Mulut.....	6
Tabel 3.1 Rancangan formula percobaan berdasarkan desain faktorial.....	24
Tabel 3.2 Formula <i>Buccal Film</i> Natrium Diklofenak.....	25
Tabel 3.3 Kriteria Respon yang Dikehendaki.....	30
Tabel 4.1 Konsentrasi Polimer CMC Na dan PVP.....	31
Tabel 4.2 Hasil Pengujian Organoleptis .....	32
Tabel 4.3 Hasil Pengujian Keseragaman Bobot.....	33
Tabel 4.4 Hasil Pengujian Ketebalan Film.....	34
Tabel 4.5 Hasil Pengujian Ketahanan Lipat Film.....	35
Tabel 4.6 Hasil Pengujian pH Permukaan Film.....	35
Tabel 4.7 Hasil Pengujian <i>Swelling Index</i> .....	36
Tabel 4.8 Hasil Absorbansi Larutan Baku Natrium Diklofenak.....	38
Tabel 4.9 Hasil Pengujian Kadar Natrium Diklofenak.....	39
Tabel 4.10 Hasil Pengujian Kekuatan Mukoadhesif Film.....	40
Tabel 4.11 Hasil Perhitungan Efek Faktor Kekuatan Mukoadhesif.....	42
Tabel 4.12 Hasil Pengujian Waktu Tinggal Film.....	42
Tabel 4.13 Hasil Perhitungan Efek Faktor Waktu Tinggal.....	44
Tabel 4.14 Hasil Pengujian Persen Pelepasan Natrium Diklofenak.....	45
Tabel 4.15 Hasil Perhitungan Efek Faktor Persen Pelepasan.....	45
Tabel 4.16 Formula Optimum.....	46

**DAFTAR LAMPIRAN**

A. Tabulasi Hasil Pengujian <i>Swelling Index Film</i> .....	54
B. Tabulasi Hasil Absorbansi Natrium Diklofenak pada Penentuan panjang Gelombang Maksimum .....	57
C. Hasil Perhitungan Kurva Baku Natrium Diklofenak .....	58
D. Tabulasi Hasil Uji Kekuatan Mukoadhesif <i>Film</i> .....	59
E. Tabulasi Hasil Uji Pelepasan Natrium Diklofenak .....	63
F. Hasil Analisa Data dengan <i>Design Expert</i> .....	70
G. Dokumentasi.....	80



## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Natrium diklofenak merupakan obat golongan *Non Steroidal Anti Inflammatory Disease* (NSAID) yang digunakan untuk mengobati nyeri dan radang pada penyakit *Rheumatoid Arthritis* (RA), dan penyakit peradangan sendi lainnya (Lacy *et al.*, 2009). Natrium diklofenak banyak digunakan karena kerjanya relatif cepat dalam menghilangkan gejala yang ditimbulkan (Wells *et al.*, 2015). Selain itu, natrium diklofenak dapat berakumulasi dengan baik di cairan sinovial dan memiliki efek terapeutik di cairan sinovial lebih lama dibandingkan dengan waktu paruh plasma (Waranugraha *et al.*, 2010).

Natrium diklofenak banyak beredar di pasaran dalam bentuk tablet peroral. Dosis natrium diklofenak pada pasien RA secara peroral adalah 150-200 mg dalam 3-4 kali sehari dan 100 mg/hari untuk sediaan obat dengan sistem pelepasan berkelanjutan (Dipiro *et al.*, 2008).

Natrium diklofenak yang digunakan melalui rute peroral masih memiliki banyak kelemahan antara lain mengalami *first pass metabolism* di hati yang menyebabkan bioavailabilitasnya menjadi rendah yaitu hanya sekitar 50% obat yang masuk ke sistemik serta memiliki waktu paruh pendek yaitu 1-2 jam (Sweetman, 2009). Natrium diklofenak yang diberikan secara peroral memiliki efek samping mengiritasi lambung melalui dua mekanisme yaitu lokal dan sistemik. Secara lokal, natrium diklofenak dapat mengakibatkan kerusakan mukosa lambung. Obat yang bersifat asam ketika berada di dalam lumen lambung yang bersifat asam pula akan membentuk partikel tak terion. Partikel tersebut akan mudah berdifusi melalui membran lipid ke dalam sel epitel lambung, dan akan terjadi penumpukan obat pada lapisan epitel mukosa. Selanjutnya terjadi ulserasi dan penghambatan pembentukan prostaglandin, serta terjadi inflamasi (Amrulloh dan Utami, 2016). Salah satu cara mengatasi permasalahan tersebut adalah dengan cara memberikan natrium diklofenak melalui rute alternatif lain yaitu rute transmukosal.

Rute transmukosal merupakan pemberian obat melalui lapisan mukosa baik yang terletak di rongga hidung, rektum, vagina, okular, ataupun rongga mulut (Patel *et al.*, 2011). Rongga mulut menjadi pilihan dikarenakan penggunaannya paling mudah dibandingkan dengan lainnya. Rute transmukosal pada rongga mulut ada empat macam yaitu *gingival*, *palatal*, *sublingual*, dan *buccal*.

Penghantaran melalui *buccal* merupakan pemberian obat melalui membran mukosa pada lapisan pipi atau mukosa *buccal* (Yehia *et al.*, 2009). Mukosa *buccal* memiliki banyak jaringan dengan banyak pembuluh darah sehingga memungkinkan obat untuk mencapai sistemik (Behra *et al.*, 2012). Rute penghantaran obat secara *buccal* menjadi salah satu pilihan alternatif karena penghantaran secara *buccal* dapat mengatasi dan memperbaiki kelemahan rute peroral (Patel *et al.*, 2011).

Secara umum, keuntungan dari pemberian obat melalui *buccal* antara lain memperpanjang waktu tinggal obat pada tempat absorpsi sehingga absorpsi obat akan optimal, meningkatkan bioavailabilitas obat karena tidak melalui *first pass metabolism*, meningkatkan kepatuhan pasien karena kemudahan dalam administrasi, serta dapat dihentikan ketika terjadi keracunan (Alexander *et al.*, 2010).

Dalam proses pembuatan sediaan *buccal*, dibutuhkan suatu bahan yang disebut polimer. Sediaan *buccal* pada umumnya dibuat dengan menggunakan polimer yang bersifat mukoadhesif. Polimer mukoadhesif yang telah banyak digunakan dalam pembuatan *buccal film* antara lain Natrium Karboksi Metil Selulosa (CMC Na), Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC), Hidroksi Propil Selulosa (HPC), Polivinil Prolidon (PVP), Polivinil Alkohol (PVA), *Carbopol*, *Chitosan* dan lain sebagainya (Morales dan McConville, 2011).

Polimer yang digunakan dalam pembuatan sediaan akan mempengaruhi pelepasan, kekuatan mukoadhesif, serta waktu tinggal sediaan. Penggunaan polimer mukoadhesif telah dipelajari dapat memperpanjang waktu tinggal sediaan pada membran absorpsi sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat (Eouani *et al.*, 2001). Polimer mempengaruhi kekuatan mukoadhesif dan lamanya

kontak antara polimer dengan mukosa. (Verma *et al.*, 2011). Selain itu, polimer berfungsi untuk mengontrol kecepatan pelepasan obat dari sediaan (Yener *et al.*, 2010).

Pada penelitian ini, sediaan *buccal film* akan dibuat dengan menggunakan polimer CMC Na yang dikombinasikan dengan PVP. CMC Na merupakan polimer mukoadhesif yang bersifat hidrofilik dan memiliki kemampuan mukoadhesif serta *swelling* yang tinggi sehingga baik digunakan untuk pembuatan *buccal film* (Morales dan McConville, 2011). Sedangkan penggunaan PVP dapat meningkatkan sifat mukoadhesif, waktu tinggal, dan persen pelepasan obat dari sediaan sediaan *buccal film* (El-Maghraby dan Abdelzاهر, 2015). Penggunaan kombinasi dilakukan untuk mengetahui bagaimana interaksi dari kedua polimer dalam menghasilkan respon yang akan diamati. Syarat ideal sediaan *buccal film* antara lain lembut, fleksibel, tidak mudah rusak karena pengaruh aktivitas mulut, dan memiliki kekuatan mukoadhesif yang tinggi sehingga dapat tetap menempel di rongga *buccal* dalam waktu yang diinginkan (Peh dan Wong, 1999).

Pada penelitian ini dilakukan optimasi polimer CMC Na dan PVP dengan metode desain faktorial. Metode desain faktorial dapat digunakan untuk melihat pengaruh konsentrasi masing-masing polimer ataupun interaksinya terhadap respon yang dihasilkan. Pengujian dilakukan terhadap sifat mutu fisik natrium diklofenak yaitu organoleptis, keseragaman bobot, kadar bahan aktif, *swelling index*, pH sediaan, kekuatan daya lipat, kekuatan mukoadhesif *in vitro*, waktu tinggal *in vitro*, serta pelepasan *in vitro*. Sedangkan yang dijadikan sebagai respon penelitian adalah kekuatan mukoadhesif *in vitro*, waktu tinggal *in vitro*, dan pelepasan *in vitro*.



## 1.2 Rumusan Masalah

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

- a. Bagaimana pengaruh CMC Na, PVP dan interaksinya terhadap kekuatan mukoadhesif, waktu tinggal, dan persen pelepasan *in vitro* sediaan *buccal film* natrium diklofenak?
- b. Berapa jumlah optimum CMC Na dan PVP pada sediaan *buccal film* natrium diklofenak dengan rancangan formula desain faktorial?

## 1.3 Tujuan

- a. Mengetahui pengaruh CMC Na, PVP dan interaksinya terhadap kekuatan mukoadhesif, waktu tinggal, dan persen pelepasan *in vitro* sediaan *buccal film* natrium diklofenak.
- b. Mengetahui konsentrasi optimum CMC Na dan PVP pada sediaan *buccal film* natrium diklofenak dengan rancangan formula desain faktorial.

## 1.4 Manfaat

Manfaat dari penelitian ini adalah diharapkan dapat digunakan sebagai informasi pengembangan formula sediaan *buccal film* natrium diklofenak.



## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Tinjauan Membran Mukosa Mulut

Membran mukosa merupakan permukaan lembab yang melapisi dinding dari berbagai rongga tubuh seperti saluran pencernaan dan saluran pernafasan (Verma *et al.*, 2011). Membran mukosa memiliki banyak jaringan lendir dan serosa. Sekitar 60% dari luas permukaan membran mukosa mulut mencakup jaringan *buccal*, sublingual, dan mukosa pada permukaan ventral lidah. Sepertiga dari membran mukosa mulut terdiri atas sel epitel yang padat dan di bawahnya terdapat membran basal, *lamina propia*, dan submukosa (Sravanthi *et al.*, 2014).

Lapisan jaringan ikat (*lamina propia*) pada membran mukosa terdiri dari lapisan retikular dan papilar. Terdapat lapisan epitel tunggal dan berlapis di atasnya. Lapisan epitel tunggal terdapat di bagian lambung, usus kecil, usus besar, dan bronkus. Lapisan epitel berlapis terdapat di bagian kerongkongan, vagina, dan kornea (Smart, 2005). Terdapat dua jenis epitel baik tunggal maupun berlapis yaitu epitel dengan permukaan berkeratin dan epitel dengan permukaan *non* keratin. Epitel dengan permukaan *non* keratin terdapat pada lapisan mukosa *soft palate*, permukaan ventral lidah, dasar mulut, mukosa alveolar, vestibula, bibir, dan pipi. Epitel dengan permukaan berkeratin terdapat di daerah *hard palate* serta daerah lain di rongga mulut yang tidak fleksibel atau kaku. Ketebalan epitel pada manusia, anjing dan kelinci adalah sekitar 500-800  $\mu\text{m}$  (Verma *et al.*, 2011).

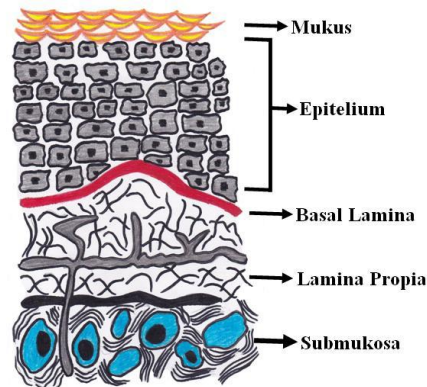
Ada tiga pembagian mukosa di dalam rongga mulut yaitu *masticatory*, *specialized*, dan *lining* mukosa. Mukosa *masticatory* mencakup daerah-daerah yang terlibat dalam proses mekanis seperti mastikasi atau berbicara, meliputi gusi dan *hard palate*. Daerah *masticatory* bertingkat dan memiliki lapisan keratin pada permukaannya, mirip dengan struktur epidermis, dan mencakup 25% dari rongga mulut. Mukosa *specialized* mencakup 15% dari rongga mulut dan merupakan jaringan bertingkat dengan domain keratin dan non keratin. *Lining* mukosa mencakup 60% dari rongga mulut, terdiri dari pipi bagian dalam, dasar mulut, dan bagian bawah lidah. Epitel lapisan ini bertingkat dan tidak memiliki keratin pada

permukaannya (Morales dan McConville, 2011). Pembagian mukosa mulut dapat dilihat pada tabel 2.1.

Tabel 2.1 Pembagian Mukosa Oral pada Rongga Mulut (Srvanathi *et al.*, 2014)

Tipe Mukosa Oral	Letak	Epitel	Lapisan	% di Rongga Mulut
<i>Lining mucosa</i>	Bibir, pipi, <i>soft palate</i> , dan permukaan bawah lidah.	Epitel skuamosa <i>non</i> keratin	Lapisan basal Lapisan <i>intermediate</i> Lapisan <i>superficial</i>	60%
<i>Specialized mucosa</i>	Permukaan dorsal lidah	Epitel berkeratin dan <i>non</i> keratin	-	15%
<i>Masticatory mucosa</i>	<i>Hard Palate</i> (bagian permukaan atas mulut) dan gusi	Epitel skuamosa berlapis dan berkeratin	Lapisan berkeratin Granular Sel <i>prickle</i> Lapisan basal	25%

Mukosa *buccal* menutupi pipi bagian dalam dan diklasifikasikan sebagai bagian dari lapisan mukosa, memiliki kira-kira 40-50 lapisan sel yang menghasilkan lapisan tebal 500-600  $\mu\text{m}$ . Epitel dilekatkan pada struktur dasar jaringan oleh jaringan ikat atau *lamina propia* dan dipisahkan oleh *lamina basal*. Mukosa pada daerah *lamina propia* membantu proses mekanik dan tidak menghalangi penetrasi zat aktif. *Lamina propia* berisi pembuluh darah yang mengalir ke vena *lingual*, *facial*, dan *retromandibular* yang kemudian terbuka ke vena jugularis internal. Hal tersebut merupakan salah satu keuntungan dari sediaan *buccal*, karena obat akan diabsorpsi melalui sel epitel sehingga dapat menghindari kondisi di saluran pencernaan seperti pH lambung, enzim, dan *first pass effect* akibat dari absorpsi langsung melalui vena portal (Morales dan McConville, 2011). Struktur membran mukosa mulut dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Struktur membran mukosa mulut

## 2.2 Tinjauan Mukus

Mukus merupakan sekresi tembus cahaya, membentuk selaput tipis, dan melekat pada permukaan epitel mukosa. Ketebalan rata-rata lapisan mukus pada manusia adalah sekitar 50-450  $\mu\text{m}$ . Mukus disekresikan oleh sel piala yang melapisi sel epitel atau kelenjar eksokrin dengan sel mukosa *acini* (Alexander *et al.*, 2011). Mukus terdiri dari sekitar 95% air dan komponen organik utama yaitu glikoprotein yang juga dikenal sebagai *mucin* (Behra *et al.*, 2012). Sekitar 70% *mucin* yang ditemukan pada saliva disekresikan oleh kelenjar saliva *minor*. Komposisi dari lapisan mukus bervariasi tergantung pada spesies, lokasi anatomis, serta kondisi patologis. Mukus bertindak sebagai pelindung dan pelumas membran mukosa (Alexander *et al.*, 2011).

