



**OPTIMASI POLIVINIL PIROLIDON DAN KITOSAN DALAM SEDIAAN
MUCOADHESIVE BUCCAL FILM DILTIAZEM HCL**

SKRIPSI

Oleh:

Ulfa Dwi Novita

NIM 152210101065

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2019**



**OPTIMASI POLIVINIL PIROLIDON DAN KITOSAN DALAM SEDIAAN
*MUCOADHESIVE BUCCAL FILM DILTIAZEM HCI***

SKRIPSI

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

Oleh

Ulfa Dwi Novita

NIM 152210101065

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2019

PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang selalu memberikan karunia-Nya kepada setiap hamba-Nya yang mau berusaha dan selalu berada di jalan-Nya.
2. Orang tua penulis, Ayah Suyanto dan Ibu Nurul Masruroh tercinta, yang telah membesarkan dan membimbing penulis dengan penuh kasih sayang, serta selalu mendoakan, menasehati dan memberi semangat untuk selalu berjuang mewujudkan keinginan dan cita-cita penulis.
3. Kakak Yusnia Nurrohmi, terimakasih untuk pandangan, dukungan semangat dan doa yang selalu diberikan.
4. Bapak Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm., M.Sc., Apt. dan Ibu Lusia Oktora RKS, S.F., M.Sc., Apt. yang telah berkenan membimbing penulis hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
5. Guru-guru penulis sejak TK sampai SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi, yang telah menjadi tempat menimba ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran.
6. Teman-teman seperjuangan dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember khususnya kelas B dan LIBITUM, terimakasih atas kebersamaan dan kenangan terindah selama 3,5 tahun ini.
7. Semua pihak yang penulis tidak bisa sebutkan satu persatu, terimakasih atas dukungan dan bantuannya.

MOTO

Sesungguhnya Allah tidak akan mengubah keadaan suatu kaum sebelum mereka
mengubah keadaan diri mereka sendiri

(Q.S Ar-Ra'd : 11)

Kemudian, apabila engkau telah membulatkan tekad, maka bertawakallah kepada
Allah. Sungguh Allah mencintai orang yang bertawakal

(Q.S Ali Imran : 159)

Sesuatu yang belum dikerjakan, seringkali tampak mustahil; kita baru yakin kalau
kita telah berhasil melakukannya dengan baik

(Evelyn Underhill)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ulfia Dwi Novita

NIM : 152210101065

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

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

Jember, 24 Juni 2019

Yang menyatakan,

Ulfia Dwi Novita

152210101065

SKRIPSI

**OPTIMASI POLIVINIL PIROLIDON DAN KITOSAN DALAM SEDIAAN
MUCOADHESIVE BUCCAL FILM DILTIAZEM HCl**

Oleh

Ulfa Dwi Novita

NIM 152210101065

Pembimbing:

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

Dosen Pembimbing Anggota: Lusya Oktora Ruma Kumala Sari, S.F., M.Sc., Apt

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Polivinil Prolidon dan Kitosan dalam Sediaan *Mucoadhesive Buccal Film* Diltiazem HCl” karya Ulfia Dwi Novita telah diuji dan disahkan pada :


hari, tanggal : Senin, 23 Juni 2019

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,



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



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

Tim Penguji

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II



Dr. Lina Winarti S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP. 197910192006042002



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

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,



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

NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Polivinil Pirolidon dan Kitosan dalam Sediaan *Mucoadhesive Buccal Film Diltiazem HCl*; Ulfia Dwi Novita, 152210101065; 2019; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Hipertensi dapat didefinisikan sebagai tekanan darah persisten dimana tekanan sistoliknya diatas 140 mmHg dan tekanan diastolik diatas 90 mmHg (Smeltzer dan Brenda, 2001). Hipertensi merupakan penyebab utama terjadinya penyakit kardiovaskuler seperti gagal jantung, gagal ginjal, dan stroke yang saat ini menjadi penyebab kematian nomer satu di dunia. Berdasarkan Riskesdas tahun 2018, prevalensi hipertensi di Indonesia yang diukur pada penduduk dengan usia ≥ 18 tahun adalah sebanyak 34,1% (Kemenkes RI, 2018). Pedoman JNC 8 merekomendasikan sasaran terapi hipertensi adalah tekanan darah kurang dari 140/90 mmHg (Dennison-himmelfarb dkk., 2014).

Diltiazem HCl adalah golongan benzoatiazepin penghambat kanal kalsium (*calcium channel blocker*) yang digunakan dalam pengobatan angina pektoris, aritmia, dan hipertensi. Diltiazem HCl hampir sepenuhnya diserap di saluran pencernaan setelah dosis oral, tetapi mengalami *first pass metabolism* di hati. Diltiazem HCl memiliki waktu paruh yang pendek yakni 3-5 jam dan bioavailabilitas diltiazem pada pemberian oral sekitar 40% dengan konsentrasi plasma puncak terjadi sekitar 3 hingga 4 jam. Sekitar 80% diltiazem HCl terikat pada protein plasma (Sweetman, 2009). Untuk mengatasinya digunakan rute alternatif yaitu penghantaran obat melalui *buccal*. Kelebihan rute *buccal* yaitu dapat untuk penghantaran secara sistemik karena jaringannya tervascularisasi baik dan mukosanya relatif permeabel, sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat karena obat tidak terdegradasi dalam saluran cerna dan mengalami *first pass metabolism*.

Absorpsi yang optimal juga diperlukan agar jumlah zat aktif yang masuk ke sirkulasi sistemik berada pada dosis terapi. Hal ini dapat dicapai bila sediaan obat memiliki waktu kontak yang baik dengan mukosa *buccal*, yaitu dengan

menformulasikan obat menjadi bentuk sediaan yang bersifat *mucoadhesive*. Film yang melepaskan obat ke mukosa *buccal* dapat menghindari *first pass metabolism* karena absorpsinya melalui sistem vena yang mengalir dari pipi (Morales dan McConville, 2011).

Faktor-faktor yang mempengaruhi efektifitas sediaan *film* yaitu *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal *mucoadhesive*. Sediaan *film* memerlukan polimer yang bersifat *mucoadhesive* dan memiliki sifat mekanik yang baik (kuat dan lentur) untuk menghasilkan film *buccal mucoadhesive* yang baik. PVP dipilih karena dapat meningkatkan *swelling index* pada *film* karena kelarutannya yang baik (Deshmane dkk., 2009). Kitosan memiliki sifat *mucoadhesive* yang baik dan pembentukan kekuatan ikatan yang baik dengan musin (Deshmane dkk., 2009). Kombinasi kitosan dan PVP menunjukkan karakteristik *mucoadhesive* dan pembengkakan yang baik (Patel dan Poddar, 2009).

Hasil pengujian menunjukkan nilai *swelling index* dari FA>FAB>FB>F1, dengan nilai berturut-turut 4,603; 4,055; 3,641; dan 3,248 Hasil pengujian menunjukkan nilai kekuatan *mucoadhesive* dari FB>FAB>FA>F1, dengan nilai berturut-turut 63,67 gF; 57,13 gF; 33,9 gF; dan 25,3 gF. Hasil pengujian menunjukkan nilai waktu tinggal *mucoadhesive* dari FB>FAB>FA>F1, dengan nilai berturut-turut 352,667 menit; 321,667 menit; 295,667; dan 273,667 menit. Hasil dari pengujian *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal *mucoadhesive* ini kemudian dianalisis menggunakan *software design expert* versi 11. Hasil dari *design expert* terdapat 8 solusi dengan formula optimum terpilih yaitu FB. Formula optimum FB ini kemudian dilakukan uji verifikasi dan karakterisasi. Hasil verifikasi didapatkan nilai signifikansi $p > 0,05$ yang berarti tidak berbeda bermakna antara hasil percobaan dengan prediksi *software design expert*. Hasil uji FTIR menunjukkan tidak ada interaksi antara polimer dan diltiazem HCl dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl. Model pelepasan obat pada penelitian ini disimpulkan mengikuti model kinetika pelepasan Higuchi dengan total rata-rata pelepasan pada waktu ke 6 jam adalah 97,524%.

PRAKATA

Puji syukur kepada Allah SWT atas segala rahmat-Nya serta kekuatan dan kemudahan yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul Optimasi Polivinil Piroolidon dan Kitosan dalam Sediaan *Mucoadhesive Buccal Film* Diltiazem HCl. Skripsi ini digunakan untuk melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi dan mencapai gelar Sarjana Farmasi.

Penyusunan skripsi ini tentunya tidak lepas dari bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis ucapkan terima kasih kepada :

1. Allah SWT yang selalu memberikan karunia-Nya kepada setiap hamba-Nya yang mau berusaha dan selalu berada di jalan-Nya.
2. Orang tua penulis, Ayah Suyanto dan Ibu Nurul Masruroh tercinta, yang telah membesarkan dan membimbing penulis dengan penuh kasih sayang, serta selalu mendoakan, menasehati dan memberi semangat untuk selalu berjuang mewujudkan keinginan dan cita-cita penulis.
3. Keluarga besar, Kakak Yusnia Nurrohmi dan Teguh Budi Santoso serta putrinya yang selalu menghibur Kirana Mutia Santoso, kakek dan nenek yang selalu memberikan doa dan dukungan..
4. Bapak Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm., M.Sc., Apt. dan Ibu Lusia Oktora RKS, S.F., M.Sc., Apt. yang telah berkenan membimbing penulis hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
5. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat kepada penulis serta staff karyawan yang telah membantu dan memudahkan penulis selama studi S1 di Fakultas Farmasi Universitas Jember
6. Guru-guru penulis sejak TK sampai SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi, yang telah menjadi tempat menimba ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran.
7. Teman-teman seperjuangan dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember khususnya kelas B dan LIBITUM, terimakasih atas kebersamaan dan kenangan terindah selama 3,5 tahun ini.

8. Ibu Solihatus Sallamah dan Ibu Titin Nur Farida selaku teknisi bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember, terimakasih atas segala bantuan yang diberikan untuk penyusunan skripsi ini.
9. Keluarga besar FORISMA dan UKSM *Essensi* yang telah mengajarkan berbagai *soft skill*, memberikan pengalaman organisasi dengan keseruan dan keceriaan kepada penulis.
10. Sahabat sekaligus *partner* terbaik dalam tim “*Buccal film*”, I Made Wahyu Yogatama, Septi Sudianingsih dan Bagus Tri Laksono, terimakasih atas segala kerja sama dan bantuan kalian sejak menentukan judul hingga selesainya tugas akhir ini.
11. Teman-teman seperjuangan Farmasetika Eril, Septi, Bagus, Yoga, Yessika, Ulfi, Dian, Dindha, Riska, Lina, Taffana, Fara, Firda, Lala, Elif, Mita, Kartini, Navisa, Yesi, Ingga, Saka, Beryl, dan Cholista atas kebersamaan, bantuan, canda tawa saat penelitian.
12. Sahabat Eril, Septi, Zuliana, Nofta, Rahajeng, Maria, Vidia, Fitri, Ike, Roy, dan Wildan untuk doa, semangat, dukungan, dan kebersamaan yang diberikan untuk penulis.
13. Teman-teman kelompok belajar IPE PAPAT dan praktikum Mamad, Damay, Rima, Intan, Regita, Septi, Zuliana, Zulfikhar, dan Bagus untuk berbagi ilmu dan pengalaman selama kuliah.
14. Saudara sekalipun sahabat Andini, Maulinda, dan Yuni atas kebersamaan selama ini, dukungan dan do’a yang diberikan untuk penulis.
15. Sahabat kost wong solo Maulinda, Dinda, Yuni, dan Halima terima kasih atas keceriaan dan dukungan yang selama ini diberikan.
16. Keluarga KKN 222 Jambanom, untuk kerja sama, pengalaman dan pelajaran berharga selama 45 hari ditempat pengabdian.
17. Keluarga besar Ikatan Mahasiswa Muhammadiyah Komisariat Tawang Alun (IMM KoTa), untuk dukungan, kerjasama, dan motivasi kepada penulis demi terselesaikannya skripsi serta perjuangan dan persaudaraan yang terjalin selama ini.
18. Teman-teman sekolah dari taman kanak-kanak hingga kuliah.

19. Semua pihak yang penulis tidak bisa sebutkan satu persatu, terimakasih atas dukungan dan bantuannya.

Hanya ucapan terima kasih dan doa yang dapat penulis sampaikan atas semua kebaikan dan dukungan yang telah diberikan. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi farmasi.



Jember, 24 Juni 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
JUDUL..	i
PERSEMBAHAN	vi
MOTO	vii
PERNYATAAN	viii
PEMBIMBINGAN	ix
PENGESAHAN	x
RINGKASAN	xi
PRAKATA	xiii
DAFTAR ISI	xvi
DAFTAR TABEL	xix
DAFTAR GAMBAR	xx
DAFTAR LAMPIRAN	xxi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Tinjauan Membran Mukosa Mulut dan <i>Buccal</i>	4
2.1.1 Membran Mukosa Mulut dan <i>Buccal</i>	4
2.1.2 Mukus.....	5
2.1.3 Saliva.....	6
2.2 Tinjauan Sistem Penghantaran Obat <i>Buccal</i>	6
2.2.1 Karakteristik ideal dari Sistem <i>Buccoadhesive</i>	7
2.2.2 Keuntungan Sistem Penghantaran Obat melalui <i>Buccal</i>	8
2.2.3 Kerugian Sistem Penghantaran Obat melalui <i>Buccal</i>	8
2.2.4 Syarat Kandidat Obat untuk Penghantaran via <i>Buccal</i>	8
2.3 Tinjauan <i>Mucoadhesive</i>	9

2.3.1 Mekanisme <i>Mucoadhesive</i>	9
2.4 Tinjauan Bahan Penelitian.....	12
2.4.1 Diltiazem HCl	12
2.4.2 Polivinil Prolidon (PVP)	13
2.4.3 Kitosan	14
2.4.4 Propilen Glikol.....	15
2.5 Tinjauan Metode Pembuatan <i>Film</i>.....	15
2.6 Metode Desain Faktorial	17
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN.....	19
3.1 Rancangan Penelitian	19
3.2 Alat dan Bahan.....	19
3.2.1 Alat	19
3.2.2 Bahan	19
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> Diltiazem HCl.....	23
3.4.3 Evaluasi <i>Buccal Film</i> Diltiazem HCL	23
3.5 Analisis Data	27
3.6 Verifikasi.....	28
3.7 Karakterisasi.....	28
3.7.1 Uji FTIR.....	28
3.7.2 Uji Pelepasan Diltiazem HCl secara <i>In Vitro</i>	28
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	30
4.1 Pembuatan dan Evaluasi Sediaan <i>Buccal Film</i> Diltiazem HCl.....	30
4.1.1 Pengujian Organoleptis <i>Buccal Film</i> Diltiazem HCl.....	30
4.1.2 Pengujian Keseragaman Ketebalan <i>Film</i>	31
4.1.3 Pengujian Keseragaman Bobot <i>Buccal Film</i>	33

4.1.4 Pengujian Ketahanan Lipat <i>Buccal Film</i> Ditiagem HCl	34
4.1.5 Pengujian pH Permukaan <i>Buccal Film</i> Ditiagem HCl.....	34
4.1.6 Penentuan Keseragaman Kandungan Ditiagem HCl.....	35
4.1.7 Pengujian <i>Swelling Index Buccal Film</i> Ditiagem HCl.....	28
4.1.8 Pengujian Kekuatan <i>Mucoadhesive Buccal Film</i>	40
4.1.9 Pengujian Waktu Tinggal <i>Mucoadhesive Buccal Film</i>	42
4.2 Analisis Data	44
4.3 Verifikasi Formula Optimum	46
4.4 Karakterisasi.....	47
4.4.1 Pengujian FTIR Formula Optimum <i>Buccal Film</i>	47
4.4.2 Pengujian Pelepasan <i>Buccal Film</i> Ditiagem HCl <i>In Vitro</i> .	48
BAB 5. PENUTUP.....	51
5.1 Kesimpulan	51
5.2 Saran.....	51
DAFTAR PUSTAKA	53
LAMPIRAN.....	57
DOKUMENTASI.....	100

DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Rancangan percobaan desain faktorial.....	18
3.1 Susunan <i>level</i> faktor berdasarkan desain faktorial.....	22
3.2 Susunan formula <i>buccal film</i>	22
4.1 Komposisi PVP dan kitosan untuk satu film	30
4.2 Hasil pengujian organoleptis.....	31
4.3 Hasil pengujian keseragaman ketebalan	32
4.4 Hasil pengujian keseragaman bobot	33
4.5 Hasil pengujian ketahanan lipat <i>film</i>	34
4.6 Hasil pengujian pH permukaan.....	35
4.7 Serapan larutan baku diltazem HCl dalam larutan dapar fosfat pH 6,6..	36
4.8 Hasil pengujian keseragaman kandungan diltiazem HCl dalam <i>film</i>	38
4.9 Hasil pengujian <i>swelling index</i>	39
4.10 Hasil pengujian kekuatan <i>mucoadhesive buccal film in vitro</i>	40
4.11 Hasil pengujian waktu tinggal <i>mucoadhesive</i>	42
4.12 Solusi yang ditawarkan desain faktorial	45
4.13 Hasil verifikasi formula optimum.....	46
4.14 Hasil pengujian FTIR.....	47
4.15 Kinetika pelepasan obat dengan <i>ddsolver</i>	49

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1	Daerah mukosa mulut 5
2.2	Tahap pembasahan dan <i>swelling</i> 9
2.3	Tahap penetrasi antara rantai polimer dan membran mukosa 10
2.4	Tahap pembentukan ikatan kimia antara rantai polimer dan mukus 11
2.5	Struktur kimia diltiazem HCl..... 12
2.6	Struktur kimia polivinil pirolidon 14
2.7	Struktur kimia kitosan..... 14
2.8	Struktur kimia propilen glikol..... 15
3.1	Skema langkah kerja penelitian 21
4.1	Sediaan <i>mucoadhesive buccal film diltiazem HCl</i> 31
4.2	Kurva penetapan panjang gelombang maksimum 36
4.3	Kurva baku diltiazem HCl dalam larutan dapar fosfat pH 6,6 37
4.4	<i>Contour plot</i> respon <i>swelling index</i> 40
4.5	<i>Contour plot</i> respon kekuatan <i>mucoadhesive</i> 42
4.6	<i>Contour plot</i> respon waktu tinggal <i>mucoadhesive</i> 44
4.7	Penentuan daerah optimum formula 45
4.8	FTIR diltiazem HCl, kitosan, PVP, dan sediaan <i>film FB</i> 48
4.9	Kurva pelepasan diltiazem HCl dengan model pelepasan <i>higuchi</i> 49

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan <i>Film</i>	58
B. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot	59
C. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Film</i>	60
D. Tabulasi Hasil Serapan Diltiazem HCl dalam Dapar Fosfat pH 6,6	60
E. Hasil Perhitungan Kurva Baku Diltiazem HCl dalam Dapar Fosfat pH 6,6	62
F. Tabulasi Hasil Penentuan Keseragaman Kandungan Diltiazem HCl	63
G. Tabulasi Hasil Pengujian <i>Swelling Index</i>	68
H. Hasil Uji Kekuatan <i>Mucoadhesive Buccal Film</i> Diltiazem HCl	78
I. Tabulasi Hasil Pengujian Waktu Tinggal <i>Mucoadhesive Buccal Film</i>	85
J. Analisa Data Menggunakan <i>Design Expert Versi 11</i>	89
K. Verifikasi Formula Optimum	90
L. Hasil FTIR	92
M. Tabulasi Hasil Uji Pelepasan <i>Film</i>	95
N. Kurva Pelepasan Diltiazem HCl	97

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hipertensi dapat didefinisikan sebagai tekanan darah persisten dimana tekanan sistoliknya diatas 140 mmHg dan tekanan diastolik diatas 90 mmHg (Smeltzer dan Brenda, 2001). Disebut juga sebagai “*the silent disease*”, karena orang yang terserang hipertensi sering tidak menampakkan gejala. Hipertensi merupakan penyebab utama terjadinya penyakit kardiovaskuler seperti gagal jantung, gagal ginjal, dan stroke yang saat ini menjadi penyebab kematian nomer satu di dunia. Berdasarkan Riskesdas tahun 2018, prevalensi hipertensi di Indonesia yang diukur pada penduduk dengan usia ≥ 18 tahun adalah sebanyak 34,1% (Kemenkes RI, 2018). Angka prevalensi yang tinggi ini menjadi masalah besar di Indonesia. Pedoman JNC 8 merekomendasikan sasaran terapi hipertensi adalah tekanan darah kurang dari 140/90 mmHg (Dennison-himmelfarb dkk., 2014). Pemilihan awal obat tergantung pada derajat peningkatan tekanan darah dan adanya indikasi yang sesuai untuk obat-obatan tertentu (DiPiro dkk., 2015).

Diltiazem HCl adalah golongan benzoiazepin penghambat kanal kalsium (*calcium channel blocker*) yang digunakan dalam pengobatan angina pectoris, aritmia, dan hipertensi. Diltiazem HCl hampir sepenuhnya diserap di saluran pencernaan setelah dosis oral, tetapi mengalami *first pass metabolism* di hati. Diltiazem HCl memiliki waktu paruh yang pendek yakni 3-5 jam dan bioavailabilitas diltiazem pada pemberian oral sekitar 40% dengan konsentrasi plasma puncak terjadi sekitar 3 hingga 4 jam. Sekitar 80% diltiazem HCl terikat pada protein plasma (Sweetman, 2009).

