



**OPTIMASI *HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE*
DAN *CARBOPOL*[®] DALAM SEDIAAN *BUCCAL FILM*
SALBUTAMOL SULFAT**

SKRIPSI

Oleh

Cahyanti Dyah Ayu Shinta Dewi

NIM 142210101036

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2018



**OPTIMASI *HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE*
DAN *CARBOPOL®* DALAM SEDIAAN *BUCCAL FILM*
SALBUTAMOL SULFAT**

SKRIPSI

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

Oleh

Cahyanti Dyah Ayu Shinta Dewi

NIM 142210101036

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2018

PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

1. Allah Subhanahu Wa Ta'ala yang senantiasa memberikan rahmat dan anugerah-Nya kepada semua hamba Nya yang selalu berjuang di jalan Nya.
2. Rasulullah Muhammad Shallallahu 'Alaihi Wa sallam yang telah membawa kita dari zaman jahiliyah menuju zaman yang terang benderang melalui ajaran dinul islam.
3. Keluarga penulis, Bapak Suyono, Ibu Surati, Adik Saras dan Rama yang telah memberikan dukungan baik secara moril maupun materiil. Terima kasih atas doa, nasihat, perhatian, dan semangat yang selalu diberikan.
4. Guru-guru penulis sejak TK hingga SMA, dosen dan segenap civitas akademika Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah menjadi tempat menimba ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran.
5. Teman-teman seperjuangan "Pharmagen 2014" dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTO

Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya. Ia mendapat pahala (dari kebajikan) yang diusahakannya dan ia mendapat siksa (dari kejahatan) yang dikerjakannya.

(Q.S. Al-Baqarah : 286)

Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan, sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan, Maka apabila kamu telah selesai (dari sesuatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain, dan hanya kepada Tuhan mu lah hendaknya kamu berharap.

(Q.S. Al-Insyirah : 5-8)

Wahai orang-orang yang beriman jadikanlah sabar dan sholat sebagai penolongmu. Sesungguhnya Allah beserta orang-orang yang sabar.

(Q.S. Al-Baqarah : 153)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

nama : Cahyanti Dyah Ayu Shinta Dewi

NIM : 142210101036

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi *Hydroxypropyl Methylcellulose* dan *Carbopol®* dalam Sediaan *Buccal Film* Salbutamol Sulfat” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, 23 Juli 2018

Yang Menyatakan,

Cahyanti Dyah Ayu Shinta Dewi

NIM. 142210101036

SKRIPSI

**OPTIMASI *HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE*
DAN *CARBOPOL®* DALAM SEDIAAN *BUCCAL FILM*
SALBUTAMOL SULFAT**

Oleh

Cahyanti Dyah Ayu Shinta Dewi

NIM 142210101036

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt.

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi *Hydroxypropyl Methylcellulose* dan *Carbopol*[®] dalam Sediaan *Buccal Film* Salbutamol Sulfat” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal :

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Lusia Oktorah R.K.S, S.F., M.Sc., Apt.

Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.

NIP. 197910032003122001

NIP. 197503092001121001

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

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

Ika Norcahyanti, S.Farm., M.Sc., Apt.

NIP. 198608302009121007

NIP. 198505112014042006

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember

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

NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi *Hydroxypropyl Methylcellulose* dan *Carbopol*[®] dalam Sediaan *Buccal Film* Salbutamol Sulfat; Cahyanti Dyah Ayu Shinta Dewi, 142210101036; 2018; 93 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Salbutamol sulfat (SS) adalah obat golongan bronkodilator yang banyak digunakan dalam pengobatan asma, bronkospasme dan kondisi dengan obstruksi saluran napas reversibel, termasuk penyakit paru obstruktif kronik. Pemberian SS melalui rute oral dan inhalasi masih memiliki banyak kekurangan seperti mengalami metabolisme lintas pertama di hati yang menyebabkan bioavailabilitasnya rendah yaitu sebesar 40% dan ketidakakuratan dosis karena penggunaan *inhaler* yang kurang tepat, untuk mengatasi hal tersebut digunakan rute alternatif yaitu rute transmukosal. Rute transmukosal memanfaatkan mukosa *sublingual* dan *buccal* sebagai tempat penyerapan dengan dua tujuan terapi yang berbeda. Secara khusus, rute *buccal* digunakan untuk pengobatan gangguan kronis yang membutuhkan perpanjangan pelepasan bahan aktif. Rute *buccal* dipilih karena bisa mempertahankan kadar obat dalam plasma.

Sistem penghantaran *buccal* merupakan suatu sistem penghantaran obat melalui membran mukosa ke sirkulasi sistemik dengan menempatkan obat di antara pipi bagian dalam dan gusi. Kelebihan dari penghantaran obat *buccal* adalah obat dapat diserap secara langsung ke dalam sirkulasi sistemik tanpa mengalami metabolisme lintas pertama di hati sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat, dapat segera dihentikan jika terjadi toksisitas, dosis yang diberikan lebih akurat, serta mudah dalam formulasinya. Sediaan *buccal film* dipilih karena bentuknya yang tipis, ringan, dan lebih fleksibel dibandingkan dengan bentuk lainnya sehingga dapat meningkatkan kenyamanan dalam penggunaannya.

Faktor yang mempengaruhi efektifitas sediaan *film* yaitu kekuatan *mucoadhesive*, *swelling index*, dan waktu tinggal. Ketiga faktor tersebut dipengaruhi oleh polimer yang digunakan. Sediaan *mucoadhesive buccal film* memerlukan

polimer yang bersifat *mucoadhesive* dan memiliki sifat mekanik yang baik untuk menjaga perlekatan bentuk sediaan di daerah *buccal* dalam jangka waktu yang lama. Penelitian ini menggunakan kombinasi dua polimer yaitu HPMC dan Carbopol® dalam sediaan *buccal film* salbutamol sulfat. Kedua polimer tersebut dipilih dengan tujuan agar dapat memberikan respon kekuatan *mucoadhesive*, *swelling index*, dan waktu tinggal yang baik. Kemudian dilakukan evaluasi dengan menguji organoleptis, ketahanan lipat, keseragaman ketebalan, keseragaman bobot, pH permukaan, penetapan kadar SS, *swelling index*, FTIR, pelepasan, waktu tinggal, dan kekuatan *mucoadhesive* dari sediaan *buccal film* salbutamol sulfat.

Hasil pengujian kekuatan *mucoadhesive* menunjukkan bahwa $FB > F1 > FA = FAB$ dengan nilai kekuatan *mucoadhesive* berturut-turut yaitu 35,27 gF; 33,6 gF; 27,27 gF; dan 27,43 gF. Hasil *Swelling index* menunjukkan bahwa $FA < F1 < FAB < FB$ dengan nilai *swelling* berturut-turut 7,761; 11,070; 11,924; dan 17,042. Hasil waktu tinggal *mucoadhesive* menunjukkan bahwa $F1 < FA < FB < FAB$ dengan nilai 126 menit; 128 menit; 145,67 menit; dan 184 menit. Hasil dari pengujian ketiga respon tersebut kemudian dianalisis menggunakan *software design expert trial versi 10.0.1* sehingga didapatkan 2 solusi dengan satu formula optimum yang terpilih. Pada penelitian ini diperoleh formula optimum dengan komposisi HPMC sebesar 19,235 mg dan carbopol sebesar 8 mg. Formula optimum kemudian diuji dengan FTIR dan pelepasan. Hasil uji FTIR menunjukkan bahwa tidak ada interaksi secara fisika atau kimia antara polimer dan bahan aktif dalam sediaan *buccal film* salbutamol sulfat. Hasil uji pelepasan menunjukkan bahwa sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dapat melepaskan obat sebesar 93,589 % dalam 180 menit.

PRAKATA

Alhamdulillah segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi *Hydroxypropyl Methylcellulose* dan *Carbopol®* dalam Sediaan *Buccal Film* Salbutamol Sulfat”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Kedua orang tua, Bapak Suyono dan Ibu Surati yang senantiasa mendampingi, mendukung, memberikan nasihat dan motivasi untuk mengejar cita-cita setinggi tingginya. Adik Cyntia Saraswati dan Moh. Ramadhan Wicaksono yang selalu memberikan semangat dan kasih sayang kepada penulis selama menempuh pendidikan di Jember. Terima kasih atas doa doa yang selalu dipanjatkan, jerih payah, pengorbanan, dan kasih sayang yang tiada batasnya;
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt. atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
3. Ibu Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang dengan sabar memberikan bimbingan, semangat, meluangkan waktu, pikiran, perhatian dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik;
4. Bapak Viddy Agustian R., S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Ibu Ika Norcahyanti, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II yang telah memberikan kritik serta saran yang bermanfaat demi kesempurnaan skripsi ini;
5. Ibu Endah Puspitasari, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang dengan sabar membimbing dan memberi arahan kepada penulis selama masa studinya;

6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, pengorbanan, pengalaman, kritik, dan saran kepada penulis;
7. Ibu Solihatus Sallamah, A.Md dan Mbak Titin Nur Farida, S.Farm., Apt. selaku teknisi Laboratorium Farmasetika, Ibu Ni Wayan Suwandari, S.Si. dan Mbak Hani selaku teknisi Laboratorium Kimia, terima kasih atas bantuannya selama proses penelitian skripsi ini;
8. Tim pejuang skripsi yang tergabung dalam grup whatsapp “BISMILLAH CEPAT LULUS” yaitu “Buccal Film Squad” Devi Ayu Aprillia, Tya Uswatun Hasanah, dan Virgina Sekar Ayu, terima kasih atas kerja sama, motivasi, ilmu pengetahuan, kebersamaan, dan pelajaran hidup yang telah diberikan, semoga kebaikan yang telah diberikan dilipat gandakan oleh Allah Subhanahu Wa Ta’ala. Aamiin;
9. Rekan seperjuangan dalam mengerjakan skripsi “Pharmaceutical Engineering Squad” yang tergabung dalam grup whatsapp “FARSETnya PHARMAGEN” dan teman ngelab di farset Desy Wulan, Vinsen, Spires, Tara, Intan Fahri, Desy Exo, Tiara, Novita, Anjar, Frisda, Rizka Okta, Feni, Intan COP, Uul, dan Indah Berbi yang saling membantu, berbagi ilmu pengetahuan, dan keceriaan;
10. Sahabat diperantauan “CPD Squad” Luna, Ulfa, Nina, Devay, Inasa, Catur, Tika, Desy, terima kasih telah memberikan tempat untuk saling berbagi keluh kesah, ilmu pengetahuan, dan keceriaan selama di perantauan;
11. Teman-teman seperjuangan angkatan 2014 “PHARMAGEN” yang telah berjuang bersama selama di perantauan demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga;
12. Teman-teman KKN UMD 19 Desa Pasarejo, Wonosari, Bondowoso yang telah memberikan pengalaman dan pelajaran untuk bertahan hidup bersama dalam lingkungan dan situasi baru, relasi baru, perhatian, motivasi, serta doa.
13. Sahabat di bangku SMA, geng Balpem, geng rumpik, geng IBO, serta teman-teman sekolah sejak SD, terima kasih sudah menghibur ketika penulis kembali pulang ke Surabaya.

14. Keluarga UKM Lingkar dan UKM KARISMA, terima kasih telah memberikan pengalaman hidup dan kesempatan untuk berproses menjadi pribadi yang lebih baik;
15. Teman-teman “Botani Farmasi” kelompok ospek GALENICA, terima kasih sudah menjadi keluarga pertama yang memberikan tempat dan semangat selama menjalani studi diperantauan;
16. Guru-guru sejak bersekolah di TK Tunas Bangsa, SDN Kupang Krajan I, SMPN 4 Surabaya, dan SMAN 6 Surabaya. Terima kasih atas segala ilmu dan dukungan yang diberikan, semoga menjadi ladang pahala bagi beliau di akhirat nanti. Aamiin;
17. Keluarga Kos 49 B Jember, Bu Sri sekeluarga, Mbak Puji, Mbak Riska, Mbak Norma, Desi Hera, Aini, Tata, Khusnul, Lika, Tahta, Iif, Erlina, Winda, Nuke, Putri, Hilda, Alfia. Terima kasih sudah memberikan tempat dan menjadi keluarga baru di Jember, terima kasih atas segala bantuan, doa, dukungan, dan keceriaan yang telah diberikan.
18. PT Phapros Tbk yang telah mendistribusikan bahan obat, Toko Makmur, dan Toko Aneka Kimia yang menjual alat dan bahan yang dibutuhkan oleh penulis;
19. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Terima kasih atas semua kebaikan dan dukungan yang telah diberikan selama penulis menempuh studinya di Fakultas Farmasi Universitas Jember. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi farmasi.

Jember, 23 Juli 2018

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tinjauan Membran Mukosa Mulut	5
2.1.1 Struktur Membran Mukosa Mulut.....	5
2.1.2 Saliva dan Mukus	6
2.2 Sistem Penghantaran Obat <i>Buccal</i>	7
2.2.1 Karakteristik Ideal Sistem <i>Buccal Mucoadhesive</i>	8
2.2.2 Keuntungan Penghantaran Obat secara <i>Buccal</i>	9
2.2.3 Kerugian dan Keterbatasan Penghantaran Obat secara <i>Buccal</i>	9

2.2.4 Syarat Obat untuk Sistem Penghantaran Obat secara <i>Buccal</i>	10
2.3 Mucoadhesive	10
2.3.1 Sistem <i>Bioadhesive</i>	10
2.3.2 Mekanisme <i>Mucoadhesive</i>	12
2.4 Metode Pembuatan <i>Film</i>	14
2.5 Tinjauan Bahan Penelitian	15
2.5.1 Salbutamol Sulfat	15
2.5.2 <i>Hydroxypropyl Methylcellulose</i> (HPMC).....	16
2.5.3 Carbopol®	17
2.6 Metode Desain Faktorial	18
BAB 3. METODE PENELITIAN	20
3.1 Rancangan Penelitian	20
3.2 Alat dan Bahan	20
3.2.1 Alat	20
3.2.2 Bahan.....	20
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	20
3.4 Prosedur Penelitian	22
3.4.1 Formulasi	22
3.4.2 Pembuatan <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat.....	23
3.4.3 Evaluasi Sediaan <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	24
3.5 Analisis Data	27
3.6 Karakterisasi	28
3.6.1 <i>Fourier Transform Infra Red</i> (FTIR)	28
3.6.2 Uji Pelepasan Salbutamol Sulfat <i>In Vitro</i>	28
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	30
4.1 Pembuatan Sediaan <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	30
4.2 Evaluasi Hasil Sediaan <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	32
4.2.1 Pengujian Organoleptis <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	32
4.2.2 Pengujian Keseragaman Ketebalan <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat...34	
4.2.3 Pengujian Keseragaman Bobot <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	35

4.2.4 Pengujian Ketahanan Lipat <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	36
4.2.5 Pengujian pH Permukaan <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	37
4.2.6 Penetapan Kadar Salbutamol Sulfat dalam Sediaan <i>Buccal Film</i>	38
4.2.7 Pengujian <i>Swelling Index Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	42
4.2.8 Pengujian Kekuatan <i>Mucoadhesive Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat <i>In Vitro</i>	45
4.2.9 Pengujian Waktu Tinggal <i>Mucoadhesive Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	47
4.2.10 Analisis Data	49
4.2.11 Pengujian FTIR Formula Optimum <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	51
4.2.12 Pengujian Pelepasan Salbutamol Sulfat dari <i>Buccal Film In Vitro</i> ...	54
BAB 5. PENUTUP	56
5.1 Kesimpulan	56
5.2 Saran	56
DAFTAR PUSTAKA	57
LAMPIRAN	63

DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Rancangan percobaan desain faktorial dengan dua faktor dan dua <i>level</i>	18
3.1 Susunan <i>level</i> faktor berdasarkan desain faktorial	22
3.2 Rancangan formula berdasarkan desain faktorial	22
3.3 Susunan formula <i>buccal film</i> salbutamol sulfat	23
3.4 Kriteria respon yang dikehendaki	28
4.1 Jumlah Polimer HPMC dan Carbopol® dalam setiap formulasi.....	30
4.2 Hasil Pengujian Organoleptis Sediaan <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat.....	34
4.3 Hasil Pengujian Ketebalan <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat.....	34
4.4 Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	35
4.5 Hasil Pengujian Ketahanan Lipat <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	37
4.6 Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	38
4.7 Hasil Absorbansi Larutan Baku Salbutamol Sulfat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,8.....	42
4.8 Hasil Penetapan Kadar Salbutamol Sulfat dalam Sediaan <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat.....	44
4.9 Hasil Pengujian <i>Swelling Index Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	42
4.10 Hasil Perhitungan Efek Masing-masing Faktor dan Interaksinya pada Respon <i>Swelling Index</i>	41
4.11 Hasil Pengujian Kekuatan <i>Mucoadhesive Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	45
4.12 Hasil Perhitungan Efek Masing-masing Faktor dan Interaksinya pada Respon Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	47
4.13 Hasil Pengujian Waktu Tinggal <i>Mucoadhesive Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat..	47
4.14 Hasil Perhitungan Efek Masing-masing Faktor dan Interaksinya pada Respon Waktu Tinggal <i>Mucoadhesive</i>	49
4.15 Solusi dari desain faktorial.....	50
4.16 Perbandingan Hasil FTIR Salbutamol Sulfat Murni dan Sediaan <i>Film SS</i>	53
4.17 Hasil Pengujian Pelepasan Salbutamol Sulfat dari Sediaan <i>Buccal Film In</i> <i>Vitro</i>	54

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Struktur membran mukosa mulut.....	6
2.2 Skema rute penetrasi pemberian obat <i>buccal</i>	8
2.3 Tahap pembasahan dan <i>swelling</i>	13
2.4 Interdifusi dan interpenetrasi polimer dan mukus.....	13
2.5 Tahap pada proses <i>mucoadhesive</i>	14
2.6 Struktur kimia Salbutamol Sulfat.....	15
2.7 Struktur kimia HPMC	17
2.8 Struktur kimia <i>Carbopol</i> [®]	17
3.1 Skema langkah kerja penelitian.....	21
4.1 Sediaan <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat.....	32
4.2 <i>Film</i> Salbutamol Sulfat yang sudah dipotong 2x1 cm	32
4.3 Kurva Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Salbutamol Sulfat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,8.....	39
4.4 Kurva Baku Salbutamol Sulfat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,8.....	40
4.5 <i>Contour plot</i> respon <i>swelling index</i>	44
4.6 <i>Contour plot</i> respon kekuatan <i>mucoadhesive</i>	46
4.7 <i>Contour plot</i> respon waktu tinggal <i>mucoadhesive</i>	48
4.8 <i>Overlay plot</i> penentuan daerah optimum	50
4.9 Hasil pengujian FTIR pada formula optimum	51
4.10 Kurva Pelepasan Salbutamol Sulfat dari Sediaan <i>Buccal Film In Vitro</i>	55