## 2.3 Tinjauan Saliva

Lingkungan fisiologis dalam rongga mulut seperti pH, volume, dan komposisi cairan bergantung pada sekresi air liur atau saliva. Lapisan saliva memiliki ketebalan 70  $\mu\text{m}$  mayor dan kelenjar saliva minor. Kelenjar saliva *mayor* terdiri dari kelenjar parotid, submandibular dan sublingual. Kelenjar *minor* terdiri dari kelenjar *buccal*. Sekresi saliva yang encer dihasilkan oleh kelenjar parotid dan submaksilaris, sedangkan saliva kental yang memiliki aktivitas enzim terbatas dihasilkan oleh kelenjar sublingual. Penyusun utama saliva adalah air sekitar 99% dan 1% adalah zat organik serta anorganik. Komposisi saliva bergantung pada laju

alir serta faktor lain seperti waktu, jenis, dan tingkat rangsangan. pH saliva sekitar 5,5 – 7 tergantung pada laju alirnya (Behra *et al.*, 2012).

Saliva mengandung *mucin* dengan bobot molekul tinggi yang menempel pada permukaan mukosa mulut yang berfungsi untuk mempertahankan hidrasi, sebagai pelumas, memusatkan molekul pelindung seperti imunoglobulin, serta membatasi mikroorganisme. Kelenjar saliva terdiri dari sel *acinar* dan *ductal*. Sel *acinar* terdapat di kelenjar parotid dan bertanggungjawab dalam sekresi serosa serta sintesis enzim  *$\alpha$ -amilase* (Behra *et al.*, 2012).

## 2.4 Tinjauan Sistem Penghantaran Obat Rute *Buccal*

### 2.4.1 Definisi Penghantaran Obat dengan Sistem *Buccal*

Penghantaran secara *buccal* merupakan suatu sistem penghantaran, dimana sediaan obat diaplikasikan pada membran mukosa di lapisan pipi bagian dalam (mukosa *buccal*) (Yehia *et al.*, 2009). Tidak seperti pada pemberian obat secara oral yang dapat menyebabkan hidrolisis asam dan *first pass metabolism*, lapisan mukosa pada jaringan *buccal* memberikan suasana yang lebih ramah untuk proses absorpsi obat (Salamat-Miller *et al.*, 2005).

### 2.4.2 Keuntungan Sistem Penghantaran Obat Rute *Buccal*

Keuntungan dari sistem penghantaran obat secara *buccal* antara lain (Shaurabh *et al.*, 2011):

- a. waktu tinggal sediaan di tempat absorpsi lebih lama sehingga ada peningkatan absorpsi dan efektivitas terapeutik obat;
- b. absorpsi cepat karena laju aliran darah baik;
- c. bioavailabilitas meningkat karena terhindar dari *first pass metabolism*;
- d. dapat meningkatkan kepatuhan pasien dan kemudahan dalam pemberian obat terutama pada pasien lansia atau susah menelan;
- e. onset lebih cepat.

#### 2.4.3 Kerugian Sistem Penghantaran Obat Rute *Buccal*

Kerugian dari sistem penghantaran obat secara *buccal* antara lain sebagai berikut (Shaurabh *et al.*, 2011):

- a. permeabilitas membran *buccal* lebih rendah jika dibandingkan dengan permeabilitas membran sublingual;
- b. luas permukaan kecil. Rongga mulut memiliki luas permukaan total untuk absorpsi sekitar 170 cm<sup>2</sup>, namun hanya sekitar 50 cm<sup>2</sup> jaringan yang tidak berkeratin;
- c. dapat terjadi kehilangan dosis obat terlarut atau tersuspensi akibat penelanan saliva yang tidak sengaja.

#### 2.4.4 Karakteristik Ideal Sistem *Bucoadhesive*

Sediaan *bucoadhesive* yang ideal harus memiliki daya lekat yang baik terhadap mukosa *buccal*, memiliki kekuatan mekanik yang cukup, mampu menahan aktivitas saliva, memiliki pelepasan obat terkontrol, dapat memfasilitasi laju pelepasan, dapat memperpanjang absorpsi obat, dapat diterima serta meningkatkan kepatuhan pasien, tidak mengganggu aktivitas normal seperti makan, minum, dan berbicara, pelepasan obat searah menuju mukosa, tidak menimbulkan infeksi sekunder seperti karies gigi, dan aman baik secara lokal ataupun sistemik (Verma *et al.*, 2011).

#### 2.4.5 Kandidat Obat Ideal untuk Sediaan *Buccal*

Dalam pembuatan sediaan *buccal*, obat yang digunakan dalam formulasi harus memiliki kriteria yang ideal, antara lain:

- a. memiliki bobot molekul 200-500 g/mol;
- b. stabil pada pH *buccal*;
- c. memiliki rasa yang dapat diterima dan tidak berbau;
- d. absorpsi obat secara difusi pasif (Sharathchandra, 2011).



## 2.5 Tinjauan Mukoadhesif

### 2.5.1 Sistem Mukoadhesif

Adhesi merupakan ikatan yang dihasilkan oleh kontak antara tekanan adhesif dan permukaan (Behra *et al.*, 2012). Bioadhesi dapat didefinisikan sebagai suatu kekuatan tarik molekul interfasial di antara permukaan substrat biologis dan polimer yang memungkinkan polimer menempel pada permukaan membran biologis pada waktu yang cukup lama (Patel *et al.*, 2011). Mukoadhesi merupakan perlekatan makromolekul alami ataupun buatan pada lapisan *mucin* di permukaan mukosa atau permukaan epitel (Behra *et al.*, 2012).

Mukoadhesi dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu faktor yang berkaitan dengan polimer ataupun faktor lingkungan. Faktor-faktor yang berkaitan dengan polimer yang dapat mempengaruhi mukoadhesi antara lain:

#### a. Bobot molekul

Kekuatan bioadhesif polimer meningkat pada polimer yang memiliki BM di atas 100.000 (Salamat-Miller *et al.*, 2005). Misalnya, PEG dengan BM 20.000 memiliki kekuatan adhesif yang rendah, PEG dengan BM 200.000 memiliki kekuatan adhesif lebih tinggi dari BM 100.000 dan PEG dengan BM 400.000 memiliki kekuatan adhesif yang sangat tinggi (Patel *et al.*, 2011)

#### b. Konsentrasi polimer

Untuk menghasilkan bioadhesi yang maksimum diperlukan konsentrasi optimum dari polimer yang digunakan. Jika konsentrasi polimer tidak optimum, maka kekuatan adhesi akan menurun secara signifikan karena molekul akan terpisah dengan medium sehingga rantai yang berperan dalam interpenetrasi akan menjadi sedikit (Patel *et al.*, 2011).

#### c. Fleksibilitas Rantai Polimer

Mukoadhesi dimulai dengan terjadinya difusi rantai polimer di daerah antarmuka. Rantai polimer harus memiliki fleksibilitas yang substansial agar ikatan polimer dengan mukus dapat terjadi sesuai dengan yang diinginkan. Peningkatan interpenetrasi rantai berhubungan dengan peningkatan fleksibilitas rantai polimer. Fleksibilitas yang tinggi akan menyebabkan difusi yang lebih besar ke dalam jaringan mukosa (Boddupalli *et al.*, 2016).

d. Kapasitas ikatan Hidrogen

Polimer harus memiliki gugus fungsional yang mampu membentuk ikatan hidrogen agar terjadi proses mukoadhesi. Polivinil alkohol, hidroksilasi metakrilat dan poli asam metakrilat merupakan polimer yang memiliki kapasitas ikatan hidrogen yang baik (Salamat-Miller *et al.*, 2005).

e. Densitas *cross-linking*

Peningkatan densitas *cross-linking* akan menyebabkan difusi air ke dalam polimer terjadi pada tingkat yang lebih rendah sehingga *swelling* rendah dan terjadi penurunan interpenetrasi antara polimer dengan *mucin* (Salamat-Miller *et al.*, 2005).

f. Muatan Polimer

Polimer non ionik memiliki tingkat adhesi yang lebih rendah dibandingkan dengan polimer anionik. Muatan anionik yang kuat pada polimer merupakan salah satu karakteristik yang dibutuhkan untuk mukoadhesi. Beberapa polimer kationik juga menunjukkan sifat mukoadhesif yang sangat baik, terutama pada media netral atau sedikit basa (Salamat-Miller *et al.*, 2005).

g. Hidrasi (*swelling*)

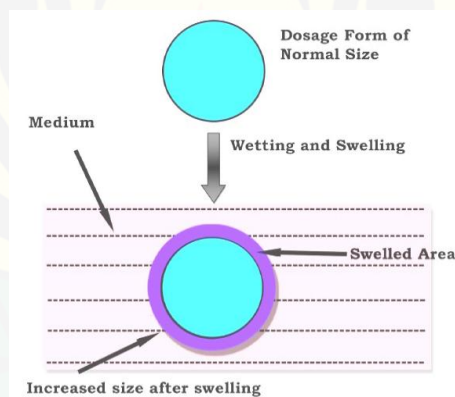
Hidrasi atau *swelling* diperlukan dalam proses mukoadhesi untuk memperluas permukaan serta meningkatkan proses interpenetrasi antara polimer dengan *mucin*. *Swelling* memungkinkan terjadinya ikatan hidrogen atau interaksi elektrostatis antara polimer dengan mukus (Salamat-Miller *et al.*, 2005).

Mukoadhesi tidak hanya bergantung pada sifat polimernya tetapi juga pada faktor lingkungan. Saliva sebagai media disolusi mempengaruhi perilaku polimer baik dari laju alir ataupun pH. *Mucin* mempengaruhi waktu tinggal sediaan. Selain itu, gerakan rongga mulut ketika makan, minum dan berbicara juga dapat mempengaruhi proses mukoadhesi. Gerakan dalam rongga mulut terus berlanjut bahkan ketika tidur sehingga berpotensi untuk mempengaruhi bentuk sediaan. Rentang waktu optimal untuk pemberian sediaan sangat diperlukan (Salamat-Miller *et al.*, 2005).



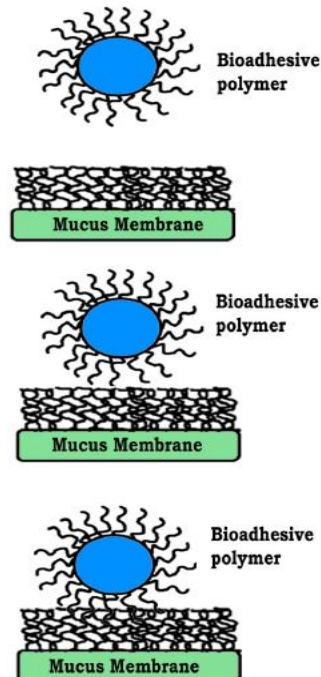
### 2.5.2 Mekanisme Mukoadhesi

Mekanisme mukoadhesi pada umumnya dibagi menjadi dua tahapan yaitu tahap kontak dan tahap konsolidasi. Tahap pertama atau kontak, ditandai dengan adanya kontak antara bahan mukoadhesif dengan selaput lendir yang diikuti dengan adanya pembasahan dan *swelling* dari sediaan obat. Pada tahap konsolidasi, terjadi banyak interaksi fisikokimia yang dapat memperkuat daya lekat polimer serta memperlama waktu perlekatan (Smart, 2005). Tahap *wetting* (pembasahan) dan *swelling* terjadi ketika polimer menyebar di permukaan substrat biologis atau membran mukosa untuk kemudian memperluas kontak dengan substrat (Alexander *et al.*, 2011). Tahapan *wetting* (pembasahan) dan *swelling* dapat dilihat pada gambar 2.2.

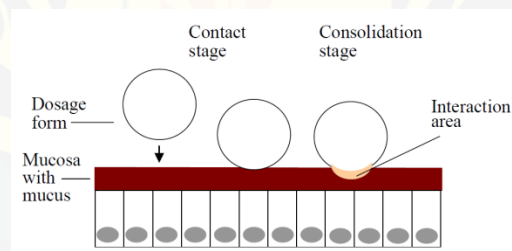


Gambar 2.2 Tahap *Wetting* dan *Swelling* (Alexander *et al.*, 2011)

Tahap kedua setelah tahap kontak adalah tahap konsolidasi. Interdifusi dan interpenetrasi terjadi antara rantai polimer mukoadhesif dan jaringan mukosa yang menghasilkan area kontak yang luas. Tahapan interdifusi dan interpenetrasi dapat dilihat pada gambar 2.3. Kekuatan ikatan antara polimer dengan permukaan substrat bergantung pada tingkat penetrasi. Setelah terjadi interpenetrasi, kemudian terjadi pembentukan ikatan kimia. Jenis ikatan kimia yang terbentuk adalah ikatan primer seperti ikatan kovalen serta terbentuk pula ikatan sekunder seperti ikatan *van der waals* dan ikatan hidrogen (Alexander *et al.*, 2011). Tahapan proses mukoadhesi secara keseluruhan dapat dilihat pada gambar 2.4.