Rute peroral merupakan rute yang sangat disukai, tetapi dapat mengurangi efektivitas obat karena mengalami *first pass metabolism*. Untuk mengatasinya digunakan rute alternatif yaitu penghantaran obat melalui *buccal*. Kelebihan rute *buccal* yaitu dapat untuk penghantaran secara sistemik karena jaringannya tervascularisasi baik dan mukosanya relatif permeabel, sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat karena obat tidak terdegradasi dalam saluran

cerna dan mengalami *first pass metabolism*. Diltiazem HCl memiliki waktu paruh yang singkat dan bioavailabilitas yang rendah membuatnya cocok untuk administrasi dengan rute *buccal*.

Sistem pengantaran secara *buccal* harus memiliki sifat *bioadhesive* yang baik. Selain itu absorpsi yang optimal juga diperlukan agar jumlah zat aktif yang masuk ke sirkulasi sistemik berada pada dosis terapi. Hal ini dapat dicapai bila sediaan obat memiliki waktu kontak yang baik dengan mukosa *buccal*, yaitu dengan menformulasikan obat menjadi bentuk sediaan yang bersifat *mucoadhesive*. Bentuk sediaan *mucoadhesive* seperti tablet *buccal* masih memiliki keterbatasan yaitu rasa tidak nyaman yang dialami pasien, sehingga dibuat film *buccal mucoadhesive* agar dapat mengatasi ketidaknyamanan aplikasi pada pasien karena bentuknya yang tipis, lebih ringan, dan lebih fleksibel (Mohamed dkk., 2011). Film yang melepaskan obat ke mukosa *buccal* dapat menghindari *first pass metabolism* karena absorpsinya melalui sistem vena yang mengalir dari pipi (Morales dan McConville, 2011).

Film *buccal mucoadhesive* memerlukan polimer yang bersifat *mucoadhesive* dan memiliki sifat mekanik yang baik (kuat dan lentur) untuk menghasilkan film *buccal mucoadhesive* yang baik. Polimer berfungsi untuk mengontrol kecepatan pelepasan obat dari sediaan (Yener dkk., 2010). Sebagian besar polimer yang digunakan sebagai *mucoadhesive* adalah polimer hidrofilik yang akan membengkak (*swelling*) dan memungkinkan terbentuknya ikatan kimia antara rantai polimer dengan molekul musin di mukosa *buccal* sehingga mempertahankan perlekatan polimer pada mukosa. Contoh polimer yang memiliki kemampuan *swelling* adalah hidroksipropil selulosa (HPC), hidroksipropilmetil selulosa (HPMC), hidroksietil selulosa (HEC), natrium karboksimetil selulosa (CMC-Na), poli (vinil pirolidon) (PVP), dan kitosan. Pada penelitian ini digunakan dua polimer yaitu kitosan dan PVP. PVP dipilih karena dapat meningkatkan *swelling index* pada *film* karena kelarutannya yang baik (Deshmane dkk., 2009). Kitosan memiliki sifat *mucoadhesive* yang baik dan pembentukan kekuatan ikatan yang baik dengan musin (Deshmane dkk., 2009). Kombinasi kitosan dan PVP menunjukkan karakteristik *mucoadhesive* dan pembengkakan

yang baik (Patel dan Poddar, 2009). Seperti yang telah dijelaskan diatas, diperlukan sebuah penelitian untuk mendapatkan formula optimum dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem hidroklorida pada kombinasi kitosan dan PVP.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh polivinil pirolidon (PVP), kitosan, dan interaksi keduanya terhadap *swelling index*, waktu tinggal dan kekuatan *mucoadhesive* diltiazem HCl dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl?
2. Berapakah komposisi optimum polivinil pirolidon (PVP) dan kitosan pada sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl?
3. Bagaimanakah karakteristik formula optimum *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl berdasarkan uji FTIR dan pelepasan obat?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh pengaruh polivinil pirolidon (PVP), kitosan, dan interaksi keduanya terhadap *swelling index*, waktu tinggal dan kekuatan *mucoadhesive* Diltiazem HCl dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl.
2. Mengetahui komposisi optimum polivinil pirolidon (PVP) dan kitosan pada sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl.
3. Mengetahui karakteristik formula optimum *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl berdasarkan uji FTIR dan pelepasan obat.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan diperoleh data ilmiah mengenai formula optimum polimer kitosan dan PVP dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl sehingga dapat digunakan untuk dasar pengembangan formulasi selanjutnya.

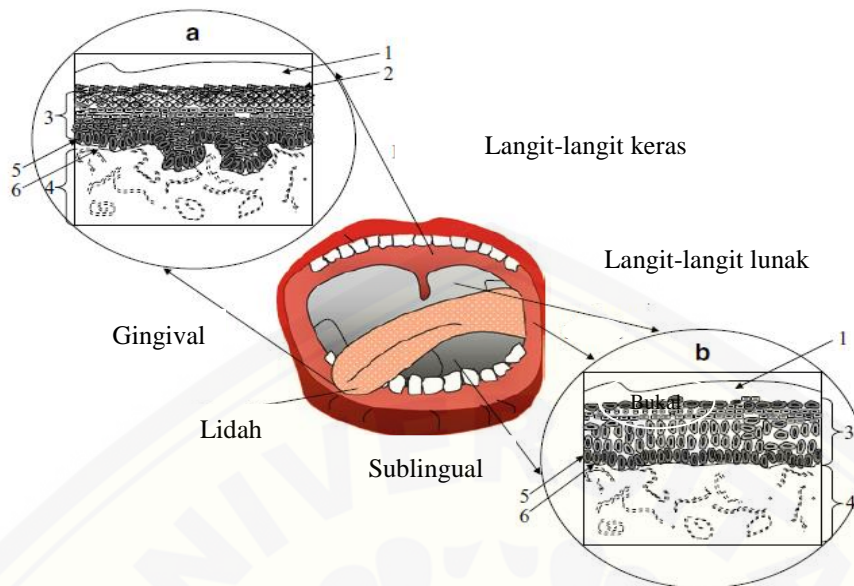
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Membran Mukosa Mulut dan *Buccal*

2.1.1 Membran Mukosa Mulut dan *Buccal*

Selaput lendir (mukosa) merupakan permukaan lembab yang melapisi dinding rongga tubuh seperti saluran pencernaan dan saluran pernafasan, seperti mukosa *buccal*, mukosa esofagus, mukosa lambung, mukosa usus, mukosa mulut, mukosa hidung, mukosa bronkus, mukosa uterus, endometrium, dan mukosa penis. Mereka terdiri dari lapisan jaringan ikat (*lamina propria*) yang letaknya dibawah lapisan epitel (Boddupalli dkk., 2010). Membran mukosa melapisi, melindungi, dan menyediakan fungsi-fungsi sekretorik dan absorpsi di saluran-saluran tubuh berbagai rongga tubuh yang memiliki kontak dengan lingkungan luar.

Mukosa mulut terdiri dari lapisan terluar dari epitel skuamosa berlapis. Di bawah lapisan ini terdapat membran basal, *lamina propria* diikuti oleh submukosa sebagai lapisan terdalam. Epitelium mirip dengan epitel skuamosa berlapis yang ditemukan di seluruh tubuh karena memiliki lapisan sel basal yang aktif. Epitel mukosa *buccal* terdiri 40-50 lapisan sel tebal, sementara epitel sublingual lebih sedikit dari *buccal*. Ketebalan mukosa oral bervariasi tergantung letak, mukosa *buccal* sekitar 500-800 μm , ketebalan mukosa langit-langit keras dan lunak, dasar mulut, lidah ventral, dan gingiva sekitar 100-200 μm . Komposisi epitel juga bervariasi tergantung dari lokasi pada rongga mulut. Area mukosa yang mendapatkan tekanan mekanik (gingiva dan langit-langit keras) terkeratinisasi mirip epidermis. Mukosa langit-langit lunak, sublingual, dan *buccal* tidak terkeratinisasi (Shojaei, 1998). Komposisi epitelium bervariasi tergantung pada situs di rongga mulut. Epitel terkeratinasi mengandung lipid netral seperti seramid dan asilseramid yang relatif impermeabel terhadap air. Epitel yang tidak terkeratinasi seperti mukosa palatum lunak, sublingual, dan daerah *buccal*, hanya mengandung sejumlah kecil seramid (Rao dkk., 2013). Struktur daerah mukosa mulut dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Daerah mukosa mulut (A) mukosa epitel terkeratinisasi dan (B) mukosa epitel tidak terkeratinisasi : 1. Lapisan mukus, 2. Lapisan parakeratinisasi, 3. Epitel, 4. Lamina propia, 5. Stratum basal, 6. Basal lamina (Repka dkk., 2011).

2.1.2 Mukus

Mukus (lendir) adalah sekresi transparan dan kental, membentuk lapisan tipis dan kontinyu yang melekat pada permukaan epitel mukosa dan berfungsi untuk melembabkan mukosa mulut. Ketebalan rata-rata lapisan ini bervariasi sekitar 50-450 μm . Mukus disekresikan oleh sel goblet yang melapisi epitel atau kelenjar eksokrin khusus dengan sel mukus acini. Komposisi dari lapisan mukus sangat bervariasi, tergantung lokasi anatomis dan keadaan patologis. (Rajput dkk., 2010). Mereka mengeluarkan cairan kental yang dikenal sebagai lendir, yang bertindak sebagai penghalang pelindung dan juga melumasi membran mukosa. Komponen utama mukus adalah glikoprotein atau dikenal sebagai musin, air dan garam anorganik.

Musin pada mukus berperan sebagai sifat dari bentuk lendir, adhesif, dan kohesi. Dalam sistem penghantaran *mucoadhesive*, mukus sangat berperan penting dalam fungsi adhesi. Pada saliva, musin atau glikoprotein memungkinkan terjadi pengikatan pada sistem penghantaran obat. Penggabungan antara musin dan polimer memberikan retensi dan ikatan pada sediaan di tempat penghantaran (Hao dan Heng, 2003).

2.1.3 Saliva

Saliva disekresikan oleh tiga kelenjar saliva utama (parotid, submaksilaris dan sublingual) dan saliva minor atau kelenjar *buccal* yang terletak di bawah mukosa. Kelenjar parotid dan submaksilaris menghasilkan sekresi encer, sedangkan kelenjar sublingual menghasilkan saliva kental. Saliva adalah cairan pelindung untuk semua jaringan rongga mulut. Saliva berfungsi melindungi jaringan lunak dari abrasi oleh bahan kasar dan bahan kimia. Saliva adalah cairan berair mengandung 1% bahan organik dan anorganik. Penentu utama komposisi saliva adalah laju aliran yang tergantung pada tiga faktor, yaitu waktu, jenis stimulus, dan tingkat stimulasi. pH saliva berkisar 5,5-7 tergantung pada laju aliran. Pada laju aliran yang tinggi, konsentrasi natrium dan bikarbonat meningkat yang menyebabkan peningkatan pH. Volume ludah pada tiap harinya adalah antara 0,5 hingga 2 liter dan jumlah cairan inilah yang tersedia untuk menghidrasi bentuk sediaan oral mukosa. Saliva ini menguntungkan untuk sediaan yang menggunakan polimer hidrofilik pada sistem penghantaran obat transmukosa oral karena lingkungannya kaya air dari rongga mulut (Patel dkk., 2011).

2.2 Tinjauan Sistem Penghantaran Obat *Buccal*

Sistem penghantaran obat *buccal* merupakan sistem penghantaran obat melalui mukosa *buccal* yang terletak di sepanjang pipi untuk mencapai efek sistemik. Pada rongga mulut, daerah *buccal* dapat menjadi alternatif untuk tujuan penghantaran obat sistemik. Keuntungan dari penghantaran ini dapat menghindari eliminasi presistemik, termasuk degradasi gastrointestinal, first pass metabolisme, atau transformasi oleh enzim mukosa usus, misalnya, CYP450, serta menghindari paparan bioaktif terhadap asam lambung (Repka dkk., 2011). Mukosa *buccal* memiliki suplai darah yang besar dan relatif permeabel.

Rongga *buccal* memiliki luas permukaan yang sangat terbatas sekitar 50 cm² tetapi aksesnya mudah mencapai target sehingga sangat disukai untuk menghantarkan bahan aktif obat. Mukosa sublingual relatif lebih permeabel daripada mukosa *buccal* sehingga formulasi untuk penghantaran sublingual dirancang untuk pelepasan zat aktif yang cepat, sementara formulasi

mucoadhesive penting untuk penghantaran ke mukosa *buccal*, di mana zat aktif harus dilepaskan secara lambat. Hal tersebut membuat rongga *buccal* lebih cocok untuk penghantaran obat secara *mucoadhesive* (Boddupalli dkk., 2010). Sistem penghantaran obat *buccal* merupakan sistem penghantaran obat melalui mukosa *buccal* yang terletak di sepanjang pipi untuk mencapai efek sistemik. Pada rongga mulut, daerah *buccal* dapat menjadi alternatif untuk tujuan penghantaran obat sistemik. Keuntungan dari penghantaran ini dapat menghindari eliminasi presistemik, termasuk degradasi gastrointestinal, *first pass metabolism*, atau transformasi oleh enzim mukosa usus, misalnya, CYP450, serta menghindari paparan bioaktif terhadap asam lambung (Repka dkk., 2011). Mukosa *buccal* memiliki suplai darah yang besar dan relatif permeabel.

Rongga *buccal* memiliki luas permukaan yang sangat terbatas sekitar 50 cm² tetapi aksesnya mudah mencapai target sehingga sangat disukai untuk menghantarkan bahan aktif obat. Mukosa sublingual relatif lebih permeabel daripada mukosa *buccal* sehingga formulasi untuk penghantaran sublingual dirancang untuk pelepasan zat aktif yang cepat, sementara formulasi *mucoadhesive* penting untuk penghantaran ke mukosa *buccal*, di mana zat aktif harus dilepaskan secara lambat (*sustained release*). Hal tersebut membuat rongga *buccal* lebih cocok untuk penghantaran obat secara *mucoadhesive* (Boddupalli dkk., 2010).

2.2.1 Karakteristik ideal dari Sistem *Buccoadhesive*

Menurut (Rajaram dan Laxman, 2016), karakteristik yang ideal dari sistem *buccoadhesive* adalah sebagai berikut :

- Aman dan tidak beracun
- Pemenuhan pasien yang cukup tanpa menghambat fungsi normal seperti berbicara, makan dan minum
- Kekuatan mekanis yang baik
- Dapat diterima dan meningkatkan kepatuhan pasien
- Pelepasan obat terkontrol
- Penyerapan obat optimal

2.2.2 Keuntungan Sistem Penghantaran Obat melalui *Buccal*

Keuntungan sistem penghantaran obat melalui rute *buccal* adalah :

- Menghindari *first-pass metabolism* dan kontak langsung dengan cairan GIT
- Meningkatkan bioavailabilitas karena waktu kontak yang lama dengan mukosa
- Penerimaan pasien yang lebih baik dibandingkan dengan rute pemberian obat non-oral lainnya
- Dapat digunakan pada pasien yang tidak sadar
- Menghindari degradasi obat di saluran pencernaan, misalnya pada obat yang tidak stabil terhadap asam lambung atau rusak secara enzimatik dan kondisi basa pada usus
- Modifikasi dengan penambahan permeabilitas enhancers, protease inhibitor untuk meningkatkan pengiriman senyawa dengan berat molekul tinggi seperti peptida dan protein (Alexander dkk., 2011).

2.2.3 Kerugian Sistem Penghantaran Obat melalui *Buccal*

Pemberian obat melalui rute ini memiliki batasan tertentu, seperti :

- Obat-obatan yang mengiritasi mukosa, bau yang tidak sedap tidak dapat dilakukan dengan rute ini
- Obat-obatan yang tidak stabil pada pH *buccal* tidak dapat diberikan oleh rute ini
- Hanya obat dengan kebutuhan dosis kecil yang dapat diberikan
- Obat dapat terdilusikan dalam air liur sehingga ikut tertelan mengikuti rute peroral
- Hanya obat-obatan yang diserap oleh difusi pasif dapat diberikan oleh rute ini
- Tidak diperbolehkan makan dan minum
- Overhidrasi dapat menyebabkan permukaan licin dan formulasi dapat terganggu oleh pembengkakan dan hidrasi polimer *bioadhesive* ini (Alexander dkk., 2011).

2.2.4 Syarat Kandidat Obat untuk Penghantaran via *Buccal*

Syarat-syarat obat untuk penghantaran melalui rute *buccal* adalah sebagai berikut :

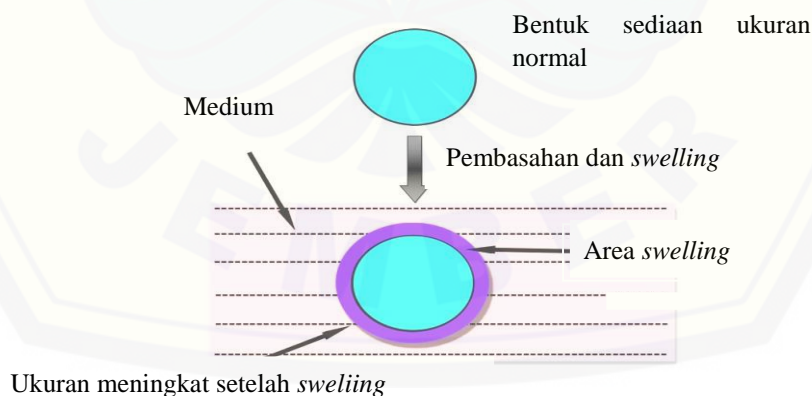
- Bobot molekul antara 200 sampai 500 Da
- Obat stabil pada pH *buccal*
- Rasa obat dapat diterima dan tidak berbau
- Obat diabsorpsi secara difusi pasif (Verma dkk., 2011).

2.3 Tinjauan *Mucoadhesive*

2.3.1 Mekanisme *Mucoadhesive*

Mekanisme yang bertanggung jawab dalam pembentukan ikatan bioadhesive terdapat tiga langkah proses, yaitu pembasahan dan pembengkakan (*swelling*) dari polimer, interpenetrasi antara rantai polimer dan membran mukosa, dan pembentukan ikatan kimia antara rantai terjerat (Smart, 2005).

Pada tahap pertama, pembasahan dan pembengkakan terjadi ketika polimer menyebar di atas permukaan substrat biologis atau membran mukosa untuk mengembangkan kontak intim dengan substrat (Hagerstrom, 2003). *Bioadhesive* memiliki kemampuan melekat atau terikat dengan jaringan biologis di tempat adsorpsi atau kontak. Pembengkakan polimer terjadi karena komponen di dalam polimer memiliki afinitas terhadap air. Tahap pembasahan dan *swelling* dapat dilihat pada Gambar 2.2.

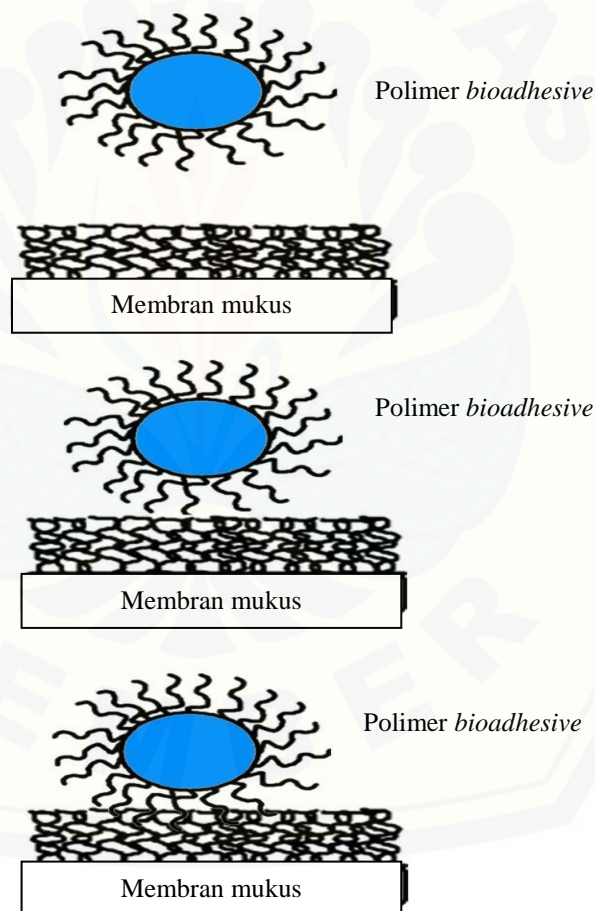


Gambar 2.2 Tahap pembasahan dan *swelling* (Alexander dkk., 2011)

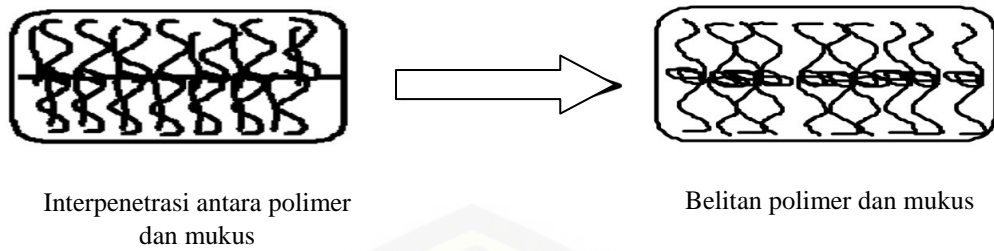
Pada tahap kedua, terjadi interdifusi dan interpenetrasi antara rantai polimer *mucoadhesive* dan jaringan mukus yang menciptakan area kontak yang besar (Hagerstrom, 2003). Untuk membentuk ikatan perekatan yang kuat, satu kelompok polimer harus dapat larut dalam yang lain dan kedua jenis polimer

harus memiliki struktur kimia yang serupa. Tahap interdifusi dan interpenetrasi dapat dilihat pada Gambar 2.3.

