



**OPTIMASI JUMLAH HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA DAN
KARBOMER DALAM SEDIAAN *MUCOADHESIVE BUCCAL FILM*
DILTIAZEM HCL**

SKRIPSI

Oleh:

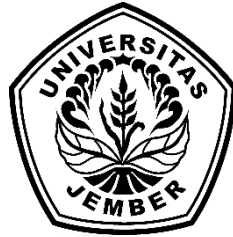
Bagus Tri Laksono

NIM 152210101062

BAGIAN FARMASETIKA

FAKULTAS FARMASI

2019



**OPTIMASI JUMLAH HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA
DAN KARBOMER DALAM SEDIAAN *MUCOADHESIVE BUCCAL*
*FILM DILTIAZEM HCL***

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

Bagus Tri Laksono

NIM 152210101062

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2019

PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang selalu memberikan rahmat dan karunia-Nya kepada setiap hamba-Nya yang mau berusaha dan selalu berada di jalan-Nya.
2. Orang tua penulis, Ayahanda (Alm.) Totok Meindarto dan Ibunda Nina Mukti Indriastuti serta Bapak Ichwanto 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. Mas Riski, Mas Vatrek, Mas Vandu, Mbak viki dan adik Vina terimakasih untuk dukungan semangat dan doa yang selalu diberikan.
4. Ibu Dr. Lina Winarti, S.Farm, M.Sc., Apt. dan Ibu Lusiana 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
7. Teman-teman penulis yang selalu bertanya kapan lulus, terimakasih untuk motivasinya.

MOTTO

Tabah sampai akhir

La tahzan, Innallaha ma'ana

Maka nikmat Tuhanmu yang manakah yang kamu dustakan?

(Q.S Ar-Rahman : 13)



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Bagus Tri Laksono

NIM : 152210101062

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Karbomer 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, 17 Juli 2019

Yang menyatakan,

Bagus Tri Laksono

NIM 152210101062

SKRIPSI

**OPTIMASI HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA
DAN KARBOMER DALAM SEDIAAN *MUCOADHESIVE BUCCAL*
*FILM DILTIAZEM HCL***

Oleh

Bagus Tri Laksono

NIM 152210101062

Pembimbing:

Dosen Pembimbing Utama : Dr. Lina Winarti, S.Farm, M.Sc., Apt.

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul "Optimasi Jumlah Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Karbomer dalam Sediaan *Mucoadhesive Buccal Film* Diltiazem HCl" telah diuji dan disahkan pada :

hari, tanggal : Rabu, 17 Juli 2019

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

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

NIP. 197910192006042002

NIP. 197910032003122001

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

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

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

NIP. 198401242008011001

NIP. 198608302009121007

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember

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

NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Hidroksi Propil Metil Sselulosa dan Karbomer dalam Sediaan *Mucoadhesive Buccal Film* Diltiazem HCl; Bagus Tri Laksono, 152210101062; 2018; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Hipertensi merupakan penyakit kardiovaskular dan merupakan salah satu faktor resiko yang dapat meningkatkan jumlah mortalitas dan morbiditas (WHO, 2012), yang dapat ditangani dengan obat golongan penghambat kanal kalsium yaitu Diltiazem Hidroklorida (Dipiro dkk., 2014). Diltiazem hidroklorida berpengaruh pada pengenduran otot polos dari pembuluh darah sehingga menyebabkan resistensi pembuluh darah perifer, selain itu juga menghalangi masuknya kalsium dari luar sel dan meningkatkan afinitas 1,4 dihidropiridin pada kanal Ca^{2+} di otot jantung (Patel dkk., 2015). Diltiazem hidroklorida memiliki waktu paruh 3-5 jam dalam tubuh dan dapat terikat pada 80% protein plasma (Sweetman, 2009). Diltiazem hidroklorida juga mengalami *first pass metabolisme* yang cukup tinggi sehingga bioavailabilitasnya sebesar 40% dalam tubuh (Wang dkk., 2016).

Buccal film memiliki beberapa kelebihan diantaranya tidak melewati *first pass metabolisme*, fleksibel, elastis, lembut tapi masih dapat bertahan di dalam mulut. Beberapa campuran polimer dapat meningkatkan kekuatan pelekatan dan waktu tinggal dengan durasi yang diperlukan didalam mulut. Durasi waktu tinggal yang tepat dapat menghasilkan kadar obat dalam darah yang tinggi (Peh dan Fun Wong, 1999).

Faktor-faktor yang mempengaruhi efektifitas sediaan *film* yaitu *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal *mucoadhesive*. Polimer memiliki peranan yang dapat mempengaruhi dari ketiga faktor tersebut. Pada penelitian ini digunakan polimer HPMC dan Karbomer. HPMC dan Karbomer memiliki kemampuan *swelling* dan *mucoadhesive* yang baik (Morales dan McConville, 2011). Penggunaan polimer HPMC dan Karbomer menghasilkan *swelling index*, sifat *mucoadhesive*, pemuatan obat, ketahanan pelipatan dan pelepasan sediaan *film* yang baik (Roda dkk., 2018).

Hasil pengujian *swelling index* didapatkan nilai dari F1, FA, FB, dan FAB dengan nilai berturutan 2,674; 4,287; 2,788; dan 3,146. Hasil pengujian kekuatan *mucoadhesive* didapatkan nilai dari F1, FA, FB dan FAB dengan nilai berturutan 27,933 gF; 53,633 gF; 29,467 gF; dan 37,433 gF. Hasil pengujian waktu tinggal *mucoadhesive* didapatkan nilai dari F1, FA, FB dan FAB dengan nilai berturutan 350 menit; 531,333 menit; 482 menit; dan 514,667 menit. Hasil dari pengujian respon *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal *mucoadhesive* kemudian dianalisis menggunakan *software design expert* versi 11. Hasil dari *design expert* terdapat 4 solusi dengan formula optimum terpilih yaitu FA. Formula optimum FA 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 pengujian FTIR menunjukkan tidak adanya interaksi antara polimer dan diltiazem HCl dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl. Model kinetika pelepasan obat pada penelitian ini mengikuti model kinetika pelepasan Orde Nol dan Higuchi dengan total rata-rata pelepasan pada waktu ke 8 jam adalah 95,4344%.

PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis ucapkan kehadiran Allah SWT atas segala limpahan rahmat, hidayah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Karbomer dalam Sediaan *Mucoadhesive Buccal Film* Diltiazem HCl”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Orang tua tercinta yang telah memberikan waktu, tenaga, dan doa untuk kebaikan dan kebahagiaan penulis, Ayah (Alm.) Totok Meindarto dan Ibu Nina Mukti Indriastuti serta Bapak Ichwanto. Terima kasih untuk segalanya, terima kasih karena telah menjadi bagian terindah yang Allah berikan untuk kehidupan penulis;
2. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
3. Ibu Fransiska Maria C., S.Farm., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik atas arahan, motivasi, dan bimbingan selama menempuh studi di Fakultas Farmasi Universitas Jember.
4. Ibu Dr. Lina Winarti, S.Farm, M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lusya Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota atas kesabarannya dalam memberikan bimbingan dan arahan, meluangkan waktu dan pikiran serta perhatian selama penyusunan skripsi ini sehingga dapat terselesaikan dengan baik;
5. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Bapak Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II yang telah memberikan kritik dan saran untuk kemajuan skripsi ini.

6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat kepada penulis serta staf karyawan yang telah membantu dan memudahkan penulis selama studi S1 di Fakultas Farmasi Universitas Jember
7. Ibu Solihatus Sallamah, Mbak Titin Nur Farida, Ibu Wayan, dan Mbak Hani, selaku teknisi Laboratorium Farmasetikan dan Kimia Fakultas Farmasi yang telah membantu kelancaran dalam proses penelitian penulis.
8. Keluarga besar Mbah Tukiran dan Bapak Ichwanto tercinta yang selalu memberikan semangat dan dukungan untuk meraih cita-cita dan keberhasilan.
9. *Partner* terbaik dalam tim “*Buccal film*” a.k.a tim pipi kambing, I Made Wahyu Yogatama, Ulfia Dwi Novita dan Septi Sudianingsih. Terima kasih atas kerja sama dan dukungannya selama ini.
10. Sahabat sekaligus *partner* ngopi “SFARMAPT.”, Ridho, Aul, Iwan, Fawwas. Terima kasih atas sharing ilmu dan dukungannya selama ini.
11. Sahabat terbaik dan teman seperjuangan “COROGAN15ASI”, Atika, Azha, Damek, Daniel, Dewi, Ridho, Ofi, Robby, Saka, Sudi, Yesika, Afi, Arfan, Aul, Cani, Daris, Fawwas, Iwan, Septi O, Yoga. Terima kasih atas segala tawa, motivasi, dan semangat yang telah kalian berikan selama ini.
12. Teman-teman seperjuangan di laboratorium Farmasetika: Yesika, Afi, Farsuk, Lina, Rege, Yoga, Arfan, Damek, Dinda, Riska, Fanna, Dian, Firda, Ulfi Sudi, Ulfia, Eril, Zul, Lala, Elif, Cholista, Ingga, Beryl, Saka dan Irsa yang memberikan canda tawa dan meramaikan suasana selama penelitian.
13. Keluarga Libitum dan Kelas ter(B)aik terima kasih atas kebersamaannya dan seluruh kenangan terbaik selama perkuliahan yang tak bisa terlupakan.
14. Keluarga besar BEMF Farmasi, BEMFF BISA, BEMFF RANGER dan KABINET PIONEER yang telah mengajarkan berbagai *soft skill*, memberikan pengalaman organisasi dengan keseruan dan keceriaan kepada penulis.