Gambar 2.3 Interdifusi dan Interpenetrasi Polimer dan Mukus (Alexander *et al.*, 2011)



Gambar 2.4 Tahapan Mukoadhesi (Smart, 2005)

### 2.5.3 Formulasi Mucoadhesive *Buccal Film*

Bahan-bahan yang digunakan dalam pembuatan *mucoadhesive buccal film* antara lain sebagai berikut (Madhavi *et al.*, 2013):

#### a. Bahan aktif

Bahan aktif yang digunakan dalam pembuatan *buccal film* sekitar 5-30%. Bahan aktif larut air diformulasikan dalam bentuk terlarut, sedangkan bahan aktif yang tidak larut air dibuat dalam bentuk dispersi sebelum diformulasikan. Kelarutan obat dapat ditingkatkan dengan kompleksasi atau penambahan siklodekstrin. Bahan aktif dapat ditambahkan dalam bentuk granul, mikro partikel, ataupun nano partikel, bergantung pada profil pelepasan. Penggunaan

mikropartikel dapat menghasilkan profil disolusi dan keseragaman kandungan yang baik.

b. Polimer mukoadhesif

Penggunaan polimer harus dipertimbangkan dan disesuaikan dengan jenis formulasi. Polimer mukoadhesif dibagi menjadi dua kelompok utama yaitu hidrofilik dan hidrogel. Pada umumnya, yang paling banyak digunakan adalah polimer hidrofilik seperti Polivinil Pirolidon (PVP), Polivinil alkohol (PVA), Natrium karboksi metil selulosa (CMC Na), Hidroksi propil metil selulosa (HPMC), Hidroksi etil selulosa (HEC), dan Hidroksi propil selulosa (HPC). Hidrogel ada tiga macam yaitu polimer anionik (*carbopol*, poliakrilat), polimer kationik (*chitosan*), dan polimer non ionik (eudagrit).

Syarat ideal polimer yang digunakan dalam sistem penghantaran obat secara *buccal* antara lain *inert* dan kompatibel dengan lingkungan, polimer dan hasil degradasinya tidak toksik, dapat diserap dari lapisan mukosa, mudah melekat dengan cepat, tidak boleh terurai ketika penyimpanan atau selama masa simpan sediaan, mudah didapat di pasaran, ekonomis, dan kompatibel dengan bahan aktif ketika diformulasikan (Rao *et al.*, 2013)

c. *Plasticizer*

*Plasticizer* digunakan untuk meningkatkan fleksibilitas sediaan, mengurangi rasa pahit, dan mengurangi suhu transisi dari sediaan *buccal film*. Pemilihan *plasticizer* bergantung pada kompatibilitas dengan polimer dan pelarut yang digunakan. *Plasticizer* yang umum digunakan antara lain Propilen glikol (PG), Polietilen glikol (PEG), dan gliserol.

d. *Penetration enhancer*

*Penetration enhancer* digunakan untuk meningkatkan penetrasi obat hingga dapat mencapai sirkulasi sistemik. *Penetration enhancer* yang digunakan harus *non irritant* dan memiliki efek reversibel.

e. *Taste masking agents*

*Masking agent* digunakan terutama untuk bahan aktif yang memiliki rasa pahit, sehingga sebelum formulasi rasa pahit harus ditutupi terlebih dahulu.

f. Bahan pemanis

Bahan pemanis sering digunakan untuk obat dengan disintegrasi oral. Pemanis alami meliputi glukosa, sukrosa, fruktosa, dekstrosa, dan maltosa. Pemanis buatan digunakan dalam formulasi obat untuk pasien diabetes, meliputi sakarin, siklamat, dan aspartam.

g. Bahan perasa

Bahan perasa digunakan dalam formulasi *buccal film* sekitar 10%. bahan perasa dapat digunakan secara tunggal ataupun kombinasi. Bahan perasa dapat berasal dari minyak (minyak *peppermint*, *spearmint*, kayu manis dan pala), perasa buah (vanili, coklat, kopi dan jeruk), dan sari buah (apel, raspberi, ceri dan nanas). Jumlah perasa yang dibutuhkan untuk menutupi rasa tergantung dari jenis rasa dan kekuatannya. Untuk meningkatkan kekuatan rasa dapat ditambahkan zat pendingin seperti monometil suksinat.

h. Bahan pewarna

Bahan pewarna digunakan dalam formulasi untuk memperbaiki penampilan sediaan.

i. Bahan stimulan saliva

Stimulan saliva digunakan untuk meningkatkan laju produksi saliva yang berperan dalam proses disintegrasi. Stimulan yang umum digunakan adalah asam sitrat, asam malat, asam laktat, asam askorbat, dan asam tartrat. Digunakan sekitar 2-6% b/b bobot *film*.

## 2.6 Tinjauan Metode Pembuatan *Film*

Metode pembuatan *film* ada dua macam yaitu metode *solvent casting* dan *hot-melt extrusion*.

### 2.6.1 *Solvent Casting Methode*

Metode *solvent casting* merupakan metode yang paling banyak digunakan dalam pembuatan *film* dikarenakan prosesnya mudah dan biaya yang relatif rendah. Ada enam tahapan dalam pembuatan *film* menggunakan metode ini: preparasi larutan, *deareation* (penghilangan gelembung) larutan, pengeringan (penguapan) larutan, pemotongan bentuk akhir sediaan, dan pengemasan. Sediaan

film dipotong dengan ukuran tertentu hingga mengandung sejumlah bahan aktif yang diinginkan. Selama proses pembuatan *film*, yang harus diperhatikan adalah sifat *rheologi* larutan atau suspensi, adanya gelembung udara, keseragaman kandungan, dan residu atau sisa pelarut yang mungkin tersisa pada sediaan akhir. Sifat *rheologi* larutan menentukan tingkat pengeringan. Keseragaman kandungan juga sering menjadi masalah dalam pembuatan *film*. Hal ini biasanya disebabkan karena adanya agregasi pada larutan. Penambahan bahan pengental seperti bahan pembentuk gel atau alkohol polihidrat dapat mengurangi potensi terjadinya agregasi (Morales dan McConville, 2011).

### 2.6.2 Hot-Melt Extrusion

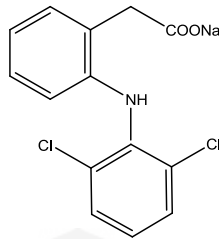
Pada metode *holt-melt extrusion*, campuran bahan dilelehkan hingga cair kemudian diberi tekanan melalui *die* untuk menghasilkan campuran yang lebih homogen dalam bentuk yang berbeda seperti granul, tablet, atau *film*. Metode ini biasanya digunakan dalam pembuatan matriks tablet, pelet, granul dengan pelepasan terkontrol, serta *film* dengan disintegrasi oral. Namun hanya beberapa penelitian saja yang menyebutkan penggunaan metode *hot-melt extrusion* dalam pembuatan mukoadhesif *buccal film* (Morales dan McConville, 2011).

## 2.7 Tinjauan Bahan Penelitian

### 2.7.1 Natrium Diklofenak

Natrium diklofenak merupakan obat golongan NSAID yang biasanya digunakan dalam terapi pengobatan *Rheumatoid Arthritis* (RA) ataupun *Osteoarthritis* (OA). Natrium diklofenak bekerja dengan menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX) secara tidak selektif yaitu menghambat COX-1 dan COX-2 (Sweetman, 2009). Selain sebagai penghambat enzim COX-1 dan COX-2, Natrium diklofenak juga memiliki aktivitas sebagai analgesik dan antiinflamasi (Gaur *et al.*, 2009). Struktur natrium diklofenak dapat dilihat pada gambar 2.5.





Gambar 2.5 Struktur Natrium Diklofenak

Natrium diklofenak merupakan serbuk kristal berwarna putih atau sedikit kekuningan dan sedikit higroskopis. Natrium diklofenak memiliki rumus kimia  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  dengan bobot molekul 318,1. Nama kimia natrium diklofenak adalah Sodium 2-[(2,6-diklorofenil)amino]fenil asetat. Kelarutan natrium diklofenak adalah sangat sedikit larut dalam air, bebas larut dalam metanol, larut dalam etanol (96%), dan sedikit larut dalam aseton (Gaur *et al.*, 2009).

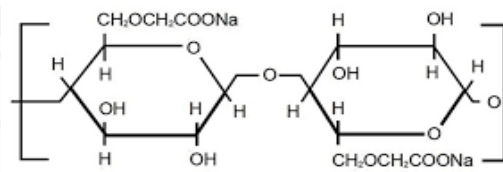
Natrium diklofenak memiliki efek samping seperti NSAID pada umumnya yaitu dapat menimbulkan gangguan atau ketidaknyamanan pada saluran pencernaan seperti mual, muntah, dan diare. Pada pasien tertentu natrium diklofenak dapat menyebabkan terjadinya ulserasi dan juga pendarahan pada saluran cerna. Natrium diklofenak cepat diabsorpsi ketika diberikan sebagai larutan peroral, tablet berlapis gula, suppositoria, atau injeksi intramuskular, namun akan diserap lebih lambat ketika diberikan sebagai tablet berlapis enterik terutama jika diberikan dengan makanan. Natrium diklofenak memiliki waktu paruh pendek yaitu sekitar 1-2 jam (Sweetman, 2009).

Natrium diklofenak yang diberikan secara peroral akan mengalami *first pass metabolism* sehingga hanya sekitar 50% obat yang akan mencapai sistemik dalam bentuk tak berubah. Natrium diklofenak juga diabsorpsi secara perkutan. Diklofenak dimetabolisme menjadi 4'-hidroksidiklofenak, 5-hidroksidiklofenak, 3'-hidroksidiklofenak, dan 4',5'-dihidroksidiklofenak. Kemudian diekskresikan dalam bentuk konjugasi glukuronat dan sulfat, terutama dalam urin (sekitar 60%), empedu (sekitar 35%) dan diekskresikan dalam bentuk tidak berubah (kurang dari 1%) (Sweetman, 2009).



### 2.7.2 Natrium Karboksi Metil Selulosa (CMC Na)

Natrium Karboksi Metil Selulosa (CMC Na) memiliki beberapa nama lain yaitu *akucell*, *aqualon CMC*, *aquasorb*, *carbose D*, *carmellosum natricum*, *cel-o-brandt*, *cellulose gum*, *ethylose*, *glykocellan*, *sunrose*, dan *tylose* (Rowe *et al.*, 2006). Struktur kimia dari CMC Na dapat dilihat pada gambar 2.6.



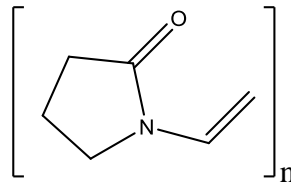
Gambar 2.6 Struktur CMC Na

CMC Na merupakan serbuk granul berwarna putih atau hampir putih, tidak berbau, dan tidak berasa. CMC Na bersifat higroskopis setelah pengeringan. Kelarutan CMC Na adalah praktis tidak larut dalam aseton etanol (95%), eter dan toluena. CMC Na mudah terdispersi dalam air pada semua suhu, membentuk larutan koloid yang jernih. Kelarutan bervariasi dengan bertambahnya suhu. Stabil pada pH 4-10, namun pH optimumnya adalah pada pH netral (Rowe *et al.*, 2006).

Dalam formulasi sediaan farmasi, CMC Na banyak digunakan dalam sediaan oral dan topikal terutama sebagai peningkat viskositas. Selain itu, CMC Na dapat digunakan sebagai *coating agent*, *stabilizing agent*, disintegran tablet dan kapsul, bahan pengikat tablet, dan agen penyerap air (Rowe *et al.*, 2006). Pada pembuatan *buccal film*, CMC Na digunakan sebagai agen pembentuk *film* dan CMC Na memiliki sifat mucoadhesive serta kemampuan mengembang yang tinggi (Morales dan McConville, 2011).

### 2.7.3 Polivinilpirolidon (PVP)

Polivinilpirolidon (PVP) memiliki beberapa nama lain yaitu *polividon*, *povidonum*, *polyvinylpirrolidone*, *povipharm*, *kollidon*, *plasdone*. Nama kimia dari PVP adalah 1-etenil-2-pirolidon homopolimer dengan rumus kimia (C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO)<sub>n</sub> (Rowe *et al.*, 2006). Struktur PVP dapat dilihat pada gambar 2.7.



Gambar 2.7 Struktur PVP (Rowe *et al.*, 2006)

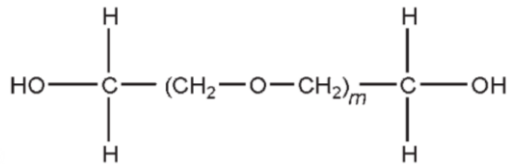
PVP merupakan serbuk *amorf* berwarna putih kekuningan dan higroskopis. Dalam formulasi farmasi, PVP digunakan sebagai agen pengikat tablet, pembentuk *film*, dan sebagai matriks dalam formulasi sediaan dengan pelepasan terkontrol. PVP digunakan sebagai bahan pengikat dalam pembuatan tablet baik dengan metode kompresi langsung ataupun metode granulasi basah. Dalam pembuatan *buccal film*, PVP digunakan sebagai bahan pembentuk *film* yang dapat memberikan sifat adhesive, elastis, dan kekerasan yang baik serta sebagai *moisture barrier* (Rowe *et al.*, 2006).

#### 2.7.4 Polietilen Glikol (PEG)

Polietilen glikol (PEG) memiliki beberapa nama lain yaitu *carbowax*, *lipoxol*, *lutrol E*, *macrogola*, *PEG*, *pluriol E*, dan polioksietilen glikol. PEG memiliki bobot molekul yang berbeda-beda sesuai dengan tipenya. Pada penelitian ini digunakan PEG 400 yang memiliki bobot molekul antara 380-420. Selain itu, bentuk PEG juga berbeda-beda sesuai dengan tipenya. PEG 200-600 berbentuk cairan bening, tidak berwarna atau sedikit kuning, dan merupakan cairan yang kental. Memiliki sedikit rasa khas dan pahit serta dapat berubah menjadi padatan pada suhu lingkungan. PEG >1000 berbentuk padatan berwarna putih atau *off-white* dengan tingkat konsistensi dari pasta hingga lilin, dan memiliki rasa manis (Rowe *et al.*, 2006).

Semua tipe PEG larut dalam air dan dapat saling bercampur dengan tipe lain (bila perlu setelah mencair). Larutan berair dari PEG dengan BM tinggi tidak dapat membentuk gel. PEG bentuk cair larut dalam aseton, alkohol, benzena, gliserin, dan glikol. PEG bentuk padat larut dalam aseton, diklorometana, etanol (95%), dan metanol, serta sedikit larut dalam hidrokarbon alifatik dan eter, namun

tidak larut dalam lemak, *fixed oil*, dan minyak mineral (Rowe *et al.*, 2006). Struktur kimia PVP dapat dilihat pada gambar 2.8.

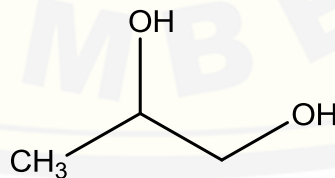


Gambar 2.8 Struktur PEG (Rowe *et al.*, 2006)

PEG banyak digunakan dalam formulasi sediaan farmasi termasuk sediaan parenteral, topikal, optalmik, oral, dan rektal. Kegunaan PEG antara lain digunakan sebagai basis salep, *plasticizer*, pelarut, basis suppositoria, dan lubrikan pada pembuatan tablet serta kapsul. PEG merupakan polimer *biodegradable* yang biasanya digunakan dalam sistem pelepasan obat secara terkontrol (Rowe *et al.*, 2006).