Pada tahap ketiga, belitan dan pembentukan ikatan kimia yang lemah serta ikatan sekunder antara molekul rantai polimer dan musin (Hagerstrom, 2003). Jenis ikatan yang terbentuk antara rantai termasuk ikatan primer seperti ikatan kovalen dan interaksi sekunder yang lebih lemah seperti interaksi Van der Waals dan ikatan hidrogen. Baik ikatan primer dan sekunder dieksploitasi dalam pembuatan formulasi bioadhesive di mana terbentuk adhesi yang kuat antara polimer (Hagerstrom, 2003). Tahap pembentukan ikatan kimia dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.3 Tahap interpenetrasi antara rantai polimer dan membran mukosa (Alexander dkk., 2011)



Gambar 2.4 Tahap pembentukan ikatan kimia antara rantai polimer dan mukus (Alexander dkk., 2011)

Waktu tinggal untuk sebagian besar rute mukosa kurang dari satu jam dan biasanya dalam hitungan menit, dapat ditingkatkan dengan penambahan zat perekat dalam sistem pengiriman yang berguna untuk melokalisasi sistem pengiriman dan meningkatkan waktu kontak di tempat penyerapan. Mekanisme mukoadhesi yang tepat tidak diketahui tetapi teori yang diterima menyatakan bahwa kontak dekat antara polimer *mucoadhesive* dan musin terjadi yang diikuti oleh interpenetrasi polimer dan musin. Beberapa teori yang menjelaskan perlekatan polimer *mucoadhesive* adalah sebagai berikut :

a. Teori keterbasahan

Kemampuan *bioadhesive* atau mukus untuk menyebar dan mengembangkan kontak dengan substrat yang sesuai merupakan faktor penting dalam pembentukan ikatan. Teori pembasahan dikembangkan terutama dalam hal adhesi cair, menggunakan tegangan antar muka untuk memprediksi penyebaran dan adhesi (Rao dkk., 2013).

b. Teori elektronik

Teori elektronik tergantung pada asumsi bahwa bahan *bioadhesive* dan bahan biologis target memiliki karakteristik permukaan elektronik yang berbeda. Berdasarkan ini, ketika dua permukaan bersentuhan satu sama lain, transfer elektron menghasilkan pembentukan lapisan ganda muatan listrik pada antarmuka *bioadhesive* dan permukaan biologis. Kekuatan bioadhesif terjadi karena kekuatan atraktif di lapisan ganda ini (Rao dkk., 2013).

c. Teori fraktur

Teori fraktur menjelaskan gaya yang diperlukan untuk memisahkan dua permukaan setelah terjadinya adhesi. Teori ini cocok pada bahan *bioadhesive*

yang bersifat kaku atau semi kaku, dimana rantai polimer tidak berpenetrasi ke lapisan mukus (Boddupalli dkk., 2010).

d. Teori Adsorpsi

Menurut teori ini, kontak awal antara dua permukaan adalah karena gaya permukaan yang bekerja di antara atom di dua permukaan. Terdapat dua jenis ikatan kimia yang terlibat dalam proses adsorpsi, seperti ikatan kovalen primer (permanen) dan sekunder (gaya elektrostatik, gaya hidrogen dan ikatan hidrogen dan hidrofobik) (Rao dkk., 2013).

e. Teori Difusi

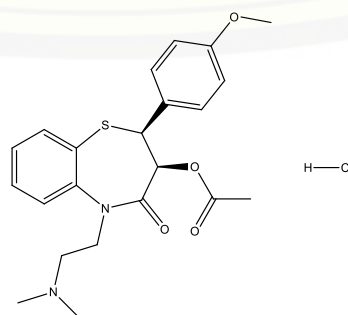
Menurut teori ini, rantai polimer dan mukus mengalami interpenetrasi menghasilkan ikatan adhesif semi permanen. Laju penetrasi ini bergantung pada koefisien difusi dan waktu kontak (Rao dkk., 2013).

2.4 Tinjauan Bahan Penelitian

2.4.1 Diltiazem HCl

2.4.1.1 Sifat fisikokimia Diltiazem HCl

Diltiazem HCl memiliki nama kimia *1,5- Benzothiazepin-4(5H)-one,3 (acetyloxy)-5[2- (dimethylinflux amino)ethyl]-2,- 3-dihydro-2(4-methoxyphenyl)-, monohydrochloride, (+)-cis* dengan rumus molekul $C_{22}H_{26}N_2O_4S, HCl$ dan berat molekul 451.0. Diltiazem HCl memiliki nilai koefisien partisi ($\log P$) 2,8 dan pK_a 8,06. Diltiazem HCl memiliki pemerian serbuk kristalin atau kristal kecil, berwarna putih, serta tidak berbau. Obat ini mudah larut dalam air, kloroform, diklorometan, asam formiat, dan metanol, serta praktis tidak larut dalam eter (Sweetman, 2009). Struktur diltiazem HCl dapat dilihat pada gambar 2.5.



Gambar 2.5 Struktur kimia diltiazem HCl (Sweetman, 2009)

2.4.1.2 Mekanisme kerja

Diltiazem HCl merupakan derivat benzotiazepin dari golongan *calcium channel blocker* (CCB) yang diindikasikan untuk pengobatan antihipertensi. *Calcium Channel Blocker* (CCB) menurunkan tekanan darah menghambat aliran masuknya kalsium ke dalam sel-sel otot polos arteri. Terdapat 2 sub kelas golongan *Calcium Channal Blocker* (CCB), yaitu golongan dihidropirin dan non-dihidropirin. Diltiazem HCl sendiri merupakan golongan non-dihidropirin. Non-dihidropriridin dapat menurunkan denyut jantung dan memperlambat konduksi nodus atrioventrikular (AV) serta nodus sinoatrium (SA) (DiPiro dkk., 2015) .

Diltiazem HCl sekitar 80% terikat pada protein plasma yang didistribusikan ke ASI. Diltiazem HCl dimetabolisme di hati, terutama oleh sitokrom P450 isoenzim CYP3A4. Waktu paruh diltiazem HCl sekitar 3 hingga 5 jam. Sekitar 2-4% dari dosis diekskresikan dalam urin. Studi farmakokinetik diltiazem pada subyek sehat setelah dosis tunggal dan ganda menunjukkan bahwa bioavailabilitas meningkat setelah beberapa dosis. Hal ini terjadi mungkin karena penurunan eliminasi presistemik.

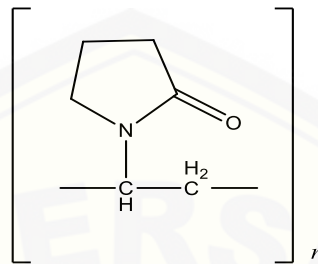
2.4.1.3 Efek Samping

Pengobatan dengan diltiazem umumnya ditoleransi dengan baik. Tetapi penggunaan obat ini dapat memberikan efek sakit kepala, edema pergelangan kaki, hipotensi, pusing, kemerahan, kelelahan, mual dan gangguan pencernaan lainnya (termasuk anoreksia, muntah, konstipasi atau diare, dan kenaikan berat badan). Selain itu diltiazem HCl dapat menyebabkan hiperplasia gingival. Diltiazem dapat menekan konduksi jantung dan menyebabkan blok atrioventrikular (AV), bradikardia, serta hipotensi. Diltiazem juga telah terbukti menyebabkan teratogenisitas dalam penelitian pada hewan coba (Sweetman, 2009).

2.4.2 Polivinil Pirolidon (PVP)

PVP atau biasa disebut povidone memiliki nama kimia 1-Ethenyl-2 pyrrolidinone dengan rumus molekul $(C_6H_9NO)_n$. Povidone merupakan polimer sintetis yang berupa serbuk halus, berwarna putih hingga krem-putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau, dan higroskopis yang memiliki pH 3,0-7,0 dengan titik lebur 150°C. Kelarutannya yaitu mudah larut dalam asam, kloroform, etanol

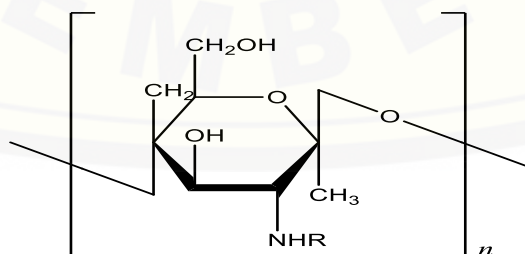
(95%), keton, metanol, dan air; praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon, dan minyak mineral. Dalam air, konsentrasi larutan hanya dibatasi oleh viskositas larutan yang dihasilkan, yang merupakan fungsi dari nilai-K (Rowe dkk., 2006). Struktur PVP dapat dilihat pada Gambar 2.6.



Gambar 2.6 Struktur kimia polivinil pirolidon (Rowe dkk., 2006)

2.4.3 Kitosan

Kitosan memiliki nama kimia Poly-b-(1,4)-2-Amino-2-deoxy-D-glucose dengan rumus molekul $(C_6H_{12}NO_4)_n$ merupakan polisakarida atau polimer karbohidrat yang terdiri dari kopolimer glukosamin dan N-asetilglukosamin yang dihasilkan dari deasetilasi kitin yang terdapat pada cangkang krustasea seperti udang dan kepiting. Kitosan berbentuk serbuk atau serpihan putih yang tidak berbau, sedikit larut dalam air, praktis tidak larut dalam etanol (95%), pelarut organik lainnya, dan larutan netral atau alkali pada pH di atas sekitar 6,5. Kitosan mudah larut dalam larutan encer dan pekat dari sebagian besar asam organik dan sampai batas tertentu dalam asam anorganik mineral (kecuali asam fosfat dan asam sulfat). Pembentukan serat sangat umum terjadi selama pengendapan dan mungkin terlihat seperti kapas. Struktur kitosan dapat dilihat pada Gambar 2.7.



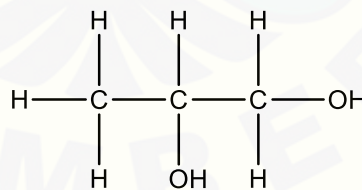
Gambar 2.7 Struktur kimia kitosan (Rowe dkk., 2006)

Kitosan sebagai komponen formulasi untuk aplikasi penghantaran obat telah diselidiki dalam berbagai penelitian, termasuk penghantaran obat *sustained release*, komponen *mucoadhesive* sediaan, sediaan lepas cepat, dan sistem

penghantaran obat di kolon. Umumnya digunakan sebagai disintegran tablet, bahan pengikat tablet, agen penyalut, peningkat viskositas dan bahan *mucoadhesive*. Kitosan telah diproses menjadi beberapa bentuk sediaan farmasi termasuk gel, film, mikrosfer, tablet, dan pelapis untuk liposom (Rowe dkk., 2006)

2.4.4 Propilen Glikol

Propilen glikol memiliki nama kimia 1,2-Propanediol dengan rumus molekul $C_3H_8O_2$. Propilen glikol berupa cairan yang jernih, tidak berwarna, kental, tidak berbau, dan rasa manis. Propilen glikol telah banyak digunakan sebagai pelarut, ekstrak, dan pengawet dalam berbagai formulasi farmasi parenteral dan nonparenteral. Propilen glikol membentuk campuran yang homogen dengan dengan aseton, kloroform, etanol (95%), gliserin, dan air; larut pada 1 dalam 6 bagian eter; dan melarutkan beberapa minyak esensial. Pada suhu rendah atau dalam keadaan dingin, propilen glikol stabil dalam keadaan tertutup baik, tetapi pada suhu tinggi di tempat terbuka cenderung mengoksidasi sehingga menghasilkan produk seperti propionaldehide, asam laktat, asam piruvat, dan asam asetat. Propilen glikol bersifat higroskopis dan harus disimpan dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya, di tempat sejuk dan kering Propilen glikol umumnya digunakan sebagai *plasticizer* dalam formulasi *aqueous film-coating* (Rowe dkk., 2006). Struktur propilen glikol dapat dilihat pada Gambar 2.8.



Gambar 2.8 Struktur kimia propilen glikol (Rowe dkk., 2006)

2.5 Tinjauan Metode Pembuatan Film

Beberapa proses manufaktur yang terlibat dalam pembuatan lapisan / film *buccal mucoadhesive* adalah sebagai berikut:

a. *Solvent casting*

Solvent casting adalah metode yang lebih disukai dan disarankan pada pembuatan sediaan *buccal film*. Pada metode ini, bahan-bahan yang larut dalam air dilarutkan dalam air untuk membentuk larutan kental yang bening. API (*Active Pharmaceutical Ingredients*) dan bahan lainnya dilarutkan pada pelarut yang sesuai, kemudian kedua larutan dicampur dan diaduk. Campuran dituangkan di cawan petri dan dikeringkan, setelah itu dipotong dengan ukuran yang diinginkan (Mahajan dan Chhabra, 2011).

b. *Hot melt extrusion*

Hot melt extrusion (HME) adalah metode pembuatan sediaan *buccal film* yang melibatkan proses pemanasan polimer. Obat dicampur dengan bahan pembawa, kemudian ekstruder memiliki pemanas yang dapat melelehkan campuran. Lelehan *film* ini dibentuk dengan *die*. Ekstrusi leleh panas unit operasinya lebih sedikit, pemborosan produk minimum, proses pembuatan dapat dilakukan kontinyu, proses anhidrat, tidak adanya pelarut organik, termasuk suhu yang lebih pendek dan waktu tinggal yang lebih pendek dari campuran pembawa obat dan keseragaman isi yang lebih baik (Mahajan dan Chhabra, 2011).

c. *Semisolid casting*

Tahapan pada metode ini yang pertama adalah larutan polimer pembentuk film yang larut dalam air disiapkan, kemudian larutan yang dihasilkan ditambahkan ke larutan polimer yang tidak larut asam (misalnya selulosa asetat phthalate, selulosa asetat butirat). Sejumlah *plasticizer* ditambahkan hingga diperoleh massa gel. Massa gel ditambahkan ke film menggunakan *heat controlled drums*. Ketebalan film yang didapat harus sekitar 0,015-0,05 inci. Perbandingan polimer tidak larut asam dengan polimer pembentuk film adalah 1: 4 (Mahajan dan Chhabra, 2011).

d. *Solid dispersion extrusion*

Istilah dispersi padat mengacu pada dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa inert dengan adanya polimer hidrofilik amorf. Obat dilarutkan dalam cairan pelarut yang sesuai, kemudian larutan dimasukkan ke dalam lelehan polietilen glikol. Dispersi padat dibentuk ke dalam film dengan *dies*.

Pelarut terpilih atau obat yang terlarut tidak dapat dicampur dengan lelehan polietilen glikol dan bentuk polimorfik dari obat yang diendapkan dalam dispersi padat dapat dipengaruhi oleh pelarut yang digunakan (Mahajan dan Chhabra, 2011).

e. *Rolling method*

Pada metode ini film dipersiapkan dengan preparasi *pre-mix*, kemudian ditambahkan zat aktif. *Pre-mix* disiapkan dengan polimer pembentuk film, pelarut polar dan bahan tambahan lainnya kecuali obat. Campuran *pre-mix* ditambahkan ke tangki *master batch feed*. Sejumlah obat ditambahkan ke dalam *mixer* melalui bukaan pada tiap *mixer*. Obat diaduk homogen bersama *pre-mix* selama beberapa waktu, kemudian sejumlah tertentu matriks campuran disalurkan ke pan melalui pompa metering kedua. *Roller metering* yang menentukan ketebalan pada *film*. *Film* terbentuk dan dibawa dengan *support roller*, dan *film* basah dikeringkan di *bottom drying* (Mahajan dan Chhabra, 2011).

2.6 Metode Desain Faktorial

Desain faktorial adalah suatu rancangan eksperimen yang menunjukkan model hubungan antara variabel respon pada satu atau lebih variabel bebas. Desain yang dipilih untuk menentukan efek dari beberapa faktor dan interaksinya. Model analisis yang diperoleh berupa persamaan matematika. Jumlah percobaan yang dikerjakan pada desain faktorial ditentukan dengan rumus 2^n , dimana dua menunjukkan *level* faktor dan *n* menunjukkan jumlah faktor yang digunakan. Desain faktorial dua *level* menunjukkan ada dua faktor (contoh A dan B), masing-masing faktor diuji di dua *level* berbeda yaitu *level* tinggi dan *level* rendah. Banyaknya formula yang diperlukan pada desain faktorial dua *level* dan dua faktor adalah empat formula percobaan. Dengan desain faktorial ini dapat diketahui faktor dominan yang memengaruhi respon secara signifikan, dimana respon yang akan diukur harus bisa dikuantitatifkan (Bolton dan Bon, 2003). Rancangan percobaan menggunakan desain faktorial 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 I)	B (faktor II)
(I)	-1	-1
A	+1	-1
B	-1	+1
AB	+1	+1

(-) = *level* rendah

(+) = *level* tinggi

Formula (1) = faktor I *level* rendah, faktor II *level* rendah

Formula a = faktor I *level* tinggi, faktor II *level* rendah

Formula b = faktor I *level* rendah, faktor II *level* tinggi

Formula ab = faktor I *level* tinggi, faktor II *level* tinggi

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

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{12}X_1X_2 \dots\dots\dots(2)$$

Dengan:

Y = respon hasil atau sifat yang diamati

X₁, X₂ = *level* bagian A, *level* bagian B

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

b₀ = Rata- rata hasil semua percobaan

b₁, b₂, b₁₂ = koefisien yang dihitung dari hasil percobaan

Beberapa keuntungan dari desain faktorial yaitu mempunyai efisiensi yang maksimum untuk memperkirakan efek dominan pada penentuan respon. Metode desain faktorial memiliki keuntungan utama yaitu memungkinkan untuk mengidentifikasi efek pada masing-masing faktor dan efek interaksi antar faktor. Metode ini juga ekonomis karena dapat mengurangi jumlah penelitian jika dibandingkan dengan meneliti dua efek faktor secara terpisah (Bolton dan Bon, 2003).

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Pada penelitian ini menggunakan jenis penelitian eksperimental laboratorik dengan metode desain faktorial untuk mendapatkan komposisi optimum dari kombinasi polimer polivinil pirolidon dan kitosan dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* Diltiazem HCl. Tahapan penelitian ini meliputi : 1) Rancangan optimasi formula dengan Desain Faktorial; 2) Pembuatan *mucoadhesive buccal film* Diltiazem HCl; 3) Pengujian sediaan meliputi : pengamatan sifat fisika-kimia (organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan, ketahanan lipat, dan pH permukaan film), penentuan kadar Diltiazem HCl, *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal *mucoadhesive*; 4) Analisis data dan optimasi; 5) Verifikasi dan karakterisasi (FTIR dan pelepasan Diltiazem HCl). Rancangan penelitian ini dapat dilihat pada gambar 3.1.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

Pada penelitian ini menggunakan alat-alat sebagai berikut : alat-alat gelas, neraca analitik (*AdventurerTM Ohaus, USA*), oven (Mettler Germany), pH meter, desikator, mortir, stamper, *hot plate*, mikrometer sekrup, alat uji disolusi tipe dayung, *TA.XT plus Texture Analyzer*, spektrofotometer FTIR *Alpha Bruker*, spektrofotometer (*Genesys 10S, Thermo Scientific, USA*), dan *software Design Expert expert* versi 11.0.0

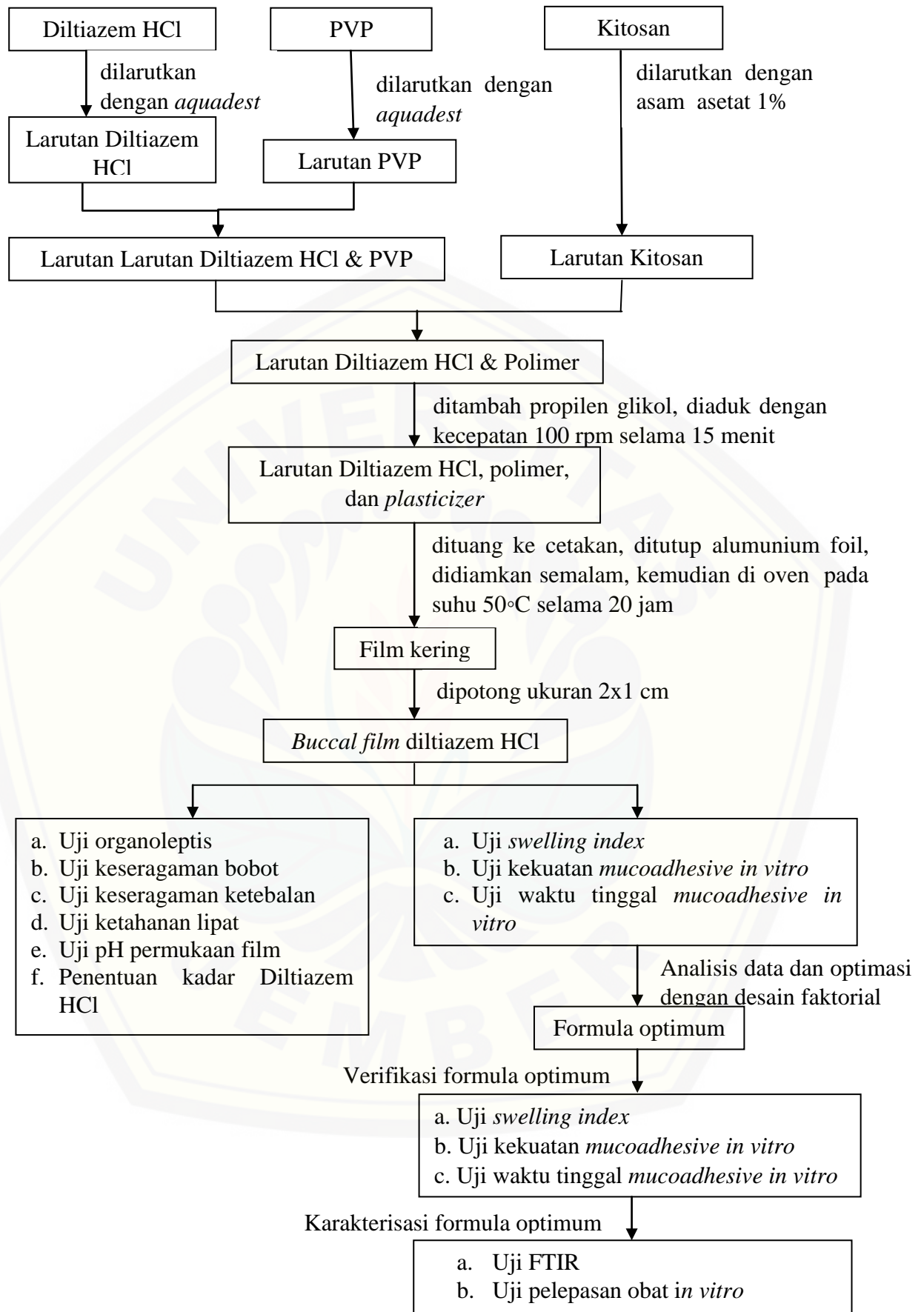
3.2.2 Bahan

Diltiazem HCl (Supriya Lifescience Ltd.-India), PVP K-30 (BrataChem), kitosan (BrataChem), Propilen Glikol (BrataChem), Aquadestilata, NaOH, HCl, mukosa kambing jantan usia 3-4 tahun dari tempat penjalanan.