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan <i>Film</i>	63
B. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Film</i>	64
C. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Film</i>	64
D. Tabulasi Hasil Pengujian <i>Swelling Index</i>	64
E. Tabulasi Hasil Serapan Salbutamol Sulfat dalam Dapar Fosfat pH 6,8 pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	70
F. Hasil Perhitungan Kurva Baku Salbutamol Sulfat dalam Dapar Fosfat pH 6,8.....	71
G. Tabulasi Hasil Penetapan Kadar Salbutamol Sulfat dalam Sediaan <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	73
H. Tabulasi Hasil Pengujian Kekuatan <i>Mucoadhesive Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	74
I. Tabulasi Hasil Pengujian Waktu Tinggal <i>Mucoadhesive Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat <i>In Vitro</i>	78
J. Analisis Menggunakan <i>Design Expert Trial</i> versi 10.0.1	81
K. Hasil FTIR Formula Optimum <i>Buccal Film</i> Salbutamol Sulfat	82
L. Tabulasi Hasil Uji Pelepasan Salbutamol Sulfat dari <i>Buccal Film In Vitro</i>	84
M. Dokumentasi.....	87
N. Sertifikat Analisis Salbutamol Sulfat	93

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Salbutamol sulfat (SS) adalah obat golongan bronkodilator yang banyak digunakan dalam pengobatan asma, bronkospasme dan kondisi dengan obstruksi saluran napas reversibel, termasuk penyakit paru obstruktif kronik (Somepalli *et al.*, 2013). SS jarang diberikan melalui rute oral, tetapi diberikan melalui rute inhalasi atau infus intravena lambat karena mengalami metabolisme lintas pertama di hati dan degradasi di usus besar yang menyebabkan bioavailabilitasnya rendah yaitu sebesar 40% (Vasantha *et al.*, 2011). Pemberian SS melalui rute inhalasi dengan menggunakan inhaler dan *nebulizer* masih memiliki banyak kekurangan terkait dengan cara penggunaan alat yang tidak benar yang dapat menyebabkan ketidakakuratan dosis serta peningkatan frekuensi pemberian, untuk mengatasi hal tersebut digunakan rute alternatif yaitu rute transmukosal. Rute transmukosal biasanya digunakan untuk penghantaran obat secara sistemik (Patel *et al.*, 2011; Vasantha *et al.*, 2011). Rute transmukosal memanfaatkan mukosa *sublingual* dan *buccal* sebagai tempat penyerapan dengan dua tujuan terapi yang berbeda. Secara khusus, rute *sublingual* digunakan untuk pengobatan gangguan akut, sedangkan rute *buccal* untuk pengobatan gangguan kronis yang membutuhkan perpanjangan pelepasan bahan aktif (Kumar *et al.*, 2014).

Pada penelitian ini dipilih rute *buccal* karena ketika SS diberikan secara inhalasi memiliki durasi 3-4 jam dengan waktu paruh eliminasi obat 3,8 jam, sehingga memerlukan pengulangan dosis (Lacy *et al.*, 2009; Puratchikody *et al.*, 2011). Pemberian SS secara berulang menyebabkan toleransi terhadap efek bronkodilatornya, oleh karena itu untuk mengatasi hal tersebut frekuensi pemberian obat perlu dikurangi dengan cara memilih rute pemberian yang bisa mempertahankan kadar obat dalam plasma yaitu rute *buccal* (Singh *et al.*, 2010).

Sistem penghantaran *buccal* merupakan suatu sistem penghantaran obat melalui membran mukosa ke sirkulasi sistemik dengan menempatkan obat di antara pipi bagian dalam dan gusi (Singh & Deep, 2013). Kelebihan dari penghantaran obat

buccal secara umum adalah obat dapat diserap secara langsung ke dalam sirkulasi sistemik tanpa mengalami metabolisme lintas pertama di hati dan degradasi enzim di usus, sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat, dapat segera dihentikan jika terjadi toksisitas, dapat diberikan kepada pasien yang tidak bisa menelan obat, dosis yang diberikan lebih akurat, serta mudah dalam formulasinya (Sallam *et al.*, 2017; Kumar & Saharan, 2016; Puratchikody *et al.*, 2011; dan Vasantha *et al.*, 2011).

Efek terapi diperoleh jika bahan aktif obat terabsorpsi secara optimal dan masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Hal tersebut dapat dicapai jika terjadi waktu kontak yang cukup antara sediaan dengan mukosa *buccal* yaitu dengan cara memformulasikan obat menjadi bentuk sediaan yang bersifat *mucoadhesive*. Sifat *mucoadhesive* membuat sediaan akan tetap kontak dengan mukosa *buccal* dalam jangka waktu yang lama karena adanya kekuatan antarmuka. Sistem *mucoadhesive* berpotensi sebagai penghantaran obat dengan pelepasan terkontrol karena ada perpanjangan waktu tinggal di tempat absorpsi, yang menyebabkan adanya kontak intensif antara sediaan dengan *barrier* epitel, sehingga dapat mempertahankan konsentrasi obat secara efektif (Carvalho *et al.*, 2010).

Terdapat banyak formulasi bentuk sediaan untuk penghantaran obat *buccal mucoadhesive*, seperti tablet, *film*, *patch*, salep, dan gel, di antara bentuk sediaan tersebut, *film* lebih disukai karena fleksibilitas dan kenyamanannya yang lebih baik dibandingkan tablet dan dosis obat yang lebih akurat dibandingkan dengan gel yang mudah hilang terbilas saliva (Puratchikody *et al.*, 2011). Pada dasarnya *buccal film* merupakan *film* tipis dengan bahan aktif dan eksipien lainnya (Pandey *et al.*, 2013).

Sifat *mucoadhesive* yang baik didapatkan dengan memilih polimer yang bersifat *mucoadhesive*. Polimer *mucoadhesive* digunakan dengan tujuan untuk menjaga perlekatan bentuk sediaan di daerah *buccal* dalam jangka waktu yang lama serta untuk menahan terlepasnya sediaan jika terjadi gerakan pada mukosa ketika sedang berbicara atau menelan (Hooda *et al.*, 2012). Sebagian besar polimer yang digunakan sebagai *mucoadhesive* didominasi polimer hidrofilik yang mudah mengembang, sehingga terjadi interaksi rantai polimer dengan molekul *mucin* di dalam mukosa *buccal*. Contoh-contoh polimer yang mudah mengembang meliputi

hidroksipropil selulosa (HPC), hidroksipropil metilselulosa (HPMC), hidroksietil selulosa (HEC), natrium karboksimetil selulosa (SCMC), polivinil pirolidon (PVP), kitosan, dan Carbopol[®] (Morales & McConville, 2011). Pada penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa penggunaan carbopol saja menunjukkan tiga kali rata-rata ketahanan tarik dibandingkan dengan HPMC saja, sedangkan kombinasi carbopol dan HPMC menghasilkan waktu tinggal *in vitro film* hampir dua kali lipat daripada penggunaan HPMC saja. Selain itu, polimer gabungan menunjukkan ketahanan lipat yang lebih baik (Morales & McConville, 2011). Pemilihan polimer hidrofilik didasarkan pada lingkungan *buccal* yang mengandung banyak air, sehingga dapat mempercepat proses hidrasi pada sediaan (Shojaei, 1998).

Pada penelitian ini digunakan dua polimer yaitu HPMC dan Carbopol[®]. HPMC berfungsi sebagai polimer yang dapat mengontrol pelepasan zat aktif dan mempunyai sifat *mucoadhesive*, sedangkan Carbopol[®] berfungsi sebagai polimer yang mempunyai sifat *mucoadhesive* tinggi sehingga dapat memberikan perlekatan yang baik pada mukosa (Singh *et al.*, 2010). Pembuatan sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dilakukan dengan metode *solvent casting* yaitu bahan aktif obat dan polimer dicampurkan dengan pelarut yang sesuai. Pemilihan metode didasarkan pada efisiensi kerjanya yang mudah dan sederhana dibandingkan dengan metode lain, serta menghasilkan karakteristik fisik *film* yang baik. Evaluasi sediaan dilakukan dengan menguji organoleptis, ketahanan lipat, keseragaman ketebalan, keseragaman bobot, pH permukaan, penetapan kadar SS, *swelling index*, FTIR, pelepasan, kekuatan dan waktu tinggal *mucoadhesive in vitro*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah pengaruh HPMC dan Carbopol[®] sebagai basis *buccal film* terhadap kekuatan *mucoadhesive*, *swelling index*, dan waktu tinggal *mucoadhesive in vitro* salbutamol sulfat?
2. Berapakah komposisi optimum kombinasi polimer HPMC dan Carbopol[®] pada sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dengan rancangan formula desain faktorial?

3. Bagaimanakah karakteristik formula optimum *buccal film* yang dihasilkan berdasarkan uji FTIR dan pelepasan salbutamol sulfat?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh HPMC dan Carbopol[®] sebagai basis *buccal film* terhadap kekuatan *mucoadhesive*, *swelling index*, dan waktu tinggal *mucoadhesive in vitro* salbutamol sulfat.
2. Mengetahui komposisi optimum kombinasi polimer HPMC dan Carbopol[®] pada sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dengan rancangan formula desain faktorial.
3. Mengetahui karakteristik formula optimum *buccal film* yang dihasilkan berdasarkan uji FTIR dan pelepasan salbutamol sulfat.

1.4 Manfaat Penelitian

Data ilmiah hasil dari penelitian mengenai komposisi optimum HPMC dan carbopol dalam sediaan *buccal film* salbutamol sulfat ini dapat digunakan sebagai dasar pengembangan formulasi *buccal film* salbutamol sulfat selanjutnya.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Membran Mukosa Mulut

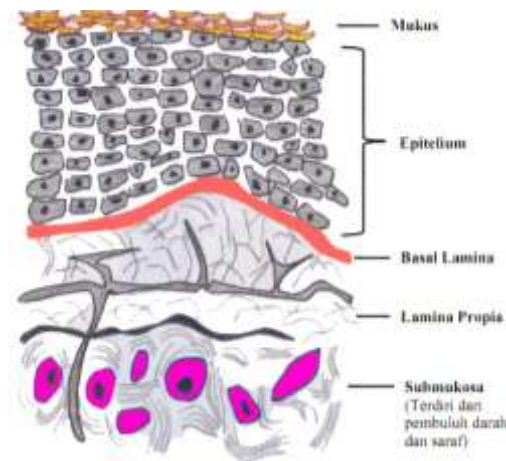
2.1.1 Struktur Membran Mukosa Mulut

Rongga mulut terdiri dari bibir, pipi, lidah, langit-langit mulut (keras dan lunak) dan lantai mulut. Lapisan rongga mulut disebut mukosa oral yang di dalamnya terdapat mukosa *buccal*, *sublingual*, *gingiva*, palatal dan labial. Jaringan mukosa *buccal*, *sublingual* dan mukosa pada permukaan ventral lidah menyumbang sekitar 60% luas permukaan mukosa mulut. Kuartal atas sampai sepertiga mukosa oral merupakan sel epitel. Fungsi utama dari *epithelium* oral adalah untuk melindungi jaringan, melawan agen berbahaya di lingkungan mulut, dan mencegah kehilangan cairan (Patel *et al.*, 2011). Struktur lapisan mukosa di mulut bisa dilihat pada Gambar 2.1.

Terdapat tiga pembagian mukosa pada rongga mulut yaitu *masticatory*, *specialized*, dan *lining* mukosa. Mukosa *masticatory* berada di daerah yang sangat rentan terhadap gesekan dan gerakan akibat aktivitas pengunyahan, meliputi gusi dan *hard plate*. Daerah *masticatory* memiliki lapisan keratin pada permukaannya, mirip seperti 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, bagian dasar mulut, pipi bagian dalam dan bagian bawah lidah. Epitel lapisan ini bertingkat dan tidak memiliki keratin pada permukaannya (Morales & McConville, 2011).

Terdapat beberapa pola pematangan yang berbeda pada epitel mukosa mulut manusia berdasarkan letaknya di rongga mulut. Epitel *buccal* diklasifikasikan sebagai jaringan yang tidak terkeratin yang memiliki 40-50 lapisan sel dan menghasilkan lapisan dengan tebal 500-600 μm (Morales & McConville, 2011). Mukosa langit-langit lunak, *sublingual*, dan daerah *buccal* tidak terkeratinisasi karena hanya mengandung *ceramides* dalam jumlah kecil (Rao *et al.*, 2013). Mukosa pada daerah *lamina propria* membantu proses mekanik dan tidak menghalangi penetrasi zat aktif. Epitel berada pada struktur dasar jaringan ikat atau *lamina propria* dan dipisahkan

oleh *lamina basal*. *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 enzim, pH lambung, dan metabolisme lintas pertama akibat dari absorpsi langsung melalui vena portal (Morales dan McConville, 2011). Mukosa rongga mulut merupakan permukaan ideal untuk penempatan sistem penghantaran retentif seperti *buccal film* karena mengandung jaringan halus yang luas (Patel *et al.*, 2011).



Gambar 2.1 Struktur membran mukosa mulut (Rao *et al.*, 2013).

2.1.2 Saliva dan Mukus

Saliva (air liur) adalah cairan yang sebagian besar terdiri dari air (99%) dan memiliki beberapa fungsi pelindung, seperti lubrikasi, pelembab, dan aktivitas imun bawaan adaptif. Volume saliva total harian adalah antara 0,5-2,0 L. Faktor yang paling penting saat menilai pengaruh air liur dalam formulasi *buccal* adalah laju aliran air liur, yang secara langsung mempengaruhi tingkat retensi obat pada lokasi penyerapan (Montero-Padilla *et al.*, 2016). Laju aliran air liur dapat mempengaruhi hidrasi pada sediaan *buccal* yang menjadi penentu rentang waktu obat dilepaskan. pH saliva sekitar 5,5 – 7 tergantung pada laju alirnya (Behra *et al.*, 2012). Tebal lapisan saliva kira-kira 0,07-0,10 mm.

Mucus merupakan sekresi tembus cahaya yang membentuk selaput tipis dan melekat pada permukaan epitel mukosa. Mucus mempunyai tebal sekitar 50-450 μm . Komposisi dari lapisan mucus bervariasi tergantung pada spesies, letak anatomis, serta kondisi patologis. Mucus berfungsi sebagai pelindung dan pelumas membran mukosa (Alexander *et al.*, 2011). Mucus terdiri dari 95% air dan komponen organik utama yaitu glikoprotein yang juga dikenal sebagai *mucin* (Behra *et al.*, 2012). *Mucin* mempunyai struktur yang viskoelastis dan berminyak. Penggabungan interfisial antara polimer dan *mucin* memberikan ikatan dan retensi sediaan pada tempat penghantarannya (Behra *et al.*, 2012).

Saliva dan mucus berperan penting dalam membantu absorpsi obat dengan beberapa alasan yaitu permeasi obat melalui membran mucus terjadi lebih mudah dan penghantaran obat lewat *buccal* pada umumnya merupakan sediaan padat sehingga obat perlu didisolusikan oleh saliva terlebih dahulu sebelum diabsorpsi (McElnay & Huges, 2007).

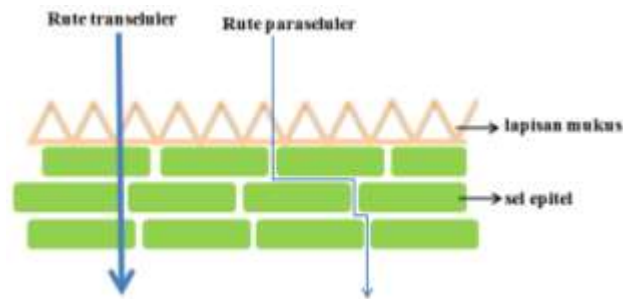
2.2 Sistem Penghantaran Obat *Buccal*

Penghantaran obat melalui *buccal* adalah penghantaran obat melalui membran mukosa ke sirkulasi sistemik dengan menempatkan obat di antara pipi bagian dalam dan gusi (Singh & Deep, 2013).

Mekanisme masuknya obat melintasi membran lipid biologis diantaranya adalah difusi pasif, transport aktif, difusi terfasilitasi, dan pinositosis. Pada sistem penghantaran obat melalui mukosa *buccal*, mekanisme yang terjadi adalah difusi pasif yang melibatkan perpindahan zat terlarut dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah di jaringan *buccal*. Proses absorpsi obat dari rongga mulut tidak sama dengan masuknya obat secara langsung ke sirkulasi sistemik karena obat seakan-akan disimpan dalam membran *buccal* atau lebih dikenal dengan efek reservoir *buccal* (McElnay & Huges, 2007).

Penghantaran obat melalui mukosa *buccal* melibatkan dua rute utama yaitu jalur transeluler (jalan masuk obat melintasi sel mukosa *buccal*) dan paraseluler (jalan masuk obat melewati interselular mukosa) yang bisa dilihat pada Gambar 2.2 (Reddy

et al., 2011). Koefisien permeabilitas untuk mukosa mulut antara $1 \times 10^{-5} - 2 \times 10^{-9}$ cm/s (Mitra *et al.*, 2007).



Gambar 2.2 Skema rute penetrasi pemberian obat *buccal* (Reddy *et al.*, 2011).

Hal-hal yang dapat mempengaruhi molekul obat melewati mukosa *buccal* adalah sebagai berikut (Mitra *et al.*, 2007) :

- Ukuran molekul, untuk senyawa hidrofilik, berat dan ukuran molekul yang meningkat akan mengurangi permeabilitas obat. Molekul dengan berat yang kecil (BM < 100 kDa) dapat dengan mudah melewati mukosa *buccal*.
- Kelarutan dalam lipid, untuk senyawa yang tidak terionisasi, dengan meningkatnya lipofilisitas menyebabkan peningkatan permeabilitas obat.
- Ionisasi, untuk obat-obat yang terionisasi, permeasi maksimal obat terjadi pada pH obat yang terionisasi paling sedikit.