#### 2.7.5 Propilen Glikol (PG)

Propilen glikol (PG) memiliki beberapa nama lain yaitu 1,2-dihidroksiopropana, 2-hidroksiopropanol, metiletilen glikol, metil glikol, 1,2-propanadiol, dan *propylenglycolum*. Propilen glikol memiliki rumus kimia  $(\text{C}_3\text{H}_8)_2$  dengan nama kimia 1,2-propanadiol (Rowe *et al.*, 2006). Struktur kimia propilen glikol dapat dilihat pada gambar 2.9.



Gambar 2.9 Struktur Propilen Glikol

Propilen glikol merupakan cairan yang jernih, tidak berwarna, kental, praktis tidak berbau, dengan rasa manis sedikit tajam seperti gliserin. Kegunaan propilen glikol dalam formulasi sediaan farmasi adalah sebagai pengawet

antimikroba, desinfektan, humektan, pelarut, *co-solvent*, *stabilizing agent*, dan *plasticizer*. Kelarutan propilen glikol adalah dapat larut dalam aseton, kloroform, etanol (95%), gliserin dan air, larut dalam 1 per 6 bagian eter, tidak dapat bercampur dengan minyak mineral ataupun *fixed oil*, namun dapat melarutkan beberapa minyak esensial (Rowe *et al.*, 2006).

## 2.8 Tinjauan Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan alat yang sangat efisien untuk menentukan model matematika yang sesuai, dengan percobaan minimal untuk optimasi desain formulasi. Desain faktorial menunjukkan signifikansi relatif dari dua atau lebih variabel serta interaksinya (Gohel dan Amin, 1998). Studi dengan menggunakan desain faktorial memungkinkan untuk mengevaluasi efek dari masing-masing variabel pada setiap tingkat serta menunjukkan hubungan timbal balik diantara variabel-variabel tersebut (Bhavsar *et al.*, 2006).

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. Persamaan umum dari desain faktorial adalah sebagai berikut:

$$Y = b_0 + b_a X_A + b_b X_B + b_{ab} X_A X_B$$

Keterangan:

Y = respon hasil atau sifat yang diamati

$X_A$  = faktor A

$X_B$  = faktor B

$b_0, b_a, b_b, b_{ab}$  = koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan.

## BAB 3. METODE PENELITIAN

### 3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan menggunakan desain faktorial untuk menentukan kombinasi optimum antara Natrium Karboksi Metil Selulosa (CMC Na) dan Polivinilpirolidon (PVP). Tahapan-tahapan dari penelitian ini yaitu pembuatan rancangan formula, pembuatan *buccal film* natrium diklofenak, uji evaluasi sediaan *buccal film* natrium diklofenak, dan penentuan formula optimum dengan metode desain faktorial.

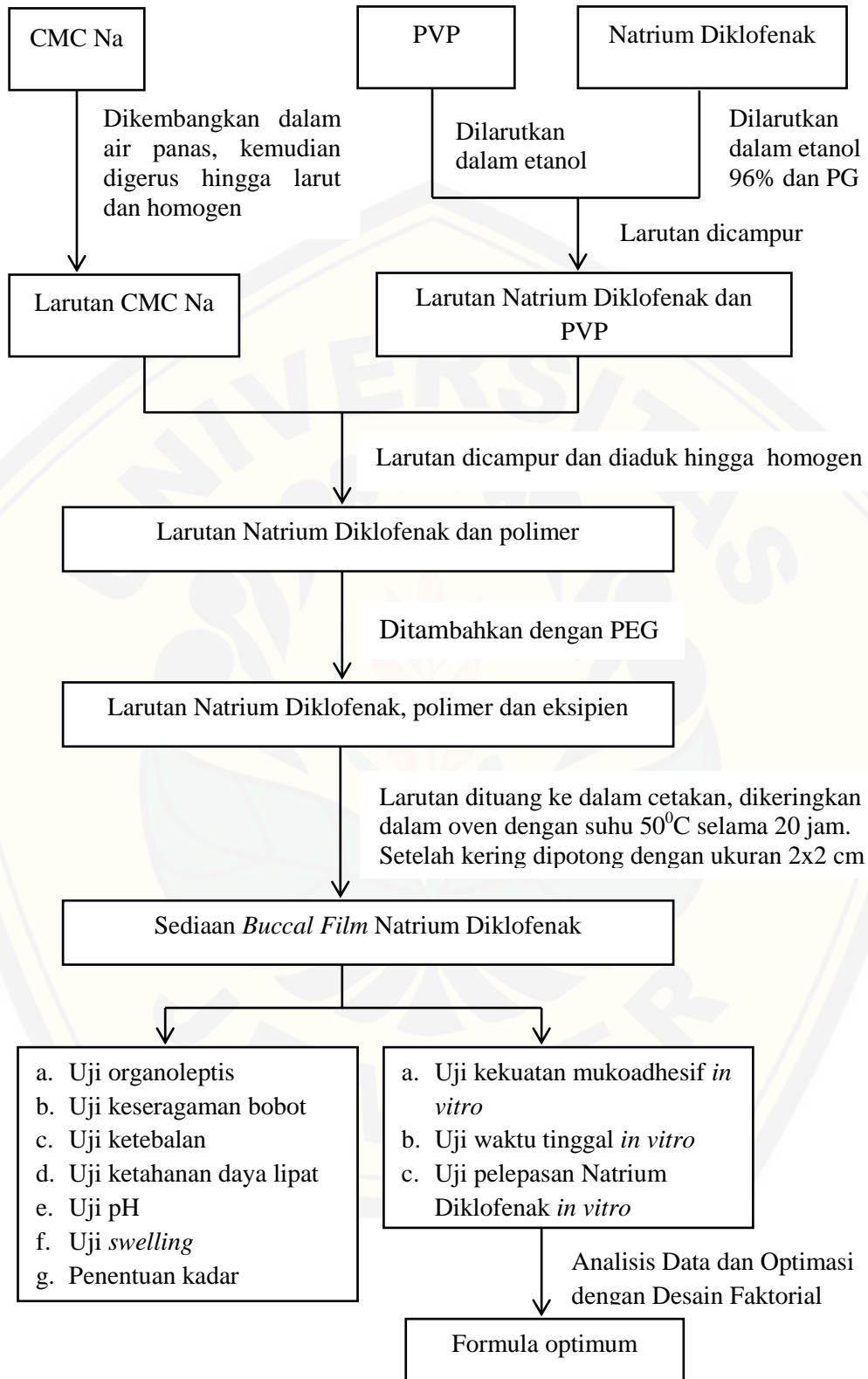
### 3.2 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.2.1 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain : Alat uji disolusi tipe dayung (*Logan*), spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10S UV-Vis*), timbangan analitik digital (*Adventure Ohaus*), Oven (*Memmert*), *software design expert trial* versi 10.0.6, *software validation method of analysis*, alat uji pH (*Elmetron*), timbangan neraca analitik, jangka sorong, *hot plate*, *magnetic stirrer*, mortir, stemper, dan alat-alat gelas.

#### 3.2.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Natrium Diklofenak (diperoleh dari PT Kalbe Farma, Indonesia), CMC Na (BrataChem), Polivinilpirolidon (BrataChem), Propilenglikol (BrataChem), Polietilenglikol (BrataChem), Etanol 96% (BrataChem), Aquadestilata,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (BrataChem), NaOH (BrataChem), HCl (BrataChem), NaCl (BrataChem), dan mukosa *buccal* kambing jantan, 3-4 tahun (diperoleh dari tempat penjagalan).



Gambar 3.1 Rancangan Penelitian



### 3.3 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Likuid dan Semisolid Bagian Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Jember pada bulan Mei-November 2017.

### 3.4 Prosedur Penelitian

#### 3.4.1 Formula

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode desain faktorial untuk menentukan formula optimum sediaan mukoadheisf *buccal film* natrium diklofenak. Penelitian ini menggunakan rancangan formula dengan variabel bebas (faktor) X dan variabel terikat (respon) Y. Variabel  $X_A$  adalah jumlah polimer CMC Na yang digunakan dengan level rendah 25 mg dan level tinggi 45 mg. Variabel  $X_B$  adalah jumlah polimer PVP yang digunakan dengan level rendah 5 mg dan level tinggi 10 mg. Variabel bebas  $Y_1$  adalah kekuatan mukoadhesif,  $Y_2$  adalah waktu tinggal mukoadhesif, dan  $Y_3$  adalah persen pelepasan. Sedangkan variabel terkontrol yang digunakan dalam penelitian ini adalah jumlah bahan aktif natrium diklofenak yang digunakan, suhu dan waktu pemanasan, dan jumlah *plasticizer*. Secara skematis, rancangan penelitian dapat dilihat pada gambar 3.1. Sedangkan susunan formula sediaan *buccal film* natrium diklofenak dapat dilihat pada tabel 3.2.

Tabel 3.1 Rancangan formula percobaan berdasarkan desain faktorial

Formula	Faktor A	Faktor B	Interaksi A dan B
	CMC Na	PVP	
1	25	5	+1
A	45	5	-1
B	25	10	-1
AB	45	10	+1

Tabel 3.2 Formula *buccal film* Natrium Diklofenak

Bahan	Kegunaan	Jumlah Bahan			
		F1	Fa	Fb	Fab
Natrium diklofenak (g)	Bahan aktif	0,75	0,75	0,75	0,75
CMC Na (g)	Polimer	0,375	0,675	0,375	0,675
PVP (g)	Polimer	0,075	0,075	0,15	0,15
Propilenglikol (g)	<i>Co-solvent</i>	1,6025	1,6025	1,6025	1,6025
Polietilenglikol (g)	<i>Plasticizer</i>	0,1035	0,1035	0,1035	0,1035
Etanol 96% (mL)	Pelarut	10	10	10	10
Bobot total bahan (g)	-	2,906	3,206	2,981	3,281

#### 3.4.2 Pembuatan *Buccal Film* Natrium Diklofenak

*Buccal film* natrium diklofenak dibuat dengan menggunakan metode *solvent casting*. Polimer CMC Na ditaburkan dalam air panas yang telah disiapkan di mortir, kemudian tunggu hingga mengembang. Setelah mengembang, CMC Na digerus dengan mortir hingga larut sempurna. Natrium diklofenak dan polimer PVP dilarutkan dalam etanol 96% dan ditambahkan dengan propilen glikol. Larutan natrium diklofenak dicampurkan ke dalam CMC Na kemudian aduk dengan mortir hingga homogen dan kemudian ditambahkan dengan PEG. Setelah homogen, tuang ke dalam cetakan dan masukkan ke dalam oven untuk dikeringkan dengan suhu 50<sup>0</sup>C selama 20 jam. Lepaskan *film* yang telah kering dari cetakan dan potong dengan ukuran 2x2 cm untuk kemudian dilakukan evaluasi.

#### 3.4.3 Evaluasi Sediaan *Buccal Film* Natrium Diklofenak

##### a. Organoleptis

Uji organoleptis yang dilakukan meliputi warna, rasa, bau, bentuk, serta kondisi atau tekstur permukaan sediaan *buccal film* natrium diklofenak.

##### b. Ketebalan *Film*

Ketebalan dari masing-masing *film* diukur pada lima titik yang berbeda (satu titik tengah dan empat titik sudut) dengan menggunakan mikrometer (Rao *et al.*, 2013).

c. Keseragaman Bobot

Untuk menentukan keseragaman bobot, diambil masing-masing tiga *film* dari setiap formulasi dan ditimbang satu per satu dengan menggunakan timbangan analitik (Madhavi *et al.*, 2013). Kemudian hasilnya dianalisis untuk dihitung bobot rata-rata dan standar deviasinya (El-Maghraby *et al.*, 2015).

d. Ketahanan Lipat

*Film* dengan ukuran 2x2 cm dipotong dari masing-masing formula. Ketahanan lipat *film* ditentukan dengan cara melipat *film* pada bagian yang sama berulang-ulang hingga 300 kali atau hingga *film* rusak dan dilakukan replikasi tiga kali. Jumlah *film* dapat dilipat tanpa mengalami kerusakan dianggap sebagai nilai ketahanan *film*. *Film* dikatakan baik apabila memiliki ketahanan lipat 300 kali atau lebih (Abha *et al.*, 2011).

e. pH Permukaan

Pengujian pH permukaan *film* dilakukan dengan merendam *film* dalam air suling selama satu jam pada suhu kamar. Kemudian *film* yang telah mengembang diukur pH dengan menggunakan pH meter (El-Maghraby *et al.*, 2015). Jika hasilnya sesuai rentang pH *buccal* yaitu 5,5-7, maka pengujian dilanjutkan sebanyak tiga kali replikasi.

f. *Swelling Index*

*Swelling index* ditentukan dengan cara menimbang berat *film* awal ( $W_0$ ). Kemudian *film* dimasukkan ke dalam cawan petri berisi dapar fosfat pH 6,6 dan dibiarkan mengembang. Berat akhir *film* ( $W_t$ ) ditimbang pada interval waktu 0,5, 1,0, 2,0, dan 4,0 jam. Sebelum ditimbang, sisa dapar pada *film* diserap dengan menggunakan *tissue* (Tarai *et al.*, 2013). *Swelling index* dihitung dengan rumus sebagai berikut:

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

dimana,  $W_0$  merupakan berat awal *film* sebelum diberi perlakuan dan  $W_t$  merupakan berat akhir *film* setelah *film* mengembang pada waktu  $t$ .

g. Kadar Natrium Diklofenak

1) Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6,6

Larutan dapar fosfat pH 6,6 sebanyak 1000 mL dibuat dengan menimbang 27,22 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  dan dilarutkan dalam 1000 mL air. Kemudian diambil 250 mL larutan dan dimasukkan ke labu ukur 1000 mL. Tambahkan 82 mL NaOH 0,2 M. Larutan ditambahkan dengan air hingga tanda batas. Kemudian dilakukan uji pH dengan pH meter hingga didapatkan pH 6,6 (Balasubramanian *et al.*, 2012).

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

Penentuan panjang gelombang maksimum natrium diklofenak dilakukan dengan menimbang natrium diklofenak sebanyak 20 mg, kemudian dilarutkan dengan 100 mL larutan dapar fosfat pH 6,6 dalam labu ukur sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 200 ppm. Kemudian dipipet 1 mL larutan, dimasukkan labu ukur 10 mL, dan ditambahkan larutan dapar fosfat pH 6,6 sampai tanda batas hingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 20 ppm. Diamati serapannya pada panjang gelombang 200-400 nm, dan ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

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

Kurva baku natrium diklofenak disiapkan dengan cara menimbang 25 mg natrium diklofenak kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 50 mL dan ditambahkan dengan larutan dapar fosfat pH 6,6 hingga tanda batas sehingga akan diperoleh larutan baku induk dengan konsentrasi 500 ppm. Larutan induk diencerkan hingga didapatkan konsentrasi 2,5 ppm, 5 ppm, 10 ppm, 15 ppm, 20 ppm, 25 ppm, dan 30 ppm. Masing-masing konsentrasi diamati serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum 276 nm, kemudian dibuat kurva kadar natrium diklofenak terhadap absorbansi serta ditentukan persamaan regresinya.