15. Keluarga KKN 131 Desa Klatakan yang telah mengajarkan banyak sekali hal baru dalam kehidupan penulis. Terima kasih juga atas keceriaan dan dukungan yang selama ini diberikan.
16. Teman begadang terbaik “Kos Bu Putut”, Yudha, Fawwas, Tahu, Deddy, Putra, Widodo, Afan, Mamat, Tio, Tony, Firman. Terima kasih telah menjadi warna dalam kehidupan penulis, terima kasih karena selalu begadang bersama di setiap penulis menyelesaikan skripsi.
17. Sahabat sharing ilmu kehidupan Mas kres, Galeh, Jaya yang selalu memberikan pandangan dan sudut pandang baru dalam kehidupan penulis.
18. Sahabat terbaik Dwi Rahmawati O dan Kartika Tan Kamaril yang selalu memberikan semangat dan selalu mengingatkan dalam kebaikan.
19. Teman-teman sekolah dari taman kanak-kanak hingga SMA
20. Guru-guru sejak bersekolah di MI AT-TAQWA Bondowoso, SMPN 1 Bondowoso, dan SMAN 2 Bondowoso. Terima kasih atas segala ilmu yang kalian ajarkan pada penulis;
21. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

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, 17 Juli 2019

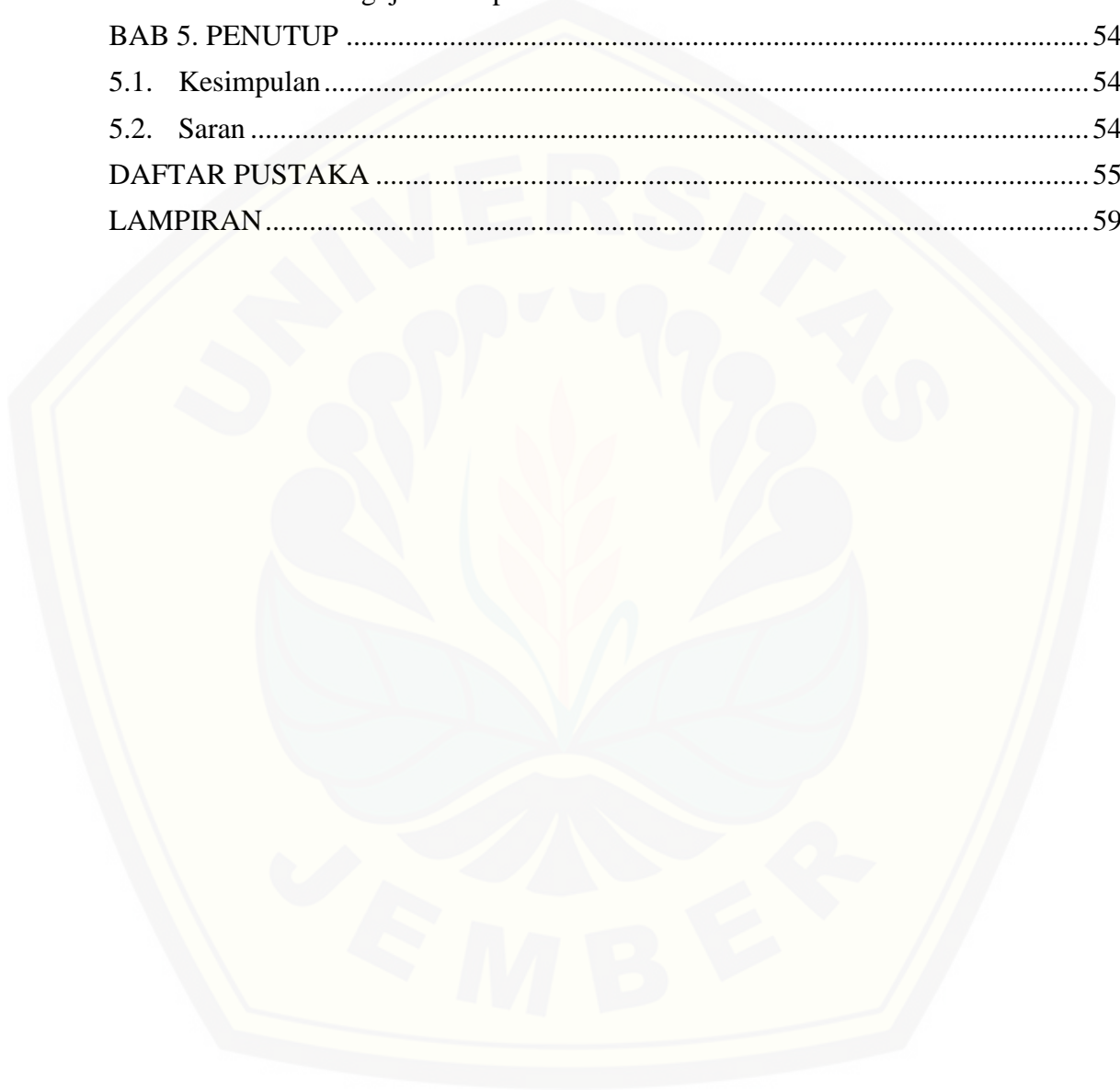
Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN	v
HALAMAN PENGESAHAN.....	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA.....	ix
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1. Membran Mukosa Mulut	4
2.1.1 Membran mukosa mulut.....	4
2.1.2 <i>Saliva</i>	5
2.2. Sistem Penghantaran Obat Melalui Buccal	5
2.2.1 Mukosa <i>buccal</i> sebagai penghantaran obat.....	5
2.2.2. Persyaratan obat dengan sistem penghantaran <i>buccoadhesive</i>	7
2.2.3 Keuntungan dan kerugian penghantaran obat melalui <i>buccal</i>	7
2.3. Mucoadhesive	8
2.3.1. <i>Mucoadhesive</i>	8
2.3.2. Mekanisme <i>mucoadhesive</i>	8
2.3.3. Teori teori <i>mucoadhesive</i>	9
2.4. Metode pembuatan Film	11

2.5. Tinjauan Bahan.....	11
2.5.1. Diltiazem HCl	11
2.5.2. HPMC	13
2.5.3. Karbomer.....	14
2.5.4. Gliserin	15
2.6. Desain Faktorial.....	15
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	17
3.1. Rancangan Penelitian.....	17
3.2. Alat dan Bahan	17
3.2.1. Alat	17
3.2.2. Bahan	17
3.3. Lokasi dan waktu penelitian	18
3.4. Prosedur Penelitian	19
3.4.1. Formulasi.....	19
3.4.2. Pembuatan <i>mucoadhesive buccal film</i> Diltiazem HCl	21
3.2.3. Evaluasi Sediaan <i>mucoadhesive buccal film</i> Diltiazem Hidroklorida	21
3.5. Analisis Data.....	25
3.6. Verifikasi Formula Optimum	26
3.7. Karakterisasi Formula Optimum	26
3.6.1. <i>Fourier Transform Infra Red</i> (FTIR).....	26
3.6.2. Uji Pelepasan Diltiazem HCl <i>In-Vitro</i>	27
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	28
4.1. Pembuatan Sediaan Mucoadhesive Buccal Film Diltiazem HCl	28
4.2. Evaluasi Hasil Sediaan Mucoadhesive Buccal Film Diltiazem HCl.....	29
4.2.1. Pengujian Organoleptis	29
4.2.2. Pengujian Keseragaman Bobot	31
4.2.3. Pengujian Keseragaman Ketebalan	32
4.2.4. Pengujian Ketahanan Pelipatan	34
4.2.5. Pengujian pH permukaan	35
4.2.6. Penetapan Kadar Diltiazem HCl dalam sediaan <i>Mucoadhesive Buccal Film</i>	35
4.2.7. Pengujian <i>Swelling Index</i>	39
4.2.8. Pengujian Kekuatan <i>Mucoadhesive In Vitro</i>	41
4.2.9. Pengujian Waktu Tinggal <i>Mucoadhesive Buccal Film</i> Diltiazem HCl....	44

4.3. Analisis Data.....	46
4.4. Verifikasi Formula Optimum Mucoadhesive Buccal Film Diltiazem HCl.....	48
4.5. Karakterisasi Formula Optimum <i>Mucoadhesive Buccal Film</i> Diltiazem HCl..	49
4.5.1. Pengujian FTIR Formula Optimum	49
4.5.2. Hasil Pengujian Pelepasan <i>In Vitro</i>	50
BAB 5. PENUTUP	54
5.1. Kesimpulan.....	54
5.2. Saran	54
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN.....	59



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Rancangan desain faktorial menggunakan dua faktor dan dua level	18
Tabel 3.1 Rancangan desain faktorial	19
Tabel 3.2 Susunan <i>level</i> tinggi dan <i>level</i> rendah berdasarkan desain factorial	20
Tabel 3.3 Rancangan formula berdasarkan desain faktorial	20
Tabel 3.4 Susunan formula <i>mucoadhesive buccal film</i> Diltiazem HCl	20
Tabel 4.1 Hasil Pengujian Organoleptis	30
Tabel 4.2 Hasil Pengujian Keseragaman Bobot.....	31
Tabel 4.3 Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan Setiap <i>Film</i>	32
Tabel 4.4 Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan 3 Replikasi.....	33
Tabel 4.5 Hasil Pengujian Ketahanan Lipat.....	34
Tabel 4.6 Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Buccal Film</i>	35
Tabel 4.7 Serapan Baku Diltiazem HCl dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,6	37
Tabel 4.8 Hasil Pengujian Penetapan Kadar Diltiazem HCl dalam <i>Buccal Film</i> ..	38
Tabel 4.9 Hasil Pengujian <i>Swelling Index Buccal Film</i>	39
Tabel 4.10 Hasil Perhitungan Efek Masing-masing Faktor dan Interaksinya pada Respon <i>Swelling Index</i>	41
Tabel 4.11 Hasil Pengujian Kekuatan <i>Mucoadhesive Buccal Film</i>	42
Tabel 4.12 Hasil Perhitungan Efek Masing-masing Faktor dan Interaksinya pada Respon Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	44
Tabel 4.13 Hasil Pengujian Waktu Tinggal <i>Mucoadhesive Buccal Film</i>	44
Tabel 4.14 Hasil Perhitungan Efek Masing-masing Faktor dan Interaksinya pada Respon Waktu Tinggal <i>Mucoadhesive</i>	46
Tabel 4.15 Kriteria Respon Formula Optimum	47
Tabel 4.15 Solusi Formula Optimum.....	48
Tabel 4.16 Hasil Verifikasi Formula Optimum	48
Tabel 4.17 Perbandingan Hasil FTIR <i>buccal film</i> FA dengan Diltiazem HCl murni, HPMC dan Karbomer	50
Tabel 4.18 Hasil Pengujian Pelepasan Diltiazem HCl pada FA	51

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Anatomi Membran Mukosa	4
Gambar 2.2 Mekanisme <i>mucoadhesive</i>	9
Gambar 2.3 Diagram kimia pengaruh sudut kontak antara <i>filmi</i> dan mukus.....	10
Gambar 2.4 Proses <i>mucoadhesive</i> menurut teori difusi	10
Gambar 2.5 Struktur kimia Diltiazem Hidroklorida	12
Gambar 2.6 Struktur kimia HPMC	14
Gambar 2.7 Struktur kimia Karbomer	14
Gambar 2.8 Struktur kimia gliserin.....	15
Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian	19
Gambar 4.1 Sediaan <i>Mucoadhesive Buccal Film</i> Diltiazem HCl.....	30
Gambar 4.2 Kurva Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Diltiazem HCl dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,6.....	36
Gambar 4.3 Kurva Baku Diltiazem HCl dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,6	37
Gambar 4.4 <i>Contour Plot</i> Respon <i>Swelling Index</i>	40
Gambar 4.5 <i>Contour Plot</i> Respon Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	43
Gambar 4.6 <i>Contour Plot</i> Respon Waktu Tinggal <i>Mucoadhesive</i>	46
Gambar 4.7 <i>Overlay Plot</i> Penentuan Daerah Optimum.....	47
Gambar 4.8 FTIR <i>buccal film</i> FA, Diltiazem HCl murni, HPMC dan Karbomer.	49
Gambar 4.9 Profil Pelepasan Diltiazem HCl pada FA.....	51
Gambar 4.10 Profil Kinetika Pelepasan Orde Nol	52
Gambar 4.11 Profil Kinetika Pelepasan Orde Satu	52
Gambar 4.12 Profil Kinetika Pelepasan Model <i>Higuchi</i>	52

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Film</i>	59
B. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan <i>Film</i>	61
C. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Film</i>	65
D. Tabulasi Hasil Serapan Diltiazem HCl dalam Dapar Fosfat pH 6,6 pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	65
E. Hasil Perhitungan Kurva Baku	66
F. Tabulasi Hasil Penentuan Kadar Diltiazem HCl dalam Sediaan <i>Mucoadhesive Buccal Film</i> Diltiazem HCl.....	67
G. Tabulasi Hasil Pengujian <i>Swelling Index</i>	69
H. Hasil Uji Kekuatan <i>Mucoadhesive Buccal Film</i> Diltiazem HCl	78
I. Tabulasi Hasil Pengujian Waktu Tinggal <i>Mucoadhesive Buccal Film</i> Diltiazem HCl	85
J. Analisis Data Menggunakan Design Expert Versi 11	89
K. Verifikasi Formula Optimum.....	90
L. Hasil FTIR	92
M. Tabulasi Hasil Uji Pelepasan <i>Film</i>	94
N. Dokumentasi	96

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hipertensi adalah salah satu penyakit kardiovaskular yang memiliki prevalensi cukup besar di beberapa negara di dunia dan merupakan salah satu faktor resiko yang dapat meningkatkan jumlah mortalitas dan morbiditas (WHO, 2012). Hipertensi perlu penanganan yang tepat, salah satunya dengan menggunakan obat golongan penghambat kanal kalsium yaitu Diltiazem Hidroklorida (Dipiro dkk., 2014).