Sistem penghantaran obat *buccal mucoadhesive* memiliki sifat antara lain : nyaman dan tidak menonjol pada tempat penggunaan, lebih baik diformulasikan untuk obat dengan pelepasan berkepanjangan, menggunakan eksipien yang tidak mengiritasi mukosa mulut (Mitra *et al.*, 2007). Ukuran sediaan bervariasi tergantung dari formulasi, misalkan tablet *buccal* memiliki ukuran diameter paling besar 5-8 mm dan *buccal film* memiliki luas 10-15 cm². Durasi maksimal dari retensi dan absorpsi obat *buccal* biasanya 4-6 jam karena makanan dan cairan dapat memindahkan sediaan yang digunakan (Mitra *et al.*, 2007).

2.2.1 Karakteristik Ideal Sistem *Buccal Mucoadhesive*

Karakteristik ideal sistem penghantaran *buccal adhesive* yaitu harus menempel pada mukosa selama beberapa jam, dapat melepaskan obat ke arah

mukosa, dapat melepaskan obat secara terkontrol, dapat memfasilitasi tingkat dan luas dari penyerapan obat, aman secara lokal maupun sistemik, tidak menyebabkan perkembangan infeksi sekunder seperti karies gigi, memiliki ketahanan yang tinggi terhadap kerja saliva, tidak mengganggu fungsi normal seperti berbicara dan minum, tidak menimbulkan iritasi atau ketidaknyamanan saat digunakan (Patel *et al.*, 2013 dan Verma *et al.*, 2011).

2.2.2 Keuntungan Penghantaran Obat secara *Buccal*

Keuntungan penghantaran obat secara *buccal* adalah sebagai berikut :

- a. Terhindar dari metabolisme lintas pertama di portal hati dan degradasi enzim pada saluran pencernaan sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat.
- b. Meningkatkan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat.
- c. Dapat diberikan pada pasien yang tidak mampu menelan obat.
- d. Meningkatkan kenyamanan pemberian obat dibandingkan dengan sediaan injeksi, inhalasi, dan obat oral konvensional.
- e. Dapat diformulasikan untuk obat dengan sistem terkontrol/berkelanjutan.
- f. Penggunaan obat dapat segera dihentikan jika terjadi sesuatu yang tidak diinginkan dengan cara melepas sediaan dari rongga mulut.
- g. Meningkatkan kemudahan dalam pemberian obat.
- h. Obat dapat diserap dengan cepat karena memiliki vaskularisasi yang baik.
- i. Permukaan kontak yang besar dari rongga mulut berkontribusi terhadap penyerapan obat yang cepat dan luas (Patel *et al.*, 2013).

2.2.3 Kerugian dan Keterbatasan Penghantaran Obat secara *Buccal*

Kerugian dan keterbatasan penghantaran obat secara *buccal* adalah sebagai berikut :

- a. Luas permukaan yang lebih kecil. Luas permukaan total membran rongga mulut yang tersedia untuk penyerapan obat adalah 170 cm² dan 50 cm² mewakili jaringan non keratin, termasuk membran *buccal*.

- b. Sekresi air liur yang terus menerus (0,5-2 L/hari) menyebabkan pengenceran untuk obat yang ditargetkan dengan pelepasan terkontrol.
- c. Menelan air liur (saat makan dan minum) berpotensi menyebabkan obat terlarut atau tersuspensi dan akhirnya terjadi penghilangan bentuk sediaan secara tidak disengaja.
- d. Obat yang tidak stabil pada pH *buccal* tidak dapat diberikan melalui rute ini.
- e. Selama hidrasi dapat menyebabkan permukaan licin sehingga kenyamanan dalam penggunaan akan terganggu beberapa saat.
- f. Obat yang mengiritasi mukosa dan bau tidak sedap, tidak dapat diberikan dengan rute ini.
- g. Hanya obat dengan dosis kecil dan diserap melalui difusi pasif yang dapat diberikan dengan rute ini (Patel *et al.*, 2013).

2.2.4 Syarat Obat untuk Sistem Penghantaran Obat secara *Buccal*

Kriteria obat yang ideal dalam sistem penghantaran obat *buccal* adalah sebagai berikut :

- a) Bobot molekul antara 200-500 Da.
- b) Obat bersifat lipofilik atau hidrofilik.
- c) Obat stabil pada pH *buccal* (5,6-7).
- d) Obat memiliki rasa enak dan tidak berbau.
- e) Obat diabsorpsi dengan difusi pasif (Sharatchandra, 2011).

2.3 *Mucoadhesive*

2.3.1 Sistem *Bioadhesive*

Bioadhesive dapat diartikan sebagai kondisi dua material, salah satunya adalah jaringan biologi, yang saling menempel antara satu sama lain untuk beberapa waktu yang disebabkan adanya gaya antarmuka. Jika material tersebut berikatan dengan mukosa atau lapisan mukus, maka disebut sebagai *mucoadhesive* (Carvalho *et al.*, 2010). Formulasi *bioadhesive* menggunakan polimer sebagai komponen perekat (adhesif). Formulasi ini biasanya dapat larut air dan dalam bentuk kering dapat

menarik air dari permukaan biologi, perpindahan air ini menyebabkan terjadinya interaksi yang kuat antara jaringan biologi dengan polimer. Polimer akan membentuk cairan yang kental ketika terhidrasi oleh air dan akan meningkatkan waktu retensinya pada permukaan mukosa. Polimer *bioadhesive* harus mempunyai sifat fisikokimia tertentu seperti *hidrofilisitas*, gugus pembentuk ikatan hidrogen, fleksibilitas untuk interpenetrasi dengan mukus dan jaringan *epitelium*, dan mempunyai sifat *viskoelastik* (Punitha & Girish, 2010).

Karakteristik ideal polimer *bioadhesive* untuk penghantaran *buccal* diantaranya (Punitha & Girish, 2010) :

- a. Polimer dan hasil degradasinya tidak toksik, tidak mengiritasi dan bebas dari pengotor yang dapat larut.
- b. Mampu menyebar, terbasahi, mengembang, terlarut dan memiliki sifat biodegradasi.
- c. Dapat melekat pada mukosa *buccal*, biokompatibel dan *viskoelastik*.
- d. Mudah didapat dan harganya terjangkau.
- e. Mempunyai berat molekul yang optimum dan mempunyai sifat *bioadhesive* dalam bentuk kering ataupun cair.

Faktor - faktor yang dapat memengaruhi karakteristik sifat *bioadhesive* terkait dengan polimer dan lingkungan yaitu sebagai berikut (Mitra *et al.*, 2007) :

1. Berat molekul dan konformasi polimer

Berat molekul optimum untuk *bioadhesive* maksimum bergantung pada jenis polimer. Kekuatan pelekatan polimer meningkat dengan meningkatnya berat molekul melebihi 100.000 kDa dan harus memiliki panjang yang cukup untuk memungkinkan interpenetrasi rantai ke lapisan lendir.

2. Kepadatan silang (*cross-linking*)

Hal ini penting untuk interpenetrasi dan proses *swelling*. Sebagai polimer larut air, dengan meningkatnya kepadatan silang, rantai polimer yang dapat menembus ke dalam lapisan mukus semakin menurun dan kekuatan *mucoadhesive* berkurang karena terjadi penurunan fleksibilitas dan kelenturan segmen difusi dan tingkat fleksibilitas polimer.

3. Konsentrasi polimer

Pada sistem *bioadhesive* jika konsentrasi polimer terlalu pekat maka akan menurunkan kekuatan adhesif nya secara signifikan.

5. pH medium

pH medium dapat memengaruhi muatan pada permukaan mukus dan polimer. Jumlah muatan bervariasi tergantung pH yang dapat menyebabkan disosiasi pada gugus karbohidrat dan asam amino.

6. Muatan dan ionisasi polimer

Polimer non-ionik mempunyai tingkat adhesi yang lebih rendah dibandingkan dengan polimer anionik. Sedangkan polimer kationik menunjukkan sifat *mucoadhesive* terutama pada media netral atau sedikit basa.

7. Hidrasi polimer

Hidrasi diperlukan untuk memperluas mobilitas dalam rantai polimer sehingga dapat meningkatkan proses interpenetrasi antara polimer dan *mucin*. Peningkatan hidrasi dapat menurunkan kekuatan adhesif karena pembentukan lendir licin.

2.3.2 Mekanisme *Mucoadhesive*

Mekanisme *mucoadhesive* umumnya terbagi dalam dua tahap yaitu tahap kontak dan tahap konsolidasi. Tahap pertama terjadi kontak antara polimer *mucoadhesive* dan membran mukosa, dengan penyebaran dan mengembangnya sediaan maka akan terjadi kontak yang lebih kuat terhadap lapisan mukus. Pada tahap kedua terjadi konsolidasi, polimer *mucoadhesive* diaktifkan dengan adanya kelembapan (Carvalho *et al.*, 2010). Tahap pada proses *mucoadhesive* dapat dilihat pada Gambar 2.5.

Secara keseluruhan mekanisme kerja *mucoadhesive* dapat dijelaskan sebagai berikut :

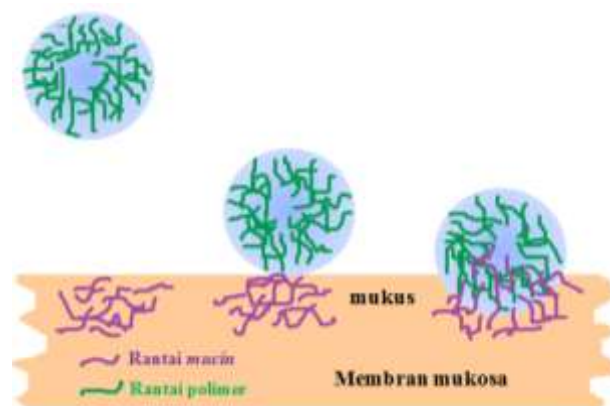
1. Terjadi kontak antara polimer dengan permukaan mukosa yang disebabkan karena adanya pembasahan yang menyebabkan polimer menjadi *swelling*. Polimer mampu menempel dan terikat pada jaringan biologi dengan bantuan tegangan permukaan yang ada di tempat adsorpsi. Pembengkakan polimer terjadi

karena komponen dalam polimer memiliki afinitas pada air. Tahap pembasahan dan *swelling* dapat dilihat pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3 Tahap pembasahan dan *swelling* (Alexander *et al.*, 2011).

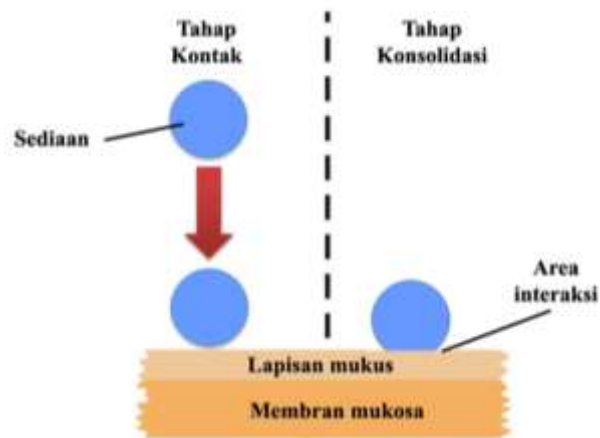
2. Setelah terjadi kontak kemudian terjadi penetrasi rantai polimer kedalam permukaan jaringan atau interpenetrasi rantai polimer dan mukosa. Kekuatan ikatan ini bergantung pada tingkat penetrasi antara kedua kelompok polimer. Ikatan adhesif yang kuat diperoleh ketika kedua polimer terlarut dengan baik.
3. Terbentuk ikatan kimia antara rantai polimer dengan molekul *mucin*, yang mempertahankan perlekatan polimer ke mukosa. Jenis ikatan yang terbentuk yaitu ikatan primer seperti ikatan kovalen dan ikatan sekunder lemah seperti ikatan *van der Waals* dan ikatan hidrogen. Tahap interdifusi dan interpenetrasi polimer dan mukus bisa dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 Interdifusi dan interpenetrasi polimer dan mukus (Alexander *et al.*, 2011).

Terdapat beberapa teori yang menjelaskan mekanisme interaksi pelekatan polimer *mucoadhesive* dengan mukosa yang menyebabkan *mucoadhesion*, yaitu teori

difusi, teori elektronik, teori adsorpsi, teori pembasahan, teori fraktur, dan teori mekanik. Teori difusi menggambarkan bahwa penetrasi rantai polimer dan mukus menghasilkan adhesif semi permanen sehingga gaya adhesi akan meningkat dengan peningkatan derajat penetrasi rantai polimer. Tingkat penetrasi tergantung pada koefisien difusi dari kedua polimer yang berinteraksi, fleksibilitas dan sifat dasar rantai polimer *mucoadhesive*, mobilitas dan waktu kontak. (Carvalho *et al.*, 2010; Punitha & Girish, 2010).



Gambar 2.5 Tahap pada proses *mucoadhesive* (Carvalho *et al.*, 2010).

2.4 Metode Pembuatan *Film*

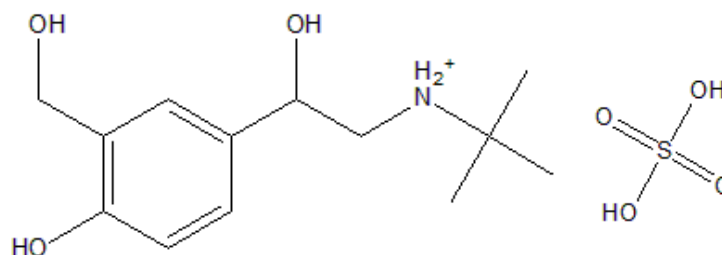
Proses pembuatan *film* dapat dilakukan dengan satu atau kombinasi dari beberapa metode seperti *solvent casting*, *hot melt extrusion*, *solid dispersion extrusion*, dan *rolling method* (Malke *et al.*, 2010). Pada penelitian ini metode pembuatan *film* yang digunakan adalah *solvent casting*. Metode *solvent casting* merupakan metode yang paling banyak digunakan dalam pembuatan *film* dikarenakan prosesnya mudah dengan biaya yang relatif murah. Tahapan dalam pembuatan *film* menggunakan metode ini yaitu: 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 *reologi* larutan atau suspensi, adanya gelembung udara, keseragaman kandungan, dan residu pelarut yang mungkin tersisa pada sediaan akhir.

Sifat reologi larutan menentukan tingkat pengeringan. Keceragaman 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).

2.5 Tinjauan Bahan Penelitian

2.5.1 Salbutamol Sulfat

Albuterol sulfat adalah nama generik resmi di Amerika Serikat. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) merekomendasikan nama untuk obat ini adalah salbutamol sulfat. Salbutamol sulfat adalah agonis adrenergik β -2 kerja singkat yang digunakan sebagai agen bronkodilator untuk mengobati asma. Salbutamol sulfat adalah garam sulfat dari agen simpatomimetik (adrenergik) kerja pendek salbutamol dengan campuran rasemat 1:1 (R)-salbutamol dan (S)-salbutamol yang mempunyai aktivitas bronkodilator (National Center for Biotechnology Information, 2018). Salbutamol sulfat memiliki nama kimia USP yaitu garam α' -[(*tert*-butylamino)methyl]-4-hydroxy-m-xylene- α,α' -diol sulfat. Salbutamol sulfat memiliki berat molekul 337,387 g/mol dengan rumus molekul $C_{13}H_{21}NO_3 \cdot H_2SO_4$. Salbutamol sulfat berbentuk serbuk putih, mudah larut dalam air dan sedikit larut dalam etanol (Sweetman, 2009), memiliki nilai pKa 9,2 (Prasanth *et al.*, 2011), memiliki penyerapan khusus di lambung dan usus kecil bagian atas (Pooja dan Choudhary, 2013), serta penyerapan pada daerah *buccal* terjadi secara sistemik (Hindle dan Chrystyn, 1992). Salbutamol sulfat merupakan bronkodilator β 2-adrenergik yang relatif selektif dengan struktur kimia yang dapat dilihat pada Gambar 2.6.



Gambar 2.6 Struktur kimia salbutamol sulfat

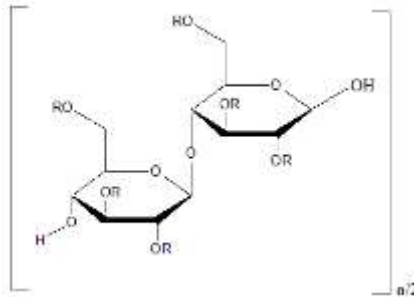
Mekanisme kerja dari salbutamol sulfat sama seperti salbutamol yaitu merangsang reseptor β 2-adrenergik di paru-paru, sehingga mengaktifkan enzim *adenilat siklase* yang mengkatalisis konversi ATP ke *siklik-3',5'-adenosin monofosfat* (cAMP). Konsentrasi cAMP yang meningkat dapat mengendurkan otot polos bronkus, meredakan bronkospasme, dan mengurangi pelepasan sel inflamasi, terutama dari sel *mast*. Pada tingkat yang lebih rendah, salbutamol merangsang reseptor β 1-adrenergik, sehingga meningkatkan laju kontraksi *miokard*. Untuk pemberian oral mengandung 2 atau 4 mg salbutamol masing-masing 2,4 atau 4,8 mg salbutamol sulfat. Efek samping dari obat ini adalah gugup, tremor, sakit kepala, insomnia, kelemahan, pusing, kantuk, kegelisahan, kardiovaskular, takikardia, palpitasi, kram otot, mual, dan lain-lain. Efek teratogenik pada ibu hamil adalah pada kategori C (Lacy *et al.*, 2009).

2.5.2 *Hydroxypropyl Methylcellulose* (HPMC)

Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) mempunyai nama lain yaitu *hypromellose*, hidroksipropil metilselulosa, *hypromellosum*, *methocel*, dan lain-lain. Rumus kimia $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ dengan bobot molekul kira-kira 10.000-1.500.000. HPMC memiliki bentuk seperti serbuk *fibrosa*/granula yang tidak berbau dan hambar, putih atau krem dengan nilai pH = 5,0-8,0 untuk larutan berair 2% b/b, densitas (*bulk*) $0,341 \text{ g/cm}^3$, densitas (*tapped*) $0,557 \text{ g/cm}^3$, titik lebur $190\text{-}200^\circ\text{C}$. HPMC menyerap kelembapan dengan jumlah air yang diserap bergantung pada suhu kelembapan di sekitarnya. HPMC larut dalam air dingin membentuk larutan koloid yang kental, tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol (95%), dan eter, namun dapat larut dalam campuran etanol dan diklorometana, campuran metanol dan diklorometana, serta campuran air dan alkohol. Struktur kimia HPMC dapat dilihat pada Gambar 2.7.