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

Kadar natrium diklofenak dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* ditentukan dengan cara memasukkan *film* yang mengandung 50 mg natrium diklofenak ke dalam labu ukur 100 ml dan dilarutkan dengan dapar fosfat pH 6,6 sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 500 ppm. Kemudian dilakukan pengenceran dengan memipet 1 mL larutan 500 ppm, dimasukkan dalam labu ukur 25 mL dan ditambah dengan dapar fosfat pH 6,6 hingga tanda batas sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 20 ppm. Selanjutnya, diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 276 nm. Blanko yang digunakan adalah dapar fosfat pH 6,6.

Rentang kadar yang dipersyaratkan pada pengujian kadar bahan aktif sediaan dengan konsentrasi analit  $\geq 10\%$  adalah 98-102% dengan nilai CV tidak lebih dari 2,8% (Huber, 2007). Percobaan dilakukan sebanyak 3 kali replikasi. Kadar natrium diklofenak dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* dihitung dengan persamaan berikut:

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

#### h. Kekuatan Mukoadhesif *In Vitro*

Uji kekuatan mukoadhesif *buccal film* dilakukan dengan menggunakan alat *Texture Analyzer* yang dihubungkan dengan komputer dan dijalankan dengan *XTRA Dimension Software*. Jaringan *buccal* kambing dipisahkan dari jaringan lemak yang melekat. Jaringan *buccal* dicuci hingga bersih dengan menggunakan larutan dapar fosfat pH 6,6. Jaringan *buccal* yang telah bersih dipotong-potong dan dicuci kembali dengan larutan dapar fosfat pH 6,6. (Padsala *et al.*, 2014). Jaringan *buccal* disimpan dalam medium dapar fosfat pH 6,6 sebelum digunakan. Sediaan *buccal film* natrium diklofenak yang telah dipotong sesuai ukuran probe dilekatkan pada ujung *probe* dengan menggunakan pita perekat ganda (Skulason *et al.*, 2009). Jaringan *buccal* kambing dilekatkan pada lempeng dengan posisi mukosa menghadap keluar. Lempeng diletakkan di bawah probe dengan posisi jaringan *buccal* tepat dibawah *probe*. *Probe* diatur agar memberikan gaya sebesar 500 gF dengan kecepatan 0,5 mm/detik. Alat dinyalakan dan sediaan *film* dibiarkan kontak dengan jaringan *buccal* selama selang 10 detik. *Probe* akan



diangkat dengan kecepatan 1 mm/detik. Kurva antara waktu dengan besar gaya yang diperlukan untuk melepaskan sediaan *film* dari jaringan *buccal* akan terekam dan ditampilkan di komputer. Kekuatan mukoadhesif akan didapatkan dalam satuan Kg.

Kriteria respon kekuatan *mucoadhesive buccal film* natrium diklofenak *in vitro* yang dikehendaki adalah >12 g (Abha *et al.*, 2011).

#### j. Waktu Tinggal *In Vitro*

Waktu tinggal *in vitro buccal film* natrium diklofenak ditentukan dengan melekatkan *film* pada jaringan *buccal* kambing yang sebelumnya telah dibersihkan dan disimpan pada medium dapar fosfat pH 6,6. Jaringan *buccal* kambing kemudian ditempatkan pada bagian tengah *object glass* dengan perekat sianoakrilat dan diletakkan di tepi beaker 250 mL. Salah satu sisi dari *buccal film* dibasahi dengan dapar fosfat pH 6,6 dan dilekatkan pada jaringan *buccal* kambing selama 30 detik dengan bantuan ujung jari dan tanpa penekanan. Gelas beaker diisi dengan 200 mL dapar fosfat pH 6,6 dan disimpan pada suhu  $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$  disertai dengan pengadukan menggunakan *magnetic stirer* dengan kecepatan 50 rpm. Waktu tinggal *in vitro* diamati selama 6 jam, yang diukur dari waktu pelekatan *buccal film* hingga terlepas dari jaringan *buccal* kambing (Patel *et al.*, 2007).

Kriteria respon waktu tinggal *in vitro* sediaan *buccal film* natrium diklofenak yang dikehendaki adalah 4-6 jam (Mishra dan Ramteke, 2011).

#### i. Pelepasan *In Vitro*

Uji pelepasan natrium diklofenak dari sediaan *mucoadhesive buccal film* secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe dayung. Media disolusi yang digunakan adalah dapar fosfat pH 6,6. Suhu yang digunakan adalah  $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$  dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. *Film* mengandung 50 mg natrium diklofenak dilekatkan pada *object glass* dengan perekat sianoakrilat dari satu sisi agar pelepasan obat searah. Kaca diletakkan di dasar tabung disolusi dengan posisi *film* berada di atas. Sampel diambil 5 mL pada interval waktu 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 330, dan 360 menit. Pada setiap pengambilan sampel, volume yang diambil digantikan dengan media disolusi



dengan volume yang sama. Sampel yang telah diambil kemudian disaring dan dianalisis dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 276 nm. Jumlah obat yang dilepaskan pada interval waktu tersebut dihitung, dan jumlah kumulatif obat yang dilepaskan dihitung sebagai fungsi waktu untuk menentukan kurva profil pelepasan (El-Maghraby *et al.*, 2015).

Kriteria persen pelepasan natrium diklofenak secara *in vitro* adalah 60-100% pada jam ke-6 (Abha *et al.*, 2011; Mishra dan Ramteke, 2011).

### 3.5 Analisis Data

Analisis data untuk menentukan formula optimum dilakukan dengan menggunakan desain faktorial. Respon yang digunakan dalam penelitian adalah pelepasan natrium diklofenak dan kekuatan mukoadhesif sediaan *buccal film* natrium diklofenak. Dari nilai tersebut didapatkan persamaan umum antara hubungan faktor dengan respon. Dari 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 digunakan untuk memperoleh *contour plot* antara pelepasan natrium diklofenak, kekuatan mukoadhesif, dan waktu tinggal sediaan *buccal film* natrium diklofenak dengan menggunakan *software Design Expert Trial* versi 10.0.6. Dari *contour plot* tersebut dapat diketahui komposisi yang optimum dari kombinasi CMC Na dan PVP. Kriteria respon yang dikehendaki dapat dilihat pada tabel 3.3.

Tabel 3.3 Kriteria respon yang dikehendaki

No	Respon	Nilai respon yang dikehendaki
1	Persen pelepasan	60-100% pada jam ke-6 (Mishra dan Ramteke, 2011)
2	Kekuatan mukoadhesif	>12g (Abha <i>et al.</i> , 2011).
3	Waktu tinggal mukoadhesif	4-6 jam (Mishra dan Ramteke, 2011)

## BAB 5. PENUTUP

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

- a. CMC Na, PVP dan interaksi antara keduanya memiliki pengaruh positif terhadap respon yaitu meningkatkan respon kekuatan mukoadhesif, waktu tinggal, dan persen pelepasan *in vitro* sediaan *buccal film* natrium diklofenak.
- b. Jumlah optimum CMC Na dan PVP pada sediaan *buccal film* natrium diklofenak dengan rancangan formula desain faktorial adalah CMC Na sebesar 45 mg dan PVP sebesar 10 mg.

### 5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, disarankan:

- a. Perlu dilakukan uji stabilitas terhadap sediaan *buccal film* natrium diklofenak untuk mengetahui kestabilan sediaan tersebut dalam penyimpanan.
- b. Perlu dilakukan uji *in vivo* untuk mengetahui efektivitas sediaan *film*.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Abha, D., Sheeja, K., dan Bhagyashri, J. 2011. Design and Evaluation of Buccal Film of Diclofenac Sodium. *Int. J. Pharm. Biol. Sci.* Vol. 1(1): 17-30
- Alexander, A., Ajazuddin, Tripathi, D. K., Verma, T., Swarna, Maurya, J., dan Patel, S. 2011. Mechanism Responsible for Mucoadhesion of Mucoadhesive Drug Delivery System. *Int. J. Appl. Biol. Pharm.* Vol. 2(1): 434-445
- Amrulloh, F. M., dan Utami, N. 2016. Hubungan Konsumsi OAINS terhadap Gastritis. *Majority.* Vol. 5(5): 18-21
- Arora, G., K. Malik, dan I, Singh. 2011. Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Matrix Tablets of Taro Gum: Optimization Using Response Surface Methodology. *Polimery Medycynie.* Vol. 2(1): 23-34
- Balasubramanian, Narayanan, N., Kumar, M. S., Kumar, N. V., dan Raj, K. A. 2012. Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Films of Diclofenac Sodium. *Indian. J. Innovations. Dev.* Vol. 1(2): 68-73
- Behra, A., T. K. Giri, Tripathi, D. K., Ajazuddin, dan Alexander, A. 2012. An Exhaustive Review on Recent Advancement in Pharmaceutical Bioadhesive Used or Systemic Drug Delivery Through Oral Mucosa for Achieving Maximum Pharmacological Response an Effect. *Int. J. Pharmacol.* Vol. 8(5):283-305
- Bhavsar, M. D., Tiwari, S. B., dan Amiji, M. M. 2006. Formulation Optimization for The Nanoparticles in Microsphere Hybrid Oral Delivery System using Factorial Design. *Journal of Controlled Release.* Vol. 110: 422-430
- Boddupalli, B. M., Mohammed, Z. N. K., Ravinder, A. N., dan Banji, D. 2010. Mucoadhesive Drug Delivery System: An Overview. *J. Adv. Pharm.* Vol. 1(4): 381-387
- Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., dan Posey, L. 2008. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, Ed. McGraw-Hill.
- El-Maghraby, G. M. dan Abdelzاهر, M. M. 2015. Formulation and Evaluation of Simvastatin Buccal Film. *J. App. Pharm. Sci.* Vol. 5(04): 070-077
- Eouani, C., Piccerelle, Ph., Prinderre, P., Bourret, E., Joachim, J. 2001. In Vitro Comparative Study of Buccal Mucoadhesive Performance of Different

- Polymeric Films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Vol. 52: 45-55
- Gaur, R., Azizi, M., Gan, J., Hansal, P., Harper, P., dan Mannan, K. 2009. *British Pharmacopoeia. Volume 1 & 2*. London: The British Pharmacopoeia Commission. 1893
- Gohel, M. C. dan Amin, A. F. 1998. Formulation of Controlled Release Diclofenac Sodium Microspheres using Factorial Design. *J. Cotrolled. Release*. Vol. 51: 115-122
- Harmita. 2004. Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. Vol. 1(3): 117-135
- Huber, L. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories Second Edition*. New York: Informa Healthcare USA
- Lachman, L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J. L., 1994. *Teori dan Praktik Industri Farmasi*. Jakarta: UI Press.
- Lacy, C. F., Amstrong, L. L., Goldman, M. P., dan Lance, L. L. 2009. *Drug Information Handbook*. Ed. Lexi-Comp for the American Pharmacists Association.
- Madhavi B., Radha, Murthy, Varansi S. N., Rani A. P., Gattu, Dileep K. 2013. Buccal Film Drug Delivery System-An Innovative and Emerging Technology. *Molecular Pharmaceutics & Organic Process Research*. Vol. 1(3):1-6
- Mishra, A. dan Ramteke, S. 2011. Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Film of Flurbiprofen. *Int. J. Pharm. Biopharm*. Vol. 77(1): 187-199
- Morales, J. O. dan McConville, J. T. 2011. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *Eur. J. Pharm. Biopharm*. Vol. 77(1): 187-199
- Mulja, M. dan Suharman. 1995. *Analisis Instrumental*. Surabaya: Airlangga University Press.
- 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., Patel, D. A., dan Chaudhry, S. V. 2011. Mucoadhesive Buccal Drug Delivery System. *Int. J. of Pharm. & Life. Sci.* Vol. 2:848-856.
- Patel, V. F., Liu, F., Brown, M. B. 2011. Advances in Oral Transmucosal Drug Delivery. *Journal of Controlled Release.* Vol. 153: 106-116
- Patel, Vishnu M., Prajapati, B. G., Patel, M. M. 2007. Design and Characterization of Chitosan - Containing Mucoadhesive Buccal Patches of Propranolol Hydrochloride. *Acta Pharm.* Vol. 57:61-72
- Peh, K. K., dan Wong, C. F. 1999. Polymeric Films as Vehicle for Buccal Delivery: Swelling, Mechanical, and Bioadhesive Properties. *J. Pharm Pharmaceuti Sci.* Vol. 2(2):53-61
- Prasanna, R. Indira dan K. Uma Sankari. 2012. Design, Evaluation, and In Vitro-In Vivo Corellation of Glibenclamide Buccoadhesive Film. *jpi.* 2(1):26-33
- Rao, N. G. R., Shravani, B. dan Reddy, M. S. 2013. Overview on Buccal Drug Delivery Systems. *J. Pharm. Sci. & Res.* Vol. 5(4):80-88
- Rowe, C. R., Sheskey, J. P., dan Weller, J. P. 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipients. Ed. 5<sup>th</sup>.* London: American Pharmaceutical Association.
- R. R. Sravanthi, Rajalakshmi, R., Krishna Moorthy, S. B., Rupangada, V., dan Ramya Sudha, E. 2014. Mucoadhesive Buccal Films: An Innovative Drug Delivery System. *Int. J. Pharm. Tech. Res.* Vol. 6(5): 1665-1678
- Salamat-Miller, N., Chittchang, M., dan Johnston, T. P. 2005. The Use of Mucoadhesive Polymers in Buccal Drug Delivery. *Adv. Drug Delivery Rev.* Vol. 57:1666-1691
- Semalty, M., A. Semalty, dan G. Kumar. 2008. Formulation and Characterization of Mucoadhesion Buccal Films of Glipizide. *Indian J. Pharm. Sci.* 70(1):43-48
- Sharathchandra. 2011. Buccal Drug Delivery System. <http://pharmaxchange.info/press/2011/07/buccal-drug-delivery-system/> . (12 Agustus 2017).
- Shaurab, R., Malviya, R., dan Sharma, P. K. 2011. Trends in Buccal Film: Formulation Characteristics, Recent Studies and Patents. *Europen Journal of Applied Sciences.* Vol. 3(3):93-101
- Shojaei, A. H. 1998. Buccal Mucosa as a Route for Systemic Drug Delivery: A Review Epithelium Lamina Propia. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 1(1):15-30



- Skulason, S., Asgeirsdottir, M. S., Magnusson, J. P., dan Kristmundsdottir, T. 2009. Evaluation of Polymeric Films for Buccal Drug Delivery. *Pharmazie*64. 197-21
- Smart, J. D. 2005. The Basics Underlying Mechanisms of Mucoadhesion. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Vol. 57:1556-1568
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference*. 36<sup>th</sup> Ed. New York: Pharmaceutical Press.
- Tarai, M., Meher, J. G., Patnaik, A., Mishra, P., dan Lahlenmawia, H. 2013. Novel, Bucco-Compatible Simvastatin Buccal Film: An Integrative Study of The Effect Offormulation Variables. *J. Sci. Innov. Res*. Vol. 2 (5): 903-913
- Verma, S., Kaul, M., Rawat, A., dan Saini, S. 2011. An Overview on Buccal Drug Delivery System. *Int. J. Pharmaceutic. Sci. & Res*. Vol. 2(6): 1303-1321.
- Waranugraha, Y., Suryana, B. P. P., dan Pratomo, B. 2010. Hubungan Pola Penggunaan OAINS dengan Gejala Klinis Gastropati pada Pasien Reumatik. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. Vol. 26(2): 107-112.
- Wells, B. G., Dipiro, J. T., Schwinghamer, T. L., dan Dipiro, C. V. 2015. *Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition*. ed. McGraw Hill Education, New York.
- Yehia, Soad A., El-Gazayerly, O. N., dan Basalious, E. B. 2009. Fluconazole Mucoadhesive Buccal Films: In Vitro/In Vivo Performance. *Current Drug Delivery*. Vol. 6:17-27.
- Yener, G., Uner, M., Ganullu, U., Yildirim, S., dan Kilic, P. 2010. Design of Meloxicam and Lornoxicam Transdermal Patches : Preparation, Physical Characterization, Ex Vivo and In Vivo Studies. *Chem. Pharm. Bull*. Vol. 58(11): 1466-1473.