Diltiazem hidroklorida berpengaruh pada pengenduran otot polos dari pembuluh darah sehingga menyebabkan resistensi pembuluh darah perifer, selain itu juga menghalangi masuknya kalsium dari luar sel dan meningkatkan afinitas 1,4 dihidropiridin pada kanal Ca^{2+} di otot jantung (Patel dkk., 2015). Diltiazem hidroklorida memiliki berat molekul 451 g/mol dengan waktu paruh 3-5 jam dalam tubuh dan dapat terikat pada 80% protein plasma (Sweetman, 2009). Waktu paruh ($t_{1/2}$) yang pendek disebabkan Diltiazem hidroklorida cepat diserap pada gastrointestinal. Diltiazem hidroklorida juga mengalami *first pass metabolisme* yang cukup tinggi sehingga bioavailabilitasnya dalam tubuh rendah (40%) (Wang dkk., 2016). Oleh karena itu Diltiazem hidroklorida sesuai jika diberikan dalam bentuk sediaan *mucoadhesive buccal film*.

Buccal film memiliki beberapa kelebihan diantaranya tidak melewati *first pass metabolisme*, fleksibel, elastis, lembut tapi masih dapat bertahan di dalam mulut. Lamanya waktu tinggal tergantung dari kekuatan *bioadhesive* dari polimer yang digunakan. Beberapa campuran polimer dapat meningkatkan kekuatan pelekatan dan waktu tinggal dengan durasi yang diperlukan didalam mulut. Durasi waktu tinggal yang tepat dapat menghasilkan kadar obat dalam darah yang tinggi (Peh dan Fun Wong, 1999). Keuntungan dari penghantaran dengan sistem *mucoadhesive*, selain potensinya untuk memperlama durasi waktu tinggal obat pada tempat penyerapan di mukosa juga dapat mengurangi jumlah frekuensi penggunaan (Hagerstrom, 2003), dan memodulasi permeabilitas jaringan epitel dengan melonggarkan sambungan interseluler (Lehr, 1999).

Polimer yang digunakan untuk sediaan *mucoadhesive buccal film* dalam penelitian ini adalah Karbomer dan Hidroksi Propil Metil Selulosa. Karbomer merupakan polimer anionik yang dapat berikatan dengan mukosa melalui interaksi hidrofobik, ikatan hidrogen dan ikatan Van der Waals. Karbomer merupakan polimer golongan asam poliakrilat yang tidak larut dalam air dan akan mengembang membentuk gel saat terhidrasi (Woodley, 2001). Karbomer memiliki rantai yang fleksibel dan memiliki karakteristik non abrasif saat terhidrasi, sehingga menurunkan resiko kerusakan jaringan saat saling kontak oleh gesekan (Carvalho dkk., 2010). HPMC merupakan polimer nonionik yang bersifat hidrofilik, namun HPMC sendiri memiliki kekuatan *mucoadhesive* dengan tingkat menengah yang lebih rendah dibandingkan dengan polimer anionik (Mortazavi dan Moghimi, 2003). Banyak sediaan aplikasi farmasetis menggunakan HPMC dikarenakan sifatnya yang mudah digunakan, fleksibel, baik dalam membentuk film, biokompatibel biodegradabel (Byun dkk., 2012), HPMC merupakan *bioadhesive* yang memiliki kapasitas absorpsi air yang baik dan tidak mudah tererosi oleh air ludah (Garg dan Kumar, 2007).

Menurut penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Roda dkk.,(2018) tentang desain dan evaluasi formulasi dari sediaan *buccal patches* yang mengandung Hidroklorotiazid dan Atenolol didapatkan hasil bahwa penggunaan kombinasi polimer HPMC dan Karbomer menjadi pembawa terbaik dalam penghantaran sediaan *buccal patches* Hidroklorotiazid dan Atenolol dibandingkan penggunaan kombinasi polimer Sodium Alginat – HPMC, Karbomer – CMC Na, ataupun HPMC – CMC Na. Kombinasi kedua polimer HPMC dan Karbomer menghasilkan ketahanan pelipatan, pemuatan obat, *swelling index*, sifat *mucoadhesive*, dan pelepasan sediaan *film* yang paling baik. Berdasarkan uraian diatas perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh kombinasi dari HPMC dan Karbomer terhadap karakteristik, fisik dan kimia *mucoadhesive buccal film*.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah pengaruh jumlah polimer Karbomer dan HPMC terhadap *swelling index*, waktu tinggal dan kekuatan *mucoadhesive* Diltiazem HCl dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* ?
2. Berapakah jumlah optimum kombinasi polimer Karbomer dan Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) 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 jumlah polimer Karbomer dan Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) terhadap waktu tinggal dan kekuatan *mucoadhesive* Diltiazem HCl dalam sediaan *mucoadhesive buccal film*
2. Mengetahui jumlah optimum kombinasi polimer Karbomer dan Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) 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

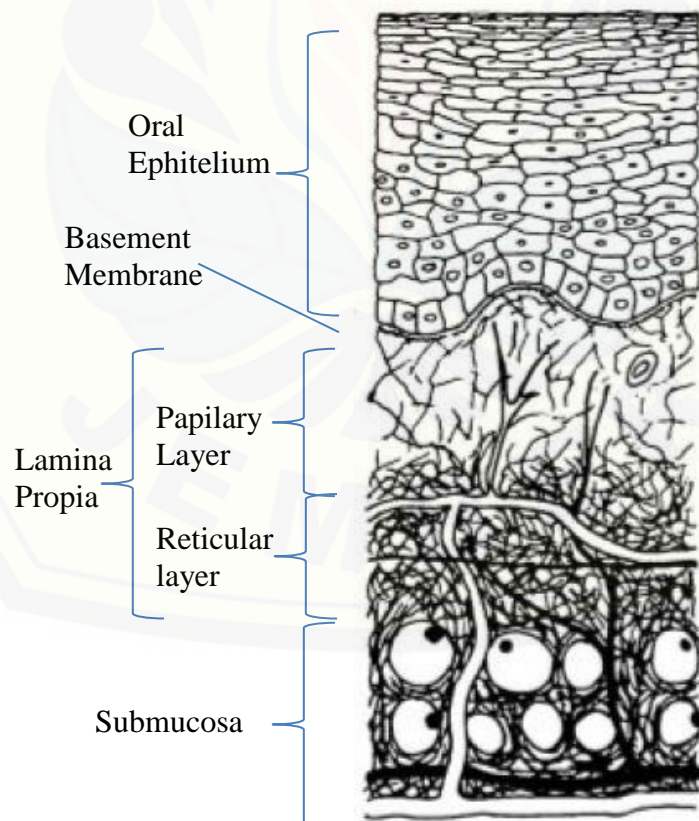
Hasil penelitian ini diharapkan untuk memperoleh jumlah optimum dari polimer Karbomer dan HPMC pada sediaan *mucoadhesive buccal film* Diltiazem HCl sehingga dapat digunakan sebagai informasi ilmiah untuk pengembangan sediaan *mucoadhesive buccal film*

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Membran Mukosa Mulut

2.1.1 Membran mukosa mulut

Mukosa mulut diklasifikasikan menjadi 3 tempat pembagian penghantaran obat yaitu melalui *sublingual*, *buccal*, *platalal*. Penghantaran obat secara *buccal* tersebut melalui suatu membran mukosa yang melapisi pipi (Sangeetha dkk., 2010). Membran mukosa merupakan permukaan lembab berlendir yang melapisi beberapa bagian rongga tubuh. Membrane mukosa terdiri dari 3 lapisan yaitu lapisan epitel, lapisan jaringan ikat (*lamina propia*), dan lapisan sub mukosa sesuai dengan gambar 2.1, tebal lapisan epitel pada *buccal* sejumlah 40-50 lapisan (Sangeetha dkk., 2010).



Gambar 2.1 Anatomi membran mukosa (Sangeetha dkk., 2010)

Komponen utama dari mukosa yaitu glikoprotein yang biasa disebut mucin. Musin merupakan makromolekul dengan berat molekul antara 0,5 sampai 20 MDa (Tabak dkk., 1982). Musin merupakan salah satu faktor penentu pada kesehatan di rongga mulut dengan membentuk lapisan pelindung pada email gigi dan mukosa mulut. Musin berfungsi sebagai penghalang dinamis yang mampu mengurangi dampak dari efek yang tidak diinginkan dan sebagai pertahanan di mukosa mulut (Slomiany dkk., 1996). Mulut memiliki saliva atau air liur, komponen dari air liur tersebut antara lain lendir, protein, mineral dan enzim. Air liur memiliki pH berkisar antara 5-5,7. Laju alir dari air liur normalnya 0,5 ml – 1 ml dengan total sekresi harian sebesar 0,5 sampai 2 L (Fonseca-Santos dan Chorilli, 2018).

2.1.2. Saliva

Saliva memiliki fungsi sebagai pelindung pada mukosa mulut. Selain sebagai pelindung saliva juga berperan untuk mempertahankan kelembapan permukaan mukosa sehingga dapat meningkatkan permeabilitas membran. Saliva disekresikan oleh kelenjar saliva, saliva memiliki 3 pasang kelenjar, meliputi paratiroid, *sub maxillary*, dan kelenjar sublingual. Saliva sangat berpengaruh terhadap penyerapan obat, 2 alasan utamanya adalah permeasi pada membran mukosa lebih mudah, dan juga kebanyakan obat yang dihantarkan melalui rute oral dalam bentuk padat, sehingga perlu dilarutkan terlebih dahulu dalam saliva sebelum diserap (Singh dan Kim, 2007).

2.2. Sistem Penghantaran Obat Melalui Buccal

2.2.1 Mukosa *buccal* sebagai penghantaran obat

Penghantaran obat melalui mukosa *buccal* terletak di pipi. Perbedaan antara mukosa *buccal* dan sublingual yaitu pada mukosa *buccal* kurang permeabel, lebih tebal dan memiliki tempat untuk onset penyerapan obat yang lebih lama. Mukosa sublingual meskipun lebih permeabel namun intensitas kontak dengan air liur dan gesekannya dengan lidah lebih besar sehingga menyebabkan sediaan dalam rute tersebut akan sukar menempel pada mukosa dalam waktu yang lama (Fonseca-Santos dan Chorilli, 2018).