HPMC dalam formulasi sediaan farmasi memiliki banyak fungsi diantaranya sebagai; bahan *bioadhesive*, agen pelapis, agen pelepasan terkontrol, agen pendispersi, penambah pelarutan, bahan pengemulsi, *stabilizer* emulsi, agen pelepasan diperpanjang, agen pembentuk *film*, agen pembentuk granulasi, agen

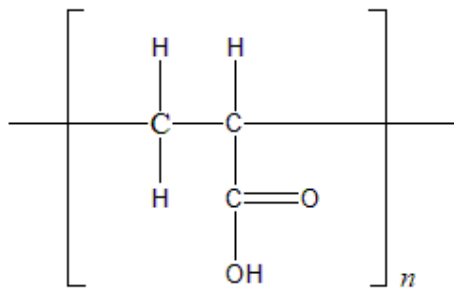
pelepasan termodifikasi, *mucoadhesive*, agen penstabil, agen peningkatan viskositas, dan lain-lain. Dibandingkan dengan *metilselulosa*, *hypromellose* menghasilkan larutan berair dengan kejernihan lebih baik (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 2.7 Struktur kimia HPMC

2.5.3 Carbopol®

Carbopol® memiliki nama lain *carbomer*, polimer asam akrilat, asam poliakrilat, polimer karboksivinil, dan lain-lain. Carbopol® adalah polimer sintetik dengan berat molekul tinggi yang terikat silang dengan *alil* sukrosa atau *alil eter pentaeritritol*. Struktur kimia carbopol dapat dilihat pada Gambar 2.8.



Gambar 2.8 Struktur kimia carbopol

Carbopol® berwarna putih, halus, asam, higroskopis, dengan bau sedikit khas, memiliki pH = 2,5-4,0 untuk dispersi cair 0,2% b / v, densitas (*bulk*) 0,2 g / cm³, pKa = 6.0 ± 0.5, titik leleh terjadi dalam 30 menit pada suhu 260°C. Carbopol® berfungsi sebagai bahan *bioadhesive*, agen pelepasan terkontrol, bahan pengemulsi, *stabilizer* emulsi, dan lain lain. Carbopol® yang berikatan silang lebih sedikit (viskositas rendah) umumnya lebih efisien dalam mengendalikan pelepasan obat daripada karbohidrat yang berikatan silang lebih banyak (viskositas lebih tinggi). Adanya

garam kationik dapat mempercepat laju pelepasan obat dan mengurangi sifat *bioadhesive*. Polimer *carbomer* dilaporkan dalam formulasi pelepasan terkontrol, sebagai penghambat enzim protease usus dalam bentuk sediaan yang mengandung peptida, sebagai *bioadhesive* dan dalam sistem penghantaran obat *mucoadhesive* oral (Rowe *et al.*, 2009).

2.6 Metode Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan aplikasi persamaan regresi untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. Model yang diperoleh dari analisis berupa persamaan matematika. Desain faktorial dua *level* berarti ada dua faktor (misal A dan B) yang masing-masing faktor diuji pada dua *level* yang berbeda, yaitu *level* rendah dan *level* tinggi. Desain dari suatu percobaan dapat dilakukan dengan desain faktorial untuk mengetahui faktor yang dominan berpengaruh secara signifikan terhadap suatu respon (Bolton & Bon, 2004).

Desain faktorial dapat digunakan untuk menentukan optimasi dari campuran dua bahan dengan menggunakan rumus :

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

Dengan :

Y = respon hasil yang diamati

X₁ = *level* bagian A

X₂ = *level* bagian B

b₀, b₁, b₂, b₁₂ = koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan

Respon yang ingin diukur harus dapat dikuantifikasi. Rancangan percobaan desain faktorial dengan dua faktor dan dua *level* dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Rancangan percobaan desain faktorial dengan dua faktor dan dua *level*

Formula	A (Faktor 1)	B (Faktor II)
1	- 1	- 1
A	+ 1	- 1
B	- 1	+ 1
AB	+ 1	+ 1

- (-) = *level* rendah
- (+) = *level* tinggi
- Formula (1) = faktor 1 *level* rendah, faktor II *level* rendah
- Formula A = faktor 1 *level* tinggi, faktor II *level* rendah
- Formula B = faktor 1 *level* rendah, faktor II *level* tinggi
- Formula AB = faktor 1 *level* tinggi, faktor II *level* tinggi

Desain faktorial memiliki beberapa keuntungan, diantaranya adalah memiliki efisiensi yang maksimum untuk memperkirakan efek yang dominan dalam menentukan respon, memungkinkan untuk mengidentifikasi efek masing-masing faktor maupun efek interaksi antar faktor, dan dapat mengurangi jumlah penelitian jika dibandingkan dengan meneliti dua efek faktor secara terpisah (Bolton & Bon, 2004).

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian dilakukan secara eksperimental laboratorik menggunakan desain faktorial untuk menentukan kombinasi optimum polimer HPMC dan Carbopol® dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* salbutamol sulfat. Tahapan penelitian yang dilakukan yaitu : 1) membuat rancangan formula; 2) membuat sediaan *mucoadhesive buccal film* salbutamol sulfat; 3) melakukan uji evaluasi pada sediaan *mucoadhesive buccal film* salbutamol sulfat; dan 4) menentukan formula optimum menggunakan metode desain faktorial.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

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

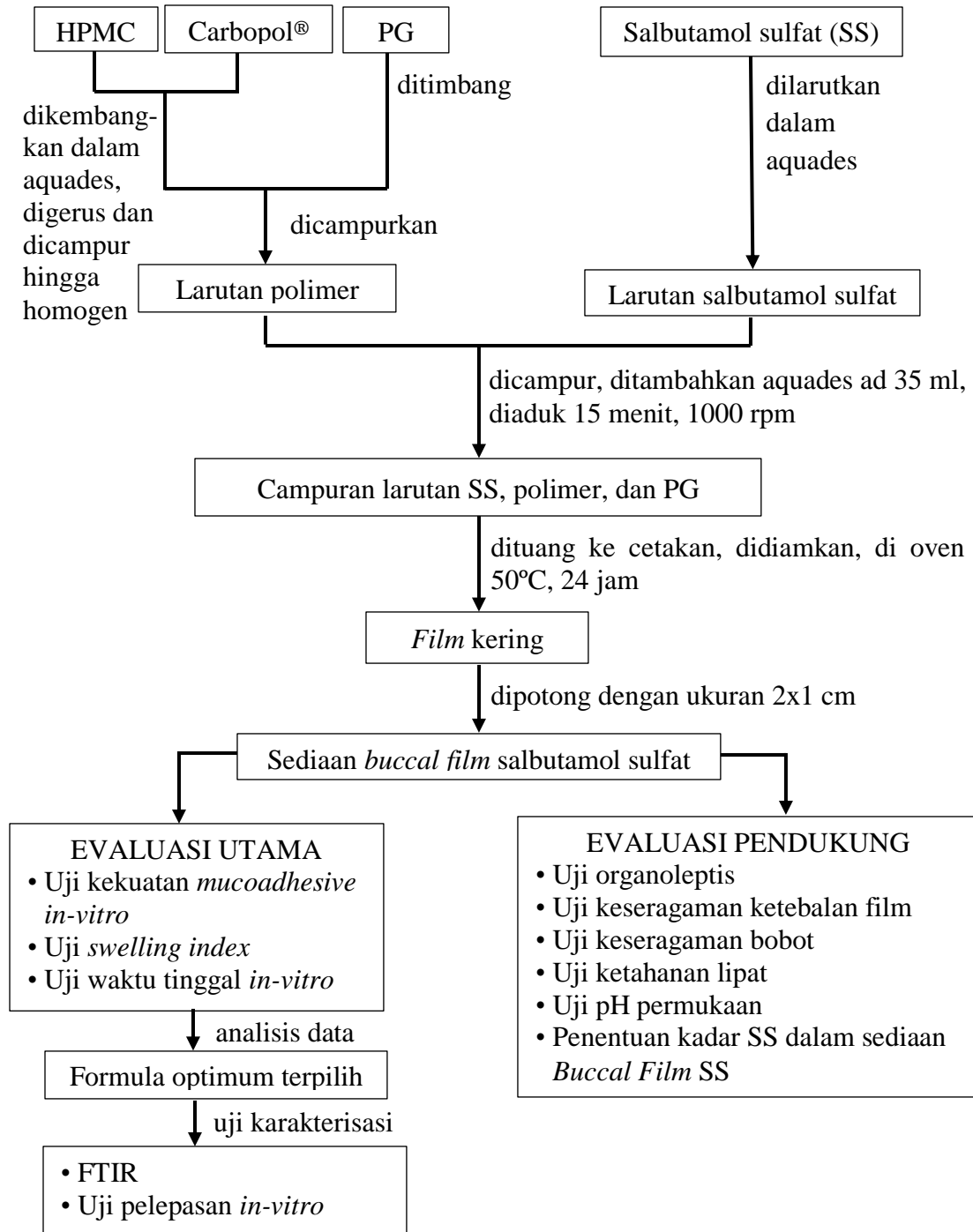
3.2.2 Bahan

Salbutamol sulfat (PT. Phapros, Indonesia), HPMC (PT. BrataChem), carbopol (PT. BrataChem), Propilen Glikol/PG (PT. BrataChem), KH₂PO₄ (PT. BrataChem), NaOH (PT. BrataChem), HCl (PT. BrataChem), Aquadestilata, dan mukosa *buccal* kambing jantan umur 1 tahun (diperoleh dari tempat penjangalan).

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Likuid dan Semisolid Bagian Farmasetika, dan Laboratorium Kimia Analisis Fakultas Farmasi,

Universitas Jember pada bulan Desember 2017 - April 2018. Rancangan penelitian secara skematis dapat dilihat pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Formulasi

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode desain faktorial untuk menentukan formula optimum sediaan *mucoadhesive buccal film* salbutamol sulfat. Pada penelitian ini digunakan 4 rancangan formula dengan variabel terikat (respon) Y dan variabel bebas (faktor) X sebagai berikut :

- Variabel terikat, merupakan suatu respon dari penelitian, disimbolkan dengan huruf Y, meliputi Y_1 adalah kekuatan *mucoadhesive*, Y_2 adalah *swelling index*, dan Y_3 adalah waktu tinggal *in-vitro*.
- Variabel bebas, merupakan faktor yang diubah-ubah, disimbolkan dengan huruf X, meliputi X_A adalah jumlah polimer HPMC dan X_B adalah jumlah polimer Carbopol®.
- Variabel terkontrol, merupakan komponen yang tidak diubah-ubah, meliputi jumlah bahan aktif salbutamol sulfat, *plasticizer*, suhu, dan waktu pemanasan. Susunan *level* rendah dan *level* tinggi masing masing faktor untuk satu *film* dapat dilihat pada Tabel 3.1 dan rancangan formula berdasarkan desain faktorial dapat dilihat pada Tabel 3.2.

Tabel 3.1 Susunan *level* faktor berdasarkan desain faktorial

Faktor	<i>Level</i> rendah (-1)	<i>Level</i> tinggi (+1)
HPMC	14 mg	28 mg
Carbopol®	4 mg	8 mg

Tabel 3.2 Rancangan formula berdasarkan desain faktorial

Formula	Faktor A (HPMC)	Faktor B (Carbopol®)
1	14	4
A	28	4
B	14	8
AB	28	8

Formula yang digunakan untuk membuat sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dengan dosis 4 mg dalam satu cetakan dapat menghasilkan 36 *film* dengan

ukuran 2x1 cm. Susunan formula untuk satu kali pembuatan dalam satu cetakan (36 *film*) dapat dilihat pada Tabel 3.3.

Tabel 3.3 Susunan formula *buccal film* salbutamol sulfat

Bahan	Kegunaan	Jumlah Bahan			
		F1	FA	FB	FAB
Salbutamol Sulfat	Bahan aktif	144 mg	144 mg	144 mg	144 mg
HPMC	Polimer hidrofilik	504 mg	1008 mg	504 mg	1008 mg
Carbopol®	Polimer hidrofilik	144 mg	144 mg	288 mg	288 mg
PG	<i>Plasticizer</i>	1038 mg	1038 mg	1038 mg	1038 mg
Aquades	Pelarut	ad 35 ml	ad 35 ml	ad 35 ml	ad 35 ml

3.4.2 Pembuatan *Buccal Film* Salbutamol Sulfat

Sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dibuat dengan menggunakan metode *solvent casting*. Pertama membuat larutan polimer yaitu dengan mengembangkan HPMC dan Carbopol® dalam aquades, didiamkan satu malam (± 18 jam) kemudian masing-masing polimer digerus perlahan agar tidak menghasilkan banyak gelembung udara. Kedua larutan polimer dicampur menjadi satu dan ditambahkan PG kemudian diaduk hingga homogen. Salbutamol sulfat dilarutkan dalam aquades dan dituang ke dalam larutan polimer, kemudian ditambahkan aquades ad 35 ml. Semua campuran larutan digerus dalam mortir sampai homogen dan dituang ke dalam beaker glass 50 ml dan diaduk menggunakan magnetik *stirer* selama 15 menit dengan kecepatan 1000 rpm. Campuran *film* dituang kedalam cetakan, ditutup dengan aluminium foil, dan didiamkan satu malam (± 20 jam) pada suhu ruang untuk mendapatkan larutan yang jernih dan bebas gelembung udara. Setelah itu dikeringkan dalam oven pada suhu 50°C selama 24 jam. Setelah terbentuk *film* kering kemudian dilepaskan dari cetakan dan dipotong ukuran 2x1 cm dengan cutter/gunting. Sampel dikemas dalam plastik klip dan disimpan dalam desikator.

3.4.3 Evaluasi Sediaan *Buccal Film* Salbutamol Sulfat

a. Pengujian Organoleptis

Pengujian organoleptis dilakukan dengan pengamatan secara visual meliputi warna, bau, rasa, bentuk, serta kondisi atau tekstur permukaan sediaan *buccal film* yang dihasilkan.

b. Pengujian Keseragaman Ketebalan *Film*

Keseragaman ketebalan *film* diuji dengan mengambil 3 *film* yang dipilih secara acak dari setiap formula kemudian diukur ketebalannya menggunakan mikrometer sekrup pada 5 titik yang berbeda dan dihitung rata-ratanya (Rao *et al.*, 2013).

c. Pengujian Keseragaman Bobot

Keseragaman bobot diuji dengan mengambil 3 *film* yang dipilih secara acak dari setiap formula kemudian ditimbang satu per satu dengan timbangan analitik (Madhavi *et al.*, 2013). Hasil yang diperoleh dihitung bobot rata-rata dan standar deviasinya (El-Maghraby & Abdelzاهر, 2015).

d. Pengujian Ketahanan Lipat

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

e. Pengujian pH Permukaan

pH permukaan dari sampel *buccal film* ss dilakukan untuk mengevaluasi kemungkinan efek iritasi pada mukosa. *Film* direndam dalam 5 ml air suling sampai mengembang, kemudian diukur pH nya menggunakan pH meter (El-Maghraby *et al.*, 2015). Jika hasilnya sesuai dengan rentang pH *buccal* yaitu 5,6-7, maka pengujian dilanjutkan sebanyak 3 kali replikasi.

f. Pengujian *Swelling index*

Pengujian *swelling index* dilakukan dengan cara menimbang berat *film* awal (W_0), kemudian memasukkan *film* ke dalam cawan petri berisi dapar fosfat pH 6,8 dan dibiarkan mengembang. Berat akhir *film* (W_1) ditimbang pada interval waktu 5,

10, 15, dan 30 menit (El-Maghraby & Abdelzaher, 2015). Sebelum ditimbang, sisa dapar pada *film* diserap menggunakan tissue. *Swelling index* dihitung dengan rumus sebagai berikut :

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

dengan W_0 adalah berat awal *film* sebelum dimasukkan ke dalam dapar fosfat dan W_t adalah berat akhir *film* setelah *film* mengembang pada waktu t .

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

1) Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6,8

Larutan dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 1000 ml dibuat dengan menimbang 6,8055 g KH_2PO_4 dan 0,896 g NaOH dilarutkan dalam 1000 ml air. Kemudian dilakukan uji pH dengan pH meter hingga didapatkan pH 6,8 (Ditjen POM, 1995).

2) Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Salbutamol sulfat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,8

Penentuan panjang gelombang maksimum salbutamol sulfat dilakukan dengan menimbang salbutamol sulfat sebanyak 20 mg, kemudian dilarutkan dengan larutan dapar fosfat pH 6,8 dalam labu ukur 100 ml sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 200 ppm. Kemudian dipipet 4 ml, dimasukkan ke dalam labu ukur 10 ml, dan ditambahkan larutan dapar fosfat pH 6,8 sampai tanda batas hingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 80 ppm. Diamati serapannya pada panjang gelombang 200-400 nm dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis, dan ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

3) Pembuatan Kurva Baku Salbutamol sulfat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,8

Kurva baku salbutamol sulfat disiapkan dengan cara menimbang 20 mg dan 40 mg salbutamol sulfat kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml dan ditambahkan dengan larutan dapar fosfat pH 6,8 sampai tanda batas sehingga diperoleh larutan baku induk dengan konsentrasi 200 ppm dan 400 ppm. Larutan induk diencerkan hingga didapatkan konsentrasi 40 ppm, 48 ppm, 60 ppm, 80 ppm, 100 ppm, dan 120 ppm. Masing-masing konsentrasi diamati serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum,

kemudian dibuat kurva kadar salbutamol sulfat terhadap absorbansi dan ditentukan persamaan regresinya serta diuji linieritasnya.

4) Penentuan Kadar Salbutamol sulfat dalam Sediaan *Buccal Film*

Sediaan *buccal film* (2 cm²) yang mengandung 4 mg salbutamol sulfat dimasukkan ke dalam labu ukur 50 ml dan dilarutkan dengan dapar fosfat pH 6,8 sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 80 ppm. Selanjutnya, diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang maksimum. Blanko yang digunakan adalah dapar fosfat pH 6,8.