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Likuid dan Semisolid Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan November 2018 - Juni 2019.





Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Formulasi

Penelitian ini menggunakan metode desain faktorial untuk menentukan formula optimum pada sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl. Penelitian ini menggunakan 4 rancangan formula dengan variabel bebas (faktor) X dan variabel terikat (respon) Y sebagai berikut :

- Variabel bebas X_A adalah jumlah polimer PVP
- Variabel bebas X_B adalah jumlah polimer kitosan
- Variabel terikat Y_1 adalah *swelling index*
- Variabel terikat Y_2 adalah kekuatan *mucoadhesive*
- Variabel terikat Y_3 adalah waktu tinggal *mucoadhesive*
- Variabel terkontrol meliputi jumlah bahan aktif diltiazem HCl, ukuran *film* 2x1 cm, jumlah *plasticizer*, suhu pemanasan, waktu pemanasan, dan jumlah pelarut.

Kombinasi kitosan 22 mg dan PVP 2 mg memberikan hasil sifat *mucoadhesive* yang baik dan pelepasan obat yang lebih lama (Koland dkk., 2011). Desain faktorial menggunakan dua *level*, yaitu *level* tinggi (+1) dan *level* rendah (-1). Rancangan desain faktorial dapat dilihat pada Tabel 3.1 dan susunan *level* tinggi dan *level* rendah setiap faktor pada satu *film* dapat dilihat seperti pada Tabel 3.2

Tabel 3.1 Rancangan desain faktorial

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

Tabel 3.2 Susunan *level* tinggi dan *level* rendah setiap faktor pada satu *film*

Faktor	<i>level</i> rendah (-1)	<i>Level</i> tinggi (+1)
PVP	1 mg	5 mg
Kitosan	20 mg	25 mg

Dosis *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl pada satu *film* dengan ukuran 2x1 cm adalah 30 mg. Dalam sekali pembuatan, satu cetakan dapat menghasilkan 31 film dengan ukuran 2x1 cm. Susunan formula film untuk satu kali pembuatan dalam 1 cetakan (31 film) dapat dilihat pada Tabel 3.3

Tabel 3.3 Susunan formula *buccal film* untuk satu kali pembuatan dalam 1 cetakan diameter 9 cm (31 film)

Bahan	F1	FA	FB	FAB	Fungsi Bahan
Diltiazem HCl	0,93 g	0,93 g	0,93 g	0,93 g	Bahan aktif
PVP K-30	0,031 g	0,155 g	0,031 g	0,155 g	Polimer <i>former</i>
Kitosan	0,62 g	0,62 g	0,9 g	0,9 g	Polimer <i>mucoadhesive</i>
Propilen glikol	1,24 g	1,24 g	1,24 g	1,24 g	<i>Plasticizer</i>
Akuades	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL	Pelarut
Asam asetat 1%	27 mL	27 mL	27 mL	27 mL	Pelarut

3.4.2 Pembuatan *buccal film* Diltiazem HCl

Sediaan *buccal film* diltiazem HCl dibuat menggunakan metode *solvent casting*. Langkah pertama adalah bahan aktif dan polimer ditimbang. Bahan aktif dan polimer PVP dilarutkan dalam akuades, dan kitosan dilarutkan dalam asam asetat 1%. Kemudian ketiga larutan tersebut diaduk sampai homogen. Selanjutnya campuran tersebut ditambahkan *plasticizer* propilen glikol dan diaduk dengan kecepatan 100 rpm selama 15 menit. Setelah homogen campuran dituang ke dalam cetakan dan didiamkan selama semalam pada suhu kamar dengan ditutup aluminium foil untuk mendapatkan larutan yang jernih dan bebas gelembung. Esok harinya campuran dalam cetakan dikeringkan dalam oven pada suhu 50°C selama 20 jam. Campuran *film* yang kering kemudian dilepaskan dari cetakan dan dipotong secara hati-hati dengan ukuran 2×1 cm.

3.4.3 Evaluasi *Buccal Film* Diltiazem HCL

a) Pengujian Organoleptis

Pengujian organoleptis meliputi pengamatan secara visual seperti warna, bentuk, dan kondisi permukaan serta bau dan rasa *buccal film* yang dihasilkan.

b) Pengujian Keseragaman Ketebalan Film

Pengujian ini dilakukan dengan cara mengambil 3 film secara acak, masing-masing ketebalan diukur pada 5 titik yang berbeda (pusat dan empat sudut) kemudian dihitung rata-rata ketebalan dari setiap titik yang diukur (Rao dkk., 2013)

c) Pengujian Keseragaman Bobot Film

Pengujian ini dilakukan dengan mengambil 3 sampel film, kemudian ditimbang pada timbangan digital satu per satu. Selanjutnya dihitung bobot rata-rata dan standar deviasinya (El-maghraby dan Abdelzاهر, 2015).

d) Pengujian Ketahanan Lipat

Daya tahan lipat dari film ditentukan dengan melipat satu film berulang kali di tempat yang sama sampai rusak atau dilipat hingga 200 kali secara manual. Film dikatakan baik apabila memiliki ketahanan lipat 200 kali atau lebih. Tes ini dilakukan pada tiga film yang dipilih secara acak dari masing-masing (Deshmane dkk., 2009).

e) Pengujian pH Permukaan

pH asam atau basa dapat menyebabkan iritasi pada mukosa *buccal*, maka ditentukan untuk menjaga pH permukaan sedekat mungkin dengan netral. Pengujian ini dilakukan dengan cara merendam satu *film* dengan 10 mL *aquadest* dalam cawan petri selama 1 jam pada suhu kamar, kemudian pH diukur menggunakan pH meter (El-maghraby dan Abdelzاهر, 2015). Percobaan dilakukan dalam 3x replikasi, dan dihitung nilai rata-ratanya (Deshmane dkk., 2009). Hasil pH sediaan yang baik apabila nilainya dalam rentang pH *buccal* yaitu 5,5-7.

f) Penentuan Kadar Diltiazem HCl dalam Sediaan *Buccal Film*

1. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6,6

Sebanyak 27,22 g KH_2PO_4 dilarutkan dalam 1000 mL air, kemudian larutan diambil 250 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 1000 mL. Sebanyak 82 mL NaOH 0,2 M ditambahkan dan di *ad* kan dengan *aquadest* sampai tanda batas. Pengujian pH dilakukan menggunakan pH meter hingga hasilnya mencapai nilai pH 6,6 (Balasubramanian *et al.*, 2012). Jika pH yang didapatkan terlalu asam

maka ditambahkan NaOH, dan apabila terlalu basa maka ditambahkan HCl.

2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Diltiazem HCl dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,6

Sebanyak 100 mg diltiazem HCl ditimbang dan kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL. Larutan dapar fosfat pH 6,6 ditambahkan sampai tanda batas dan diaduk hingga larut sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 1000 ppm. Larutan 1000 ppm dipipet 10 ml dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL, kemudian ditambahkan dapar fosfat pH 6,6 sampai tanda batas sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 100 ppm. Larutan 100 ppm dipipet 2 mL dan dimasukkan ke labu ukur 25 mL, kemudian ditambahkan dapar fosfat pH 6,6 sampai tanda batas sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 8 ppm. Panjang gelombang maksimum ditentukan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 200-400 nm. Panjang gelombang maksimum diltiazem HCl dalam dapar fosfat 6,6 yaitu 237 nm (Moffat dkk., 2004)

3. Pembuatan Kurva Baku Diltiazem HCl dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,6

Sebanyak 100 mg dan 300 mg diltiazem HCl masing-masing ditimbang dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL. Kemudian ditambahkan larutan dapar fosfat pH 6,6 sampai tanda batas sehingga diperoleh larutan baku induk dengan konsentrasi 1000 ppm dan 3000 ppm. Selanjutnya dilakukan pengenceran larutan induk 1000 ppm dan 3000 ppm dengan memipet 10 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL, sehingga diperoleh lima titik konsentrasi yaitu 4, 6, 8, 10, 12 ppm. Serapan pada masing-masing konsentrasi diamati menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum. Kurva baku kadar diltiazem HCl terhadap serapan dibuat serta ditentukan persamaan regresi yang digunakan untuk menghitung kadar sampel (Patel, 2006).

4. Penentuan Kadar Diltiazem HCl dalam Sediaan *Buccal Film*

Film yang mengandung 30 mg diltiazem HCl diekstraksi menggunakan larutan dapar fosfat pH 6,6 dengan bantuan *magnetic stirrer* selama 1 jam dan disaring. Kemudian dimasukkan ke labu ukur 100 mL dan ditambahkan dapar fosfat pH 6,6 sampai tanda batas sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 300 ppm. Larutan 300 ppm dipipet 1 ml kemudian dimasukkan dalam labu ukur 50 ml dan dilakukan penambahan dapar fosfat pH 6,6 hingga tanda batas sehingga

diperoleh larutan dengan kadar 6 ppm. Serapan diamati dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum. Dapar fosfat pH 6,6 digunakan sebagai blanko.

Persyaratan batas keseragaman kandungan pada sediaan *film* adalah 85-115 % dengan nilai $CV \leq 2\%$ (Harmita, 2004). Percobaan dilakukan sebanyak tiga kali replikasi serta keseragaman kandungan diltiazem HCl dihitung dengan menggunakan persamaan sebagai berikut:

$$\% Recovery = \frac{\text{kandungan hasil percobaan}}{\text{kandungan secara teoritis}} \times 100\%$$

Pengukuran ini digunakan untuk menentukan tingkat pengambilan air atau tingkat hidrasi oleh polimer hidrofilik yang digunakan dalam pembuatan film. Sebagian besar polimer *mucoadhesive* mengalami pembengkakan setelah hidrasi, yang diperlukan untuk memulai kontak dari film dengan permukaan mukosa. Studi untuk penentuan *Index Swelling* dari film dilakukan dalam simulasi cairan saliva. Pertama adalah menimbang film yang dipilih (W_0) kemudian film diletakkan di cawan petri yang berisi 5 mL larutan dapar fosfat pH 6,6 dan dibiarkan membengkak. Setiap interval waktu 0,5, 1,0, 2,0 dan 4,0 jam, film diambil dengan hati-hati dan ditimbang kembali (W_t) (Tarai dkk., 2013). Peningkatan berat film ditentukan pada setiap interval waktu sampai berat konstan diamati. Tingkat pembengkakan dihitung menggunakan rumus: $S.I = (w_t - w_0) / w_0$ dimana S.I adalah indeks pembengkakan, berat film pada saat 't' dan w_0 adalah berat film pada saat 0.

h) Uji Kekuatan *Mucoadhesive* Sediaan secara *In Vitro*

Uji kekuatan *mucoadhesive* film dilakukan menggunakan alat *Texture Analyzer* yang dihubungkan dengan komputer dan dijalankan dengan XTRA Dimension Software. Jaringan buccal kambing dipisahkan dengan jaringan lemak yang menempel, kemudian dicuci menggunakan larutan dapar fosfat pH 6,6. Jaringan *buccal* kambing dipotong-potong dan dicuci lagi dengan larutan dapar fosfat pH 6,6, kemudian disimpan pada medium dapar fosfat pH 6,6. Sepotong film *mucoadhesive* ditempelkan pada ujung probe dengan pita perekat ganda atau

double tape (Skulason dkk., 2009). Uji kekuatan *mucoadhesive film* dapat dilakukan dengan menggunakan alat *texture analyzer* yang dihubungkan dengan komputer dan dijalankan dengan XTRA Dimension Software. Jaringan ditempelkan di lempeng alat dengan posisi mukosa menghadap ke arah luar. Alat dinyalakan dan *probe* diatur untuk memberikan gaya sebesar 500 gF dengan kecepatan 0,5 mm/detik di atas jaringan tersebut. *Film* dan mukosa dibiarkan kontak selama 30 detik. Kemudian *probe* diangkat dengan kecepatan 1 mm/detik, alat akan merekam kurva antara waktu dengan besar gaya yang diperlukan sampai film lepas dari permukaan jaringan. Ukuran kekuatan *mucoadhesive* yang diperlukan untuk melepaskan film dari permukaan adalah dalam satuan *gram force* (gF) (Somepalli dkk., 2013).

i) Uji Waktu Tinggal Mucoadhesive In Vitro

Waktu tinggal in vitro dari film Diltiazem HCl dievaluasi dengan menilai waktu yang diperlukan sediaan film untuk melepaskan dari mukosa jaringan kambing. Pertama jaringan *buccal* kambing dibersihkan dan kemudian disimpan di medium *buffer* fosfat pH 6,6. Film dilekatkan pada jaringan *buccal* kambing dan kemudian diletakkan pada *object glass* di bagian tengah menggunakan perekat sianokrilat dan ditempatkan di tepi *beaker glass* 500 mL. Salah satu sisi film dibasahi dengan medium dapar fosfat pH 6,6 dan dilekatkan di jaringan *buccal* kambing dengan bantuan ujung jari selama 30 detik tanpa penekanan. *Beaker glass* diisi 250 mL medium dapar fosfat pH 6,6 dan disimpan pada suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ disertai pengadukan dengan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 50 rpm. Waktu tinggal *In Vitro* diamati selama 6 jam, diukur dari waktu pelekatan film *mucoadhesive* hingga *film* terlepas dari jaringan *buccal* kambing (Patel dkk., 2007).

3.5 Analisis Data

Analisis data digunakan untuk mendapatkan formula optimum menggunakan metode desain faktorial. Dari hasil pengujian *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive* dan waktu tinggal diltiazem HCl diperoleh nilai untuk setiap respon, sehingga didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dan

respon. Dari persamaan umum $Y = b_0 + b_a X_A + b_b X_B + b_{ab} X_A X_B$ dapat diperoleh nilai b_0 , b_a , b_b , dan b_{ab} . Hasil perhitungan dari rumus tersebut digunakan untuk mendapatkan *overlay plot* antara *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, serta waktu tinggal diltiazem HCl dalam sediaan menggunakan *software design expert 10* versi *trial*. Dari *overlay plot* tersebut dapat diketahui komposisi optimum kombinasi polimer PVP dan kitosan.

3.6 Verifikasi

Formula optimum yang didapatkan kemudian diformulasikan lagi dengan replikasi 3x. Respon hasil percobaan ditentukan lagi dari uji *swelling index*, waktu tinggal *mucoadhesive*, dan kekuatan *mucoadhesive*. Prediksi respon desain faktorial dengan dengan respon hasil percobaan tersebut dibandingkan secara statistik dengan uji-t (*One Sample T-test*) dengan derajat kepercayaan 95%. Tingkat signifikansi $p > 0,05$ maka dinyatakan tidak signifikan (Sugiyono, 2016).

3.7 Karakterisasi

3.7.1 Uji FTIR

Pada uji FTIR digunakan untuk mengetahui ada tidaknya interaksi dari bahan aktif dan polimer. Pada penelitian ini digunakan kombinasi polimer antara kitosan dan PVP. *Scanning* dilakukan menggunakan spektroskopi FTIR pada bilangan gelombang 4000-600 cm^{-1} , masing-masing dilakukan pada diltiazem HCl murni, kitosan, PVP, dan sampel formula optimum *buccal film* diltiazem HCl. Kemudian setiap spektra dibandingkan untuk mengetahui ada atau tidaknya interaksi pada formula tersebut. Apabila tidak menunjukkan adanya fluktuasi atau pergeseran pita serapan yang tajam pada panjang gelombang diltiazem HCl, maka menunjukkan tidak adanya interaksi gugus fungsi yang dapat mempengaruhi efek terapi diltiazem HCl (El-maghraby dan Abdelzاهر, 2015).

3.7.2 Uji Pelepasan Diltiazem HCl secara *In Vitro*

Pengujian pelepasan obat dilakukan dengan alat uji disolusi (Metode *Paddle*). Suhu yang digunakan adalah $37 \pm 1^\circ \text{C}$ dan dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. Setiap film yang mengandung diltiazem HCl 30 mg dipasang pada *object glass* dengan perekat *cyanoacrylate* sehingga obat hanya bisa terlepas dari sisi bagian atas. Kemudian kaca diletakkan didasar tabung disolusi dan film berada diatas. Media disolusi yang digunakan adalah 500 ml larutan dapar fosfat pH 6,6. Sampel sebanyak 5 ml diambil pada interval waktu tertentu (0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360 menit) dan diganti dengan volume medium disolusi yang sama. Sampel disaring dan dianalisis dalam Spektrometer UV dan jumlah kumulatif pelepasan obat pada berbagai interval waktu dihitung untuk menentukan kurva profil pelepasan (Alagusundaram dkk., 2009). Model kinetika pelepasan obat ditentukan menggunakan program *DDSolver*.

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

1. Faktor PVP dapat meningkatkan nilai respon *swelling index* dan kekuatan *mucoadhesive*, serta menurunkan nilai respon waktu tinggal *mucoadhesive* pada sediaan *film*. Faktor kitosan dapat meningkatkan nilai kekuatan dan waktu tinggal *mucoadhesive*, serta menurunkan nilai respon *swelling index* pada sediaan *film*. Interaksi antara faktor PVP dan kitosan menurunkan nilai *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal *mucoadhesive*.
2. Komposisi optimum PVP dan kitosan pada sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl masing-masing adalah sebesar 1 mg dan 25 mg. Nilai respon optimum yang didapatkan adalah *swelling index* 3,641; kekuatan *mucoadhesive* 63,867 gF; dan waktu tinggal *mucoadhesive* 352,667 menit.
3. Hasil pengujian karakterisasi sediaan *film* yaitu:
 - Pengujian FTIR didapatkan hasil tidak terjadi pergeseran pita secara tajam antara bahan aktif dengan polimer sehingga PVP dan kitosan yang digunakan dalam pembuatan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl tidak memengaruhi gugus fungsi diltiazem HCl dan tidak terjadi interaksi yang dapat memengaruhi efek terapeutik bahan aktif.
 - Pelepasan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl mengikuti model kinetika pelepasan Higuchi dengan nilai persen pelepasan pada menit ke 360 adalah $97,524\% \pm 0,319$

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan pengujian secara *in vivo* untuk mengetahui efektifitas pada sediaan *film* tetap utuh dan melekat dengan baik atau tidak pada mukosa *buccal* hewan coba, seperti kelinci.

2. Perlu dilakukan pengujian stabilitas untuk mengetahui stabilitas fisika kimia sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl.
3. Perlu dilakukan pengujian *moisture content* untuk mengetahui kandungan air atau kelembapan sediaan *film*



DAFTAR PUSTAKA

- Alagusundaram, M., B. Chengaiah, S. Ramkanth, S. A. Parameswari, C. Madhu, S. Chetty, dan D. Dhachinamoorthi. 2009. Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal films of ranitidine. *International Journal of PharmTech Research*. 1(3):557–563.
- Alexander, A., D. K. Tripathi, T. Verma, J. Maurya, dan S. Patel. 2011. Review article mechanism responsible for mucoadhesion of mucoadhesive drug delivery system : a review. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*. 2(1):434–445.
- Boddupalli, B. M., Z. N. K. Mohammed, N. A. Ravinder, dan D. Banji. 2010. Mucoadhesive drug delivery system : an overview. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology Adn Research*. 1(4):381–387.
- Bolton, S. dan C. Bon. 2003. *Pharmaceutical Statistic Practical and Clinical Application Fourth Edition, Revised and Expanded*. New York: CRC Press.
- Dennison-himmelfarb, C., J. Handler, dan D. T. Lackland. 2014. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (jnc 8). *JAMA*. 1097(5):507–520.
- Deshmane, S. V, M. A. Channawar, A. V Chandewar, M. Unmesh, dan K. R. Biyani. 2009. Chitosan based sustained release mucoadhesive buccal patches containing verapamil hcl. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 1:216–229.
- DiPiro, J. T., B. G. Wells, C. W. DiPiro, dan T. L. Schwinghammer. 2015. *Pharmacotherapy Handbook*. Edisi 9th ed. New York: The Mc Graw Hill Education.
- Dixit, R. P. dan S. P. Puthli. 2009. Oral strip technology : overview and future potential. *Journal of Controlled Release*. 139(2):94–107.