Dua jalur permeasi transport pasif obat di mukosa mulut adalah rute seluler dan transeluler. Meskipun pada penghantaran obat kedua jalur ini dapat digunakan secara bersamaan, namun umumnya lebih sering digunakan salah satu jalur saja tergantung sifat fisikokimianya (Hooda dkk., 2012). Mekanisme absorpsi obat secara *buccal* umumnya melalui difusi pasif dalam bentuk tak terionisasi. Penghantaran melalui difusi pasif dipengaruhi oleh gradien konsentrasi, dimana prosesnya melalui ruang intraselular pada epitel (Krishnarajan dkk., 2016).

Penghantaran obat melalui rute *buccal* berada pada rongga mulut. Rongga mulut merupakan lingkungan yang kompleks, banyak faktor yang mempengaruhi penyerapan obat, penyerapan obat di rongga mulut dipengaruhi oleh faktor membran dan faktor lingkungan.

a. Faktor membran

Laju dan jumlah obat yang masuk kedalam sirkulasi sitemik melalui membran dipengaruhi oleh beberapa hal, mulai dari tingkat keratinisasi, luas permukaan membran, tebal lapisan lendir dari *salivary pellicles*, lipid interseluler dalam epitel, membran basal serta lamina propia, ketebalan membran, suplai darah, regenerasi sel dan kandungan enzim.

b. Faktor lingkungan

- Saliva

Salivary pellicles atau *film* saliva merupakan lapisan tipis dari lapisan saliva sepanjang mukosa *buccal*, dengan ketebalan 0,07-0,10 mm yang dapat mempengaruhi penyerapan obat secara *buccal*.

- Kelenjar Ludah

Bagian epitel *buccal* terdapat kelenjar ludah, kelenjar tersebut akan secara aktif mensekresikan *mucus* di permukaan mukosa *buccal*. *Mucus* selain dapat mempertahankan bentuk sediaan *mucoadhesive*, juga dapat menjadi penghalang dalam penetrasi obat.

- Gerakan jaringan *buccal*

Buccal merupakan daerah pada rongga mulut yang bergerak tidak terlalu aktif. Meskipun demikian, pada saat berbicara, selama makan ataupun

menelan terjadi gerakan pada daerah *buccal* sehingga perlu adanya polimer *mucoadhesive* untuk menjaga sediaan tetap menempel di jaringan *buccal* (Rao dkk., 2013).

2.2.2. Persyaratan obat dengan sistem penghantaran *buccoadhesive*

Obat yang dapat dihantarkan melalui sistem penghantaran melalui rute *buccal*, memiliki beberapa kriteria yaitu :

- a) bobot molekul antara 200 – 500 Da
- b) obat Stabil pada pH *buccal* (5,5 – 7)
- c) obat berasa enak dan tidak berbau
- d) obat bersifat lipofil dengan log P 1,6 – 3,3
- e) dosis obat besar untuk penghantaran terkontrol (Smart, 2005)

2.2.3 Keuntungan dan kerugian penghantaran obat melalui *buccal*

Penghantaran obat melalui rute *buccal*, terdapat beberapa aspek yang harus dilihat, seperti lama penghantaran dan efek yang diinginkan. Pemilihan obat yang sesuai untuk sistem penghantaran *buccoadhesive* didasarkan pada sifat farmakokinetiknya. Berikut keuntungan penghantaran melalui *buccal* meliputi (Rao dkk., 2013) :

- a) tidak melewati *first pass metabolism* sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas dan terhindar dari degradasi oleh enzim pencernaan
- b) memberikan kenyamanan dalam penghantarannya dan peningkatan kepatuhan dari pasien
- c) digunakan sebagai pelepasan obat secara *sustained released*
- d) onset nya lebih cepat, dan dapat segera dihentikan pemberiannya jika timbul kejadian yang tidak diinginkan
- e) meski kurang permeabel daripada mukosa sublingual, absorpsi obat secara *buccal* dapat diserap dengan cepat ke dalam vena
- f) administrasinya lebih cepat dibandingkan penghantaran melalui sistem transdermal
- g) permukaan kontaknya luas pada rongga mulut sehingga penyerapan obat lebih cepat

Dibalik keuntungan yang dimiliki, namun tidak semua obat dapat diberikan dengan rute *buccal*, beberapa kekurangan yang dimiliki rute *buccal* diantaranya :

- a) tidak dapat diberikan obat-obatan yang tidak stabil pada pH *buccal*
- b) obat-obatan dengan rasa yang pahit dan bau yang tidak menyenangkan tidak nyaman dihantarkan dengan rute ini
- c) obat-obatan yang dapat mengiritasi mukosa tidak dapat diberikan pada rute *buccal*
- d) obat dengan dosis kecil saja yang dapat diberikan
- e) obat-obatan yang dapat diberikan hanya yang diserap secara difusi pasif
- f) terbatasnya makan dan minum saat menggunakan obat rute *buccal* (Rao dkk., 2013)

2.3. Mucoadhesive

2.3.1. Mucoadhesive

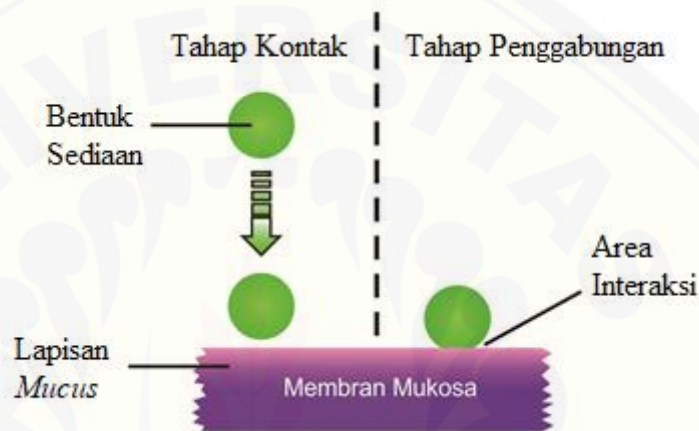
Bioadhesive adalah keadaan dimana adanya interaksi antar muka antara dua bahan dalam jangka waktu yang lama, dimana salah satu bahan tersebut merupakan substansi biologis. Salah satu substansi biologis adalah membran mukosa. Sistem *mucoadhesive* sendiri dapat didefinisikan sebagai ikatan yang terjadi dengan lapisan *mucus*.

Mekanisme perekatan dari jaringan mukosa sendiri terjadi ketika sediaan yang kontak dengan *mucus* akan menyebar di permukaan *mucus*, dan terjadi peristiwa difusi ke dalam *mucus*, besarnya kekuatan *mucoadhesive* tergantung dari besarnya gaya tarik menarik antara sediaan farmasi tersebut dengan membran mukosanya (Fonseca-Santos dan Chorilli, 2018).

2.3.2. Mekanisme mucoadhesive

Sistem *mucoadhesive* merupakan pelekatan sediaan farmasi dengan pembawa yang sesuai pada membran mukosa, sistem *mucoadhesive* merupakan fenomena yang kompleks yang meliputi dari pembasahan, adsorpsi dan interpenetrasi rantai polimer seperti pada gambar 2.2. Berikut mekanisme dari proses *mucoadhesive* :

- terjadinya kontak antara substansi *mucoadhesive* dari sediaan dengan membran mukosa (terjadinya fenomena pembasahan dan pembengkakan)
- terjadinya penterasi ke dalam jaringan membran mukosa
- terjadinya interpenetrasi antara rantai polimer *mucoadhesive* dengan *mucus*. Pada tahap ini terbentuknya ikatan kimia yang lemah antara molekul rantai polimer. Ikatan yang tercipta antara lain ikatan primer (ikatan kovalen) dan interaksi sekunder (ikatan hidrogen dan *van der Waals*) (Rao dkk., 2013).



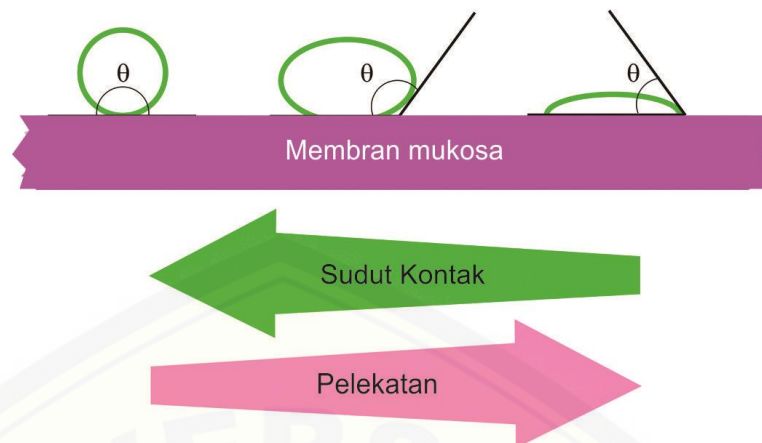
Gambar 2.2 Mekanisme *mucoadhesive* (Carvalho dkk., 2010)

2.3.3. Teori teori *mucoadhesive*

Mucoadhesive merupakan proses yang kompleks, terdapat beberapa teori yang dapat menjelaskan dari mekanisme *mucoadhesive* tersebut. (Carvalho dkk., 2010)

a) *Wetting theory*

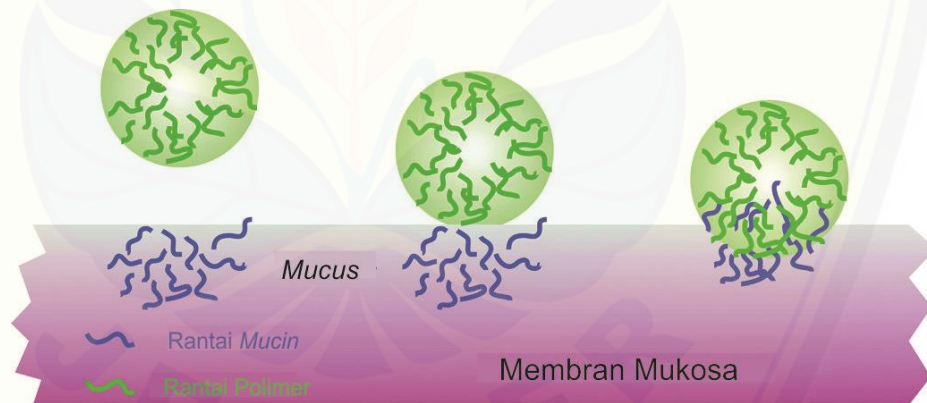
Teori pembasahan hanya berlaku pada sediaan cair, karena sediaan cair memiliki afinitas yang dapat tersebar pada permukaan mukus. Untuk mengetahui afinitas nya dapat dilakukan dengan mengukur sudut kontak dari sediaan dengan mucus seperti terlihat pada gambar 2.3. Semakin kecil sudut kontak nya maka semakin besar afinitasnya.



Gambar 2.3 Diagram kimia pengaruh sudut kontak antara *film* dan mukus
(Carvalho dkk., 2010)

b) *Diffusion theory*

Teori difusi menjelaskan terjadinya interpenetrasi rantai polimer terhadap mukus sehingga terbentuknya ikatan *adhesive* yang semi permanen seperti terlihat pada gambar 2.4, semakin meningkat derajat penetrasi rantai polimernya akan meningkatkan gaya pelekatannya.