Rentang kadar yang dipersyaratkan pada pengujian kadar bahan aktif sediaan dengan konsentrasi analit 80 ppm adalah 90-107 % dengan nilai CV kurang dari 5,3 % (Huber, 2007). Percobaan dilakukan sebanyak 3 kali replikasi. Kadar Salbutamol sulfat dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* dihitung dengan persamaan berikut:

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

h. Uji Kekuatan *Mucoadhesive* In Vitro

Uji kekuatan *mucoadhesive buccal film* dilakukan dengan menggunakan alat *Texture Analyzer* yang dihubungkan dengan komputer dan dijalankan dengan *software Exponent Stable Micro System*. Jaringan *buccal* kambing dipisahkan dari jaringan lemak yang melekat. Jaringan *buccal* dicuci hingga bersih dengan menggunakan larutan dapar fosfat pH 6,8. Jaringan *buccal* yang telah bersih dipotong-potong dan dicuci kembali dengan larutan dapar fosfat pH 6,8 (Padsala *et al.*, 2014). Jaringan *buccal* disimpan dalam medium dapar fosfat pH 6,8 sebelum digunakan. Sediaan *buccal film* salbutamol sulfat yang telah dipotong sesuai ukuran probe dilekatkan pada ujung *probe* dengan menggunakan *double tape* (Skulason *et al.*, 2009). Jaringan *buccal* kambing dilekatkan pada lempeng dengan posisi mukosa menghadap keatas. 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 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 *mucoadhesive* akan didapatkan dalam satuan gram *force* (gF).

Kriteria respon kekuatan *mucoadhesive buccal film* salbutamol sulfat *in vitro* yang dikehendaki adalah 15,5 - 32,5 gF (Imaduddin *et al.*, 2015).

i. Uji Waktu Tinggal *Mucoadhesive In Vitro*

Waktu tinggal *in vitro buccal film* salbutamol sulfat ditentukan dengan melekatkan *film* pada jaringan *buccal* kambing yang sebelumnya telah dibersihkan dan disimpan pada medium dapar fosfat pH 6,8. Jaringan *buccal* kambing kemudian diletakkan pada bagian tengah *object glass* menggunakan lem sianokrilat dan diletakkan di tepi beaker. Salah satu sisi dari sediaan *film* dibasahi dengan dapar fosfat pH 6,8 dan dilekatkan pada jaringan *buccal* kambing dengan bantuan ujung jari tanpa penekanan. Gelas beaker diisi dengan 300 ml dapar fosfat pH 6,8 dengan suhu $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ disertai dengan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer*, kecepatan 50 rpm. Waktu tinggal *in vitro* diamati selama 3 jam, yang diukur dari waktu pelekatan *buccal film* hingga terlepas dari jaringan *buccal* kambing.

Kriteria respon waktu tinggal *in vitro* sediaan *buccal film* salbutamol sulfat yang dikehendaki adalah 2-3 jam (Somepalli *et al.*, 2013).

3.5 Analisis Data

Analisis data untuk menentukan formula optimum dilakukan dengan menggunakan desain faktorial. Respon yang digunakan dalam penelitian adalah kekuatan *mucoadhesive*, *swelling index*, dan waktu tinggal *in-vitro* sediaan *buccal film* salbutamol sulfat. Nilai dari respon tersebut diolah dengan *desain expert* dan didapatkan persamaan umum antara hubungan faktor dengan respon. Persamaan umum yang didapat yaitu $Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{12}X_1X_2$ dapat dihitung nilai b_0 , b_1 , b_2 , b_{12} . Hasil perhitungan digunakan untuk memperoleh *contour plot* antara kekuatan *mucoadhesive*, *swelling index*, dan waktu tinggal *in-vitro* sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dengan menggunakan *software Design Expert Trial versi 10.0.1*. Pada *contour plot* tersebut dapat diketahui komposisi yang optimum dari kombinasi HPMC dan carbopol. Kriteria respon yang dikehendaki dapat dilihat pada Tabel 3.4.

Tabel 3.4 Kriteria respon yang dikehendaki

No	Respon	Nilai respon yang dikehendaki
1.	Kekuatan <i>mucoadhesive</i>	15,5 - 32,5 gF
2.	<i>Swelling index</i>	> 5 setelah 30 menit
3.	Waktu tinggal <i>in vitro mucoadhesive</i>	2-3 jam

3.6 Karakterisasi

3.6.1 *Fourier Transform Infra Red (FTIR)*

Pengujian FTIR dilakukan untuk mengetahui ada tidaknya interaksi antara polimer dengan bahan aktif. *Scanning* dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer FTIR pada bilangan gelombang $600-4000\text{cm}^{-1}$, masing-masing dilakukan pada salbutamol sulfat murni dan sampel formula optimum *buccal film* salbutamol sulfat. Kemudian masing-masing spektra dibandingkan untuk melihat ada tidaknya interaksi pada formula tersebut. Apabila hasil pengujian tidak menunjukkan adanya pergeseran pita serapan yang signifikan (fluktuasi) pada panjang gelombang salbutamol sulfat, maka hal tersebut menunjukkan bahwa tidak adanya interaksi gugus fungsi antara bahan obat salbutamol sulfat dan polimer (El-Maghraby & Abdelzaher, 2015).

3.6.2 Uji Pelepasan Salbutamol Sulfat *In Vitro*

Uji pelepasan salbutamol sulfat dari sediaan *mucoadhesive buccal film* secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe dayung, Media disolusi yang digunakan adalah dapar fosfat pH 6,8. Suhu yang digunakan adalah $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. *Film* yang mengandung 4 mg salbutamol sulfat dilekatkan pada *object glass* dengan perekat sianokrilat 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 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 and 180 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 maksimum. Jumlah obat yang dilepaskan pada interval waktu tersebut dihitung, dan jumlah kumulatif obat yang dilepaskan dihitung sebagai fungsi waktu untuk menentukan kurva profil pelepasan (Puratchikody *et al.*, 2011). Pelepasan obat dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$Q_n = V_m \times C_n + V_s \times \sum_{t=0}^{t=n-1} C_n \dots\dots\dots (4)$$

Keterangan:

Q_n = Jumlah obat terdisolusi pada waktu n (mg)

V_m = Volume media disolusi (ml)

C_n = Konsentrasi obat terdisolusi pada waktu n (ppm)

V_s = Volume pengambilan sampel (ml)

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

1. Penggunaan polimer HPMC dan Carbopol® dalam penelitian ini dapat meningkatkan respon kekuatan *mucoadhesive*, tetapi interaksi dari kedua nya dapat menurunkan respon *swelling index* dan waktu tinggal *mucoadhesive*. Faktor polimer Carbopol® secara tunggal pada sediaan *buccal film* salbutamol sulfat dapat meningkatkan respon *swelling index* dan waktu tinggal *mucoadhesive*, sedangkan penggunaan polimer HPMC secara tunggal dapat menurunkan respon *swelling index* dan waktu tinggal *mucoadhesive*.
2. Komposisi optimum dari kombinasi polimer HPMC dan Carbopol® pada sediaan *buccal film* salbutamol sulfat yaitu formula dengan komposisi HPMC sebesar 19,235 mg dan Carbopol® sebesar 8 mg.
3. Hasil pengujian FTIR pada formula optimum sediaan *buccal film* salbutamol sulfat menunjukkan bahwa penggunaan polimer HPMC dan carbopol serta bahan tambahan lain yang digunakan dalam pembuatan sediaan *buccal film* salbutamol sulfat tidak menghasilkan interaksi yang dapat mengubah gugus fungsi salbutamol sulfat dan pelepasan obat pada formula optimum ini sebesar 93,589 % dalam 180 menit.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian dapat disarankan :

1. Perlu dilakukan pengujian secara *in vivo* untuk mengetahui efektivitas dari sediaan *buccal film* salbutamol sulfat.
2. Perlu dilakukan pengujian terhadap stabilitas sediaan untuk mengetahui stabilitas fisika kimia dari sediaan *buccal film* salbutamol sulfat selama masa penyimpanan.

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
- Behra, A., T. K. Giri, Tripathi, D. K., Ajazuddin, dan Alexander, A. 2012. An Exhaustive Review on Recent Advancement dalam 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
- Bolton, S dan Bon C. 2004. *Pharmaceutical Statistic Practical and Clinical Application*. 4th Ed. New York: Marcel Dekker Inch. 265.
- Carvalho, Bruschi, Evangelista, Gremião. 2010. Mucoadhesive Drug Delivery Systems. *Brazilian Journal of PHarmaceutical Sciences*. Vol. 46(1): 1-17.
- Chun, M. K., Kwak B. T., dan Choi H. K. 2003. Preparation of Buccal Patch Composed of Carbopol, Poloxamer and Hydroxypropyl Methylcellulose. *Arch Pharm Res*. Vol. 26(11): 973-978.
- Deepak, S., Gurmeet S., Mankaran S., Dinesh K., dan Mahendra R. 2012. Development and Validation of Spectrophotometric Method for The Simultaneous Estimation of Salbutamol Sulphate and Cetirizine Hydrochloride in Combined Dosage Form. *International Research Journal of Pharmacy*. Vol 3(7): 292-296.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2009. *Pedoman Pengendalian Penyakit Asma*. Jakarta : Departemen Kesehatan RI.
- Ditjen POM. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- El-Maghraby, G. M. dan Abdelzaher, M. M. 2015. Formulation and Evaluation of Simvastatin *Buccal Film*. *J. App. PHarm. Sci.* Vol. 5(04): 070-077.

- Ganji, F., Farahani S. V., dan Farahani E. V. 2010. Theoretical Description of Hydrogel Swelling: A Review. *Iranian Polymer Journal*. Vol. 19(5): 375-398.
- Gupta, B., Urmi, C., dan Prithviraj, C. 2014. Design and Development of Oral Transmucosal *Film* for Delivery of Salbutamol Sulphate. *J PHarm Chem Biol Sci*. Vol. 2(2): 118-129.
- Hindle, M., dan Chrystyn H. 1992. Determination of the relative bioavailability of salbutamol to the lung following inhalation. *Br. J. clin. Pharmacol.* Vol. 34: 311-315.
- Huber, L. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories Second Edition*. New York: Informa Healthcare USA
- Hooda, R., Mohit T., dan Prof. Kiran K. 2012. A Review on Oral Mucosal Drug Delivery System. *The PHarma Innovation Original Article*. Vol. 1(1):14- 21.
- National Center for Biotechnology Information. Albuterol. National Library of Medicine. USA diakses pada 5 Januari 2018 pukul 08:00 WIB
- Hosmani, A. H., Yogesh S., Thorat, Gonjari I. D., dan Karmarkar A.B. 2013. Formation and Characterization of Carbopol 971P-PVP Interpolymer complex and its application for sustained delivery of Acyclovir. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*. Vol. 3(2): 94-101.
- Imaduddin, M., Sajeel M., dan Balaji R. 2015. Formulation and Evaluation of Buccoadhesive Films of Famotidine. *International Journal of Pharmacy and Technology*. Vol. 6(3): 92-93.
- Kellaway, I. W., Ponchel, G., dan Duchene, D. 2003. "Oral mucosal drug delivery". Dalam Rathbone, M. J., Hadgraft, J., dan Roberts, M. S. *Modified release drug delivery thecnology*. New York dan Basel: Marcel Dekker Inc. 349-369
- Kelly, H. W. dan Christine, A. S. 2008. "Asthma". Dalam DiPiro, J. T., Robert L. T., Gary C. Y., Gary R. M., *et al. PHarmacotherapy A PathopHysiologic Approach 7th (Ed)*. The McGraw-Hill Companies, Inc. 463-491.
- Kibbe, H. 2000. *Handbook of PHarmaceutical Excipient*. USA: American Pharmaceutical Association.

- Kumar, G. P., Geethika, R., Anusha, T., Syeda, J., dan Prathyusha, G. 2014. The Potential of Statins for *Buccal* Delivery. *J Mol PHarm Org Process Res.* Vol 2: 111.
- Kumar, dan Saharan. 2016. A Comparative Study of Different Proportions of Superdisintegrants: Formulation and Evaluation of Orally Disintegrating Tablets of Salbutamol Sulphate. *Turk J PHarm Sci.* Vol 14(1): 40-48.
- Lacy, C. F., Amstrong, L. L., Goldman, M. P., dan Lance, L. L. 2009. *Drug Information Handbook*. 17th Ed. American PHarmacist Association.
- Lodhi, M., Dubey A., Narayan R., Prabhu P., dan Priya S. 2013. Formulation and Evaluation of Buccal Film of Ivabradine Hydrochloride for The Treatment of Stable Angina Pectoris. *International Journal of Pharmaceutical Investigation.* Vol. 3(1): 47-53.
- 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.
- Mathiowitz, E. 1999. *Controlled Drug Delivery.* Vol 1 dan 2. New York: John Wiley & Son, Inc.
- Malke, Shidhaye, Desai, dan Kadam. 2010. Oral *Films*-Patient Compliant Dosage Form For Pediatrics. *Int. J. Ped. Neonatology.* Vol. 11(2).
- McElnay, J. C., dan Huges, C. M. 2007. "Drug Delivery: *Buccal* Route". Dalam Swarbrick, J. (Ed). *Encyclopedia of PHarmaceutical Technology.* New York and London: Informa Healthcare. 1071-1081.
- Milind, L. S., Santosh, P. A., Zaki, T. J, dan John, D. I. 2013. Polymer Based Wafer Technology: A Review. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives.* Vol. 4(6): 1060 - 1074.
- Mishra, A. dan Ramteke, S. 2011. Formulation and Evaluation of Mucoadhesive *Buccal Film* of Flurbiprofen. *Int. J. PHarm. BiopHarm.* Vol. 77(1): 187-199.
- Mitra, A. K., Alur, K. H., dan Johnson, T. P. 2007. "Peptides and Proteins : *Buccal* Absorbtion". Dalam Swarbrick, J. (Ed). *Encyclopedia of PHarmaceutical Technology.* New York and London: Informa Healthcare. 2664-2677.

- Montero-Padilla, Velaga, dan Morales. 2016. *Buccal Dosage Forms: General Considerations for Pediatric Patients. American Association of PHarmaceutical Scientists Tech.*
- Morales, J. O. dan McConville, J. T. 2011. Manufacture and Characterization of Mucoadhesive *Buccal Films. Eur. J. PHarm. BiopHarm.* Vol. 77: 187–199.
- Morshed, M., Mallick J., Islam F., Islam K., Sohel. D., dan Kawsar H. 2017. Formulation Development and Characterization of Levosalbutamol Sulphate Oral Thin Film using Propylene glycol as a Plasticizer. *Bangladesh Pharmaceutical Journal.* Vol. 20(1): 64-70.
- Mundada, A. dan J. G. Avari. 2009. Damar Batu as a novel matrix former for the transdermal drug delivery: in vitro evaluation. *Drug Development and Industrial Pharmacy.* Vol. 35(9): 1147–1154.
- Muzib, Y. I dan Kumari K. S. 2011. Mucoadhesive buccal films of glibenclamide: Development and evaluation. *International Journal of Pharmaceutical Investigation.* Vol. 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).
- Pandey, G.S., Ratendra, K., Rajiv, S., Yogendra, S., dan Teotia. 2013. Development and Optimization of Oral Fast Dissolving *Film* of Salbutamol Sulphate by Design of Experiment. *American Journal of PHarmTech.* Vol. 3(4).
- Patel, V. F., Fang, L., dan Marc, B. B. 2011. Advances In Oral Transmucosal Drug Delivery. *Journal of Control Release.* Vol. 153: 106–116.
- Patel, P. S., Ashish, M. P., Nilang, S. D., Hardik V. P., *et al.* 2013. *Buccal* Drug Delivery System: A Review. *Int. J. Drug Dev. & Res.* Vol. 5(3): 35-48.
- Pooja V., dan Choudhary R. S. 2013. Modulation of Gastrointestinal Transit Time of Salbutamol Sulphate by Floating Approches. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics.* Vol. 3(3): 37-41.
- Prasanth, V.V., Chakraborty A., Mathew S. T., Mathappan R., dan Kamalakkannan V. 2011. Formulation and evaluation of Salbutamol sulphate microspheres by

- solvent evaporation method. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. Vol. 01(05): 133-137.
- Priyanka, S., Patil S., Tadavi S., Gujarati N., dan Pawar S. 2017. Formulation and Evaluation of Fast Mouth Dissolving Film of Metoprolol Succinate. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Vol. 6(7): 657-669.
- Punita, S. dan Girish, Y. 2010. *Polymers in Mucoadhesive Buccal Drug Delivery System-A Review*. Int. J. Res. PHarm. Sci. Vol 1(2): 170-186.
- Puratchikody, A., Viswanadhan, V. P, Sam, T. M., dan Balaraman, A. K. 2011. Development and Characterization of Mucoadhesive Patches of Salbutamol Sulfat for Unidirectional *Buccal Drug Delivery*. *Acta PHarm Original research paper*. Vol. 61:157–170.
- Rao, Shravani, Reddy. 2013. Overview on *Buccal Drug Delivery Systems*. *J. PHarm. Sci. & Res*. Vol. 5(4): 80 - 88.
- Reddel, H. K., Eric, D. B., Allan, B., Louis P. B., Alvaro, A. C., *et al.* 2015. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J*. Vol 46: 622–639.
- Reddy, C. P., Chaitanya, K. S. C., Madhusudan, R. Y. 2011. A review on *bioadhesive buccal drug delivery systems: current status of formulation and evaluation methods*. *DARU Journal of PHarmaceutical Sciences*. Vol. 19(6): 385-403.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., dan Quinn, M. E.. 2009. *Handbook of PHarmaceutical Excipients*. 6th Ed. London: PHarmaceutical Press American Assosiation.
- Sallam, N., Rania, S., Rasha, K., Mokhles, Z. 2017. Development of fast disintegrating *sublingual* tablets with enhanced bioavailability and improved clinical efficacy for potential treatment of asthma. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*.
- Salamat-Miller, N., Chittchang, M., dan Johnston, T. P., 2005. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Vol. 57: 1666– 1691.
- Sharatchandra. 2011. *Buccal drug delivery system*. New York: Informa USA, Inc.