- El-maghraby, G. M. dan M. M. Abdelzaher. 2015. Formulation and evaluation of simvastatin buccal film. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 5(04):70–77.
- Hagerstrom, H. 2003. Polymer Gels as Pharmaceutical Dosage Forms. Uppsala: Uppsala University.
- Hao, J. dan P. W. S. Heng. 2003. Buccal delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 29(8):821–832.
- Harmita. 2004. Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode Dan Cara Perhitungannya. Jakarta: Departemen Farmasi FMIPA-UI. 2004. Halaman 117–135.
- Kemenkes RI. 2018. *Hasil Utama Riskesdas 2018*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Koland, M., K. Vijayanarayana, Rn. Charyulu, dan P. Prabhu. 2011. In vitro and in vivo evaluation of chitosan buccal films of ondansetron hydrochloride. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 1(3):164.
- Mahajan, A. dan N. Chhabra. 2011. Formulation and characterization of fast dissolving buccal films : *Der Pharmacia Lettre*. 3(1):152–165.
- Moffat, A. ., M. D. Osselton, dan B. Widdop. 2004. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. London: Pharmaceutical Press.
- Mohamed, M. ., M. Haider, dan M. A. M. Ali. 2011. Buccal mucoadhesive films containing antihypertensive drug: in vitro/in vivo evaluation. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 3(6):665–686.
- Morales, J. O. dan J. T. McConville. 2011. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 77(2):187–199.
- Mouzam, I. 2011. Preparation of a novel floating ring capsule-type dosage form for stomach specific delivery. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 19(2):85–93.
- Patel, H. R. 2006. Studies on Mucoadhesive Buccal Films Containing Diltiazem

Hydrochloride. Bangalore: Rajiv Gandhi University of Health Sciences.

Patel, R. S. dan S. S. Poddar. 2009. Development and characterization of mucoadhesive buccal patches of salbutamol sulphate. *Current Drug Delivery*. 6(1):140–144.

Patel, V. F., F. Liu, dan M. B. Brown. 2011. Advances in oral transmucosal drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 153(2):106–116.

Patel, V. M., B. G. Prajapati, dan M. M. Patel. 2007. Design and characterization of chitosan-containing mucoadhesive buccal patches of propranolol hydrochloride. *Acta Pharm*. 57:61–72.

Rajaram, D. M. dan S. D. Laxman. 2016. Buccal mucoadhesive films: a review. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 8(1):31–38.

Rajput, G. C., F. D. Majmudar, J. K. Patel, K. N. Patel, R. S. Thakor, B. P. Patel, dan R. Nb. 2010. Stomach specific mucoadhesive tablets as controlled drug delivery system – a review work. *International Journal of Pharmaceutical and Biological Research*. 1(1):30–41.

Rao, N. G. R., B. Shravani, dan M. S. Reddy. 2013. Overview on buccal drug delivery systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 5(4):80–88.

Repka, M. A., L. Chen, dan R. S. Chan. 2011. *Buccal Drug Delivery*. Dalam *Clive Wilson Dan Patrick J. Crowley (Ed.). Controlled Release in Oral Drug Deliver*. New York: Springer Science Busines Media.

Rowe, R. C., P. J. Sheskey, dan S. C. Owen. 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Edisi fifth. London: Pharmaceutical Press. *ChemTec Publishing*.

Shojaei, A. H. 1998. Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: a review. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 1(1):15–30.

Skulason, S., M. S. Asgeirsdottir, J. P. Magnusson, dan T. Kristmundsdottir. 2009. Evaluation of Polymeric Films for Buccal Drug Delivery. Iceland:

University of Iceland.

- Smart, J. D. 2005. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Advanced Drug Delivery Rev.* 57:1556–1568.
- Smeltzer, S. C. dan B. G. Brenda. 2001. *Keperawatan Medikal-Bedah Edisi 8*. Jakarta: EGC.
- Somepalli, N., C. S. Moru, D. B. Gottipati, dan V. Krishna. 2013. Formulation and evaluation of buccal films of salbutamol sulphate. *Mintage Journal of Pharmaceutical & Medical Sciences.* 2(3):1–4.
- Sugiyono. 2016. *Metode Penelitian Pendidikan: Pendekatan Kuantitatif, Kualitatif, Dan R&D*. Bandung: Alfabeta.
- Suleiman, M. S., M. E. Abdulhameed, N. M. Najib, dan H. Y. Muti. 1990. Degradation kinetics of diltiazem. *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 4(16):685–694.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale Thirty-Sixth Edition. 3. PPharmaceutical Press*.
- Tarai, M., J. G. Meher, A. Patnaik, dan P. Mishra. 2013. Novel , bucco-compatible simvastatin buccal film: an integrative study of the effect of formulation variables. *Journal of Scientific and Innovative Research.* 2(131):903–913.
- Verma, S., M. Kaul, A. Rawat, dan S. Saini. 2011. An overview on buccal drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* 2(6):1303–1321.
- Yener, G., M. Uner, U. Gonullu, S. Yildirim, P. Kiliç, S. S. Aslan, dan A. Barla. 2010. Design of meloxicam and lornoxicam transdermal patches: preparation, physical characterization, ex vivo and in vivo studies. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin.* 58(11):1466–1473.

LAMPIRAN

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

Titik	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,028	0,029	0,029
Titik 2	0,028	0,029	0,029
Titik 3	0,029	0,028	0,028
Titik 4	0,029	0,028	0,028
Titik 5	0,029	0,028	0,028
Rata-rata \pm SD	0,029 \pm 0,0005	0,028 \pm 0,0005	0,028 \pm 0,0005
Total rata-rata \pm SD	0,028 \pm 5,773x10 ⁻⁴		

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

Titik	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,031	0,033	0,032
Titik 2	0,031	0,033	0,033
Titik 3	0,031	0,032	0,033
Titik 4	0,032	0,032	0,032
Titik 5	0,032	0,032	0,033
Rata-rata \pm SD	0,031 \pm 0,00055	0,032 \pm 0,00055	0,033 \pm 0,00055
Total rata-rata \pm SD	0,032 \pm 0,001		

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

Titik	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,041	0,042	0,042
Titik 2	0,041	0,042	0,042

Titik 3	0,040	0,041	0,041
Titik 4	0,040	0,041	0,040
Titik 5	0,040	0,041	0,040
Rata-rata \pm SD	0,040 \pm 0,0005	0,041 \pm 0,0005	0,041 \pm 0,001
Total rata-rata \pm SD	0,041 \pm 5,773x10 ⁴		

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

Titik	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,049	0,049	0,049
Titik 2	0,049	0,049	0,049
Titik 3	0,049	0,049	0,050
Titik 4	0,050	0,048	0,048
Titik 5	0,050	0,048	0,048
Rata-rata \pm SD	0,049 \pm 0,0005	0,049 \pm 0,0005	0,05 \pm 0,001
Total rata-rata \pm SD	0,049 \pm 5,773x10 ⁴		

B. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot

Replikasi	Bobot <i>film</i> (mg)			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	73,2	82,0	113,6	136,0
2	72,8	84,9	121,1	141,9
3	68,8	85,8	121,3	132,6
Rata-rata \pm SD	72,27 \pm 3,23	84,23 \pm 1,99	118,67 \pm 4,39	136,83 \pm 4,706

C. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Film*

Replikasi	pH Permukaan <i>Film</i>			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	5,59	5,76	5,70	5,83
2	5,55	5,71	5,64	5,79
3	5,60	5,74	5,68	5,85
Rata-rata ± SD	5,58±0,026	5,74±0,025	5,67±0,031	5,82±0,031

D. Tabulasi Hasil Serapan Diltiazem HCl dalam Dapar Fosfat pH 6,6 pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	Λ	Abs	Λ	Abs
200	0,778	241	0,416	281	0,054	321	0,002	361	0,001
201	0,764	242	0,403	282	0,050	322	0,001	362	0,001
202	0,758	243	0,390	283	0,046	323	0,002	363	0,001
203	0,753	244	0,374	284	0,041	324	0,002	364	0,001
204	0,754	245	0,351	285	0,036	325	0,002	365	0,001
205	0,755	246	0,321	286	0,031	326	0,002	366	0,000
206	0,754	247	0,296	287	0,027	327	0,002	367	0,001
208	0,747	248	0,276	288	0,023	328	0,002	368	0,000
209	0,736	249	0,254	289	0,020	329	0,002	369	0,001
210	0,720	250	0,229	290	0,017	330	0,001	370	0,001
211	0,695	251	0,204	291	0,015	331	0,002	371	0,000
212	0,666	252	0,185	292	0,013	332	0,002	372	0,001
213	0,630	253	0,171	293	0,011	333	0,002	373	0,000
214	0,592	254	0,156	294	0,009	334	0,002	374	0,000
215	0,554	255	0,143	295	0,008	335	0,002	375	0,000
216	0,515	256	0,132	296	0,007	336	0,001	376	0,001
217	0,478	257	0,123	297	0,006	337	0,001	377	0,001

218	0,446	258	0,116	298	0,006	338	0,002	378	0,000
219	0,416	259	0,110	299	0,005	339	0,001	379	0,001
220	0,393	260	0,106	300	0,005	340	0,001	380	0,001
221	0,379	261	0,103	301	0,004	341	0,001	381	0,000
222	0,370	262	0,100	302	0,004	342	0,001	382	0,000
223	0,367	263	0,097	303	0,004	343	0,001	383	0,001
224	0,368	264	0,094	304	0,003	344	0,001	384	0,001
225	0,373	265	0,093	305	0,003	345	0,001	385	0,001
226	0,380	266	0,090	306	0,003	346	0,001	386	0,001
227	0,389	267	0,088	307	0,003	347	0,001	387	0,001
228	0,397	268	0,086	308	0,003	348	0,001	388	0,001
229	0,404	269	0,085	309	0,003	349	0,001	389	0,001
230	0,410	270	0,083	310	0,003	350	0,001	390	0,001
231	0,417	271	0,081	311	0,003	351	0,001	391	0,000
232	0,425	272	0,079	312	0,003	352	0,001	392	0,000
233	0,431	273	0,077	313	0,003	353	0,001	393	0,000
234	0,436	274	0,075	314	0,003	354	0,001	394	0,001
235	0,440	275	0,072	315	0,003	355	0,001	395	0,001
236	0,441	276	0,069	316	0,002	356	0,001	396	0,001
237	0,441	277	0,065	317	0,002	357	0,001	397	0,000
238	0,438	278	0,062	318	0,003	358	0,001	398	0,001
239	0,433	279	0,059	319	0,003	359	0,001	399	0,001
240	0,426	280	0,056	320	0,002	360	0,001	400	0,001

E. Hasil Perhitungan Kurva Baku Diltiazem HCl dalam Dapar Fosfat pH 6,6

Method : **Linearity**
Probability : **95%**
Number of data : **5**
Line equation : **$Y = -0.01548938 + 0.05410621X$**
Corelation coefficient : **0.99870280**
Sy value : **0.01011509**
Vx0 value : **2.29633000%**
Xp value : **1.40696400**

The Corelation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)
The Vx0 value is fullfilled the requirement (0% to 5%)
The Xp value is OK (< 4.12800000)

- Preparasi larutan induk diltiazem HCl 1000 ppm dan 3000 ppm
 - Menimbang diltiazem HCl 100 mg:

$$\frac{100 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 = 1000 \text{ ppm}$$
 - Menimbang diltiazem HCl 300 mg:

$$\frac{300 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 = 3000 \text{ ppm}$$
- Pengenceran larutan induk kedua 100 ppm dan 300 ppm
 - Konsentrasi 100 ppm = $\frac{10 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} 1000 \text{ ppm} = 100 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 300 ppm = $\frac{10 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} 3000 \text{ ppm} = 300 \text{ ppm}$
- Pengenceran larutan kurva baku:
 - Konsentrasi 4 ppm : $\frac{2 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} 100 \text{ ppm} = 4 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 6 ppm : $\frac{2 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} 300 \text{ ppm} = 6 \text{ ppm}$

- Konsentrasi 8 ppm : $\frac{2 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} 100 \text{ ppm} = 8 \text{ ppm}$
- Konsentrasi 10 ppm : $\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} 100 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$
- Konsentrasi 12 ppm : $\frac{4 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} 300 \text{ ppm} = 12 \text{ ppm}$

F. Tabulasi Hasil Penentuan Keseragaman Kandungan Diltiazem HCl dalam Sediaan *Buccal Film* Diltiazem HCl

- Persamaan regresi penetapan kadar diltiazem HCl dalam sediaan *buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl

$$Y = 0,0577x - 0,0246$$

F.1 Tabulasi Hasil Penentuan % Kadar Diltiazem HCl dari *Film* Formula 1

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen Kadar (%)
1	0,319	5,955	99,117
2	0,322	6,007	100,03
3	0,311	5,816	96,922
Rata-rata±SD			98,690±1,597
CV			1,618

- **Kadar Diltiazem HCl secara Teoritis**

Replikasi 1

- Perhitungan

$$\frac{30,04 \text{ mg} \times 1000}{100 \text{ mL}} = 300,4 \text{ ppm}$$

100 mL

- Pengenceran : $\frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 300,4 \text{ ppm} = 6,008 \text{ ppm}$

50 mL

Replikasi 2

- Perhitungan

$$\frac{30,025 \text{ mg} \times 1000}{100 \text{ mL}} = 300,25 \text{ ppm}$$

100 mL

- Pengenceran : $\frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 300,25 \text{ ppm} = 6,005 \text{ ppm}$

Replikasi 3

- Perhitungan
 $\frac{30,005 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 = 300,05 \text{ ppm}$
- Pengenceran : $\frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 300,05 \text{ ppm} = 6,001 \text{ ppm}$

- **Perhitungan % Kadar**

- Replikasi 1

$$\% \text{kadar} = \frac{5,955 \text{ ppm}}{6,008 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,117\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{kadar} = \frac{6,007 \text{ ppm}}{6,005 \text{ ppm}} \times 100\% = 100,032\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{kadar} = \frac{5,816 \text{ ppm}}{6,001 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,922\%$$

$$\text{Rata - rata \%kadar} = \frac{99,117 + 100,032 + 96,922}{3} = 98,690$$

F.2 Tabulasi Hasil Penentuan % Kadar Diltiazem HCl dari *Film* Formula A

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen Kadar (%)
1	0,310	5,799	96,553
2	0,311	5,817	96,696
3	0,320	5,972	99,256
Rata-rata ± SD			97,502% ± 1,522
CV			1,559

- **Kadar Diltiazem HCl secara Teoritis**

Replikasi 1

- Perhitungan

$$\frac{30,03 \text{ mg} \times 1000}{100 \text{ mL}} = 300,3 \text{ ppm}$$

- Pengenceran : $\frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 300,3 \text{ ppm} = 6,006 \text{ ppm}$

Replikasi 2

- Perhitungan

$$\frac{30,075 \text{ mg} \times 1000}{100 \text{ mL}} = 300,75 \text{ ppm}$$

- Pengenceran : $\frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 300,75 \text{ ppm} = 6,015 \text{ ppm}$

Replikasi 3

- Perhitungan

$$\frac{30,085 \text{ mg} \times 1000}{100 \text{ mL}} = 300,85 \text{ ppm}$$

- Pengenceran : $\frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 300,85 \text{ ppm} = 6,017 \text{ ppm}$

- **Perhitungan % Kadar**

- Replikasi 1

$$\% \text{kadar} = \frac{5,799 \text{ ppm}}{6,006 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,553\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{kadar} = \frac{5,817 \text{ ppm}}{6,015 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,696\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{kadar} = \frac{5,972 \text{ ppm}}{6,017 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,256\%$$

$$\text{Rata - rata \%kadar} = \frac{96,553 + 96,696 + 99,256}{3} = 97,502\%$$

F.3 Tabulasi Hasil Penentuan % Kadar Diltiazem HCl dari *Film* Formula B

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen Kadar (%)
1	0,301	5,643	93,956
2	0,307	5,747	95,655
3	0,301	5,643	93,706
Rata-rata ± SD			94,439 ± 1,060
CV			1,122

- **Kadar Diltiazem HCl secara Teoritis**

Replikasi 1

- Perhitungan

$$\frac{30,03 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 = 300,3 \text{ ppm}$$

- Pengenceran : $\frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 300,3 \text{ ppm} = 6,006 \text{ ppm}$

Replikasi 2

- Perhitungan

$$\frac{30,04 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 = 300,4 \text{ ppm}$$

- Pengenceran : $\frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 300,4 \text{ ppm} = 6,008 \text{ ppm}$

Replikasi 3

- Perhitungan

$$\frac{30,11 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 = 301,1 \text{ ppm}$$

- Pengenceran : $\frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 301,1 \text{ ppm} = 6,022 \text{ ppm}$

- **Perhitungan % Kadar**

- Replikasi 1

$$\%kadar = \frac{5,643 \text{ ppm}}{6,006 \text{ ppm}} \times 100\% = 93,956\%$$

- Replikasi 2

$$\%kadar = \frac{5,747 \text{ ppm}}{6,008 \text{ ppm}} \times 100\% = 95,655\%$$

- Replikasi 3

$$\%kadar = \frac{5,643 \text{ ppm}}{6,002 \text{ ppm}} \times 100\% = 93,706\%$$

$$\text{Rata - rata \%kadar} = \frac{93,956 + 95,655 + 93,706}{3} = 94,439\%$$

F.4 Tabulasi Hasil Penentuan % Kadar Diltiazem HCl dari *Film* Formula AB

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen Kadar (%)
1	0,297	5,574	92,817
2	0,303	5,677	94,533
3	0,298	5,591	93,106
Rata-rata ± SD			93,485 ± 0,919
CV			0,983

- **Kadar Diltiazem HCl secara Teoritis**

Replikasi 1

- Perhitungan

$$\frac{30,025 \text{ mg} \times 1000}{100 \text{ mL}} = 300,25 \text{ ppm}$$

100 mL

- Pengenceran : $\frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 300,25 \text{ ppm} = 6,005 \text{ ppm}$

50 mL

Replikasi 2

- Perhitungan

$$\frac{30,03 \text{ mg} \times 1000}{100 \text{ mL}} = 300,3 \text{ ppm}$$

100 mL

- Pengenceran : $\frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 300,3 \text{ ppm} = 6,006 \text{ ppm}$

Replikasi 3

- Perhitungan
 $\frac{30,025 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 = 300,25 \text{ ppm}$
- Pengenceran : $\frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 300,25 \text{ ppm} = 6,005 \text{ ppm}$

- **Perhitungan % Kadar**

- Replikasi 1

$$\% \text{kadar} = \frac{5,574 \text{ ppm}}{6,005 \text{ ppm}} \times 100\% = 92,817\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{kadar} = \frac{5,677 \text{ ppm}}{6,006 \text{ ppm}} \times 100\% = 94,553\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{kadar} = \frac{5,591 \text{ ppm}}{6,005 \text{ ppm}} \times 100\% = 93,106\%$$

$$\text{Rata - rata \%kadar} = \frac{92,817 + 94,533 + 93,106}{3} = 93,485\%$$

G. Tabulasi Hasil Pengujian *Swelling Index*

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

Keterangan :

W_t = Berat *film* pada waktu ke-t

W_0 = Berat *film* awal

G.1 Tabulasi Hasil Perhitungan *Swelling Index* Pada Formula 1

- ❖ Replikasi 1

$$W_0 = 0,0732$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,2196 - 0,0732}{0,0732} = 2,000$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,233 - 0,0732}{0,0732} = 2,183$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,2431 - 0,0732}{0,0732} = 2,321$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,3039 - 0,0732}{0,0732} = 3,151$$

❖ Replikasi 2

$$W_0 = 0,0728$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,2180 - 0,0728}{0,0728} = 1,995$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,231 - 0,0728}{0,0728} = 2,173$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,2424 - 0,0728}{0,0728} = 2,329$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,3171 - 0,0728}{0,0728} = 3,356$$

❖ Replikasi 3

$$W_0 = 0,0685$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,2101 - 0,0685}{0,0685} = 2,067$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,2167 - 0,0685}{0,0685} = 2,164$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,2328 - 0,0685}{0,0685} = 2,398$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,2902 - 0,0685}{0,0685} = 3,236$$

t ke- (menit)	Swelling Index		
	R1	R2	R3
30	2	1,995	2,067
60	2,183	2,173	2,164
120	2,321	2,329	2,398
240	3,151	3,356	3,236

G.2 Tabulasi Hasil Perhitungan *Swelling Index* pada Formula A

❖ Replikasi 1

$$W_0 = 0,0820$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,2649 - 0,0820}{0,0820} = 2,230$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,774 - 0,0820}{0,0820} = 4,691$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,3731 - 0,0820}{0,0820} = 3,550$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,4623 - 0,0820}{0,0820} = 4,638$$

❖ Replikasi 2

$$W_0 = 0,0849$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,2501 - 0,0849}{0,0849} = 1,946$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,797 - 0,0849}{0,0849} = 4,617$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,368 - 0,0849}{0,0849} = 3,335$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,4707 - 0,0849}{0,0849} = 4,544$$

❖ Replikasi 3

$$W_0 = 0,0852$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,2483 - 0,0852}{0,0852} = 1,915$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,746 - 0,0852}{0,0852} = 4,626$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,3729 - 0,0852}{0,0852} = 3,378$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,4739 - 0,0852}{0,0852} = 4,627$$

t ke- (menit)	<i>Swelling Index</i>		
	R1	R2	R3
30	2,230	1,946	1,915
60	5,109	5,030	5,139
120	3,550	3,345	3,378
240	4.638	4,544	4,627

G.3 Tabulasi Hasil Perhitungan *Swelling Index* Pada Formula B

❖ Replikasi 1

$$W_0 = 0,1286$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,3899 - 0,1286}{0,1286} = 2,032$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,456 - 0,1286}{0,1286} = 2,546$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,5390 - 0,1286}{0,1286} = 3,191$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,6098 - 0,1286}{0,1286} = 3,742$$

❖ Replikasi 2

$$W_0 = 0,1211$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,3770 - 0,1211}{0,1211} = 2,113$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,429 - 0,1211}{0,1211} = 2,543$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,4117 - 0,1211}{0,1211} = 2,399$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,5613 - 0,1211}{0,1211} = 3,635$$