Gambar 2.4 Proses *mucoadhesive* menurut teori difusi (Carvalho dkk., 2010)

c) *Fracture theory*

Teori *fracture* digunakan untuk mengetahui besarnya kekuatan yang digunakan untuk memisahkan ikatan *adhesive* yang telah terbentuk dari dua permukaan yang saling kontak.

d) *The electronic theory*

Teori elektronik menjelaskan bahwa bahan yang bersifat *mucoadhesive* dan jaringan mukus memiliki muatan listrik yang berlawanan. Ketika keduanya

saling kontak akan terjadi perpindahan elektron dan terbentuk lapisan ganda dari elektronik. Besarnya kekuatan *mucoadhesive* tergantung dari besarnya gaya tarik menarik pada lapisan elektronik tersebut

e) *The absorption theory*

Teori absorpsi menjelaskan bahwa bahan yang bersifat *mucoadhesive* melekat pada mukus karena adanya interaksi kimia. Diantaranya ikatan hidrogen, ikatan *van der Waals*, dan interaksi hidrofobik.

2.4. Metode pembuatan Film

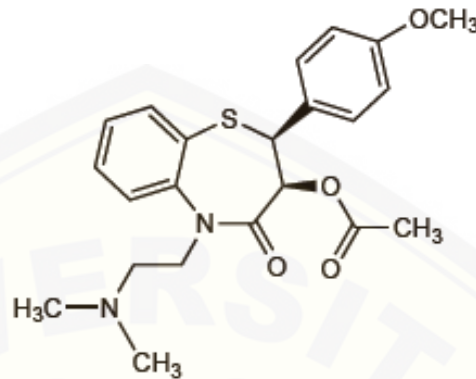
Terdapat beberapa metode dalam pembuatan sediaan *Buccal film*, beberapa diantaranya adalah *hot melt extrusion*, *solvent casting*, *solid dispersion extrusion*. Pada penelitian yang dilakukan dipilih metode *solvent casting* karena biaya yang relatif murah metode ini juga banyak digunakan karena prosesnya yang mudah. Pada metode ini meliputi beberapa proses, diantaranya persiapan dari larutan *film*, proses deaerasi atau penghilangan gelembung pada larutan *film*, penuangan larutan kedalam cetakan, pengeringan larutan menggunakan oven hingga terbentuk *film*, pemotongan *film* sesuai dosis yang diharapkan, yang terakhir adalah pengemasan. Pada prosesnya perlu diperhatikan beberapa hal agar didapatkan *film* yang maksimal yaitu sifat reologi dari larutan, keseragaman kandungan obat, jumlah gelembung udara yang tersisa dan jumlah pelarut yang tersisa setelah proses pemanasan (Morales dan McConville, 2011).

2.5. Tinjauan Bahan

2.5.1. Diltiazem HCl

Diltiazem HCl merupakan golongan *calcium channel blocker* yang digunakan sebagai antihipertensi, antiaritmia dan antiangina. Diltiazem HCl memiliki rumus kimia (2S,3S)-5-(2-Dimethylaminoethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-1,5-benzothiazepin-3-yl acetate hydrochloride. Diltiazem HCl memiliki berat molekul 451g/mol dengan rumus molekul $C_{22}H_{26}N_2O_4S$ HCl. Diltiazem HCl berbentuk bubuk putih, tidak berbau, kristal. Diltiazem HCl dapat larut dalam air, kloroform, asam format dan *methyl alcohol*, lalu sedikit

larut dalam dehidrat alkohol dan tidak larut dalam eter (Sweetman, 2009). Gambar struktur kimia dari Diltiazem HCl dapat dilihat pada gambar 2.5.



Gambar 2.5 Struktur kimia Diltiazem HCl (Sweetman, 2009)

Diltiazem HCl termasuk derivat benzotiazepin. Diltiazem HCl yang diberikan secara per oral digunakan dalam penanganan penyakit hipertensi dan angina pectoris. Pada penanganan penyakit hipertensi dosis yang diperlukan sebesar 60 – 120 mg diberikan sebanyak 2 kali sehari. Dosis maksimal harian dari Diltiazem HCl sebesar 360 mg setiap harinya. Diltiazem secara peroral hampir seluruhnya akan terserap pada saluran pencernaan, namun karena melewati *first pass metabolism* sehingga bioavailabilitasnya didalam tubuh hanya berkisar 40%. Diltiazem dapat terikat pada 80% protein plasma dan di metabolisme di hati oleh sitokrom p450 isoenzim CYP3A4. Diltiazem memiliki waktu paruh dalam tubuh sekitar 3 samapi 5 jam dan sekitar 2 sampai 4% akan diekresikan dalam urin (Sweetman, 2009).

Diltiazem memiliki efek antihipertensi dengan cara mengendurkan otot polos pembuluh darah sehingga terjadi penurunan resistensi pembuluh darah perifer. Diltiazem dapat mempengaruhi otot jantung dengan memblok masuknya cairan kalsium ekstraseluler dan meningkatkan afinitas 1,4-dihidropiridin pada kanal Ca^{2+} (Patel dkk., 2015).

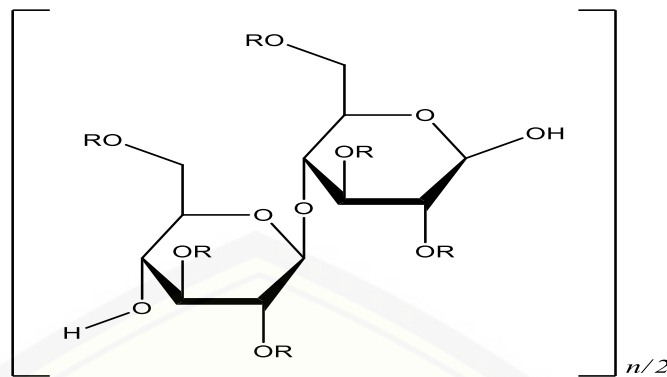
Diltiazem umumnya dalam pengobatan banyak ditoleransi dengan baik. Namun beberapa efek samping yang dapat dihasilkan oleh diltiazem diantaranya sakit kepala, edema pada pergelangan kaki, hipotensi, pusing, memerah, lelah,

mual, serta gangguan gastrointestinal lainnya seperti anoreksia muntah, sembelit atau diare, dan kenaikan berat badan. Namun jarang juga terjadi *hyperplasia*. Diltiazem sendiri dapat menekan konduksi jantung dan jarang juga menyebabkan bradikardi serta sinus. Pada kasus overdosis diltiazem dapat menyebabkan bradikardia dan hipotensi. Perlu diwasapadai juga diltiazem dapat mengganggu kesehatan dari janin karena dalam percobaannya ke hewan coba memiliki efek teratogenesis (Sweetman, 2009).

2.5.2. HPMC

HPMC banyak digunakan sebagai bahan eksipien pada sediaan oral, optalmik, nasal dan topikal. Nama lain Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) diataranya *Methocel*, *Hypromellose*, *Metolose*, *Hypromellose*. HPMC berbentuk granul/serbuk putih tidak berbau dan tidak berasa. HPMC memiliki nilai rentang pH = 5,0 – 8,0 dalam 2% b/b larutan, dengan nilai densitas (*bulk*) 0,341 g/cm³, densitas (*tapped*) 0,557 g/cm³. HPMC memiliki titik lebur pada rentang 190-200 °C. Kelarutan HPMC tinggi pada air dingin yang perlu dikembangkan terlebih dahulu sehingga akan membentuk larutan koloid kental. HPMC tidak akan larut dalam air panas, kloroform, eter dan etanol (95%), namun ketika dilarutkan dalam campuran etanol dan diklorometana, campuran metanol dan diklorometana, dan campuran air dan alcohol HPMC akan terlarut. HPMC dalam bentuk serbuk perlu disimpan pada wadah dalam kondisi sejuk dan kering (Rowe dkk., 2009).

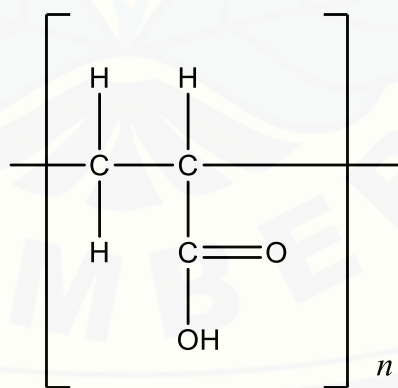
Konsentrasi HPMC yang digunakan sebagai agen pembentuk *film* yaitu pada rentang konsentrasi 2 – 20% b/b. Terdapat beberapa jenis HPMC yang memiliki nilai viskositas yang berbeda, tingkat viskositas yang lebih rendah dapat digunakan sebagai pelapis *film*. Beberapa fungsi lainnya dari HPMC dalam sediaan farmasi diantaranya sebagai agen pelapis, agen pelepasan terkontrol, bahan *bioadhesive*, pengemulsi, *mucoadhesive*, *suspending agent* (Rowe dkk., 2009). Gambar struktur kimia dari HPMC seperti gambar berikut ini :



Gambar 2.6 struktur kimia HPMC (Rowe dkk., 2009)

2.5.3. Karbomer

Karbomer memiliki nama lain yaitu *Acrypol*, *Karbomera*, *Karbomer*, *carboxy polymethylene*, asam poliakrilat dan lain lain. Karbomer memiliki bentuk bubuk higroskopis, berwarna putih, halus, berbau khas dengan pH = 2,5 – 4,0 untuk larutan berair 0,2% b / v , densitas (*bulk*) 0,2 g/cm³, densitas (*tapped*) 0,3 g/cm³, titik lebur 260°C. Karbomer dapat mengembang dalam air dan gliserin, dan dalam etanol (95%), Karbomer tidak larut tetapi hanya mengembang karena merupakan *crosslinked microgels* tiga dimensi (Rowe dkk., 2009). Struktur kimia Karbomer dapat dilihat di gambar berikut ini :

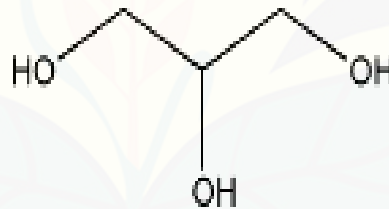


Gambar 2.7 Struktur kimia Karbomer (Rowe dkk., 2009)

Karbomer dalam formulasi farmasi dapat berfungsi sebagai bahan *bioadhesif*, agen pelapasan terkontrol, agen pengemulsi, stabilisator emulsi, pengubah rheology, zat penstabil, *suspending agent*, dan pengikat pada tablet (Rowe dkk., 2009).