- Shojaei, A. H. 1998. *Buccal Mucosa As A Route For Systemic Drug Delivery: A Review. J PHarm PHarmaceut Sci.* Vol. 1(1):15-30.
- Siepmann, J., dan Peppas N.A. 2001. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews.* Vol. 48: 139–157.
- Singh, J., dan Deep, P. 2013. A Review Article On Mucoadhesive Buccal Drug Delivery System. *IJPSR.* Vol. 4(3): 916-927
- Singh, S., Rajeev, S., Manoj, K. R., Achint J., *et al.* 2010. *In vitro* and *in Vivo* Evaluation of *Buccal Bioadhesive Films* Containing Salbutamol Sulphate. *Chem. PHarm. Bull.* Vol. 58(3): 307—311.
- Skulason, S., Asgeirsdottir, M. S., Magnusson, J. P., dan Kristmundsdottir, T. 2009. Evaluation of Polymeric *Films* for *Buccal Drug Delivery.* *PHarmazie*64. 197-21.
- Somepalli, N., Chandra, S. M., Dinesh, B. G., dan Vamshi, K. V. 2013. Formulation And Evaluation Of *Buccal Films* Of Salbutamol Sulphate. *Mintage journal of PHarmaceutical & Medical Sciences.* Vol. 2(3).
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference.* 36th Ed. New York: Pharmaceutical Press.
- Tarai, M., Meher J. G., Patnaik A., Mishra, dan Lalhlenmawia. 2013. Novel, bucco-compatible simvastatin *buccal film*: An integrative study of the effect of formulation variables. *Journal of Scientific and Innovative Research.* Vol. 2(5): 903-913.
- Vasanth, P. V., Puratchikody, A., Thomarayil, S., Mathew, Balaraman, A., K. 2011. Development and characterization of Eudragit based mucoadhesive buccal patches of salbutamol sulfate. *Saudi Pharmaceutical Journal.* Vol. 19: 207–214.
- Verma, S., Kaul, M., Rawat, A., dan Saini, S. 2011. An Overview on *Buccal Drug Delivery System.* *Int. J. PHarm. Sci. Res.* Vol. 2(6): 903-913.
- Viswanadhan, Akashmoy, C., Sam, T. M., Rinku M., dan Kamalakkannan, V. 2011. Formulation and Evaluation of Salbutamol Sulphate Microspheres by Solvent Evaporation Method. *Journal of Applied PHarmaceutical Science.* Vol. 01(05) : 133-137.

LAMPIRAN

A. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan *Film*

A. 1 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan *Film* Formula 1

	Replikasi 1 (mm)	Replikasi 2 (mm)	Replikasi 3 (mm)
Titik 1	0,11	0,13	0,15
Titik 2	0,12	0,12	0,14
Titik 3	0,09	0,11	0,14
Titik 4	0,12	0,11	0,11
Titik 5	0,10	0,09	0,17
Rata-rata	0,11	0,11	0,14
Rata-rata \pm SD	0,11 \pm 0,01	0,11 \pm 0,02	0,14 \pm 0,03
Total rata-rata \pm SD		0,12 \pm 0,02	

A. 2 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan *Film* Formula A

	Replikasi 1 (mm)	Replikasi 2 (mm)	Replikasi 3 (mm)
Titik 1	0,18	0,24	0,12
Titik 2	0,17	0,25	0,14
Titik 3	0,15	0,19	0,16
Titik 4	0,17	0,18	0,15
Titik 5	0,19	0,27	0,15
Rata-rata	0,17	0,23	0,14
Rata-rata \pm SD	0,17 \pm 0,02	0,23 \pm 0,04	0,14 \pm 0,02
Total rata-rata \pm SD		0,18 \pm 0,05	

A. 3 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan *Film* Formula B

	Replikasi 1 (mm)	Replikasi 2 (mm)	Replikasi 3 (mm)
Titik 1	0,19	0,26	0,22
Titik 2	0,18	0,29	0,19
Titik 3	0,15	0,26	0,22
Titik 4	0,16	0,28	0,23
Titik 5	0,19	0,25	0,18
Rata-rata	0,17	0,27	0,21
Rata-rata \pm SD	0,17 \pm 0,02	0,27 \pm 0,02	0,21 \pm 0,02
Total rata-rata \pm SD		0,22 \pm 0,05	

A. 4 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan *Film* Formula AB

	Replikasi 1 (mm)	Replikasi 2 (mm)	Replikasi 3 (mm)
Titik 1	0,29	0,25	0,23
Titik 2	0,28	0,21	0,25
Titik 3	0,30	0,18	0,17
Titik 4	0,25	0,23	0,19
Titik 5	0,28	0,19	0,21
Rata-rata	0,28	0,21	0,21
Rata-rata ± SD	0,28 ± 0,02	0,21 ± 0,03	0,21 ± 0,03
Total rata-rata ± SD		0,23 ± 0,04	

B. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot *Film*

Replikasi	Bobot sediaan (mg)			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	24,7	32,6	35,0	44,8
2	22,5	31,7	37,5	42,4
3	23,3	32,4	38,3	41,2
Rata-rata ± SD	23,5 ± 1,11	32,23 ± 0,47	36,93 ± 1,72	42,8 ± 1,83

C. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Film*

Replikasi	pH permukaan <i>film</i>			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	6,32	6,29	5,95	6,01
2	6,33	6,24	5,92	6,12
3	6,32	6,30	5,95	6,08
Rata-rata ± SD	6,32 ± 0,007	6,28 ± 0,032	5,94 ± 0,017	6,07 ± 0,056

D. Tabulasi Hasil Pengujian *Swelling Index*

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

Keterangan :

W_0 = Berat *film* awal (mg)

W_t = Berat *film* pada waktu ke-t (mg)

D.1 Tabulasi Hasil Pengujian *Swelling Index* Formula 1

Waktu (menit)	Formula 1		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
t = 5	4,951	4,583	4,242
t = 10	6,699	6,304	5,662
t = 15	8,849	8,485	7,169
t = 30	11,329	11,284	10,596
Rata-rata		11,070	
SD		0,411	

Perhitungan

Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
t = 5 $SI = \frac{146,4 - 24,6}{24,6} = 4,951$	t = 5 $SI = \frac{113,9 - 20,4}{20,4} = 4,583$	t = 5 $SI = \frac{114,8 - 21,9}{21,9} = 4,242$
t = 10 $SI = \frac{189,4 - 24,6}{24,6} = 6,699$	t = 10 $SI = \frac{149 - 20,4}{20,4} = 6,304$	t = 10 $SI = \frac{145,9 - 21,9}{21,9} = 5,662$
t = 15 $SI = \frac{242,3 - 24,6}{24,6} = 8,849$	t = 15 $SI = \frac{193,5 - 20,4}{20,4} = 8,485$	t = 15 $SI = \frac{178,9 - 21,9}{21,9} = 7,169$
t = 30 $SI = \frac{303,3 - 24,6}{24,6} = 11,329$	t = 30 $SI = \frac{250,6 - 20,4}{20,4} = 11,284$	t = 30 $SI = \frac{253,9 - 21,9}{21,9} = 10,596$

D.2 Tabulasi Hasil Pengujian *Swelling Index* Formula A

Waktu (menit)	Formula A		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
t = 5	3,341	3,951	4,324
t = 10	4,367	4,931	5,943
t = 15	5,561	5,980	7,083
t = 30	7,639	7,533	8,111
Rata-rata		7,761	
SD		0,308	

Perhitungan

Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
t = 5 $SI = \frac{132,4 - 30,5}{30,5} = 3,341$	t = 5 $SI = \frac{151,5 - 30,6}{30,6} = 3,951$	t = 5 $SI = \frac{167,7 - 31,5}{31,5} = 4,324$
t = 10 $SI = \frac{163,7 - 30,5}{30,5} = 4,367$	t = 10 $SI = \frac{181,5 - 30,6}{30,6} = 4,931$	t = 10 $SI = \frac{219,6 - 31,5}{31,5} = 5,943$
t = 15 $SI = \frac{200,1 - 30,5}{30,5} = 5,561$	t = 15 $SI = \frac{213,6 - 30,6}{30,6} = 5,980$	t = 15 $SI = \frac{254,6 - 31,5}{31,5} = 7,083$
t = 30 $SI = \frac{263,5 - 30,5}{30,5} = 7,639$	t = 30 $SI = \frac{261,1 - 30,6}{30,6} = 7,533$	t = 30 $SI = \frac{287,0 - 31,5}{31,5} = 8,111$

D.3 Tabulasi Hasil Pengujian *Swelling Index* Formula B

Waktu (menit)	Formula B		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
t = 5	5,172	5,008	4,494
t = 10	9,529	8,581	8,082
t = 15	13,213	12,479	12,661
t = 30	17,504	17,228	16,394
Rata-rata		17,042	
SD		0,578	

Perhitungan

Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
t = 5 $SI = \frac{243,8 - 39,5}{39,5} = 5,172$	t = 5 $SI = \frac{223,5 - 37,2}{37,2} = 5,008$	t = 5 $SI = \frac{196,3 - 35,4}{35,4} = 4,494$
t = 10 $SI = \frac{415,6 - 39,5}{39,5} = 9,529$	t = 10 $SI = \frac{356,4 - 37,2}{37,2} = 8,581$	t = 10 $SI = \frac{321,5 - 35,4}{35,4} = 8,082$
t = 15 $SI = \frac{561,4 - 39,5}{39,5} = 13,213$	t = 15 $SI = \frac{501,4 - 37,2}{37,2} = 12,479$	t = 15 $SI = \frac{483,6 - 35,4}{35,4} = 12,661$

$t = 30$ $SI = \frac{730,9 - 39,5}{39,5} = 17,504$	$t = 30$ $SI = \frac{678,1 - 37,2}{37,2} = 17,228$	$t = 30$ $SI = \frac{615,9 - 35,4}{35,4} = 16,394$
---	---	---

D.4 Tabulasi Hasil Pengujian *Swelling Index* Formula AB

Waktu (menit)	Formula AB		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
t = 5	4,221	4,259	4,204
t = 10	6,971	7,230	6,832
t = 15	8,601	9,247	8,870
t = 30	11,643	12,382	11,748
Rata-rata		11,924	
SD		0,400	

Perhitungan

Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
$t = 5$ $SI = \frac{210,4 - 40,3}{40,3} = 4,221$	$t = 5$ $SI = \frac{221,4 - 42,1}{42,1} = 4,259$	$t = 5$ $SI = \frac{216,5 - 41,6}{41,6} = 4,204$
$t = 10$ $SI = \frac{317,2 - 40,3}{40,3} = 6,971$	$t = 10$ $SI = \frac{346,5 - 42,1}{42,1} = 7,230$	$t = 10$ $SI = \frac{325,8 - 41,6}{41,6} = 6,832$
$t = 15$ $SI = \frac{386,9 - 40,3}{40,3} = 8,601$	$t = 15$ $SI = \frac{431,4 - 42,1}{42,1} = 9,247$	$t = 15$ $SI = \frac{410,6 - 41,6}{41,6} = 8,870$
$t = 30$ $SI = \frac{509,5 - 40,3}{40,3} = 11,643$	$t = 30$ $SI = \frac{563,4 - 42,1}{42,1} = 12,382$	$t = 30$ $SI = \frac{530,3 - 41,6}{41,6} = 11,748$

❖ Swelling Index

Response 2 Swelling Index

ANOVA for selected factorial model

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	
Model	132,84	3	44,28	234,90	< 0.0001	significant
<i>A-HPMC</i>	53,26	1	53,26	282,53	< 0.0001	
<i>B-Carbopol</i>	77,11	1	77,11	409,10	< 0.0001	
<i>AB</i>	2,47	1	2,47	13,08	0,0068	
Pure Error	1,51	8	0,19			
Cor Total	134,35	11				

The Model F-value of 234,90 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.	0,43	R-Squared	0,9888
Mean	11,95	Adj R-Squared	0,9846
C.V. %	3,63	Pred R-Squared	0,9747
PRESS	3,39	Adeq Precision	37,035
-2 Log Likelihood	9,17	BIC	19,10
		AICc	22,88

The "Pred R-Squared" of 0,9747 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9846; 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 37,035 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	11,95	1	0,13	11,66	12,24
A-HPMC	-2,11	1	0,13	-2,40	-1,82 1,00
B-Carbopol	2,53	1	0,13	2,25	2,82 1,00
AB	-0,45	1	0,13	-0,74	-0,16 1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Swelling Index} = & \\ & +11,95 \\ & -2,11 * A \\ & +2,53 * B \\ & -0,45 * AB \end{aligned}$$

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:

$$\begin{aligned} \text{Swelling Index} = & \\ & +6,58333 \\ & -0,10667 * \text{HPMC} \\ & +1,94750 * \text{Carbopol} \\ & -0,032381 * \text{HPMC} * \text{Carbopol} \end{aligned}$$

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.

E. Tabulasi Hasil Serapan Salbutamol Sulfat dalam Dapar Fosfat pH 6,8 pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	1,822	251	0,045	301	-0,007	351	-0,007
201	2,019	252	0,051	302	-0,008	352	-0,008
202	2,231	253	0,057	303	-0,008	353	-0,007
203	2,406	254	0,063	304	-0,008	354	-0,007
204	2,445	255	0,071	305	-0,008	355	-0,006
205	2,363	256	0,082	306	-0,008	356	-0,007
206	2,077	257	0,092	307	-0,008	357	-0,007
207	1,803	258	0,104	308	-0,008	358	-0,007
208	1,615	259	0,118	309	-0,008	359	-0,007
209	1,481	260	0,132	310	-0,008	360	-0,007
210	1,419	261	0,142	311	-0,009	361	-0,007
211	1,396	262	0,156	312	-0,008	362	-0,007
212	1,392	263	0,174	313	-0,008	363	-0,007
213	1,41	264	0,191	314	-0,008	364	-0,007
214	1,432	265	0,208	315	-0,008	365	-0,007
215	1,459	266	0,228	316	-0,008	366	-0,007
216	1,491	267	0,249	317	-0,008	367	-0,007
217	1,523	268	0,264	318	-0,008	368	-0,007
218	1,553	269	0,284	319	-0,008	369	-0,007
219	1,586	270	0,302	320	-0,008	370	-0,007
220	1,619	271	0,323	321	-0,008	371	-0,007
221	1,645	272	0,34	322	-0,009	372	-0,007
222	1,675	273	0,353	323	-0,008	373	-0,007
223	1,695	274	0,363	324	-0,008	374	-0,007
224	1,712	275	0,37	325	-0,007	375	-0,007
225	1,714	276	0,374	326	-0,008	376	-0,007
226	1,693	277	0,374	327	-0,008	377	-0,006
227	1,652	278	0,371	328	-0,007	378	-0,007
228	1,581	279	0,366	329	-0,008	379	-0,006
229	1,5	280	0,359	330	-0,008	380	-0,006

230	1,42	281	0,348	331	-0,008	381	-0,007
231	1,272	282	0,33	332	-0,007	382	-0,007
232	1,109	283	0,311	333	-0,008	383	-0,006
233	0,929	284	0,281	334	-0,008	384	-0,006
234	0,735	285	0,242	335	-0,007	385	-0,007
235	0,571	286	0,203	336	-0,008	386	-0,006
236	0,446	287	0,169	337	-0,008	387	-0,006
237	0,327	288	0,132	338	-0,008	388	-0,007
238	0,225	289	0,096	339	-0,008	389	-0,007
239	0,159	290	0,065	340	-0,008	390	-0,007
240	0,106	291	0,043	341	-0,008	391	-0,006
241	0,075	292	0,029	342	-0,007	392	-0,007
242	0,052	293	0,018	343	-0,008	393	-0,007
243	0,04	294	0,007	344	-0,007	394	-0,007
244	0,033	295	0,002	345	-0,007	395	-0,006
245	0,03	296	-0,001	346	-0,008	396	-0,007
246	0,029	297	-0,004	347	-0,008	397	-0,007
247	0,03	298	-0,005	348	-0,007	398	-0,007
248	0,032	299	-0,006	349	-0,007	399	-0,007
249	0,035	300	-0,007	350	-0,007	400	-0,007
250	0,039						

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

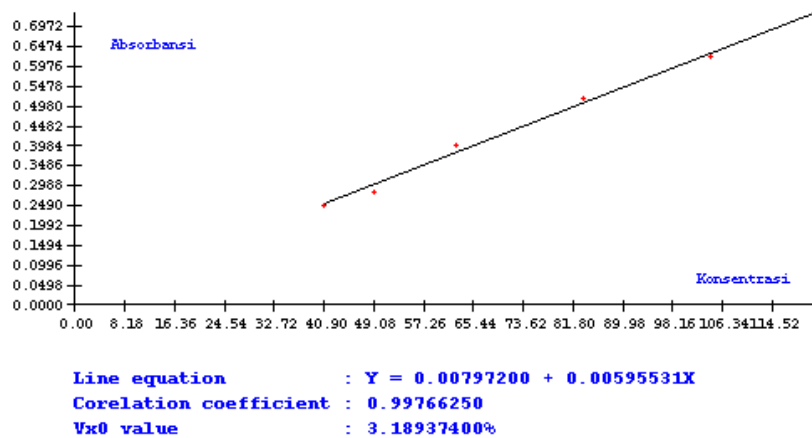
```

Method                : Linearity
Probability            : 95%
Number of data        : 6
Line equation          : Y = 0.00797200 + 0.00595531X
Corelation coefficient : 0.99766250
Sy value              : 0.01467202
Vx0 value             : 3.18937400%
Xp value              : 15.19885000

The Corelation coefficient is fullfilled the requirement ( > 0.99 )
The Vx0 value is fullfilled the requirement ( 0% to 5% )
The Xp value is OK ( < 40.90000000 )

```

Kurva Baku Salbutamol Sulfat



- Preparasi larutan induk salbutamol sulfat

- Larutan induk 200 ppm

$$\text{Menimbang salbutamol sulfat } 20 \text{ mg} : \frac{20,9 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times 1000 = 209 \text{ ppm}$$

- Larutan induk 400 ppm

$$\text{Menimbang salbutamol sulfat } 40 \text{ mg} : \frac{40,9 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times 1000 = 409 \text{ ppm}$$

- Pengenceran larutan induk salbutamol sulfat

- Konsentrasi 40 ppm : $\frac{1 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 409 \text{ ppm} = 40,9 \text{ ppm}$

- Konsentrasi 48 ppm : $\frac{3 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 409 \text{ ppm} = 49,08 \text{ ppm}$

- Konsentrasi 60 ppm : $\frac{3 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 209 \text{ ppm} = 62,7 \text{ ppm}$

- Konsentrasi 80 ppm : $\frac{4 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 209 \text{ ppm} = 83,6 \text{ ppm}$

- Konsentrasi 100 ppm : $\frac{5 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 209 \text{ ppm} = 104,5 \text{ ppm}$

- Konsentrasi 120 ppm : $\frac{3 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 409 \text{ ppm} = 122,7 \text{ ppm}$

G. Tabulasi Hasil Penetapan Kadar Salbutamol Sulfat dalam Sediaan *Buccal Film* Salbutamol Sulfat

- Persamaan regresi penetapan kadar salbutamol sulfat dalam sediaan buccal film salbutamol sulfat

$$Y = 0.00596X + 0.00797$$

- Perhitungan penetapan kadar salbutamol sulfat dalam sediaan *buccal film*

$$\% \text{ Kandungan bahan aktif} = \frac{\text{Hasil percobaan}}{\text{Teoritis}} \times 100\%$$