❖ Replikasi 3

$$W_0 = 0,1213$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,3798 - 0,1211}{0,1211} = 2,131$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,432 - 0,1286}{0,1286} = 2,561$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,4131 - 0,1211}{0,1211} = 2,406$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,5516 - 0,1211}{0,1211} = 3,547$$

t ke- (menit)	Swelling Index		
	R1	R2	R3
30	2,032	2,113	2,131
60	2,546	2,543	2,561
120	3,191	2,399	2,406
240	3,741	3,635	3,547

G.4 Tabulasi Hasil Perhitungan *Swelling Index* Formulasi AB

❖ Replikasi 1

$$W_0 = 0,1360$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,4501 - 0,1360}{0,1360} = 2,309$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,501 - 0,1419}{0,1419} = 5,109$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,6001 - 0,1360}{0,1360} = 3,413$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,6801 - 0,1360}{0,1360} = 4,001$$

❖ Replikasi 2

$$W_0 = 0,1419$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,4511 - 0,1419}{0,1419} = 2,179$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,512 - 0,1419}{0,1419} = 5,030$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,6898 - 0,1419}{0,1419} = 3,861$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,7206 - 0,1419}{0,1419} = 4,078$$

❖ Replikasi 3

$$W_0 = 0,1326$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,4522 - 0,1326}{0,1326} = 2,410$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,523 - 0,1326}{0,1326} = 5,139$$

- t menit ke-120

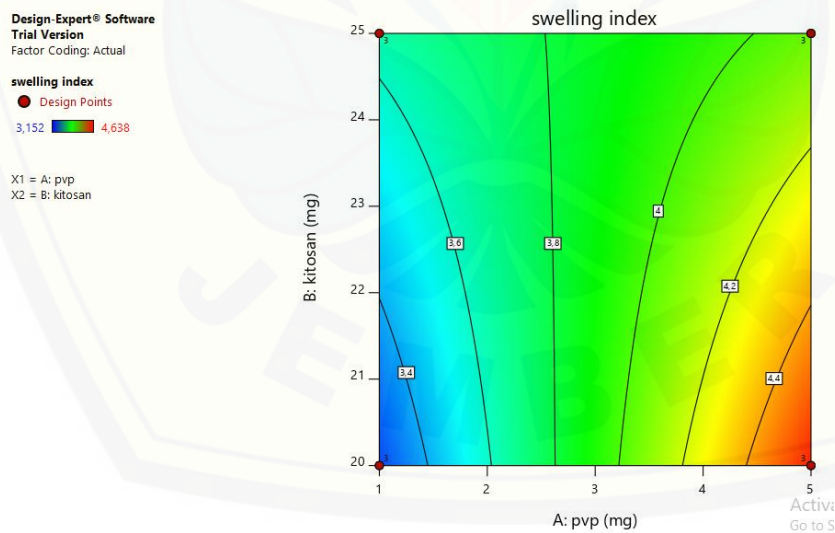
$$SI = \frac{0,6673 - 0,1326}{0,1326} = 4,032$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,6745 - 0,1326}{0,1326} = 4,086$$

t ke- (menit)	Swelling Index		
	R1	R2	R3
30	2,309	2,179	2,410
60	4,691	4,616	4,626
120	3,413	3,861	4,032
240	4,001	4,078	4,086

Replikasi	Swelling Index Film			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	3,152	4,638	3,741	4,001
2	3,356	4,544	3,635	4,078
3	3,236	4,627	3,547	4,086
Rata-rata ± SD	3,248±0,103	4,603±0,052	3,641±0,097	4,055±0,0469

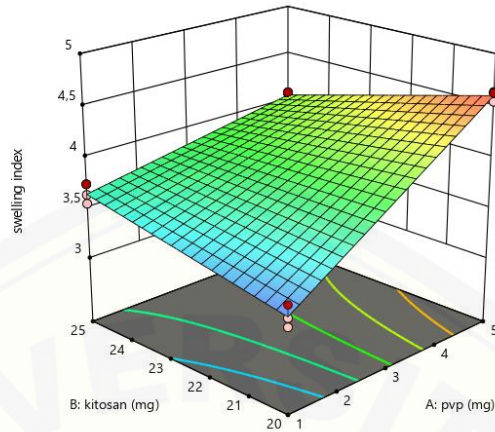


Design-Expert® Software
 Trial Version
 Factor Coding: Actual

swelling index

- Design points above predicted value
 - Design points below predicted value
- 3,152  4,638

X1 = A: pvp
 X2 = B: kitosan



ANOVA for selected factorial model

Response 1: swelling index

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
Model	3,03	3	1,01	163,37	< 0.0001 Significant
A-pvp	2,35	1	2,35	379,72	< 0.0001
B-kitosan	0,0181	1	0,0181	2,93	0,1255
AB	0,6646	1	0,6646	107,48	< 0.0001
Pure Error	0,0495	8	0,0062		
Cor Total	3,08	11			

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

The **Model F-value** of 163,37 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, 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.

Fit Statistics

Std. Dev.	0,0786	R²	0,9839
Mean	3,89	Adjusted R²	0,9779
C.V. %	2,02	Predicted R²	0,9639
Adeq Precision 29,8535			

The **Predicted R²** of 0,9639 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0,9779; 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 29,854 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Model Comparison Statistics

PRESS	0,1113
-2 Log Likelihood	-31,84
BIC	-21,90
AICc	-18,13

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	3,89	1	0,0227	3,83	3,94	
A-pvp	0,4423	1	0,0227	0,3900	0,4947	1,0000
B-kitosan	-0,0388	1	0,0227	-0,0912	0,0135	1,0000
AB	-0,2353	1	0,0227	-0,2877	-0,1830	1,0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

Final Equation in Terms of Coded Factors

swelling index =

$$+3,89$$

$$+0,4423 A$$

$$-0,0388 B$$

$$-0,2353 AB$$

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

Final Equation in Terms of Actual Factors

swelling index =

$$+0,395833$$

$$+1,28017 Pvp$$

$$+0,125667 kitosan$$

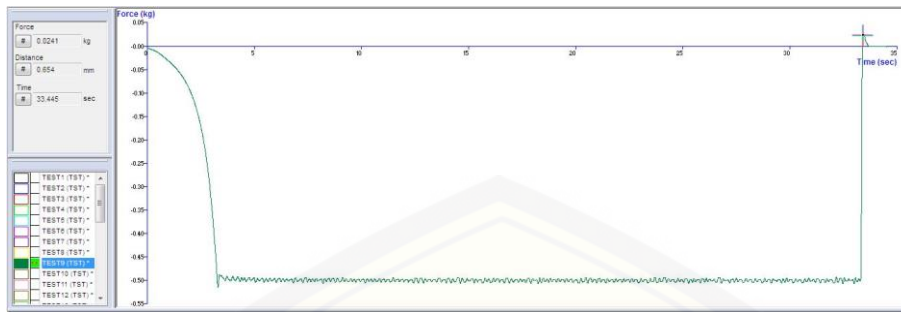
$$-0,047067 pvp * kitosan$$

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.

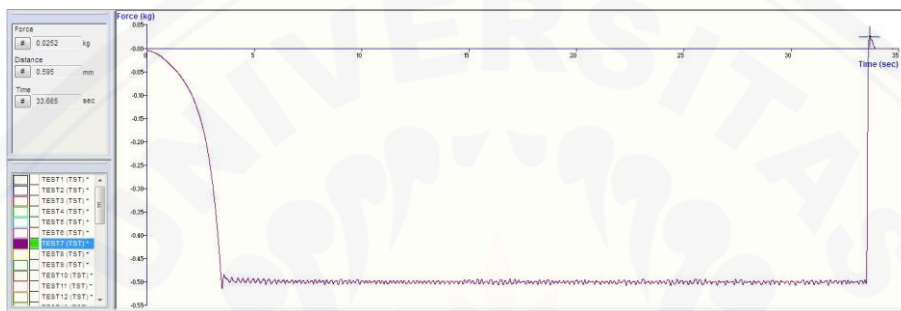
H. Hasil Uji Kekuatan *Mucoadhesive Buccal Film Diltiazem HCl*

H.1 Hasil Uji Kekuatan *Mucoadhesive Buccal Film Diltiazem HCl F1*

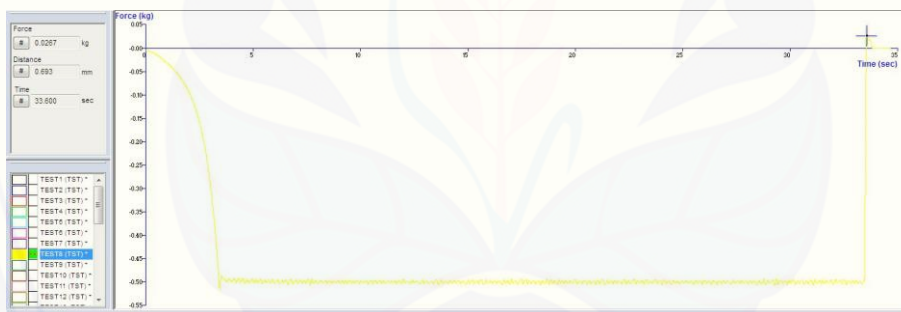
- Replikasi 1



- Replikasi 2

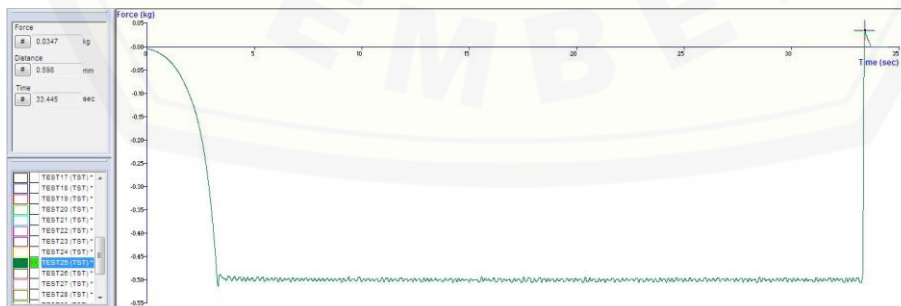


- Replikasi 3

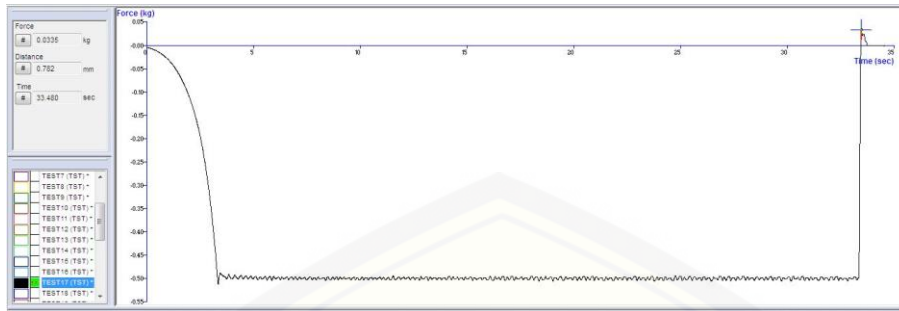


H.2 Hasil Uji Kekuatan *Mucoadhesive Buccal Film* Diltiazem HCl FA

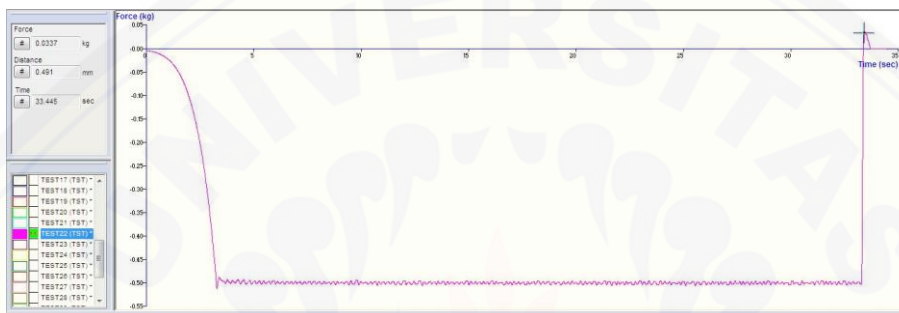
- Replikasi 1



- Replikasi 2

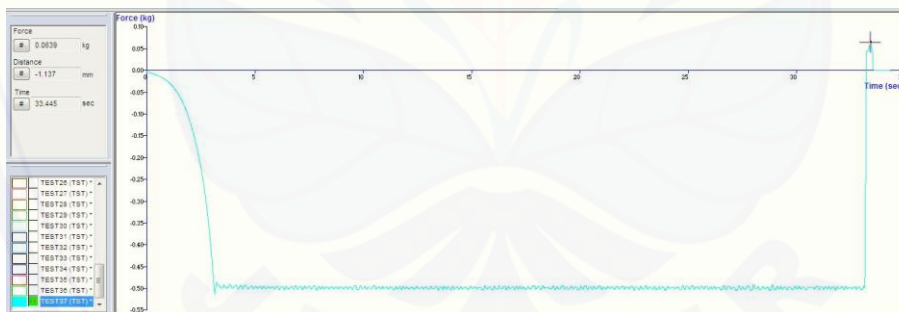


- Replikasi 3

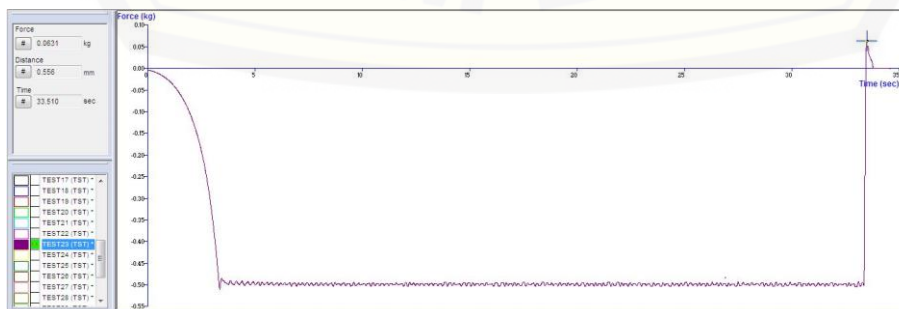


H.3 Hasil Uji Kekuatan *Mucoadhesive Buccal Film* Diltiazem HCl FB

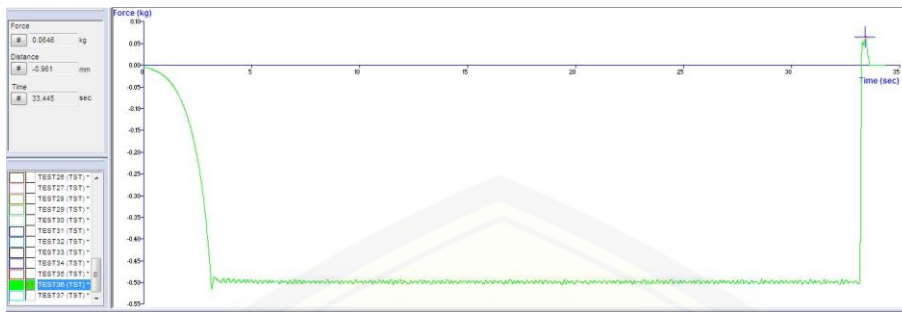
- Replikasi 1



- Replikasi 2

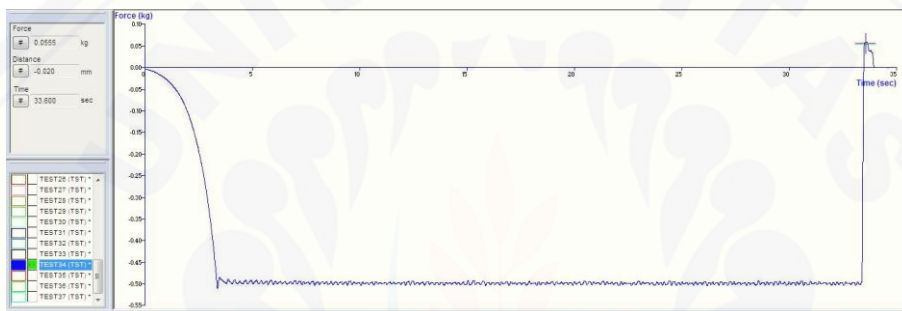


- Replikasi 3

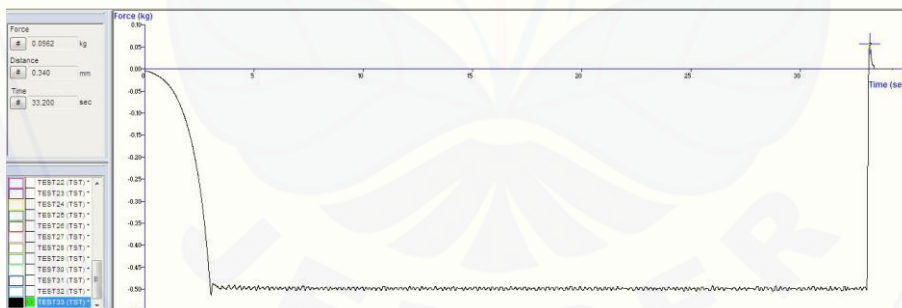


H.4 Hasil Uji Kekuatan *Mucoadhesive Buccal Film* Diltiazem HCl FAB

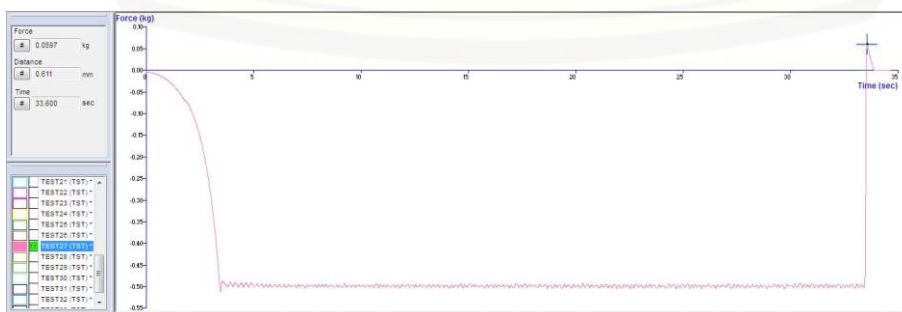
- Replikasi 1



- Replikasi 2



- Replikasi 3

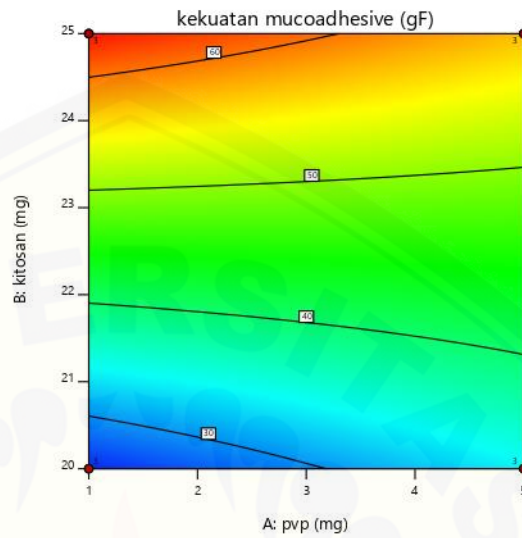


Design-Expert® Software
 Trial Version
 Factor Coding: Actual

kekuatan mucoadhesive (gF)

● Design Points
 24,1 64,6

X1 = A: pvp
 X2 = B: kitosan

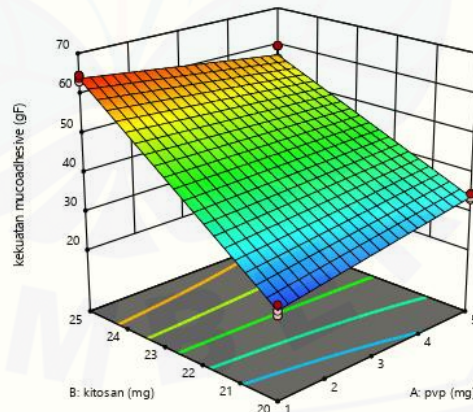


Design-Expert® Software
 Trial Version
 Factor Coding: Actual

kekuatan mucoadhesive (gF)

● Design points above predicted value
 ○ Design points below predicted value
 24,1 64,6

X1 = A: pvp
 X2 = B: kitosan



ANOVA for selected factorial model

Response 2: kekuatan mucoadhesive

Source Sum of Squares df Mean Square F-value p-value

Model	3039,43	3	1013,14	516,25	< 0.0001	Significant
A-pvp	2,52	1	2,52	1,28	0,2899	
B-kitosan	2861,34	1	2861,34	1458,01	< 0.0001	
AB	175,57	1	175,57	89,46	< 0.0001	
Pure Error	15,70	8	1,96			
Cor Total	3055,13	11				

Factor coding is **Coded**.

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

The **Model F-value** of 516,25 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case 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.

Fit Statistics

Std. Dev. 1,40 **R²** 0,9949

Mean 45,06 **Adjusted R²** 0,9929

C.V. % 3,11 **Predicted R²** 0,9884

Adeq Precision 47,6423

The **Predicted R²** of 0,9884 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0,9929; 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 47,642 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Model Comparison Statistics

PRESS 35,33

-2 Log Likelihood 37,28

BIC 47,22

AICc 50,99

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	45,06	1	0,4044	44,13	45,99	
A-pvp	0,4583	1	0,4044	-0,4742	1,39	1,0000
B-kitosan	15,44	1	0,4044	14,51	16,37	1,0000
AB	-3,82	1	0,4044	-4,76	-2,89	1,0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

Final Equation in Terms of Coded Factors

kekuatan mucoadhesive =

+45,06

+0,4583 A

+15,44 B

-3,82 AB

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

Final Equation in Terms of Actual Factors

kekuatan mucoadhesive =

-146,24167

+17,44167 Pvp

+8,47167 Kitosan

-0,765000 pvp * kitosan

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.