## LAMPIRAN

A. Tabulasi Hasil Pengujian *Swelling Index* Sediaan *Buccal Film* Natrium Diklofenak

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

$W_0$  = Bobot film awal (mg)

$W_t$  = Bobot film akhir (mg)

A.1 Hasil Pengujian *Swelling Index Buccal Film* Natrium Diklofenak Formula 1

Waktu (menit)	Formula 1		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
t=30	3,434	3,228	2,902
t=60	6,949	6,628	6,163
t=120	8,939	8,771	7,946
t=240	10,554	10,314	9,833
Rata-rata	10,234		
SD	0,367		

Perhitungan

Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
t=30	t=30	t=30
$SI = \frac{576,9 - 130,1}{130,1} = 3,434$	$SI = \frac{547,5 - 129,5}{129,5} = 3,228$	$SI = \frac{504,0 - 129,1}{129,1} = 2,902$
t=60	t=60	t=60
$SI = \frac{1034,2 - 130,1}{130,1} = 6,949$	$SI = \frac{987,8 - 129,5}{129,5} = 6,628$	$SI = \frac{924,7 - 129,1}{129,1} = 6,163$
t=120	t=120	t=120
$SI = \frac{1293,1 - 130,1}{130,1} = 8,939$	$SI = \frac{1265,4 - 129,5}{129,5} = 8,771$	$SI = \frac{1154,9 - 129,1}{129,1} = 7,946$
t=240	t=240	t=240
$SI = \frac{1503,2 - 130,1}{130,1} = 10,554$	$SI = \frac{1465,1 - 129,5}{129,5} = 10,314$	$SI = \frac{1398,6 - 129,1}{129,1} = 9,833$

A.2 Hasil Pengujian *Swelling Index Buccal Film* Natrium Diklofenak Formula a

Waktu (menit)	Formula a		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
t=30	5,651	5,045	5,394
t=60	9,976	9,227	9,307
t=120	13,860	13,361	13,460
t=240	15,653	14,958	15,553
Rata-rata	15,388		
SD	0,376		

Perhitungan

Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
t=30 $SI = \frac{1153,2-173,4}{173,4} = 5,651$	t=30 $SI = \frac{1043,4-172,6}{172,6} = 5,045$	t=30 $SI = \frac{1106,8-173,1}{173,1} = 5,394$
t=60 $SI = \frac{1903,2-173,4}{173,4} = 9,976$	t=60 $SI = \frac{1765,2-172,6}{172,6} = 9,227$	t=60 $SI = \frac{1784,2-173,1}{173,1} = 9,307$
t=120 $SI = \frac{2576,8-173,4}{173,4} = 13,860$	t=120 $SI = \frac{2478,7-172,6}{172,6} = 13,361$	t=120 $SI = \frac{2503,1-173,1}{173,1129,1} = 13,460$
t=240 $SI = \frac{2887,6-173,4}{173,4} = 15,653$	t=240 $SI = \frac{2754,3-172,6}{172,6} = 14,958$	t=240 $SI = \frac{2865,4-173,1}{173,1} = 15,553$

A.3 Hasil Pengujian *Swelling Index Buccal Film* Natrium Diklofenak Formula b

Waktu (menit)	Formula b		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
t=30	3,585	3,929	3,902
t=60	6,967	7,699	7,756
t=120	8,995	9,227	9,549
t=240	10,928	11,058	11,250
Rata-rata	11,078		
SD	0,162		

Perhitungan

Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
t=30 $SI = \frac{647,9-141,3}{141,3} = 3,585$	t=30 $SI = \frac{700,4-142,1}{142,1} = 3,929$	t=30 $SI = \frac{698,5-142,5}{142,5} = 3,902$
t=60 $SI = \frac{1125,7-141,3}{141,3} = 6,967$	t=60 $SI = \frac{1236,1-142,1}{142,1} = 7,699$	t=60 $SI = \frac{1247,8-142,5}{142,5} = 7,756$
t=120 $SI = \frac{1412,3-141,3}{141,3} = 8,995$	t=120 $SI = \frac{1453,2-142,1}{142,1} = 9,227$	t=120 $SI = \frac{1503,2-142,5}{142,5} = 9,549$
t=240 $SI = \frac{1685,4-141,3}{141,3} = 10,928$	t=240 $SI = \frac{1713,4-142,1}{142,1} = 11,058$	t=240 $SI = \frac{1745,6-142,5}{142,5} = 11,250$

A.4 Hasil Pengujian *Swelling Index Buccal Film* Natrium Diklofenak Formula ab

Waktu (menit)	Formula ab		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
t=30	5,871	5,793	6,040
t=60	10,598	10,080	10,609
t=120	14,188	13,938	14,224
t=240	16,291	15,791	16,377
Rata-rata		16,153	
SD		1,317	

Perhitungan

Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
t=30 $SI = \frac{1254,7-182,6}{182,6} = 5,871$	t=30 $SI = \frac{1235,6-181,9}{181,9} = 5,793$	t=30 $SI = \frac{1287,6-182,9}{182,9} = 6,040$
t=60 $SI = \frac{2117,8-182,6}{182,6} = 10,598$	t=60 $SI = \frac{2015,4-181,9}{181,9} = 10,080$	t=60 $SI = \frac{2123,2-182,9}{182,9} = 10,609$
t=120 $SI = \frac{2773,4-182,6}{182,6} = 14,188$	t=120 $SI = \frac{2717,2-181,9}{181,9} = 13,938$	t=120 $SI = \frac{2784,5-182,9}{182,9} = 14,224$

$$t=240 \quad SI = \frac{3157,4-182,6}{182,6} = 16,291 \quad t=240 \quad SI = \frac{2784,5-181,9}{181,9} = 15,791 \quad t=240 \quad SI = \frac{3178,2-182,9}{182,9} = 16,377$$

### B. Tabulasi Hasil Absorbansi Natrium Diklofenak dalam Dapar Fosfat pH 6,6 pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs
200	0,437	251	0,290	301	0,209	351	0,000
201	0,747	252	0,297	302	0,189	352	0,000
202	1,118	253	0,305	303	0,173	353	0,000
203	1,481	254	0,314	304	0,155	354	0,000
204	1,693	255	0,328	305	0,138	355	0,002
205	1,751	256	0,342	306	0,124	356	0,001
206	1,760	257	0,358	307	0,109	357	0,000
207	1,734	258	0,374	308	0,095	358	0,000
208	1,683	259	0,391	309	0,085	359	0,000
209	1,683	260	0,407	310	0,074	360	0,000
210	1,592	261	0,417	311	0,065	361	-0,001
211	1,539	262	0,434	312	0,057	362	0,000
212	1,487	263	0,450	313	0,049	363	0,000
213	1,433	264	0,465	314	0,042	364	0,000
214	1,376	265	0,480	315	0,036	365	0,001
215	1,328	266	0,496	316	0,032	366	0,001
216	1,274	267	0,508	317	0,027	367	0,001
217	1,233	268	0,519	318	0,023	368	0,000
218	1,190	269	0,529	319	0,020	369	0,000
219	1,138	270	0,539	320	0,017	370	0,000
220	1,091	271	0,547	321	0,014	371	0,001
221	1,051	272	0,553	322	0,012	372	0,001
222	1,004	273	0,558	323	0,009	373	0,000
223	0,944	274	0,562	324	0,009	374	0,000
224	0,902	275	0,564	325	0,007	375	0,001
225	0,858	276	0,564	326	0,006	376	0,001
226	0,810	277	0,564	327	0,006	377	0,001
227	0,762	278	0,561	328	0,005	378	0,001
228	0,715	279	0,557	329	0,004	379	0,000
229	0,674	280	0,551	330	0,003	380	0,001
230	0,644	281	0,544	331	0,003	381	0,000
231	0,598	282	0,535	332	0,002	382	0,000
232	0,560	283	0,526	333	0,003	383	0,001
233	0,528	284	0,515	334	0,002	384	0,000

234	0,498	285	0,500	335	0,002	385	0,000
235	0,473	286	0,487	336	0,001	386	0,000
236	0,452	287	0,474	337	0,002	387	0,001
237	0,432	288	0,458	338	0,001	388	0,001
238	0,409	289	0,439	339	0,001	389	0,000
239	0,390	290	0,421	340	0,000	390	0,000
240	0,370	291	0,402	341	0,002	391	0,000
241	0,352	292	0,385	342	0,001	392	0,000
242	0,336	293	0,365	343	0,001	393	0,000
243	0,323	294	0,344	344	0,001	394	0,000
244	0,310	295	0,325	345	0,001	395	0,001
245	0,298	296	0,306	346	0,001	396	-0,001
246	0,288	297	0,284	347	0,000	397	0,000
247	0,283	298	0,267	348	0,001	398	0,000
248	0,281	299	0,248	349	0,000	399	0,001
249	0,281	300	0,228	350	0,000	400	0,000
250	0,283						

### C. Hasil Perhitungan Kurva Baku Natrium Diklofenak dalam Dapar Fosfat pH 6,6

#### Pembuatan Larutan Induk

Larutan Induk I (500 ppm)

$$\frac{50,1 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times 1000 \text{ ppm} = 501 \text{ ppm}$$

Larutan induk II (300 ppm)

$$\frac{30,2 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times 1000 \text{ ppm} = 302 \text{ ppm}$$

#### Pengenceran

Konsentrasi 2,5 ppm  $\frac{0,5 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 501 \text{ ppm} = 2,505 \text{ ppm}$

Konsentrasi 5 ppm  $\frac{1 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 501 \text{ ppm} = 5,01 \text{ ppm}$

Konsentrasi 10 ppm  $\frac{2 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 501 \text{ ppm} = 10,02 \text{ ppm}$

Konsentrasi 15 ppm  $\frac{0,5 \text{ mg}}{10 \text{ ml}} \times 302 \text{ ppm} = 15,1 \text{ ppm}$

Konsentrasi 20 ppm  $\frac{1 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 501 \text{ ppm} = 20,04 \text{ ppm}$

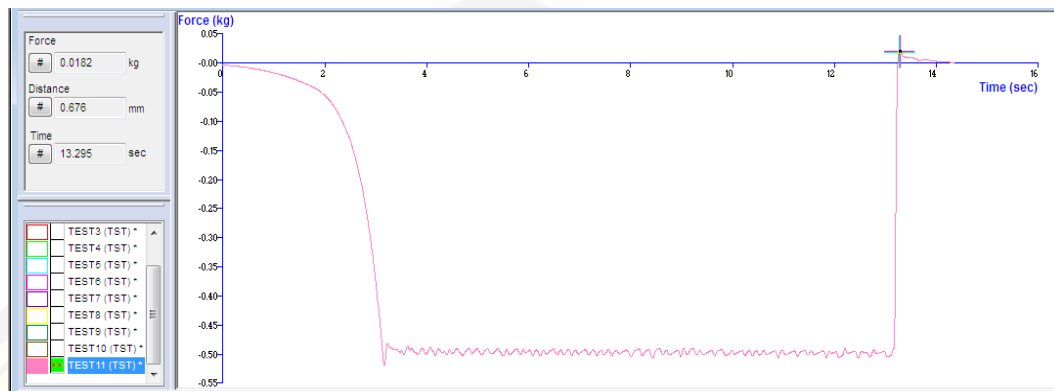
Konsentrasi 25 ppm  $\frac{0,5 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 501 \text{ ppm} = 25,05 \text{ ppm}$

Konsentrasi 30 ppm  $\frac{1 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 302 \text{ ppm} = 30,2 \text{ ppm}$

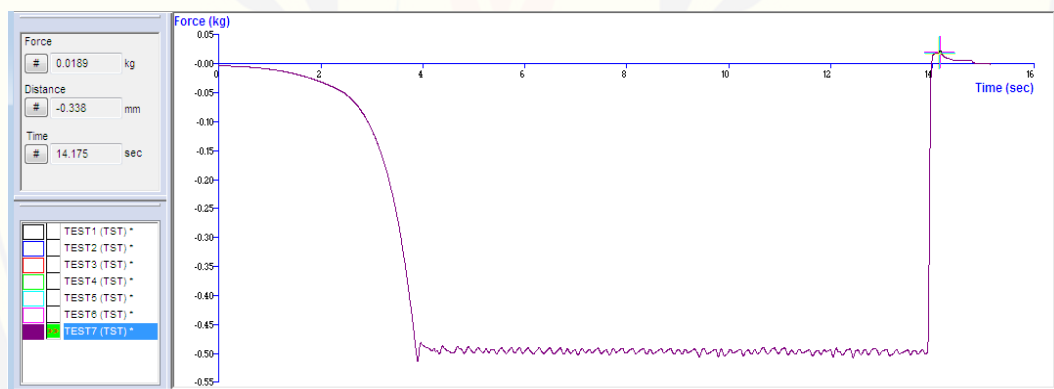
**D. Tabulasi Hasil Uji Kekuatan Mukoadhesif Buccal *Film* Natrium Diklofenak**