Hasil percobaan = absorbansi yang dihasilkan oleh alat spektrofotometer

Teoritis = hasil penimbangan bahan aktif pada pembuatan sediaan

- Contoh perhitungan penetapan kadar pada sampel F1 Replikasi 1

Hasil Percobaan	Teoritis
<p><u>Replikasi 1</u></p> <p>Absorbansi = 0,506</p> <p>$y = bx + a$ $y = 0,00596x + 0,00797$ $0,506 = 0,00596x + 0,00797$ $83,56 = x \text{ (dalam ppm)}$</p>	<p>Berat SS = 144,4 mg</p> <p>kadar dalam 1 <i>film</i> = $\frac{144,4 \text{ mg}}{36} = 4,011 \text{ mg}$</p> <p>kadar dalam 50 ml : $\frac{4,011 \text{ mg}}{50 \text{ ml}} \times 1000 = 80,22 \text{ ppm}$</p> <p>$Recovery = \frac{83,56 \text{ ppm}}{80,22 \text{ ppm}} \times 100 \% = 104,16 \%$</p>
<p>Rata-rata $recovery = \frac{R1 + R2 + R3}{3} = \frac{104,16 \% + 102,20 \% + 100,26 \%}{3} = 102,21 \%$</p> <p>$CV = \frac{SD}{\text{Rata-rata}} \times 100 \% = \frac{1,950}{102,21} \times 100 \% = 1,908 \%$</p>	

G.1 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar Salbutamol Sulfat dari *Film* Formula 1

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	$Recovery$ (%)
1	0,506	83,56	104,16
2	0,497	82,05	102,20
3	0,488	80,54	100,26
Rata-rata \pm SD		102,21 \pm 1,950	
CV		1,908 %	

G.2 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar Salbutamol Sulfat dari *Film* Formula A

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Recovery (%)
1	0,474	78,19	97,26
2	0,469	77,35	96,16
3	0,470	77,52	96,30
Rata-rata ± SD		96,57 ± 0,599	
CV		0,620 %	

G.3 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar Salbutamol Sulfat dari *Film* Formula B

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Recovery (%)
1	0,451	74,33	92,46
2	0,449	73,99	92,04
3	0,448	73,83	91,78
Rata-rata ± SD		92,09 ± 0,343	
CV		0,372 %	

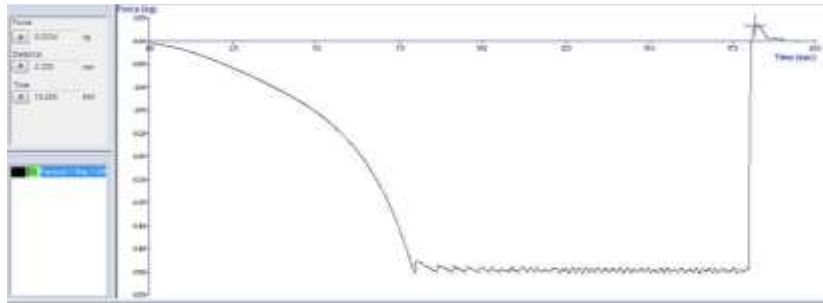
G.4 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar Salbutamol Sulfat dari *Film* Formula AB

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Recovery (%)
1	0,441	72,66	90,70
2	0,437	71,98	89,85
3	0,438	72,15	89,99
Rata-rata ± SD		90,18 ± 0,456	
CV		0,506 %	

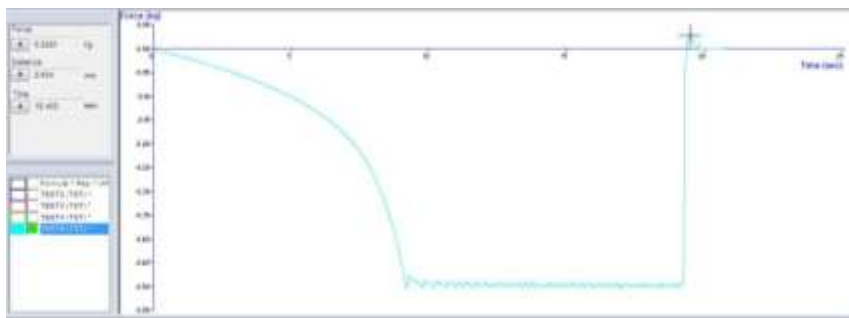
H. Tabulasi Hasil Pengujian Kekuatan *Mucoadhesive Buccal Film* Salbutamol Sulfat

Replikasi	Kekuatan <i>Mucoadhesive</i> (gF)			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	33,9	28,5	34,1	27,3
2	33,5	27,4	35,4	27,2
3	33,4	25,9	36,3	27,8
Rata-rata ± SD	33,6 ± 0,26	27,27 ± 1,31	35,27 ± 1,11	27,43 ± 0,32

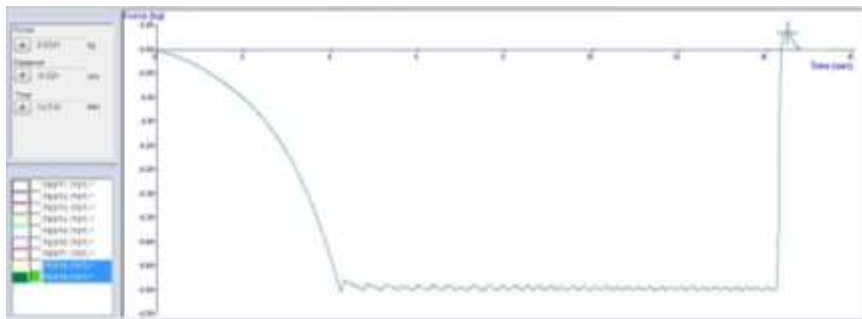
H.1 Grafik Hasil Pengujian Kekuatan *Mucoadhesive* Formula 1



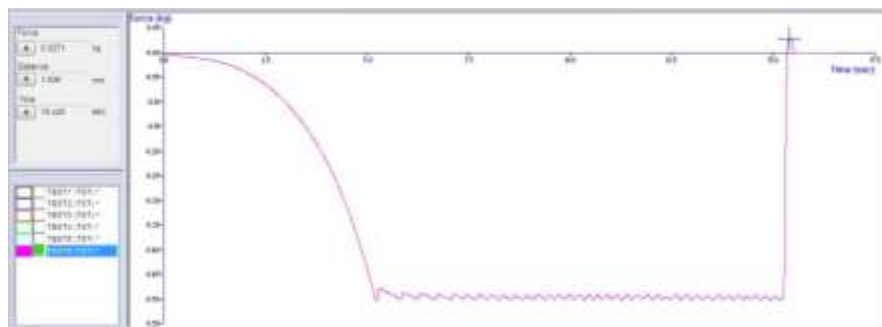
H.2 Grafik Hasil Pengujian Kekuatan *Mucoadhesive* Formula A



H.3 Grafik Hasil Pengujian Kekuatan *Mucoadhesive* Formula B



H.4 Grafik Hasil Pengujian Kekuatan *Mucoadhesive* Formula AB



❖ **Kekuatan Mucoadhesive**

Response 1 Kekuatan Mucoadhesive

ANOVA for selected factorial model

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	158,07	3	52,69	67,99	< 0.0001	significant
<i>A-HPMC</i>	154,80	1	154,80	199,74	< 0.0001	
<i>B-Carbopol</i>	2,00	1	2,00	2,58	0,1468	
<i>AB</i>	1,27	1	1,27	1,64	0,2368	
Pure Error	6,20	8	0,77			
Cor Total	164,27	11				

The Model F-value of 67,99 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant.

In this case A is a significant model term.

Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant.

If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	0,88	R-Squared	0,9623
Mean	30,94	Adj R-Squared	0,9481
C.V. %	2,85	Pred R-Squared	0,9151
PRESS	13,95	Adeq Precision	15,740
-2 Log Likelihood	26,13	BIC	36,07
		AICc	39,84

The "Pred R-Squared" of 0,9151 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9481; i.e. the difference is less than 0.2.

"Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 15,740 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard 95% CI 95% CI			VIF
	Estimate	df	Error	Low	High	
Intercept	30,94	1	0,25	30,36	31,53	
A-HPMC	-3,59	1	0,25	-4,18	-3,01	1,00
B-Carbopol	0,41	1	0,25	-0,18	0,99	1,00
AB	-0,32	1	0,25	-0,91	0,26	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Kekuatan Mucoadhesive} = & \\ & +30,94 \\ & -3,59 * A \\ & +0,41 * B \\ & -0,32 * AB \end{aligned}$$

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

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{Kekuatan Mucoadhesive} = & \\ & +37,56667 \\ & -0,37381 * \text{HPMC} \\ & +0,69167 * \text{Carbopol} \\ & -0,023214 * \text{HPMC} * \text{Carbopol} \end{aligned}$$

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.

I. Tabulasi Hasil Pengujian Waktu Tinggal *Mucoadhesive Buccal Film* Salbutamol Sulfat *In Vitro*

Replikasi	Waktu tinggal (menit)			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	127	128	140	187
2	125	130	147	180
3	126	129	150	185
Rata-rata ± SD	126 ± 1	128 ± 1	145,67 ± 5,13	184 ± 5,10

❖ Waktu Tinggal *Mucoadhesive*

Response 3 Waktu Tinggal *Mucoadhesive*

ANOVA for selected factorial model

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F
Model	6399,00	3	2133,00	206,42	< 0.0001 significant
<i>A-HPMC</i>	1281,33	1	1281,33	124,00	< 0.0001
<i>B-Carbopol</i>	4181,33	1	4181,33	404,65	< 0.0001
<i>AB</i>	936,33	1	936,33	90,61	< 0.0001
Pure Error	82,67	8	10,33		
Cor Total	6481,67	11			

The Model F-value of 206,42 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant.

In this case A, B, AB are significant model terms.

Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant.

If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	3,21	R-Squared	0,9872
Mean	146,17	Adj R-Squared	0,9825
C.V. %	2,20	Pred R-Squared	0,9713
PRESS	186,00	Adeq Precision	31,251
-2 Log Likelihood	57,21	BIC	67,15
		AICc	70,93

The "Pred R-Squared" of 0,9713 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9825; 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 31,251 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard 95% CI 95% CI			High VIF
	Estimate	df	Error	Low	High	
Intercept	146,17	1	0,93	144,03	148,31	
A-HPMC	10,33	1	0,93	8,19	12,47	1,00
B-Carbopol	18,67	1	0,93	16,53	20,81	1,00
AB	8,83	1	0,93	6,69	10,97	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Waktu Tinggal Mucoadhesive} = & \\ & +146,17 \\ & +10,33 * A \\ & +18,67 * B \\ & +8,83 * AB \end{aligned}$$

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

Final Equation in Terms of Actual Factors:

Waktu Tinggal Mucoadhesive =

$$\begin{aligned} &+138,66667 \\ &-2,30952 * \text{HPMC} \\ &-3,91667 * \text{Carbopol} \\ &+0,63095 * \text{HPMC} * \text{Carbopol} \end{aligned}$$

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.

J. Analisis Menggunakan *Design Expert Trial* versi 10.0.1

Std	Run	Factor 1 A:HPMC mg	Factor 2 B:Carbopol mg	Response 1 Kekuatan Mucoadhesive gF	Response 2 Swelling Index	Response 3 Waktu Tinggal Mucoadhesive menit
2	1	14	4	34	11,33	127
5	2	28	4	28,5	8,11	130
12	3	28	8	27,8	12,38	187
3	4	14	4	33,9	11,28	126
10	5	28	8	27,3	11,75	185
1	6	14	4	33,5	10,59	125
9	7	14	8	36,3	17,5	150
11	8	28	8	27,2	11,64	180
6	9	28	4	27,4	7,64	129
7	10	14	8	35,4	17,23	147
8	11	14	8	34,1	16,4	140
4	12	28	4	25,9	7,53	128

Constraints

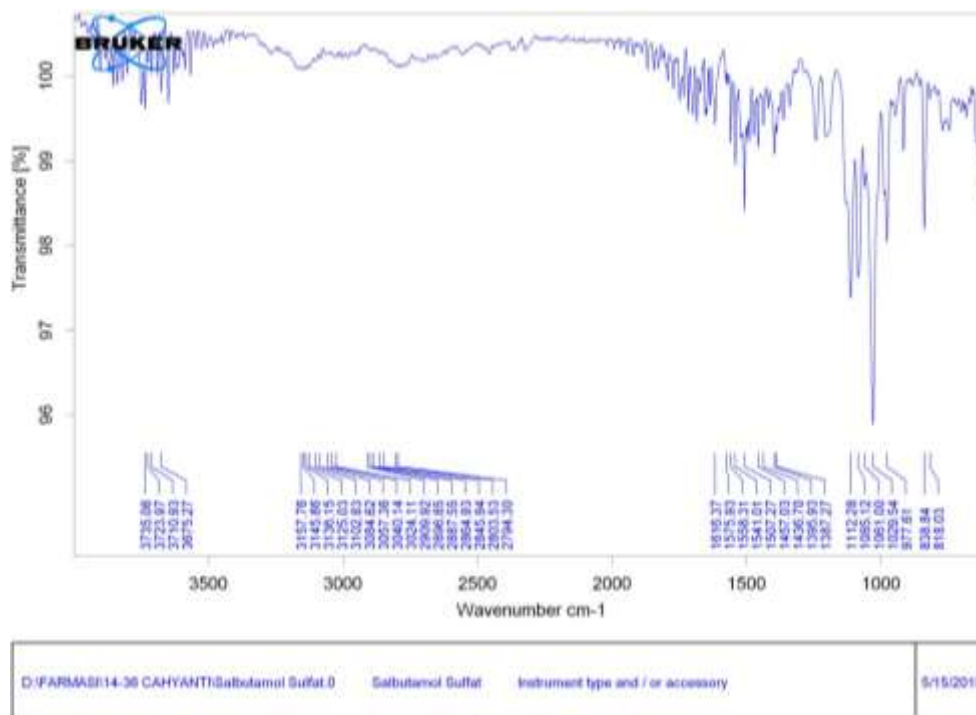
Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:HPMC	is in range	14	28	1	1	3
B:Carbopol	is in range	4	8	1	1	3
Kekuatan Mucoadhesive	maximize	15,5	32,5	1	1	3
Swelling Index	maximize	5	15	1	1	3
Waktu Tinggal Mucoadhesive	maximize	120	160	1	1	3

Solutions

Number	HPMC	Carbopol	Kekuatan Mucoadhesive	Swelling Index	Waktu Tinggal Mucoadhesive	Desirability	
1	<u>19,235</u>	<u>8,000</u>	<u>32,338</u>	<u>15,129</u>	<u>160,000</u>	<u>0,997</u>	<u>Selected</u>
2	19,922	8,000	31,953	14,877	161,882	0,985	

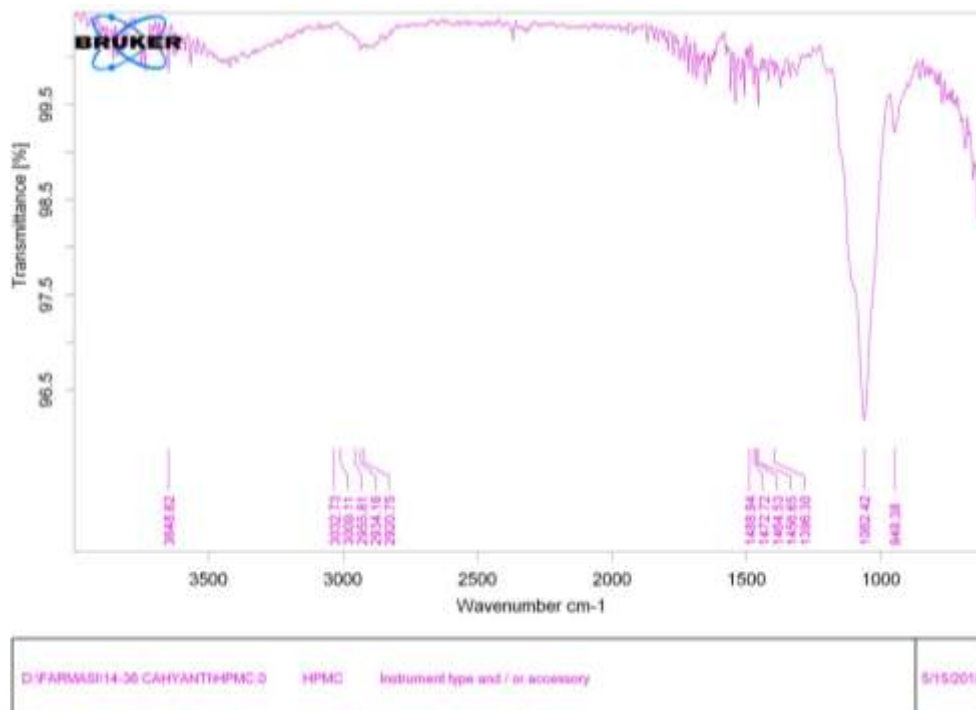
K. Hasil FTIR Formula Optimum *Buccal Film* Salbutamol Sulfat