I. Tabulasi Hasil Pengujian Waktu Tinggal *Mucoadhesive Buccal film* Diltiazem HCl

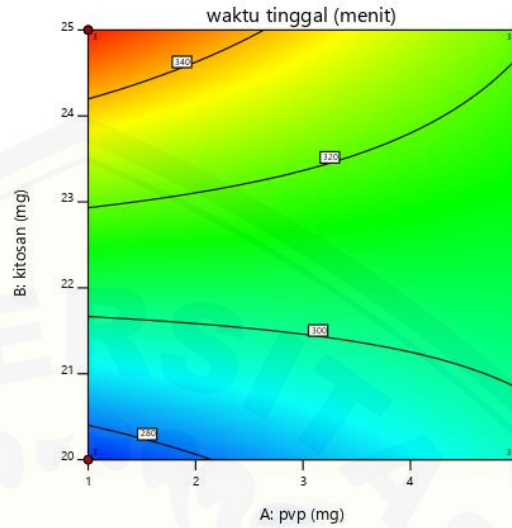
Replikasi	Waktu Tinggal <i>Mucoadhesive Film</i> (menit)			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	270	298	353	319
2	274	293	350	322
3	277	296	355	324
Rata-rata ±	273,667 ±	295,667 ±	352,667 ±	321,667 ±
SD	3,512	2,517	2,517	2,517

Design-Expert® Software
 Trial Version
 Factor Coding: Actual

waktu tinggal (menit)

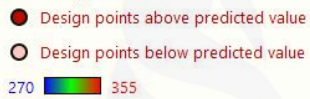


X1 = A: pvp
 X2 = B: kitosan

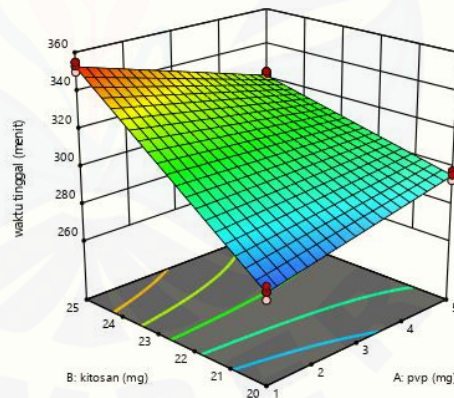


Design-Expert® Software
 Trial Version
 Factor Coding: Actual

waktu tinggal (menit)



X1 = A: pvp
 X2 = B: kitosan



ANOVA for selected factorial model

Response 3: waktu tinggal

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
Model	10436,25	3	3478,75	444,10	< 0.0001 Significant
A-pvp	60,75	1	60,75	7,76	0,0237

B-kitosan	8268,75	1	8268,75	1055,59 < 0.0001
AB	2106,75	1	2106,75	268,95 < 0.0001
Pure Error	62,67	8	7,83	
Cor Total	10498,92	11		

Factor coding is **Coded**.

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

The **Model F-value** of 444,10 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Fit Statistics

Std. Dev. 2,80 **R²** 0,9940

Mean 310,92 **Adjusted R²** 0,9918

C.V. % 0,9002 **Predicted R²** 0,9866

Adeq Precision 48,8894

The **Predicted R²** of 0,9866 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0,9918; 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 48,889 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Model Comparison Statistics

PRESS 141,00

-2 Log Likelihood 53,89

BIC 63,83

AICc 67,60

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	310,92	1	0,8079	309,05	312,78	
A-pvp	-2,25	1	0,8079	-4,11	-0,3869	1,0000
B-kitosan	26,25	1	0,8079	24,39	28,11	1,0000
AB	-13,25	1	0,8079	-15,11	-11,39	1,0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

Final Equation in Terms of Coded Factors

waktu tinggal =

$$+310,92$$

$$-2,25 A$$

$$+26,25 B$$

$$-13,25 AB$$

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

Final Equation in Terms of Actual Factors

waktu tinggal =

$$-100,83333$$

$$+58,50000 \text{ pvp}$$

+18,45000 kitosan

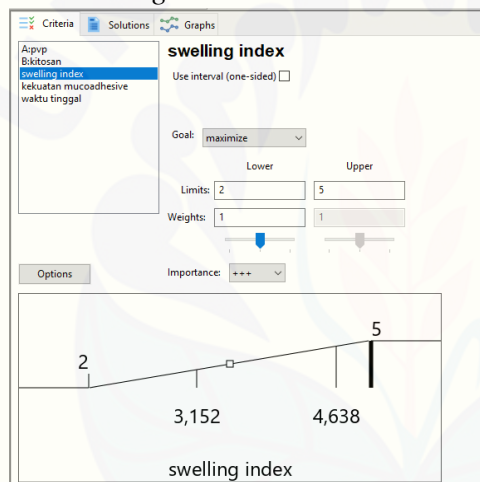
-2,65000 pvp * kitosan

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.

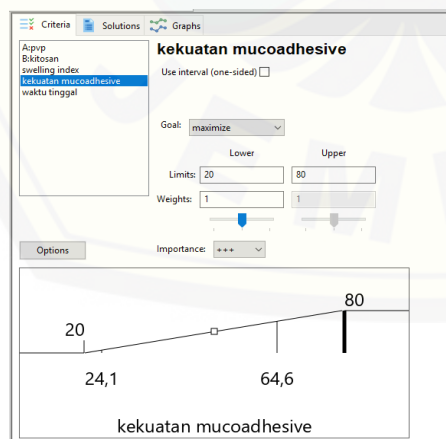
J. Analisa Data Menggunakan *Design Expert* Versi 11

J.1 Pengaturan Kriteria Optimasi

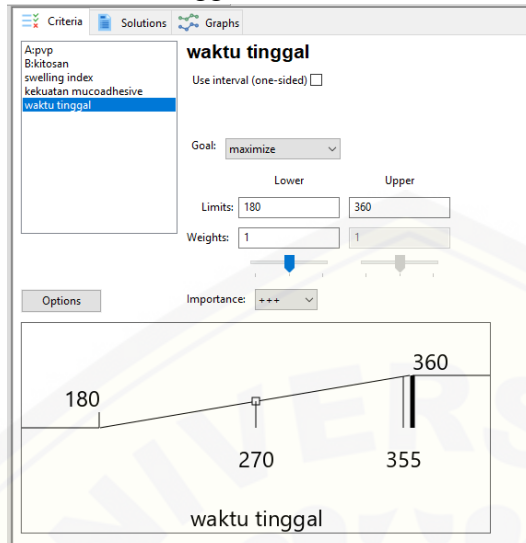
- *Swelling Index*



- *Kekuatan Mucoadhesive*



- Waktu Tinggal *Mucoadhesive*



J.2 Solusi

Solutions

7 Solutions found

	Number	pvp	kitosan	swelling index	kekuatan mucoadhesive	waktu tinggal	Desirability	
	1	1,000	25,000	3,638	63,867	352,667	0,726	Selected
	2	1,137	25,000	3,653	63,637	351,609	0,726	
	3	2,711	25,000	3,817	60,987	339,409	0,716	
	4	4,242	25,000	3,976	58,409	327,538	0,702	
	5	4,265	25,000	3,978	58,370	327,361	0,702	
	6	4,803	25,000	4,035	57,465	323,192	0,696	
	7	4,890	25,000	4,044	57,318	322,519	0,695	

K. Verifikasi Formula Optimum

K.1 Verifikasi Formula Optimum

- Respon Kekuatan *Mucoadhesive*

```

NEW FILE.
DATASET NAME DataSet3 WINDOW=FRONT.
T-TEST
  /TESTVAL=63.8667
  /MISSING=ANALYSIS
  /VARIABLES=VAR00001
  /CRITERIA=CI (.95) .
    
```

➔ **T-Test**

[DataSet3]

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	3	66,2333	1,16762	,67412

One-Sample Test

	Test Value = 63.8667					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
VAR00001	3,511	2	,072	2,36663	-,5339	5,2672

- Respon Waktu Tinggal *Mucoadhesive*

```

T-TEST
  /TESTVAL=352.667
  /MISSING=ANALYSIS
  /VARIABLES=VAR00002
  /CRITERIA=CI (.95) .
    
```

➔ **T-Test**

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00002	3	354,000	1,0000	,5774

One-Sample Test

	Test Value = 352.667					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
VAR00002	2,309	2	,147	1,3330	-1,151	3,817

- Respon *Swelling Index*

```
NEW FILE.
DATASET NAME DataSet1 WINDOW=FRONT.
T-TEST
  /TESTVAL=3.641
  /MISSING=ANALYSIS
  /VARIABLES=VAR00001
  /CRITERIA=CI (.95) .
```

→ T-Test

[DataSet1]

One-Sample Statistics

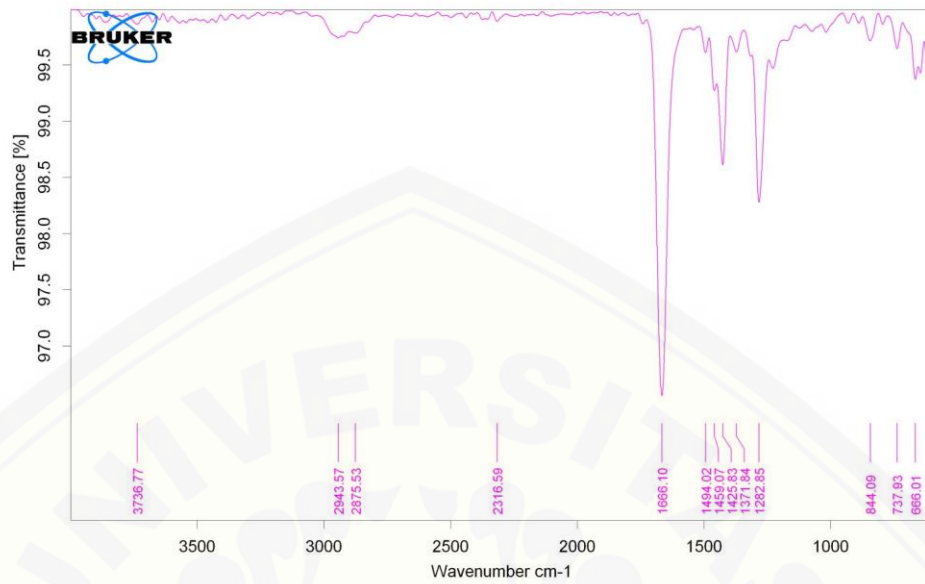
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	3	3,6200	,01179	,00681

One-Sample Test

	Test Value = 3.641					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
VAR00001	-3,085	2	,091	-,02100	-,0503	,0083

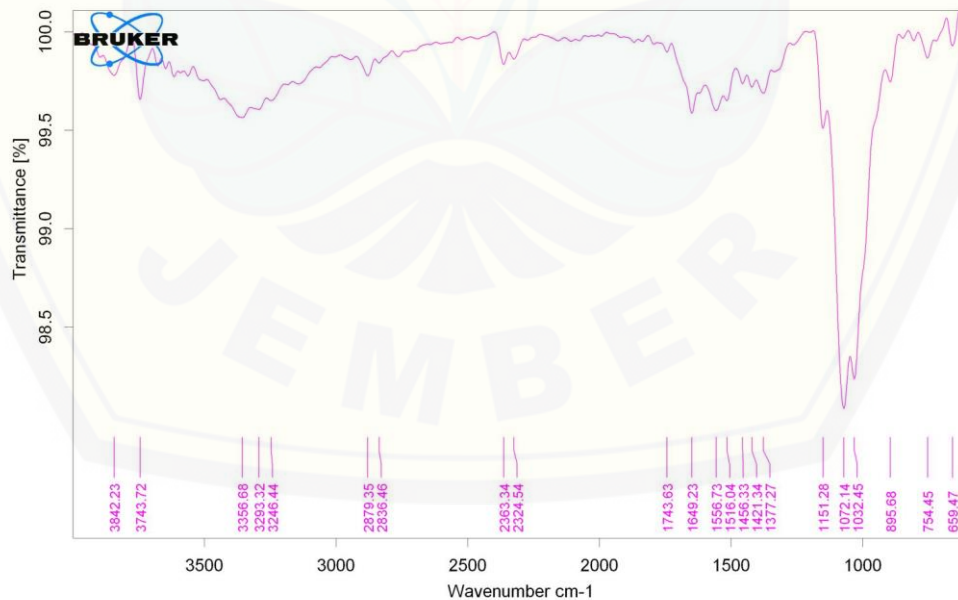
L. Hasil FTIR

L.1 Spektra PVP



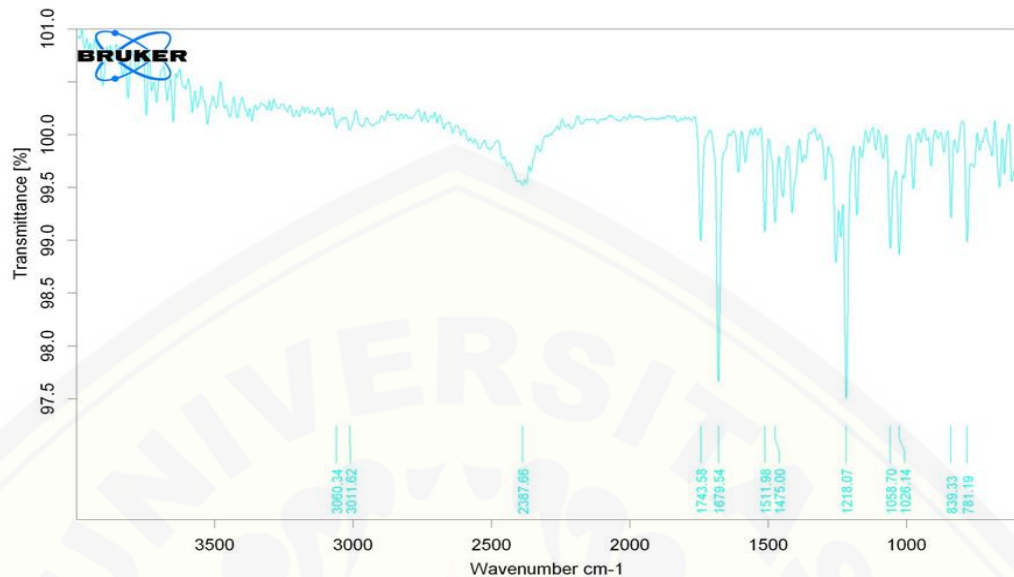
D:\FARMASI\PVP.0 PVP Instrument type and / or accessory 2/28/2019

L.2 Spektra Kitosan



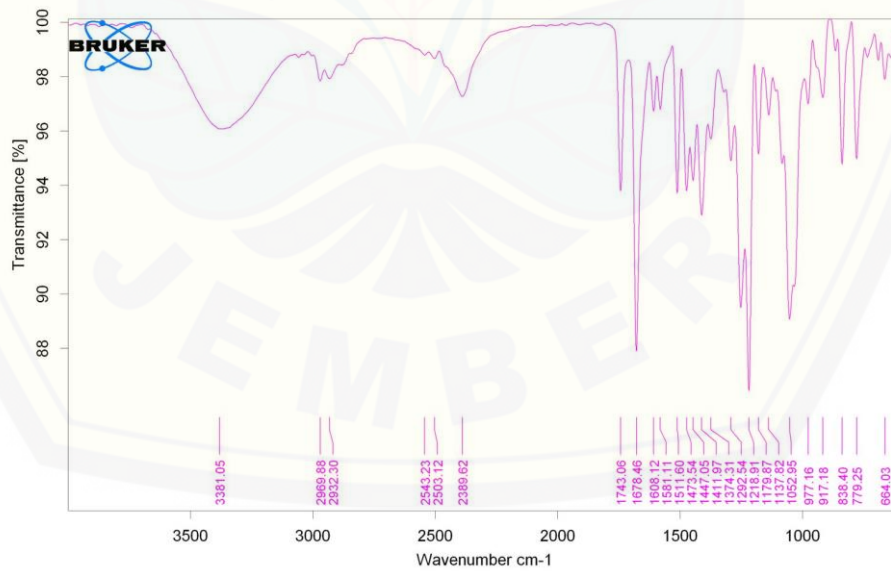
D:\FARMASI\KITOSAN.0 KITOSAN Instrument type and / or accessory 2/28/2019

L.3 Spektra Diltiazem HCl



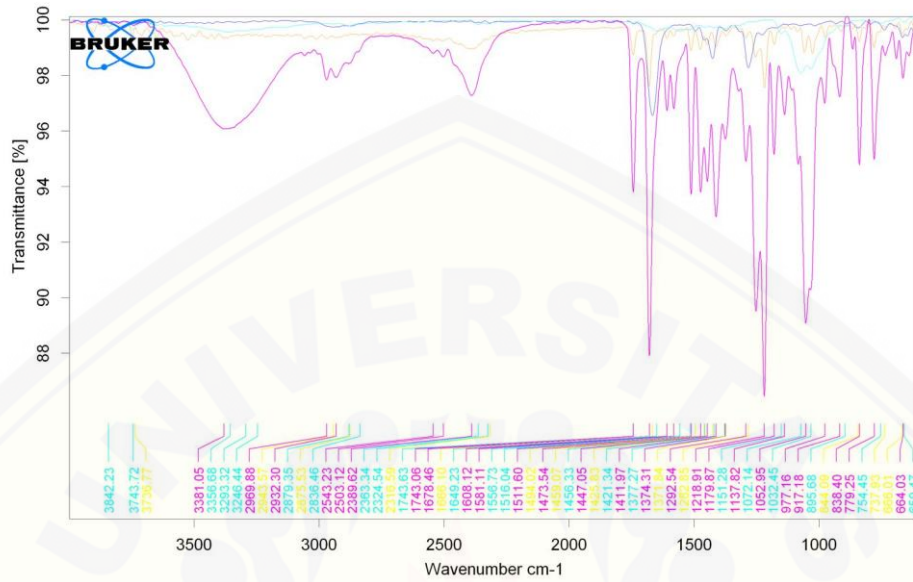
D:\FARMASI\15-73 yogatama\DLTIAZEM HCl MURNI.0	DLTIAZEM HCl MURNI	Instrument type and / or accessory	1/11/2019
--	--------------------	------------------------------------	-----------

L.4 Spektra Film B



D:\FARMASIFILM.0	FILM	Instrument type and / or accessory	2/28/2019
------------------	------	------------------------------------	-----------

L.5 Spektra PVP, Kitosan, Diltiazem HCl dan *Film B*



D:\FARMASI\FILM.0	FILM	Instrument type and / or accessory	2/28/2019
D:\FARMASI\KITOSAN.f	KITOSAN	Instrument type and / or accessory	2/28/2019
D:\FARMASI\PVP.1	PVP	Instrument type and / or accessory	2/28/2019
D:\FARMASI\15-73 yogatama	DILTIAZEM HCl MURNI.0	DILTIAZEM HCl MURNI	Instrument type and / or accessory

Page 1/1

M. Tabulasi Hasil Uji Pelepasan *Film*

Uji Disolusi Formula Optimum FB			
t (menit)	% pelepasan		
	R1	R2	R3
0	2,751	2,65388	2,94372
15	23,265	23,45	31,256
30	31,769	33,9728	34,1657
45	37,278	39,31	38,0633
60	43,031	41,9087	39,9763
90	46,818	45,9718	44,7908
120	49,004	47,3792	46,571
150	53,131	49,2769	49,0382

180	60,564	58,3045	51,5255
210	67,086	64,4177	58,9201
240	71,185	70,3653	66,8358
270	77,628	78,6739	75,1137
300	84,272	85,184	83,3238
330	94,439	94,7807	94,4949
360	97,196	97,5422	97,8335

- Contoh perhitungan % pelepasan pada formula optimum replikasi 1

- ❖ $T = 0$ menit

- Absorbansi = 0,004

- Kandungan Diltiazem HCl dalam 1 *film* = 30,032 mg

- $Y = 0,0577x - 0,0246$

- $0,004 = 0,0577x - 0,0246$

- $X = 0,496$ ppm

- Jumlah Diltiazem HCl dalam 500 ml dapar fosfat pH 6,6

- $Q = \frac{0,496 \mu\text{g/ml} \times 500 \text{ ml} \times 10 \text{ ml}}{3 \text{ ml}}$