D.1 Hasil Uji Kekuatan Mukoadhesif *Buccal Film* Natrium Diklofenak Formula 1

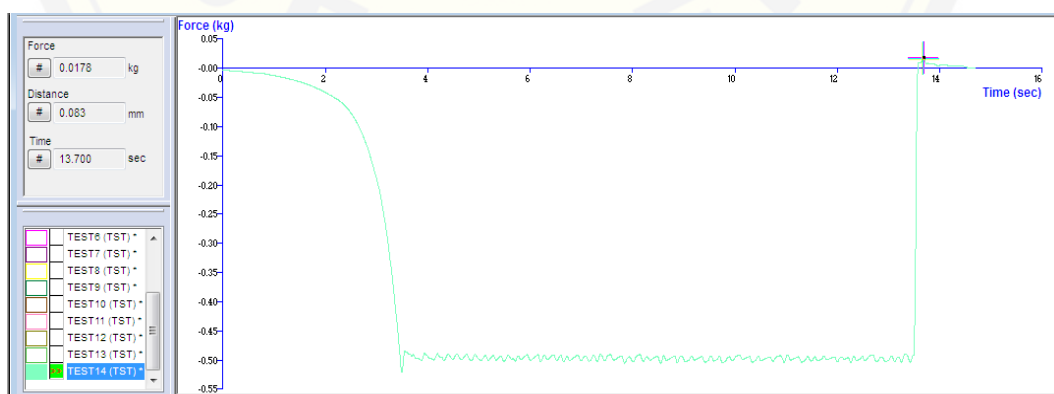
Replikasi 1



Replikasi 2

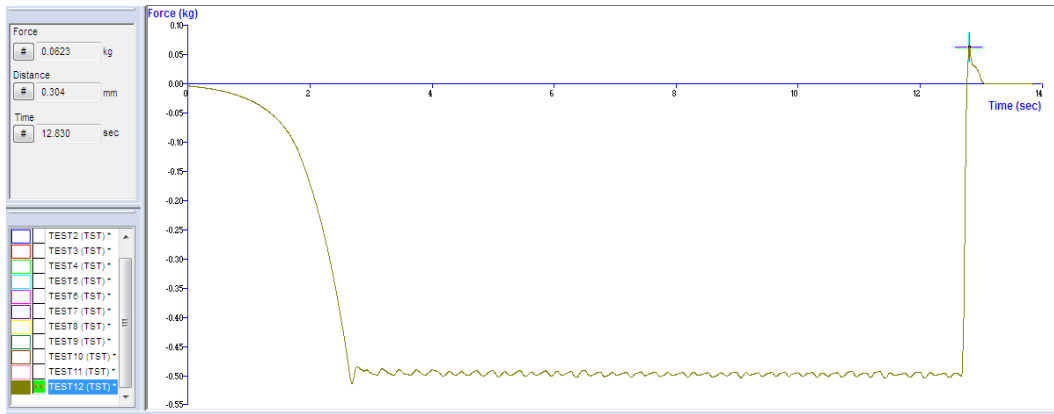


Replikasi 3

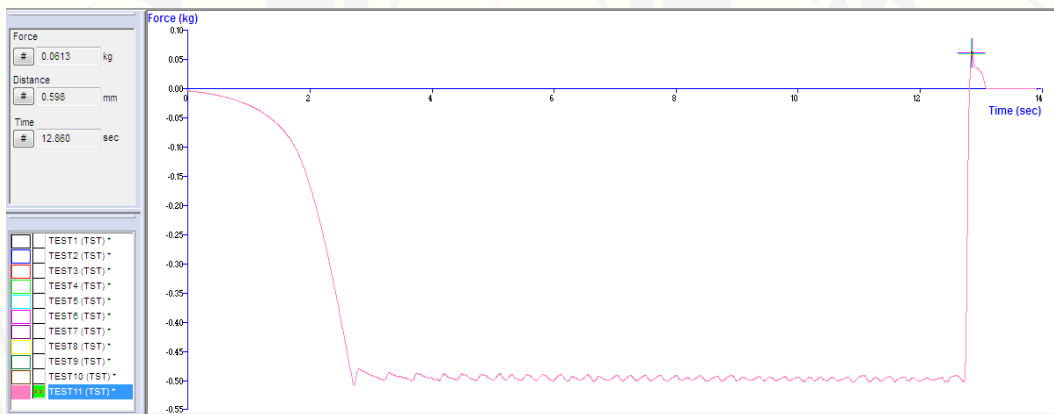




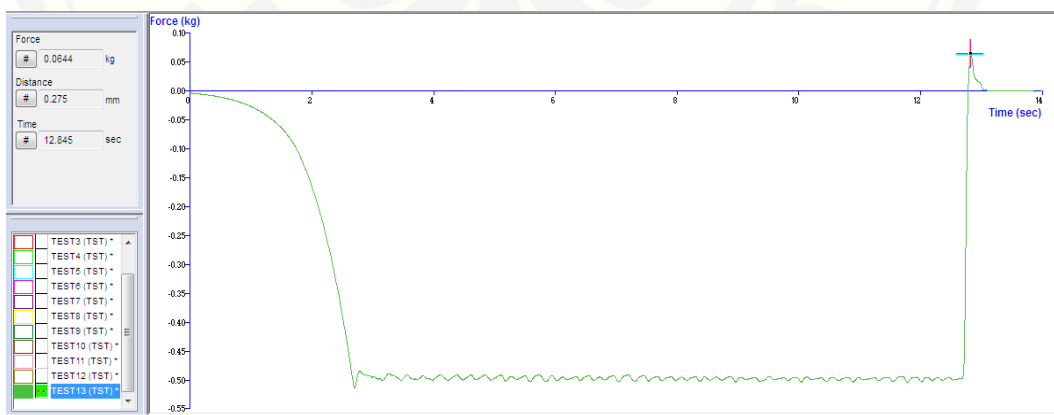
D.2 Hasil Uji Kekuatan Mukoadhesif *Buccal Film* Natrium Diklofenak Formula a Replikasi 1



Replikasi 2

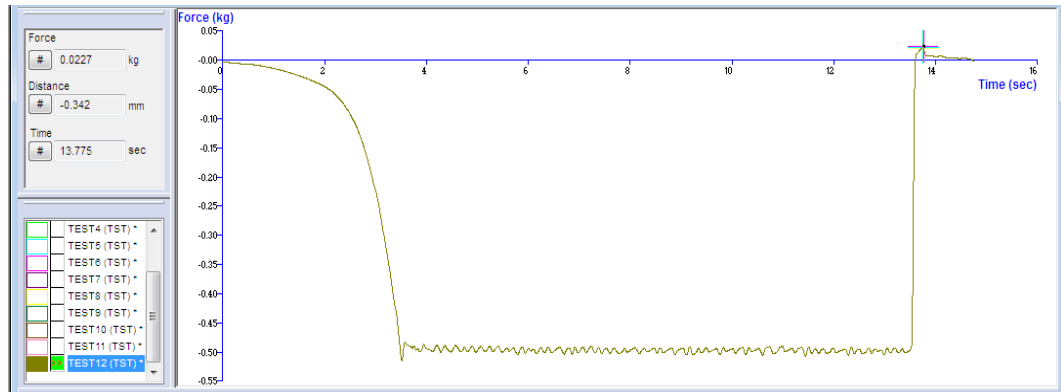


Replikasi 3

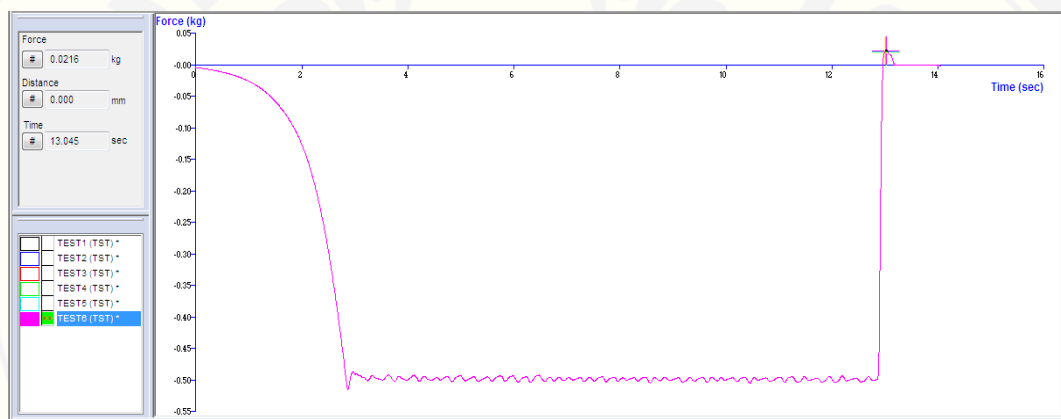


D.3 Hasil Uji Kekuatan Mukoadhesif *Buccal Film* Natrium Diklofenak Formula b

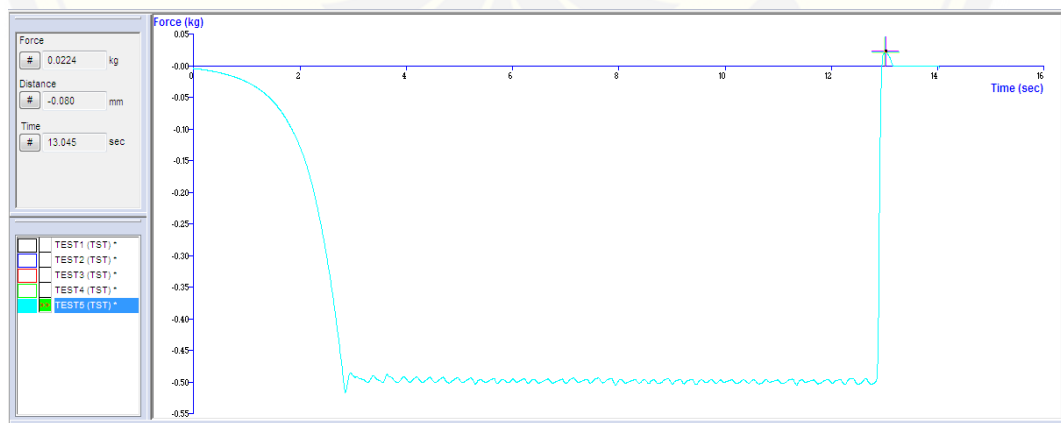
Replikasi 1



Replikasi 2

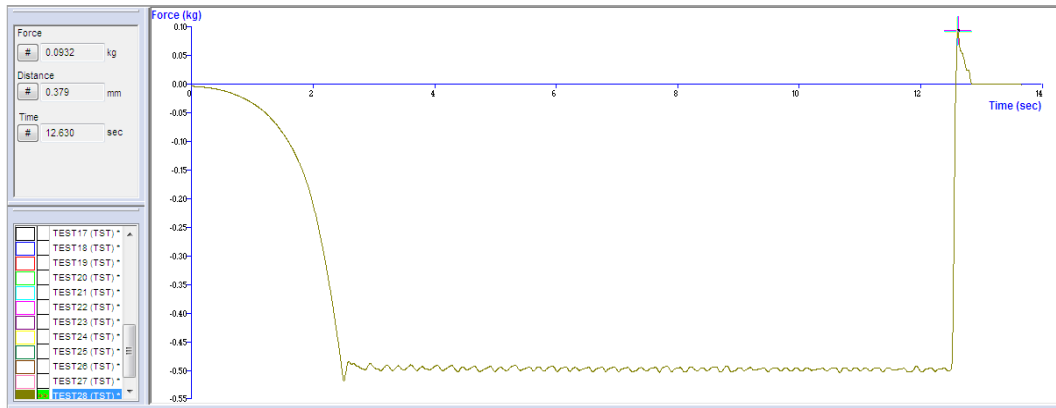


Replikasi 3

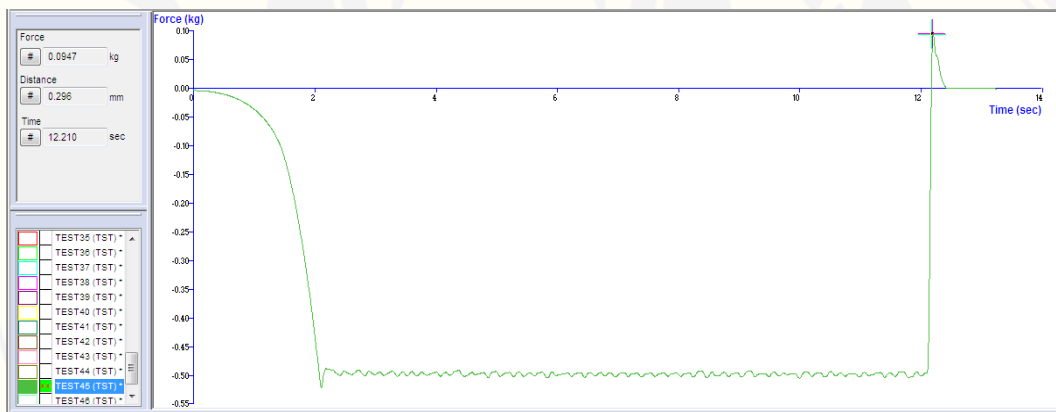


D.4 Hasil Uji Kekuatan Mukoadhesif *Buccal Film* Natrium Diklofenak Formula ab

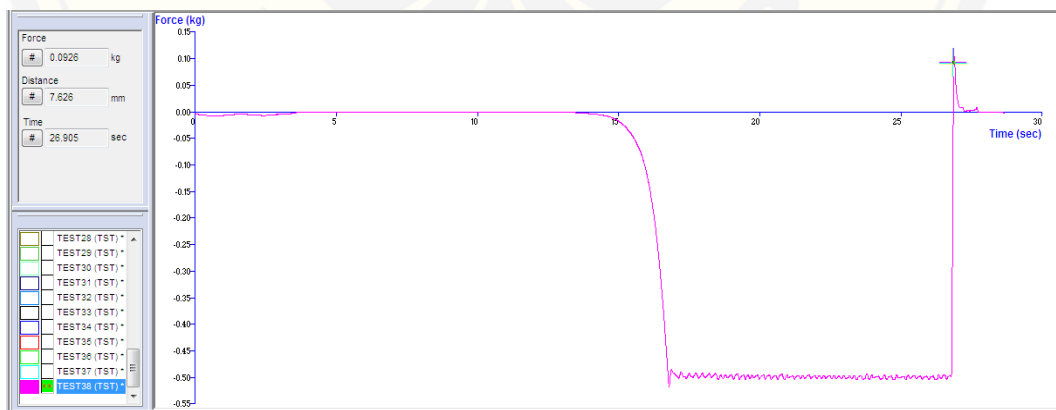
Replikasi 1



Replikasi 2



Replikasi 3



## E. Tabulasi Hasil Uji Pelepasan *In Vitro* Natrium Diklofenak

### E.1 Contoh Perhitungan Persen Pelepasan

- Perhitungan Konsentrasi Hasil Percobaan

Persamaan Kurva Baku

$$y = 0,028x + 0,003692$$

Dari hasil pengambilan sampel dan pengukuran absorbansi didapatkan absorbansi sampel sebesar 0,536

$$y = 0,028x + 0,003692$$

$$0,536 = 0,028x + 0,003692$$

$$x = \frac{0,536 - 0,003692}{0,028}$$

$$x = 19,011 \text{ ppm}$$

- Perhitungan Konsentrasi Teoritis

Percobaan	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	Konsentrasi rata-rata (ppm)
1	0,567	$x = \frac{0,567 - 0,003692}{0,028}$ $x = 20,118$	19,880
2	0,553	$x = \frac{0,553 - 0,003692}{0,028}$ $x = 19,618$	
3	0,561	$x = \frac{0,561 - 0,003692}{0,028}$ $x = 19,904$	