2.5.4. Gliserin

Gliserin memiliki nama lain yaitu *croderol*, *gliserol*, *kemstrene*, *optim*, *pricerine* dan lain sebagainya. Gliserin berbentuk cairan higroskopis yang jernih, tidak berwarna, tidak berbau, kental dan memiliki rasa yang manis (tingkat kemanisan 0,6 kali sukrosa) dengan titik didih 290°C (terjadi dekomposisi) dan titik lebur 17,8°C. Memiliki tingkat densitas 1,2656 g/cm³ pada suhu 15°C, densitas 1,2636 g/cm³ pada suhu 20°C, densitas 1,2620 g/cm³ pada suhu 25°C. Gliserin dapat larut pada air, metanol dan etanol (95%), sedikit larut pada aseton serta gliserin tidak larut pada kloroform dan benzene. Gliserin dapat mengkristal jika disimpan pada suhu rendah dan harus dihangatkan hingga suhu 20°C untuk menghilangkan kristal tersebut, dan juga gliserin perlu disimpan dalam wadah kedap udara, di tempat sejuk dan kering. Gliserin dalam formulasi sediaan farmasi dapat berfungsi sebagai *plasticizer*, pengawet antimikroba, kosolven, *emollient*, humektan, pelarut, zat pemanis dan agen tonisitas (Rowe dkk., 2009). Struktur kimia Gliserin dapat dilihat di gambar 2.8.



Gambar 2.8 Struktur kimia gliserin (Rowe dkk., 2009)

2.6. Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan suatu metode dengan mengaplikasikan persamaan regresi yang akan menampilkan model hubungan yang berupa analisis persamaan matematika antara variable respon dengan satu atau lebih variabel bebas. Tujuannya untuk menentukan efek dari beberapa faktor dan interaksi keduanya. Banyaknya jumlah percobaan yang dilakukan menggunakan desain faktorial ditentukan dengan rumus 2^n , dimana angka dua menunjukkan dari *level* faktor dan n menunjukkan banyaknya faktor yang digunakan. Desain faktorial dua *level*, misalkan terdapat dua faktor (misalkan A dan B) dan keduanya diuji pada dua *level* yang berbeda yaitu pada *level* tinggi dan *level* rendah. Jumlah formula

yang dibutuhkan untuk desain faktorial dua *level* sebanyak empat formula. Dengan menggunakan desain faktorial dapat diketahui faktor yang dapat berpengaruh secara signifikan pada suatu respon (Bolton dan Bon, 2004).

Pada penentuan optimasi dari campuran dua bahan dapat digunakan desain faktorial mengikuti rumus berikut :

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

Dengan:

Y : respon hasil yang diamati

X₁ : *level* bagian A

X₂ : *level* bagian B

b₀, b₁, b₂, b₁₂ : koefisien yang dapat dihitung dari hasil percobaan

Contoh rancangan percobaan yang menggunakan metode desain faktorial dua faktor dan dua *level* dapat dilihat pada tabel 2.1.

Tabel 2.1 Rancangan desain faktorial menggunakan dua faktor dan dua level

Formula	A (Faktor 1)	B (Faktor 2)
(1)	-1	-1
A	+1	-1
B	-1	+1
AB	+1	+1

(-) : *level* rendah

(+) : *level* tinggi

Beberapa kelebihan dari desain faktorial antara lain mempunyai efisiensi yang maksimum untuk memperkirakan efek yang dominan pada penentuan respon. Keuntungan utama dari penggunaan metode desain faktorial memungkinkan untuk menentukan efek dari masing masing faktor dan efek kedua faktor. Selain itu metode menggunakan desain faktorial terhitung ekonomis dikarenakan dapat menurunkan jumlah penelitian yang dilakukan dibandingkan dengan meneliti dua efek faktor secara terpisah (bolton dan bon, 2004).

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan menggunakan dua variabel (desain faktorial) dan bersifat eksploratif, penelitian ini bertujuan untuk mencari komposisi optimum polimer Hidroksi Metil Selulosa (HPMC) dan Karbomer pada sediaan *mucoadhesive buccal film* Diltiazem HCl. Tahapan penelitian meliputi : 1) perancangan formula optimum dengan jumlah polimer HPMC dan Karbomer sebagai variabel bebas, 2) Pembuatan *mucoadhesive buccal film* Diltiazem HCl sesuai rancangan formula, 3) Pengamatan sifat fisika kimia (organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan, ketahanan lipat, pH permukaan), penentuan kadar Diltiazem HCl, *swelling index*, dan kekuatan *mucoadhesive*, 4) Analisis data dan penentuan formula optimum, 5) Karakterisasi formula optimum. Rancangan penelitian secara skematis dapat dilihat pada gambar 3.1.

3.2. Alat dan Bahan

3.2.1. Alat

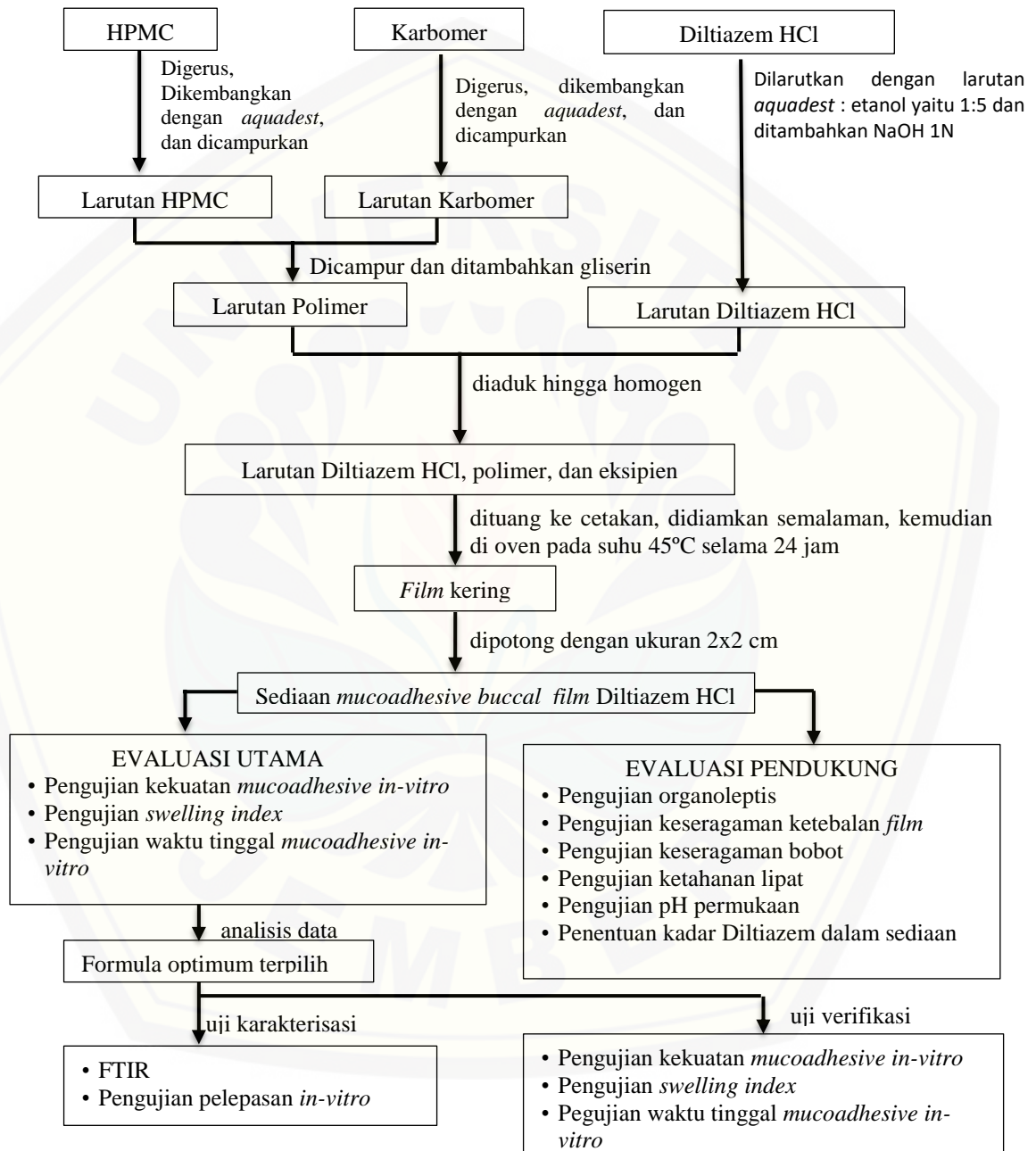
Peralatan yang digunakan : Spektrofotometer FT-IR *Alpha Bruker*, pH meter (*Elmetron CP-502*), alat uji disolusi tipe dayung (*Logan*), *TA.XT plus Texture Analyzer*, spektrofotometer (*Genesys 10S UV-Vis, Thermo Scientific, USA*), oven (*Memmert, Germany*), *hot plate*, timbangan analitik (*AdventurerTM Ohaus, USA*), desikator (*Normax*), stamper, mortir, mikrometer sekrup, alat-alat gelas, *software Design Expert versi 11.0.0* dan *software validation method of analysis*.

3.2.2. Bahan

Diltiazem HCl (diperoleh dari PT. Kimia Farma Indonesia), HPMC K4M (PT. BrataChem), Karbomer (PT. BrataChem), Gliserin (BrataChem), Etanol 96% (BrataChem), KH_2PO_4 (PT. BrataChem), NaOH (PT. BrataChem), HCl (PT. BrataChem), sorbitol, Aquadestilata, dan mukosa *buccal* kambing jantan usia 3 – 4 tahun (diperoleh dari tempat penjalangan di Pasar Tanjung Jember)

3.3. Lokasi dan waktu penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium/ Teknologi Sediaan Solida Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Februari 2019 sampai Mei 2019.



Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian

3.4. Prosedur Penelitian

3.4.1. Formulasi

Penelitian ini menggunakan metode desain faktorial dengan tujuan menentukan formula optimum dari *mucoadhesive buccal film* Diltiazem HCl. Penelitian ini menggunakan 4 rancangan formula dengan variabel terikat (respon) Y dan variabel bebas (Faktor) X. Variabel terikat merupakan suatu respon dari penelitian, Variabel terikat meliputi Y1 adalah *swelling index*, Y2 adalah kekuatan *mucoadhesive* dan Y3 adalah waktu tinggal *mucoadhesive in vitro*. Variabel bebas merupakan faktor yang diubah ubah, variabel bebas meliputi Xa jumlah polimer HPMC dan Xb adalah jumlah polimer Karbomer. dan juga variabel terkontrol merupakan komponen yang tidak diubah ubah, penelitian ini meliputi dosis Diltiazem HCl sebesar 40 mg yang digunakan (Wang dkk., 2016), ukuran *film* 2x2 cm, *plasticizer*, suhu pemanasan, dan waktu pemanasan. Rancangan percobaan dapat dilihat pada tabel 3.1

Tabel 3.1 Rancangan desain faktorial

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

Level tinggi dan *level* rendah dari masing masing faktor yaitu HPMC dan Karbomer yang kemudian ditentukan dengan rancangan metode desain faktorial. Pada penelitian yang dilakukan oleh Roda dkk., 2018. didapatkan perbandingan kombinasi polimer HPMC dan Karbomer yaitu 4 : 1 dapat memberikan hasil *swelling index* dan sifat *mucoadhesive* yang baik. Sehingga digunakan susunan level tinggi dan rendah pada penelitian dapat dilihat pada tabel 3.2 dan rancangan formula berdasarkan desain faktorial dapat dilihat pada tabel 3.3

Tabel 3.2 Susunan *level* tinggi dan *level* rendah berdasarkan desain faktorial

Faktor	<i>Level</i> rendah (-1) (mg)	<i>Level</i> tinggi (+1) (mg)
HPMC	20 mg	40 mg
Karbomer	10 mg	20 mg