- $= 826 \mu\text{g}$

- $= 0,826 \text{ mg}$

- $F_k = 0$

- Jumlah total Diltiazem HCl dalam 500 ml dapar fosfat pH 6,6

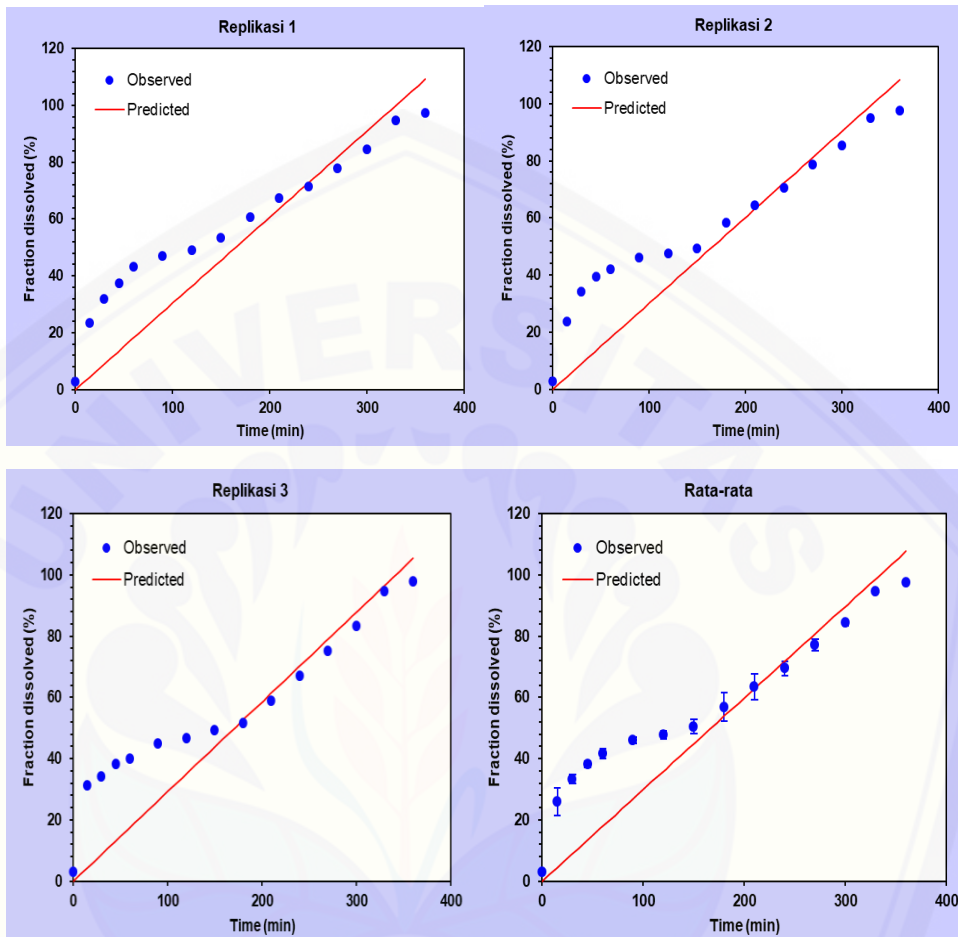
- $Q_{\text{tot}} = 0,826 \text{ mg} + 0$

- $= 0,826 \text{ mg}$

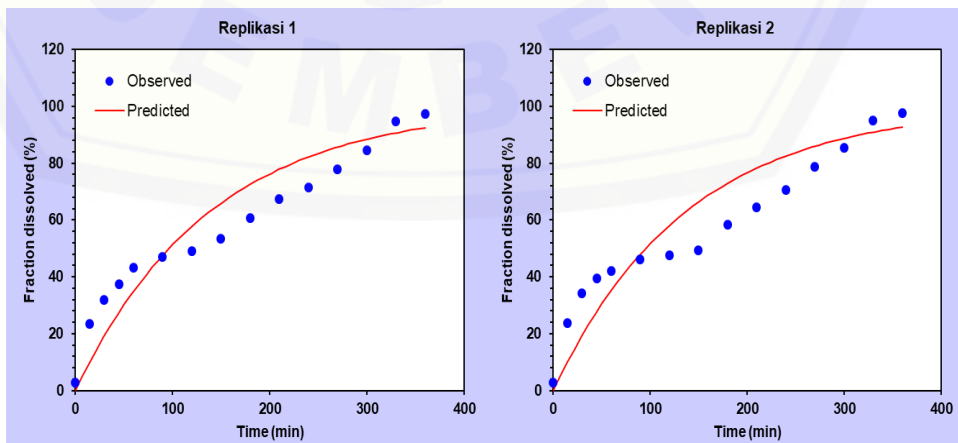
- $\% \text{ Pelepasan} = \frac{0,826 \text{ mg}}{30,032 \text{ mg}} \times 100 \% = 2,751\%$

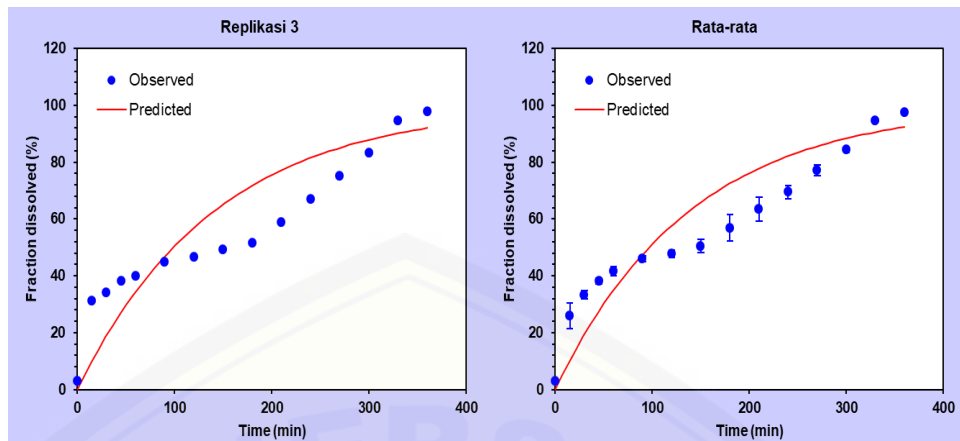
N. Kurva Pelepasan Diltiazem HCl

N.1 Orde Nol

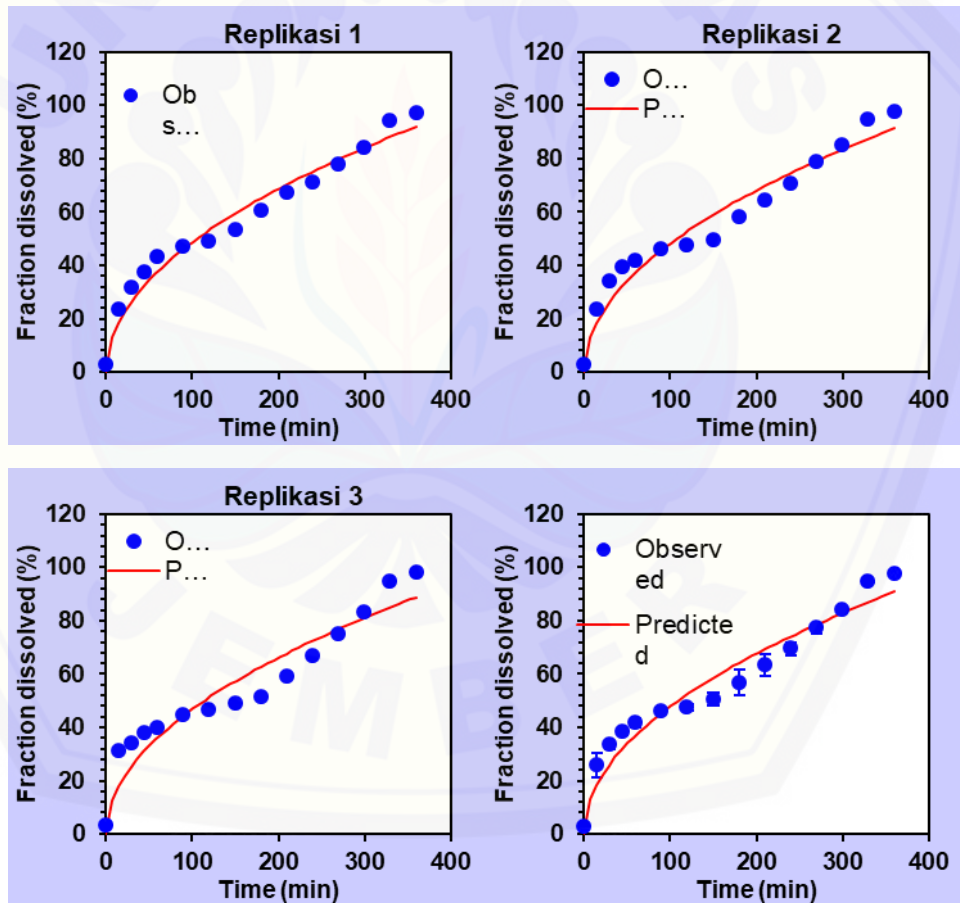


N.2 Orde Satu

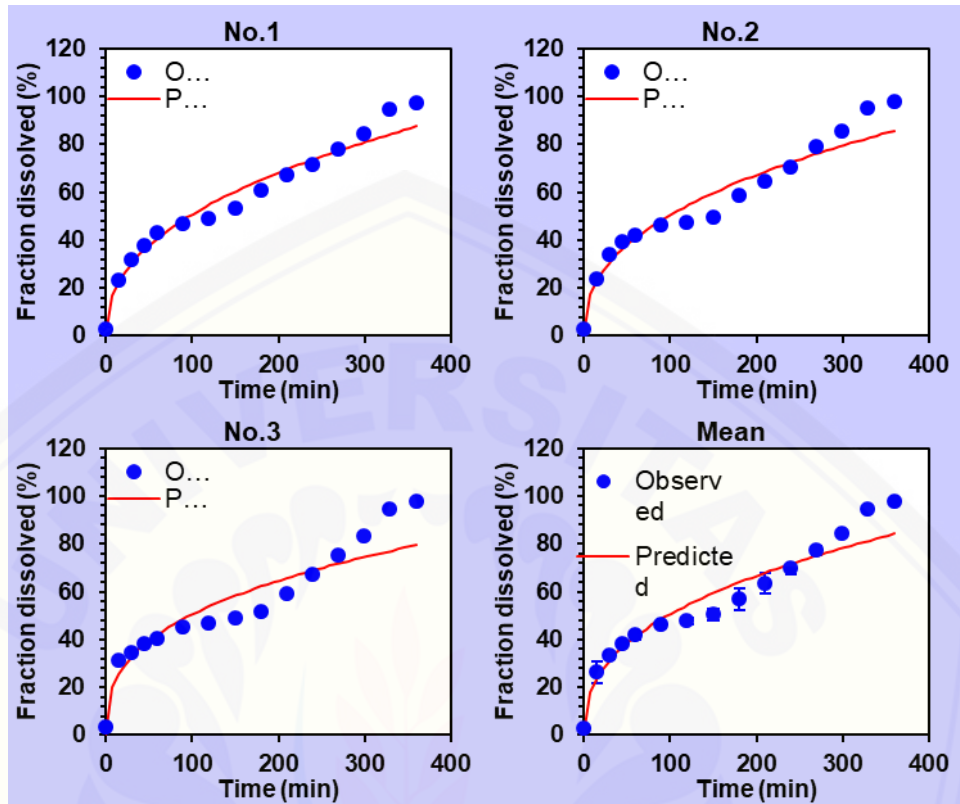




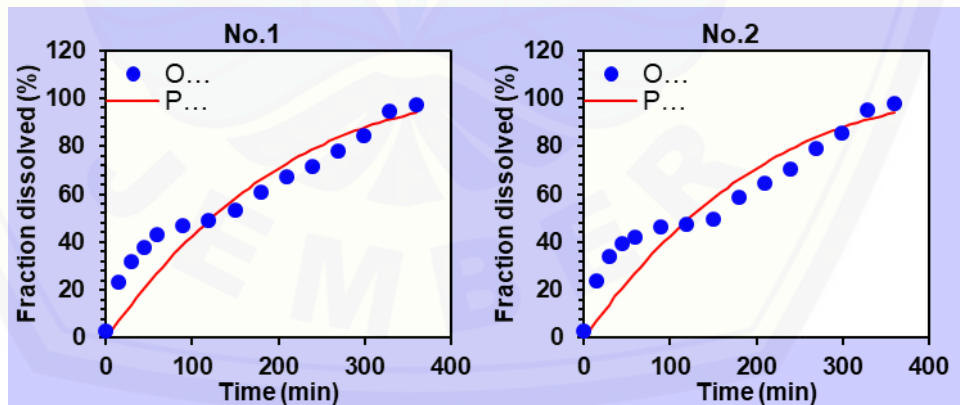
N.3 Higuchi

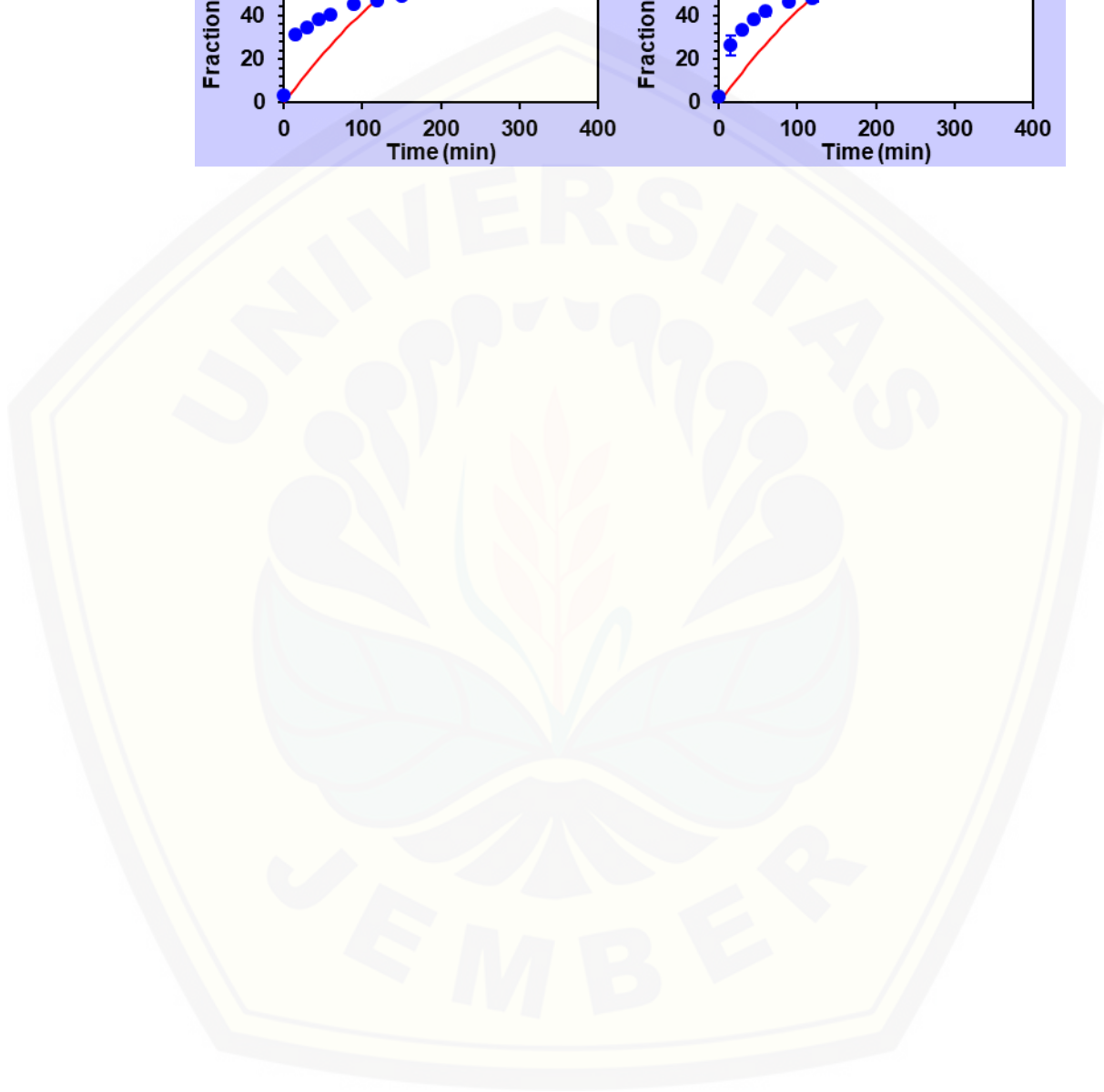
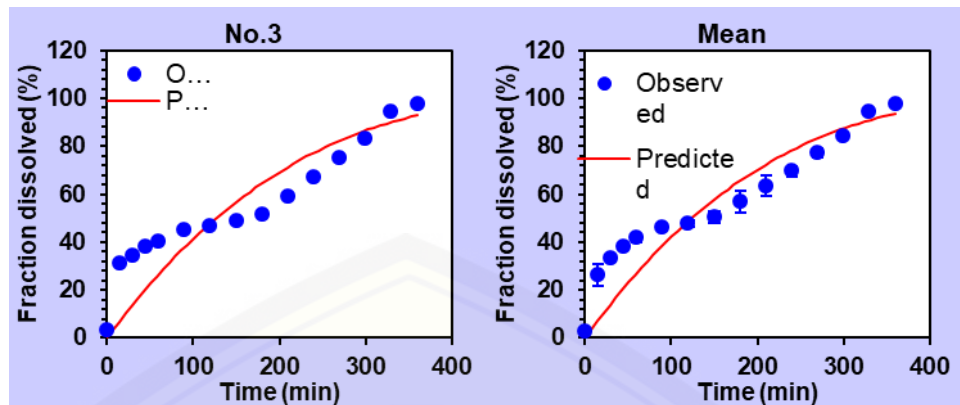


N.4 Korsmeyer-Peppas



N.5 Hixson-Crowell



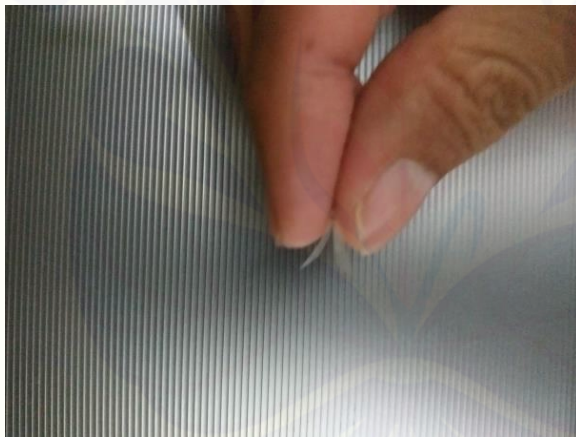


DOKUMENTASI

O.1 Uji Ketebalan



O.2 Uji Ketahanan Lipat



O.3 Uji Swelling Index



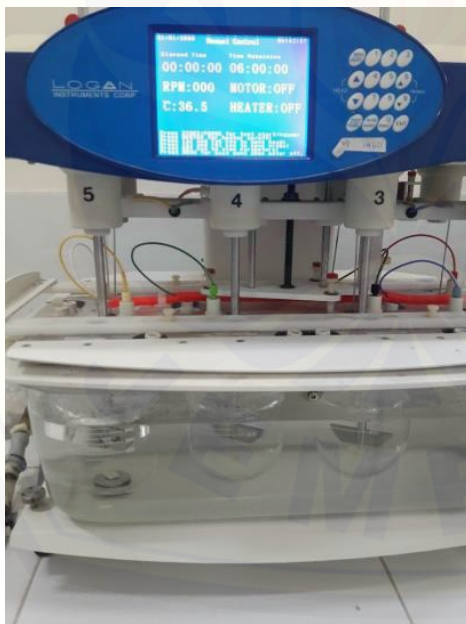
O.4 Uji pH Permukaan

O.5 Uji Kekuatan *Mucoadhesive*

O.6 Uji Durasi *Mucoadhesive*



O.7 Uji Disolusi



O.8 Sertifikat Analisis Diltiazem HCl

CERTIFICATE OF ANALYSIS

PRODUCT : DILTIAZEM HCl		COMPENDIA : USP-36
BATCH NO. : DRUM-13718		QUANTITY : 180 Kg
MFG. DATE : JULY 2018		EXP. DATE : JUNE 2020
QC A.R. No. : FPP168/2018		
TESTS	RESULTS	SPECIFICATION
1. DESCRIPTION	White, odorless crystalline powder. Melts at 212°C with decomposition	White, odorless, crystalline powder or small crystals. Melts at about 210° C with decomposition
2. SOLUBILITY	Freely soluble in water, in formic acid, in methanol and in chloroform. Sparingly soluble in dehydrated alcohol, practically insoluble in ether.	Freely soluble in water, in formic acid, in methanol and in chloroform. Sparingly soluble in dehydrated alcohol, practically insoluble in ether.
3. IDENTIFICATION		
A. IR Absorption	Concordant with working standard.	The IR of the test sample is concordant with that of the working standard/reference standard.
B. HPLC	Confirms	The retention time of the Diltiazem Hydrochloride peak in the chromatogram of the assay preparation corresponds to that of the chromatogram of the standard preparation, obtained under assay test.
C. Chlorides.	Positive	Gives positive test for chloride
4. SPECIFIC ROTATION	+114°	Between +110° to +118°
5. LOSS ON DRYING	0.20%	Not more than 0.50% w/w
6. RESIDUE ON IGNITION	0.04%	Not more than 0.10% w/w
7. HEAVY METALS	Less than 20 ppm	Not more than 20 ppm
8. RELATED COMPOUNDS (By HPLC)		
1. Desacetyl Diltiazem HCl	0.07%	Not more than 0.30%
2. Unknown individual impurity	0.01%	Not more than 0.10%
3. Total impurities	0.08%	Not more than 0.50%
9. RESIDUAL SOLVENTS (By GC-MS)		
CLASS - 2. Residual Solvents		
a) Toluene	388 ppm	Not more than 750 ppm
b) Methanol	240 ppm	Not more than 500 ppm
CLASS - 3. Residual Solvents		
a) Isopropyl Alcohol	5 ppm	Not more than 1000 ppm
b) Ethyl Acetate	2 ppm	Not more than 500 ppm
10. ASSAY (By HPLC) (On dried basis)	99.9%	Not less than 98.0% w/w and Not more than 102.0% w/w of C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂ S.HCl

Remarks: The product conforms to USP-36 specifications.

M. K. Chowdh

Signature of the person
Incharge of Testing



Corporate office : 207/208, Udyog Bhavan, Sonawala Road, Goregaon (East), Mumbai - 400 063, Maharashtra, India.

Tel : +91 22 40332727 / 66942507

Fax : +91 22 26860011

E-mail : supriya@supriyalifescience.com Website : www.supriyalifescience.com

Factory

Plot No. A-5/2, Lute Parsuram Industrial Area, M.I.D.C., Tal - Khed, Dist - Ranagiri, Pin : 415 722, Maharashtra, India.

Tel : +91 2356 272299

Fax : +91 2356 272178

E-mail : factory@supriyalifescience.com

GOVT. RECOGNISED EXPORT HOUSE