- Perhitungan Persen Pelepasan

$$\% \text{ Pelepasan} = \frac{\text{Konsentrasi Percobaan}}{\text{Konsentrasi Teoritis}} \times 100\%$$

$$= \frac{19,011 \text{ ppm}}{19,880 \text{ ppm}} \times 100\%$$

$$= 95,629\%$$

E.2 Hasil Persen Pelepasan *In Vitro* Natrium Diklofenak

## Formula 1

## Replikasi 1

Waktu (detik)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	% Pelepasan
0	0,035	1,118	5,911
15	0,132	4,582	24,225
30	0,169	5,904	31,211
45	0,187	6,547	34,609
60	0,201	7,047	37,253
90	0,239	8,404	44,427
120	0,253	8,904	47,071
150	0,288	10,154	53,679
180	0,312	11,011	58,210
210	0,341	12,047	63,685
240	0,365	12,904	68,217
270	0,387	13,690	72,370
300	0,394	13,940	73,692
330	0,401	14,190	75,014
360	0,407	14,404	76,146

## Replikasi 2

Waktu (detik)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	% Pelepasan
0	0,038	1,225	6,478
15	0,145	5,047	26,680
30	0,170	5,940	31,400
45	0,191	6,690	35,365
60	0,215	7,547	39,896
90	0,246	8,654	45,749
120	0,261	9,190	48,581
150	0,285	10,047	53,112
180	0,307	10,832	57,266
210	0,340	12,011	63,497
240	0,359	12,690	67,084
270	0,382	13,511	71,426
300	0,388	13,725	72,559
330	0,395	13,975	73,881
360	0,401	14,190	75,014

## Replikasi 3

Waktu (detik)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	% Pelepasan
0	0,040	1,297	6,855
15	0,150	5,225	27,624
30	0,175	6,118	32,344
45	0,196	6,868	36,309
60	0,217	7,618	40,274
90	0,237	8,332	44,050
120	0,257	9,047	47,826
150	0,280	9,868	52,168
180	0,311	10,975	58,021
210	0,345	12,190	64,441
240	0,369	13,047	68,972
270	0,381	13,475	71,238
300	0,394	13,940	73,692
330	0,405	14,332	75,769
360	0,411	14,547	76,902

## Formula a

## Replikasi 1

Waktu (detik)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	% Pelepasan
0	0,082	2,797	14,179
15	0,189	6,618	33,552
30	0,201	7,047	35,725
45	0,217	7,618	38,622
60	0,232	8,154	41,338
90	0,305	10,761	54,555
120	0,365	12,904	65,419
150	0,408	14,440	73,204
180	0,443	15,690	79,542
210	0,463	16,404	83,163
240	0,476	16,868	85,517
270	0,487	17,261	87,508
300	0,492	17,440	88,414
330	0,493	17,475	88,595
360	0,495	17,547	88,957



## Replikasi 2

Waktu (detik)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	% Pelepasan
0	0,077	2,618	13,273
15	0,193	6,761	34,276
30	0,203	7,118	36,087
45	0,220	7,725	39,165
60	0,230	8,082	40,976
90	0,309	10,904	55,279
120	0,355	12,547	63,608
150	0,392	13,868	70,307
180	0,432	15,297	77,550
210	0,465	16,475	83,525
240	0,480	17,011	86,241
270	0,489	17,332	87,870
300	0,492	17,440	88,414
330	0,492	17,440	88,414
360	0,494	17,511	88,776

## Replikasi 3

Waktu (detik)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	% Pelepasan
0	0,084	2,868	14,541
15	0,197	6,904	35,001
30	0,209	7,332	37,173
45	0,220	7,725	39,165
60	0,239	8,404	42,605
90	0,301	10,618	53,831
120	0,349	12,332	62,522
150	0,388	13,725	69,583
180	0,426	15,082	76,464
210	0,450	15,940	80,809
240	0,468	16,582	84,068
270	0,476	16,868	85,517
300	0,481	17,047	86,422
330	0,483	17,118	86,784
360	0,484	17,154	86,965

## Formula b

## Replikasi 1

Waktu (detik)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	% Pelepasan
0	0,053	1,761	9,263
15	0,154	5,368	28,237
30	0,179	6,261	32,934
45	0,199	6,975	36,691
60	0,227	7,975	41,951
90	0,266	9,368	49,277
120	0,294	10,368	54,538
150	0,315	11,118	58,483
180	0,343	12,118	63,743
210	0,379	13,404	70,506
240	0,385	13,618	71,633
270	0,399	14,118	74,263
300	0,412	14,582	76,705
330	0,423	14,975	78,772
360	0,431	15,261	80,275

## Replikasi 2

Waktu (detik)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	% Pelepasan
0	0,061	2,047	10,766
15	0,160	5,582	29,364
30	0,180	6,297	33,121
45	0,200	7,011	36,879
60	0,225	7,904	41,575
90	0,270	9,511	50,029
120	0,300	10,582	55,665
150	0,320	11,297	59,422
180	0,349	12,332	64,870
210	0,380	13,440	70,694
240	0,392	13,868	72,948
270	0,407	14,404	75,766
300	0,419	14,832	78,020
330	0,427	15,118	79,523
360	0,439	15,547	81,777

## Replikasi 3

Waktu (detik)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	% Pelepasan
0	0,057	1,904	10,015
15	0,162	5,654	29,740
30	0,175	6,118	32,182
45	0,195	6,832	35,939
60	0,221	7,761	40,824
90	0,263	9,261	48,714
120	0,289	10,190	53,598
150	0,317	11,190	58,858
180	0,349	12,332	64,870
210	0,377	13,332	70,130
240	0,388	13,725	72,197
270	0,391	13,832	72,760
300	0,417	14,761	77,645
330	0,428	15,154	79,711
360	0,429	15,190	79,899

## Formula ab

## Replikasi 1

Waktu (detik)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	% Pelepasan
0	0,097	3,332	16,763
15	0,204	7,154	35,985
30	0,219	7,690	38,680
45	0,237	8,332	41,914
60	0,247	8,690	43,710
90	0,316	11,154	56,106
120	0,379	13,404	67,424
150	0,401	14,190	71,376
180	0,445	15,761	79,281
210	0,473	16,761	84,311
240	0,498	17,654	88,802
270	0,510	18,082	90,958
300	0,517	18,332	92,215
330	0,526	18,654	93,832
360	0,530	18,797	94,551

## Replikasi 2

Waktu (detik)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	% Pelepasan
0	0,104	3,582	18,020
15	0,209	7,332	36,883
30	0,221	7,761	39,039
45	0,238	8,368	42,093
60	0,251	8,832	44,429
90	0,320	11,297	56,825
120	0,387	13,690	68,861
150	0,410	14,511	72,993
180	0,456	16,154	81,257
210	0,489	17,332	87,185
240	0,502	17,797	89,521
270	0,519	18,404	92,575
300	0,528	18,725	94,192
330	0,535	18,975	95,449
360	0,536	19,011	95,629

## Replikasi 3

Waktu (detik)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	% Pelepasan
0	0,110	0,553	19,098
15	0,199	1,001	35,087
30	0,216	1,087	38,141
45	0,231	1,162	40,836
60	0,244	1,227	43,171
90	0,318	1,600	56,465
120	0,380	1,911	67,603
150	0,403	2,027	71,735
180	0,438	2,203	78,023
210	0,465	2,339	82,874
240	0,488	2,455	87,006
270	0,509	2,560	90,778
300	0,519	2,611	92,575
330	0,522	2,626	93,114
360	0,523	2,631	93,293

### F. Hasil Analisis Data dengan *Software Design Expert Trial* Versi 10.0.6

Select	Std	Run	Factor 1 A:CMC Na mg	Factor 2 B:PVP mg	Response 1 Kekuatan Mu... g	Response 2 Waktu Tinggal Menit	Response 3 Persen Pelep... %
	3	1	25	5	17.8	203	72.734
	12	2	45	10	93.5	373	92.734
	6	3	45	5	64.4	343	85.769
	1	4	25	5	18.2	196	72.019
	11	5	45	10	94.7	377	95.055
	2	6	25	5	18.9	201	70.948
	10	7	45	10	93.2	365	93.984
	9	8	25	10	21.6	228	75.948
	8	9	25	10	22.4	241	77.734
	7	10	25	10	22.7	232	76.305
	4	11	45	5	62.3	331	87.734
	5	12	45	5	61.3	332	87.555

#### Constraints

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:CMC Na	is in range	25	45	1	1	3
B:PVP	is in range	5	10	1	1	3
Kekuatan Mukoadhesif	maximize	12	94,7	1	1	4
Waktu Tinggal	maximize	240	372	1	1	4
Persen Pelepasan	maximize	60	100	1	1	5

#### Solutions

No	CMC Na	PVP	Kekuatan Mukoadhesif	Waktu Tinggal	Persen Pelepasan	Desirability
1	45,000	10,000	93,800	371,667	94,890	0,946 <i>Selected</i>
2	45,000	9,980	93,678	371,524	94,864	0,945
3	44,735	10,000	92,851	369,837	94,701	0,940
4	43,584	10,000	88,733	361,895	93,882	0,917

**4 Solutions found**

**Response 1 Kekuatan Mukoadhesif****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	11557,54	3	3852,51	4091,16	< 0,0001	significant
A-CMC Na	10080,40	1	10080,40	10704,85	< 0,0001	
B-PVP	922,25	1	922,25	979,38	< 0,0001	
AB	554,88	1	554,88	589,25	< 0,0001	
Pure Error	7,53	8	0,94			
Cor Total	11565,07	11				

*The Model F-value of 4091,16 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0,1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.*

Std. Dev.	0,97	R-Squared	0,9993
Mean	49,25	Adj R-Squared	0,9991
C.V. %	1,97	Pred R-Squared	0,9985
PRESS	16,95	Adeq Precision	134,759
-2 Log Likelihood	28,47	BIC	38,41
		AICc	42,18

*The "Pred R-Squared" of 0,9985 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9991; 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 134,759 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.*



Factor	Coefficient		Standard 95% CI 95% CI		
	Estimate	df	Error	Low	High VIF
Intercept	49,25	1	0,28	48,60	49,90
A-CMC Na	28,98	1	0,28	28,34	29,63 1,00
B-PVP	8,77	1	0,28	8,12	9,41 1,00
AB	6,80	1	0,28	6,15	7,45 1,00

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

$$\begin{aligned} \text{Kekuatan Mukoadhesif} = & \\ & +49,25 \\ & +28,98 * A \\ & +8,77 * B \\ & +6,80 * AB \end{aligned}$$

*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:

$$\begin{aligned} \text{Kekuatan Mukoadhesif} = & \\ & -7,09167 \\ & +0,85833 * \text{CMC Na} \\ & -6,01333 * \text{PVP} \\ & +0,27200 * \text{CMC Na} * \text{PVP} \end{aligned}$$

*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.*

**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 Prob > F	
Model	59713,67	3	19904,56	572,79	< 0,0001	Significant
A-CMC Na	56033,33	1	56033,33	1612,47	< 0,0001	
B-PVP	3675,00	1	3675,00	105,76	< 0,0001	
AB	5,33	1	5,33	0,15	0,7055	
Pure Error	278,00	8	34,75			
Cor Total	59991,67	11				

*The Model F-value of 572,79 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.	5,89	R-Squared	0,9954
Mean	285,17	Adj R-Squared	0,9936
C.V. %	2,07	Pred R-Squared	0,9896
PRESS	625,50	Adeq Precision	50,439
-2 Log Likelihood	71,77	BIC	81,71
		AICc	85,48

*The "Pred R-Squared" of 0,9896 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9936; i.e. the difference is less than 0,2.*

*"Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 50,439 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.*

Factor	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	Df		Low	High	
Intercept	285,17	1	1,70	281,24	289,09	
A-CMC Na	68,33	1	1,70	64,41	72,26	1,00
B-PVP	17,50	1	1,70	13,58	21,42	1,00
AB	0,67	1	1,70	-3,26	4,59	1,00

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

$$\begin{aligned} \text{Waktu Tinggal} = & \\ & +285,17 \\ & +68,33 * A \\ & +17,50 * B \\ & +0,67 * AB \end{aligned}$$

*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:

$$\begin{aligned} \text{Waktu Tinggal} = & \\ & +0,50000 \\ & +6,63333 * \text{CMC Na} \\ & +6,06667 * \text{PVP} \\ & +0,026667 * \text{CMC Na} * \text{PVP} \end{aligned}$$

*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.*

**Response 3 Persen 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	639,34	3	213,11	284,52	< 0,0001	significant
A-CMC Na	536,50	1	536,50	716,26	< 0,0001	
B-PVP	100,59	1	100,59	134,29	< 0,0001	
AB	2,26	1	2,26	3,01	0,1209	
Pure Error	5,99	8	0,75			
Cor Total	645,34	11				

*The Model F-value of 284,52 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.	0,87	R-Squared	0,9907
Mean	84,88	Adj R-Squared	0,9872
C.V. %	2,07	Pred R-Squared	0,9896
PRESS	13,48	Adeq Precision	38,352
-2 Log Likelihood	25,72	BIC	35,66
		AICc	39,44

*The "Pred R-Squared" of 0,9791 is in reasonable agreement with the "Adj R Squared" of 0,9872; 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 38.352 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.*



Factor	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	Df		Low	High	
Intercept	84,88	1	0,25	84,30	85,45	
A-CMC Na	6,69	1	0,25	6,11	7,26	1,00
B-PVP	2,90	1	0,25	2,32	3,47	1,00
AB	0,43	1	0,25	-0,14	1,01	1,00

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

Persen Pelepasan =

+84,88

+6,69 \* A

+2,90 \* B

+0,43 \* AB

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

Persen Pelepasan =

+57,33950

+0,53857 \* CMC Na

+0,55108 \* PVP

+0,017343 \* CMC Na \* PVP

*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.*

### G. Dokumentasi

#### Uji Keseragaman Bobot *Film*



#### Uji Ketebalan *Film*



#### Uji Ketahanan Lipat *Film*



Uji pH *Film*



Uji Swelling Index *Film*



Sebelum



Sesudah

Uji Penetapan Kadar Natrium Diklofenak



Uji Kekuatan Mukoadhesif *Film*



Uji Waktu Tinggal *Film*



Uji Pelepasan Natrium Diklofenak