Tabel 3.3 Rancangan formula berdasarkan desain faktorial

Formula	Faktor A (HPMC) (mg)	Faktor B (Karbomer) (mg)
1	20 mg	10 mg
A	40 mg	10 mg
B	20 mg	20 mg
AB	40 mg	20 mg

Pembuatan *mucoadhesive buccal film* Diltiazem HCL, digunakan dalam 1 cetakan *film* berupa cawan petri dengan diameter 9 cm, lembaran *film* yang dihasilkan dipotong sesuai cetakan dengan ukuran 2 x 2 cm. Susunan formula untuk satu kali pembuatan dalam 1 cetakan dapat dilihat pada Tabel 3.4

Tabel 3.4 Susunan formula *mucoadhesive buccal film* Diltiazem HCl

Bahan	Fungsi Bahan	Jumlah Bahan			
		F1	FA	FB	FAB
Diltiazem HCl	Bahan aktif	0,6358 g	0,6358 g	0,6358 g	0,6358 g
HPMC	Polimer Hidrofilik	0,3179 g	0,6359 g	0,3179 g	0,6359 g
Karbomer	Polimer Hidrofilik	0,1589 g	0,1589 g	0,3179 g	0,3179 g
Gliserin	<i>Plasticizer</i>	0,3 ml	0,3 ml	0,3 ml	0,3 ml
NaOH	<i>Alkalizing agent</i>	1,6 ml	1,6 ml	1,6 ml	1,6 ml
Etanol	Kosolven	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml
Aquades	Pelarut	40 ml	40 ml	40 ml	40 ml

3.4.2. Pembuatan *mucoadhesive buccal film* Diltiazem HCl

Pembuatan *mucoadhesive buccal film* Diltiazem HCl dilakukan dengan metode *solvent casting* sesuai dengan komposisi yang terdapat pada tabel 3.4. Langkah pertama dibuat larutan polimer, polimer Karbomer dan HPMC dikembangkan terlebih dahulu dengan aquadest dan didiamkan semalam. Proses pengadukan dilakukan secara perlahan agar tidak timbul banyak gelembung udara. Larutan polimer tersebut dicampurkan menjadi satu membentuk larutan polimer kemudian ditambahkan gliserin. Disiapkan Diltiazem HCl dengan dilarutkan dalam campuran air : etanol sebesar 1 : 5 dan ditambahkan NaOH kemudian ditambahkan ke campuran polimer dan gliserin. Campuran semua bahan kemudian diaduk hingga homogen menggunakan *magnetic stirrer* selama 20 menit dengan kecepatan 100 rpm. Campuran *film* dituang kedalam cetakan dan didiamkan semalam untuk menghilangkan gelembung udara. *Film* dalam cetakan dikeringkan menggunakan oven pada suhu 45⁰C selama 24 jam. *Film* yang telah kering dipotong sesuai cetakan ukuran 2x2 cm (4 cm²). Sampel yang telah jadi dikemas menggunakan plastik klip dan disimpan dalam desikator.

3.2.3. Evaluasi Sediaan *mucoadhesive buccal film* Diltiazem Hidroklorida

a. Uji Organoleptis *Film*

Evaluasi uji organoleptis *film* dilihat dengan mengamati warna, bau, rasa, tekstur dan bentuk permukaan *film*.

b. Uji Keseragaman Bobot *Film*

Evaluasi uji keseragaman bobot *film* dilakukan dengan cara diambil 3 *film* pada setiap formula, masing masing *film* ditimbang pada timbangan digital. Dihitung rata rata, standar deviasi dan koefisien korelasi bobot masing masing formula (Semalty dkk., 2008). *Film* dapat dikatakan seragam jika koefisien korelasi nya kurang dari 2% (Harmita, 2004).

c. Uji Keseragaman Ketebalan *Film*

Evaluasi uji keseragaman ketebalan *film* dilakukan dengan cara diambil 3 *film* pada setiap formula, ketebalan diukur dengan menggunakan mikrometer sekrup pada 5 titik yang berbeda yaitu di tengah dan di keempat sudut *film*

(Semalty dkk., 2008). Dihitung rata rata, standar deviasi dan koefisien korelasi masing masing formula. Keseragaman ketebalan *film* dapat dicapai ketika koefisien korelasinya kurang dari 2%.

d. Uji Ketahanan Pelipatan *Film*

Evaluasi terhadap ketahanan pelipatan ditentukan dengan cara mengambil 3 *film* pada setiap formula. *Film* dilipat ditempat yang sama hingga patah. Banyaknya jumlah pelipatan menentukan besarnya kekuatan ketahanan pelipatan film, kekuatan pelipatan yang baik untuk *film* jika memiliki ketahanan pelipatan hingga 300 kali atau lebih tanpa kerusakan. (Alagusundaram dkk., 2009).

e. Uji pH Permukaan

Evaluasi uji pH permukaan dari *film* digunakan untuk mengetahui apakah *film* dapat menyebabkan iritasi pada mukosa *buccal*. Pengujian dilakukan dengan mengambil dan merendam *film* pada 5 ml aquadest selama 10 menit untuk mengembang (Salehi dan Boddohi, 2017). Diukur pH pada permukaan film menggunakan elektroda yang dilakukan sebanyak 3 kali replikasi. Besar pH permukaan film dapat dikatakan baik jika sesuai dengan rentang pH *buccal* yaitu 5,5 – 7 (Patel dkk., 2011).

f. Penentuan Kadar Diltiazem dalam sediaan *mucoadhesive buccal film*

1. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6,6

Pembuatan larutan dapar fosfat pH 6,6 dibuat sebanyak 1000 ml, dibuat dengan melarutkan 27,22 g KH_2PO_4 dalam 1000 ml air. dari 1000 ml tersebut kemudian diambil 250 ml dan dimasukkan kedalam labu ukur 1000 ml, kemudian ditambahkan 0,2 M NaOH sebanyak 82 ml. campuran larutan tersebut ditambahkan air hingga tanda batas. Larutan dapar fosfat di *adjust* pH nya menggunakan pH meter hingga hasilnya mencapai pH 6,6 (Patel, 2006).

2. Penentuan panjang gelombang maksimum Diltiazem HCl dalam Larutan Dapar fosfat pH 6,6

Diltiazem Hidroklorida sebanyak 100 mg ditimbang dan dimasukkan kedalam labu ukur 100 mL, dapar fosfat pH 6,6 ditambahkan kedalam labu ukur hingga tanda batas lalu dihomogenkan (1000 ppm).

Sebanyak 10 mL larutan (1000 ppm) dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml dan ditambahkan dapar fosfat pH 6,6 hingga tanda batas lalu dihomogenkan (100 ppm). sebanyak 2 mL larutan (100 ppm) diambil kemudian dimasukkan kedalam labu ukur 25 ml dan ditambahkan dapar fosfat pH 6,6 hingga tanda batas lalu dihomogenkan (8 ppm). Ditentukan panjang gelombang maksimum dengan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 200-400 nm.

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

Diltiazem HCl ditimbang sebanyak 100 mg dalam labu ukur 100 mL dan 300 mg dalam labu ukur 100 mL, kemudian ditambahkan dapar fosfat pH 6,6 hingga tanda batas dan didapatkan larutan baku induk pertama 1000 ppm dan 3000 ppm. Sebanyak 10 mL dipipet dari larutan induk 1000 ppm dan 3000 ppm dan masing masing dimasukkan kedalam labu ukur 100 mL, kemudian ditambahkan dapar fosfat pH 6,6 hingga tanda batas dan didapatkan larutan induk kedua 100 ppm dan 300 ppm. dari larutan induk kedua 100 ppm dan 300 ppm dilakukan pengenceran dan diperoleh lima titik konsentrasi yaitu 4, 6, 8, 10, dan 12 ppm. Serapan dari masing masing konsentrasi diamati dengan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum. Dibuat kurva baku kadar Diltiazem HCl terhadap serapan, serta ditentukan persamaan regresinya untuk menghitung kadar sampel.

4. Penentuan Kadar Diltiazem HCl dalam sediaan *mucoadhesive buccal film*

Sedian *film* (4 cm²) yang mengandung 40 mg Diltiazem HCl dilarutkan menggunakan dapar fosfat pH 6,6 lalu disaring dan dimasukkan kedalam labu ukur 100 mL dan ditambahkan dapar fosfat pH 6,6 sampai tanda batas (400 ppm). Sebanyak 2 mL (400 ppm) dipipet kedalam labu ukur 100 mL dan ditambahkan dapar fosfat pH 6,6 hingga tanda batas (8 ppm). Serapan diamati menggunakan spektrofotometer UV dengan panjang gelombang maksimum. Digunakan blangko dapar fosfat pH 6,6.

Pengujian kadar bahan aktif sediaan dengan konsentasi 8 ppm, rentang kadar yang dipersyaratkan yaitu pada rentang 85-115% dengan

CV < 6 % (Dixit dan Puthli, 2009; Kathpalia dkk., 2013). Percobaan dilakukan sebanyak 3 kali replikasi. Kadar Diltiazem Hidroklorida dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* mengikuti persamaan berikut:

$$\%Kadar = (\text{Kandungan hasil percobaan/teoritis}) \times 100\% \dots\dots\dots(2)$$

g. Uji *Swelling Index*

Pengujian *Swelling Index* digunakan larutan dapar fosfat pH 6,6 sebagai media simulasi cairan saliva. *Film* kemudian ditimbang (W_0) dan diletakkan pada cawan petri yang telah berisi dapar fosfat pH 6,6 sebanyak 5 ml, *film* dibiarkan mengembang. *Film* diambil dengan hati-hati pada interval waktu 5, 15, 30 dan 60 menit kemudian *film* ditimbang (W_t) (Puratchikody dkk., 2011). Kelebihan dapar fosfat pada *film* yang diambil ketika ditimbang dapat di bersihkan menggunakan tisu dengan hati hati. *Swelling index* dapat dihitung dengan mengikuti persamaan berikut (Roda dkk., 2018).

$$\textit{Swelling index} = (W_t - W_0) / W_0 \dots\dots\dots(3)$$

Berdasarkan persamaan diatas, dimana W_t yaitu ketika berat *film* pada saat waktu t, dan W_0 dimana berat *film* saat awal ketika sebelum dikembangkan.

h. Uji Waktu Tinggal *Mucoadhesive In Vitro*

Pengujian waktu tinggal *mucoadhesive buccal film* yang dilakukan secara *in vitro* digunakan untuk mengetahui berapa lama waktu dari sediaan untuk terlepas dari jaringan *buccal*. Mukosa kambing yang diperoleh dari tempat penjalangan sebelumnya sudah dibersihkan dan disimpan dalam media buffer fosfat pH 6,6. Mukosa *buccal* kambing kemudian direkatkan dengan perekat sianokrilat pada tengah tengah *object glass*. Salah satu bagian dari *film* dibahasi dengan menggunakan dapar fosfat yang selanjutnya di tempelkan ke permukaan mukosa *buccal* kambing dengan menggunakan jari tanpa penekanan selama kurang lebih 30 detik. *Object glass* ditempatkan kedalam beaker glass 1000 ml di bagian pinggir, kemudian diisi beaker glass dengan menggunakan dapar fosfat pH 6,6 sebanyak 500 ml pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Pengadukan dilakukan dengan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 50 rpm sebagai penggambaran kondisi *film* berada didalam mulut. Diamati waktu *film* ketika menempel hingga

terlepas dari mukosa kambing (Patel dkk., 2007). Kriteria respon dari waktu tinggal *in vitro* dari sediaan *buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl yang dikehendaki adalah 8 jam (Roda dkk., 2018).