K.1 Spektra Salbutamol Sulfat



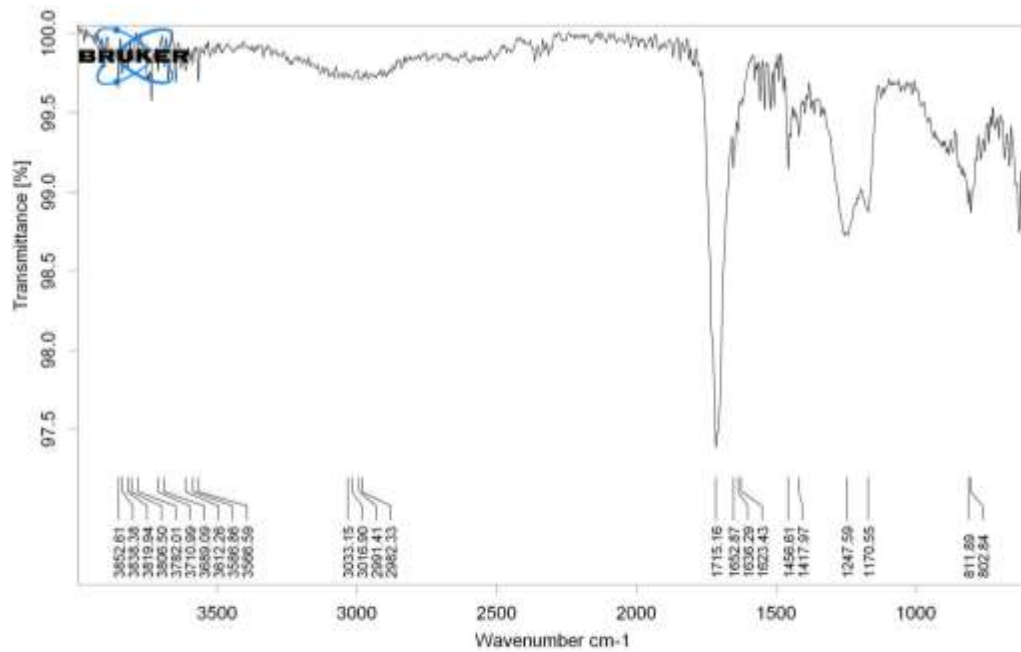
Page 1/1

K.2 Spektra HPMC



Page 1/1

K.3 Spektra Carbopol®



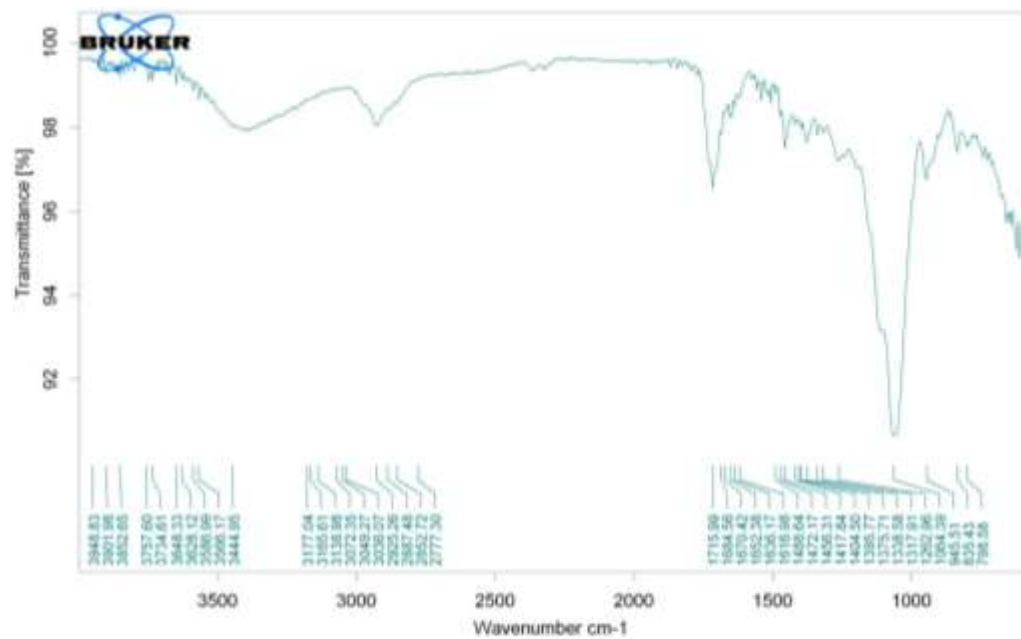
D:\FARMASI\14-38 CAHYANTI\Carbopol.0

Carbopol

Instrument type and / or accessory

5/15/2018

Page 1/1

K.4 Spektra *Film* Salbutamol Sulfat Formula Optimum

D:\FARMASI\14-38 CAHYANTI\Buccal Film Salbutamol Sulfat.0

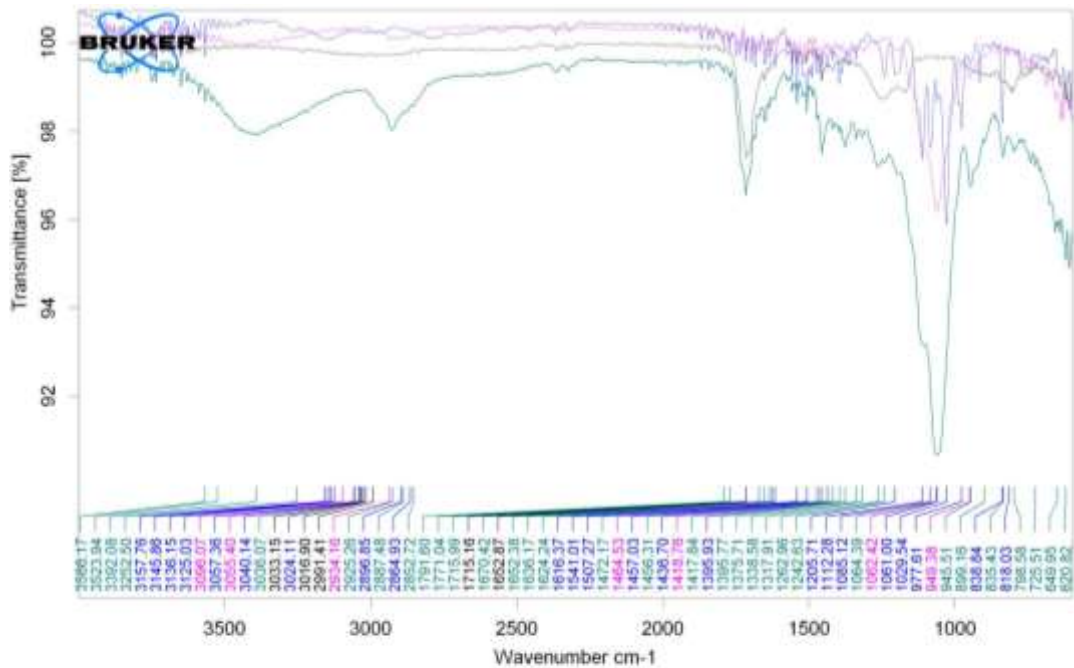
Buccal Film Salbutamol Sulfat

Instrument type and / or accessory

5/15/2018

Page 1/1

K.5 Spektra Semua Bahan



D:\FARMASI\14-36 CAHYANT\Buccal Film Salbutamol Sulfat.0	Buccal Film Salbutamol Sulfat	Instrument type and / or accessory	5/15/2018
D:\FARMASI\14-36 CAHYANT\Carbopol.0	Carbopol	Instrument type and / or accessory	5/15/2018
D:\FARMASI\14-36 CAHYANT\HPMC.0	HPMC	Instrument type and / or accessory	5/15/2018
D:\FARMASI\14-36 CAHYANT\Salbutamol Sulfat.0	Salbutamol Sulfat	Instrument type and / or accessory	5/15/2018

Page 1/1

L. Tabulasi Hasil Uji Pelepasan Salbutamol Sulfat dari *Buccal Film In Vitro*

L.1 Tabulasi Hasil Uji Pelepasan In Vitro Film Salbutamol Sulfat Formula Optimum Replikasi 1

t (menit)	Kadar SS (ppm)	Q (mg)	Fk	Qtot (mg)	% Pelepasan
5	1,851	0,185	0	0,185	4,603
10	7,723	0,772	0,0093	0,782	19,458
15	16,616	1,662	0,0479	1,710	42,548
30	17,958	1,796	0,1310	1,927	47,947
45	19,804	1,980	0,2208	2,201	54,765
60	21,146	2,115	0,3198	2,435	60,587
90	26,012	2,601	0,4255	3,027	75,317
120	27,018	2,702	0,5556	3,258	81,065
150	28,025	2,803	0,6907	3,494	86,937
180	28,864	2,886	0,8308	3,717	92,486

L.2 Tabulasi Hasil Uji Pelepasan In Vitro Film Salbutamol Sulfat Formula Optimum Replikasi 2

t (menit)	Kadar SS (ppm)	Q (mg)	Fk	Qtot (mg)	% Pelepasan
5	2,047	0,205	0	0,205	5,101
10	7,220	0,722	0,0103	0,732	18,213
15	16,448	1,645	0,0464	1,691	42,075
30	17,622	1,762	0,1286	1,891	47,052
45	19,468	1,947	0,2167	2,164	53,844
60	20,810	2,081	0,3141	2,395	59,592
90	26,180	2,618	0,4181	3,036	75,541
120	27,354	2,735	0,549	3,284	81,712
150	29,367	2,934	0,6858	3,620	90,072
180	30,039	3,004	0,8325	3,837	95,471

L.3 Tabulasi Hasil Uji Pelepasan In Vitro Film Salbutamol Sulfat Formula Optimum Replikasi 3

t (menit)	Kadar SS (ppm)	Q (mg)	Fk	Qtot (mg)	% Pelepasan
5	5,225	2,186	0	0,219	5,225
10	21,996	8,730	0,0110	0,884	21,996
15	43,996	17,119	0,0546	1,767	43,996
30	50,684	18,965	0,1420	2,037	50,684
45	56,805	20,475	0,2351	2,283	56,805
60	63,125	21,985	0,3375	2,537	63,125
90	72,929	24,837	0,4474	2,931	72,929
120	81,040	26,851	0,5716	3,257	81,040
150	86,464	27,690	0,7058	3,475	86,464
180	92,809	28,864	0,8443	3,730	92,809

L.4 Tabulasi Hasil Uji Pelepasan In Vitro Film Salbutamol Sulfat Formula Optimum

Waktu (menit)	% Pelepasan		
	R1	R2	R3
5	4,603	5,101	5,225
10	19,458	18,213	21,996
15	42,548	42,075	43,996

30	47,947	47,052	50,684
45	54,765	53,844	56,805
60	60,587	59,592	63,125
90	75,317	75,541	72,929
120	81,065	81,712	81,040
150	86,937	90,072	86,464
180	92,486	95,471	92,809
Rata-rata		93,589	
SD		1,638	
CV		1,750 %	

- Contoh perhitungan % pelepasan pada formula optimum replikasi 1

<p><u>Replikasi 1</u></p> <p>❖ t = 5 menit Absorbansi = 0,019</p> <p>$y = bx + a$ $y = 0,00596x + 0,00797$ $0,019 = 0,00596x + 0,00797$ $x = 1,851 \text{ ppm (kadar SS)}$</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Berat SS = 144,7 mg <p>kadar dalam 1 <i>film</i> = $\frac{144,7 \text{ mg}}{36} = 4,019 \text{ mg}$</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Jumlah SS dalam 100 ml dapar fosfat pH 6,8 (medium uji pelepasan) <p>$Q = 1,851 \mu\text{g} / \text{ml} \times 100 \text{ ml}$</p> <p>$= 185,1 \mu\text{g}$</p> <p>$= 0,185 \text{ mg}$</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fk = 0 • Jumlah total SS dalam 100 ml dapar fosfat pH 6,8 (medium uji pelepasan) <p>$Q_{\text{tot}} = 0,185 \text{ mg} + 0$</p> <p>$= 0,185 \text{ mg}$</p> <ul style="list-style-type: none"> • % Pelepasan = $\frac{0,185 \text{ mg}}{4,019 \text{ mg}} \times 100 \% = 4,603 \%$ <p>❖ t = 10 menit Absorbansi = 0,054</p> <p>$y = bx + a$ $y = 0,00596x + 0,00797 \rightarrow x = 7,723 \text{ ppm (kadar SS)}$</p>	

- Jumlah SS dalam 100 ml dapar fosfat pH 6,8 (medium uji pelepasan)

$$Q = 7,723 \mu\text{g} / \text{ml} \times 100 \text{ ml}$$

$$= 772,3 \mu\text{g}$$

$$= 0,772 \text{ mg}$$
 - $$Fk = \left(\frac{5 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 0,185 \text{ mg} \right) + 0$$

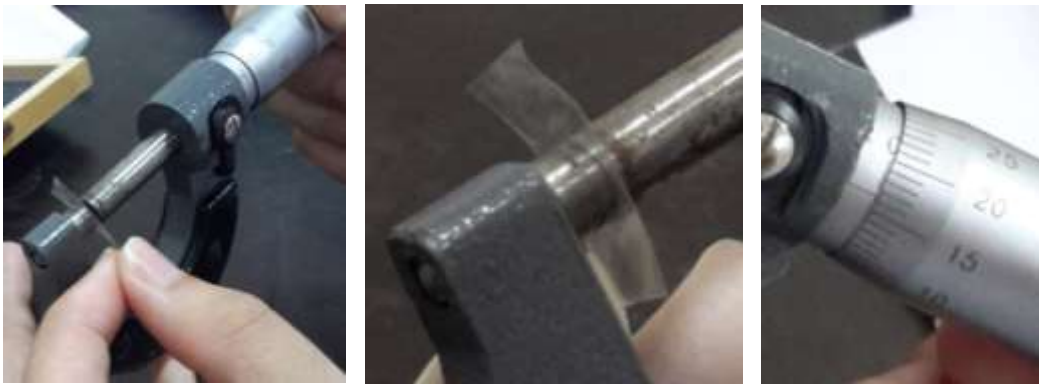
$$= 0,0093 \text{ mg}$$
 - Jumlah total SS dalam 100 ml dapar fosfat pH 6,8 (medium uji pelepasan)

$$Q_{\text{tot}} = 0,772 \text{ mg} + 0,0093 \text{ mg}$$

$$= 0,782 \text{ mg}$$
- $$\% \text{ Pelepasan} = \frac{0,782 \text{ mg}}{4,019 \text{ mg}} \times 100 \% = 19,458 \%$$

M. Dokumentasi

Lampiran 1. Uji Keseragaman Ketebalan *Film*



Lampiran 2. Uji Keseragaman Bobot *Film*



Lampiran 3. Uji Ketahanan Lipat *Film*



Lampiran 4. Uji pH Permukaan *Film*



Lampiran 5. Uji *Swelling Index Film*



Lampiran 6. Penetapan Kadar *Film*

Standard Curve
Test Name: NDU
13:42 4Apr18
Cell # 1

Std #	Conc. C	Abs 276.0nm
1	40.90	0.249
2	49.08	0.283
3	62.70	0.400
4	83.60	0.518
5	104.5	0.624

Curve Fit
Slope = -0.00596 Std Dev = -1.47E-02
Intercept = 0.00797 Corr Coeff = 9.98E-01
Page 1 of 2, Standards 1 - 5
Press ↑ or ↓ to view data

View	Save	Edit	Run
Graph	Test	Standards	Test

Standard Curve
Test Name: NDU
13:41 4Apr18
Cell # 1

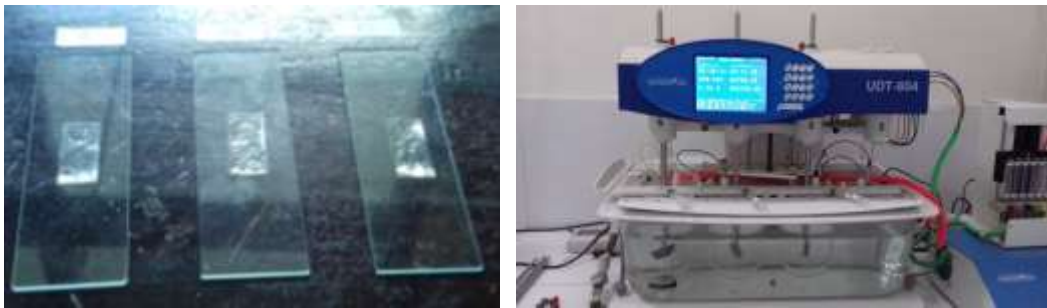
Std #	Conc. C	Abs 276.0nm
6	122.7	0.734

Curve Fit
Slope = -0.00596 Std Dev = -1.47E-02
Intercept = 0.00797 Corr Coeff = 9.98E-01
Page 2 of 2, Standard 6
Press ↑ or ↓ to view data

View	Save	Edit	Run
Graph	Test	Standards	Test

Lampiran 7. Uji Kekuatan *Mucodhesive Film*Lampiran 8. Uji Waktu Tinggal *Mucoadhesive Film*

Lampiran 9. FTIR

Lampiran 10. Uji Pelepasan *In Vitro* FilmLampiran 11. Sediaan *Film* Salbutamol Sulfat Formula OptimumLampiran 12. Proses Pembuatan Sediaan *Film* Salbutamol Sulfat



Lampiran 13. Lembar Kuesioner Uji Rasa

Lembar Kuesioner Uji Rasa pada Sediaan *Buccal Film* Salbutamol SulfatNama : Siti KhusnulHari/tanggal : 7 Juli 2018

NIM :

Tanda tangan : 

Dihadapan saudara terdapat 4 sampel sediaan *buccal film* salbutamol sulfat. Saudara diminta untuk memberikan penilaian terhadap rasa dari keempat sampel tersebut dengan cara mencicipi sampel yang disediakan. Penilaian terhadap pengujian rasa terdiri dari angka 1-3. Saudara diminta memberikan nilai sesuai dengan tingkat kesukaan saudara pada setiap sampel.

Tabel 1. Pengujian Rasa Sediaan *Buccal Film* Salbutamol Sulfat

Sampel	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
Nilai	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>1</u>

Keterangan :

1 = tidak pahit

2 = agak pahit

3 = pahit

Komentar :

.....

.....

N. Sertifikat Analisis Salbutamol Sulfat

Quality Order	Batch	Item Number	Insp Loc	Location	Procedure	Qty Pending	Qty Accepted	Qty Rejected	Order Date	Due Date	Exp Date	St
00.11/0900	0075	14219136 SALBUTAMOL SULPHATE	PR	080	Pemeriksaan BB/BR	00.0	00.0	0.0	15/09/17	27/09/17	23/09/17	C
Q#	Number	Characteristic	Actual Results	Specification	Measure	Pass						
200	01	PEMERIAN	SESUAI	*		YES						
	02	KELARUTAN	SESUAI	*		YES						
	03	IDENTIFIKASI	SESUAI A,B	*		YES						
	04	ABP	0	<=0,5	PERSEN	YES						
	05	SISA PERILAJARAN	0,000	<=0,1	PERSEN	YES						
	06	KEMURNIHAN KROMATOGRAFI	SESUAI	SESUAI		YES						
	07	KEHADIRAN SENYAWA ORGANIK KADAM MENDAP **SESUAI (COA)	SESUAI	SESUAI		YES						
	08	KADAM	100,45	98,5;101,0	PERSEN	YES						
	091	PETUGAS SAMPLING	AN	*		YES						
	092	PEMERIKSA	AN,SAR	*		YES						
	093	CATATAN	-	*		YES						