i. Uji Kekuatan *Mucoadhesive In Vitro*

Pengujian kekuatan *Mucoadhesive buccal film*, digunakan alat *Texture Analyzer* yang terhubung dengan komputer yang dijalankan menggunakan *XTRA Dimension Software*. Mukosa *buccal* kambing yang diperoleh ditempat penjalangan hewan dan digunakan segera setelah 2 jam dari penjalangan. Jaringan *buccal* kambing tersebut dibersihkan dengan memisahkan dari jaringan lemak yang melekat. Jaringan *buccal* kambing dibilas dengan air suling dan setelah itu dengan menggunakan dapar fosfat pH 6,6, kemudian jaringan *buccal* kambing dipotong sesuai ukuran dan di cuci kembali menggunakan dapar fosfat pH 6,6 (R Padsala dkk., 2014). Membran *buccal* kambing yang telah direndam terlebih dahulu dengan menggunakan dapar fosfat pH 6,6 diletakkan dibawah probe dimana posisi mukosa menghadap keluar dan jaringan *buccal* kambing tepat berada dibawah *probe*. *Film* Diltiazem HCl kemudian dipotong sesuai dengan ukuran *probe*. *Film* direkatkan pada ujung probe dengan menggunakan *double tape*. *Probe* diatur agar dapat turun dengan kecepatan 0,5 mm/s dan kontak dengan membran buatan dengan gaya sebesar 500gF selama 60 detik agar dapat terjadinya proses hidrasi antara *film* dan mukosa *buccal*. *Probe* kemudian diangkat dengan kecepatan 1mm/detik. Kurva antara waktu dan besar gaya yang diperlukan hingga sediaan *film* terlepas dari jaringan *buccal* akan terekam pada alat, dan didapatkan pengukuran kekuatan *mucoadhesive* dalam satuan *gram Force* (Skulason dkk., 2009).

3.5. Analisis Data

Analisis data digunakan untuk menentukan formula optimum yang akan dikarakterisasi selanjutnya dengan menggunakan desain faktorial. Kriteria respon yang digunakan antara lain *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive* dan waktu tinggal *in vitro* dari sediaan *mucoadhesive buccal film* Diltiazem HCl. Kriteria yang diinginkan diatur dalam pengaturan desain faktorial untuk mencapai

tujuan berupa *mucoadhesive buccal film* yang baik. Dari ketiga respon diatur dengan kriteria *maximize* dengan *score importance* ++++. Persamaan umum antara hubungan faktor dan respon yaitu $Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{12}X_1X_2$. Dari persamaan tersebut dapat dihitung nilai b_0 , b_1 , b_2 , dan b_{12} . Hasil perhitungan menggunakan persamaan tersebut dimasukkan kedalam *software Design expert 11.00* untuk memperoleh *contour plot* dan *desirability index* antara *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal *in vitro* dari *mucoadhesive buccal film* Diltiazem Hidroklorida. *Contour plot* dan *Desirability index* yang diperoleh digunakan untuk menentukan kombinasi optimum dari kombinasi polimer HPMC dan Karbomer.

3.6. Verifikasi Formula Optimum

Hasil prediksi dari formula optimum yang didapatkan dari metode desain faktorial dilakukan pengujian evaluasi respon kembali dengan 3 kali replikasi meliputi pengujian *swelling index*, waktu tinggal *mucoadhesive in vitro*, dan kekuatan *mucoadhesive in vitro*. Hasil evaluasi pengujian respon percobaan dari formula optimum kemudian dibandingkan dengan hasil prakiraan pengujian respon dari desain faktorial menggunakan pendekatan statistil uji t satu sampel pada perangkat lunak SPSS 16.0 dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil analisis akan didapatkan nilai signifikansi yang akan menentukan kesesuaian nilai hasil prakiraan dengan hasil percobaan. Nilai signifikansi $p > 0,05$ menunjukkan hasil percobaan dan nilai hasil prakiraan tidak memiliki perbedaan nilai yang signifikan (Arwani, 2017), sehingga desain yang digunakan dapat memprediksikan formula optimum kombinasi HPMC dan Karbomer dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* Diltiazem Hidroklorida

3.7. Karakterisasi Formula Optimum

3.6.1. Fourier Transform Infra Red (FTIR)

Pengujian FTIR bertujuan untuk mengetahui ada tidaknya interaksi yang ditunjukkan oleh polimer dengan bahan aktif yang digunakan. *Scanning* dilakukan menggunakan spektrofotometri FTIR pada bilangan gelombang 4000-600 cm^{-1} .

Scanning dilakukan pada bahan aktif Diltiazem HCl murni dan sampel formula optimum *mucohesive buccal film* Diltiazem hidroklorida. Spektra yang diperoleh dibandingkan antara Diltiazem hidroklorida, HPMC dan Karbomer dengan formula optimum untuk melihat ada tidaknya interaksi yang terjadi. Jika hasil perbandingan tidak terdapat fluktuasi atau pergeseran pita secara signifikan, dapat disimpulkan bahwa tidak adanya interaksi pada gugus fungsi di formula optimum sehingga tidak mempengaruhi efek terapi dari Diltiazem Hidroklorida (El-Maghraby dan Abdelzاهر, 2015).

3.6.2. Uji Pelepasan Diltiazem HCl *In-Vitro*

Pengujian pelepasan obat Diltiazem bertujuan untuk mengetahui jumlah obat yang terlepas dari *mucohesive buccal film* menggunakan alat disolusi tipe dayung. Medium uji pelepasan yang digunakan menggunakan 500 ml dapar fosfat pH 6,6 pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. *Film* direkatkan menggunakan perekat sianoakrilat pada *object glass* pada bagian 1 sisi *film* saja agar memastikan pelepasan obat searah. *Object glass* diletakkan pada dasar tabung disolusi dengan posisi *film* mengarah ke atas. Sampling dilakukan dengan memipet 5 mL medium uji pelepasan pada interval waktu yang telah ditentukan (0,15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 360, 420, 480 menit) dan diganti dengan penambahan dapar fosfat pH 6,6 sejumlah 5 mL. Sampel kemudian disaring dan dianalisis menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 237 nm. Jumlah obat yang dilepaskan dihitung pada setiap interval waktu tersebut. Jumlah kumulatif obat yang dilepaskan digunakan sebagai fungsi waktu dan digunakan untuk menentukan kurva profil pelepasan obat (El-Maghraby dan Abdelzاهر, 2015).

BAB 5. PENUTUP

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan :

1. Faktor polimer HPMC dapat meningkatkan nilai respon *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal *mucoadhesive* pada sediaan *buccal film*. Faktor polimer Karbomer dapat meningkatkan respon waktu tinggal *mucoadhesive*, serta menurunkan nilai respon *swelling index*, dan kekuatan *mucoadhesive* pada sediaan *film*. Interaksi antara faktor polimer HPMC dan Karbomer dapat menurunkan nilai respon *swelling index*, Kekuatan *mucoadhesive* dan waktu tinggal *mucoadhesive*.
2. Jumlah HPMC dan Karbomer dalam formula optimum sediaan *mucoadhesive buccal film* Diltiazem HCl masing masing adalah sebesar 40 mg dan 10 mg. Nilai respon optimum yang didapatkan sebesar 4,175 untuk *swelling index*, 53,067 gF untuk kekuatan *mucoadhesive* dan 529,333 menit untuk waktu tinggal *mucoadhesive*.
3. Hasil pengujian karakterisasi *film* sebagai berikut :
 - Pengujian FTIR didapatkan hasil bahwa tidak terdapat adanya interaksi dari bahan aktif Diltiazem HCl dengan eksipien lainnya ditandai dengan tidak terjadinya pergeseran pita serapan yang tajam.
 - Pengujian pelepasan didapatkan hasil persen pelepasan pada formula optimum pada waktu ke 480 menit sebesar 95,4344% dengan mengikuti model kinetika pelepasan Higuchi dan Orde Nol

5.2. Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan disarankan untuk penelitian selanjutnya antara lain :

1. Perlu dilakukannya uji stabilitas untuk mengetahui stabilitas fisika kimia dari sediaan *mucoadhesive buccal film* Diltiazem HCl
2. Perlu dilakukannya pengujian secara *in vivo* pada hewan coba untuk mengetahui efektifitas dari sediaan *mucoadhesive buccal film* Diltiazem HCl.

DAFTAR PUSTAKA

- Alagusundaram, M., B. Chengaiah, S. Ramkanth, S. Angala Parameswari, C. Madhu Sudhana Chetty, dan D. Dhachinamoorthi. 2009. Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal films of ranitidine. *International Journal of PharmTech Research*. 1(3):557–563.
- Ali, M., S. Horikawa, S. Venkatesh, J. Saha, J. W. Hong, dan M. E. Byrne. 2007. Zero-order therapeutic release from imprinted hydrogel contact lenses within in vitro physiological ocular tear flow. *Journal of Controlled Release*. 124(3):154–162.
- Arwani, M. 2017. Optimasi Kombinasi Karbomer 934 Dan HPMC Terhadap Efektivitas Gel Anti Jerawat Ekstrak Etanolik Kulit Buah Manggis (*Garcinia Mangostana* L.) Dengan Metode Factorial Design. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Bolton, S. dan C. Bon. 2004. *Pharmaceutical Statistic Practical and Clinical Applications*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Byun, Y., A. Ward, dan S. Whiteside. 2012. Formation and characterization of shellac-hydroxypropyl methylcellulose composite films. *Food Hydrocolloids*. 27(2):364–370.
- Carvalho, F. C., M. L. Bruschi, R. C. Evangelista, dan M. P. D. Gremiao. 2010. Mucoadhesive drug delivery systems (review). *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 46(1):1–17.
- Dipiro, Jo. T., R. L. Talbert, G. C. Yee, G. R. Matzke, B. G. Wells, dan L. M. Posey. 2014. *Pharmacotherapy Handbook*. Edisi kesembilan. United States America: McGraw-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.
- Donald, P. L., L. M. Gary, dan K. S. George. 2011. *Introduction To Spectroscopy*. Edisi ketiga. Bellingham, Washington: Thomson learning.
- El-Maghraby, G. M. dan M. M. Abdelzاهر. 2015. Formulation and evaluation of simvastatin buccal film. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 5(4):070–077.
- Fonseca-Santos, B. dan M. Chorilli. 2018. An overview of polymeric dosage forms in buccal drug delivery: state of art, design of formulations and their in vivo performance evaluation. *Materials Science and Engineering C*. 86:129–143.

- Garg, S. dan G. Kumar. 2007. Development and evaluation of a buccal bioadhesive system for smoking cessation therapy. *Pharmazie*. 62(4):266–272.
- Hagerstrom, H. 2003. Polymer Gels as Pharmaceutical Dosage Forms. *Disertasi*. Sweden: Acta Universitatis Upsaliensis Uppsala.
- Harmita. 2004. Petunjuk pelaksanaan validasi metode dan cara perhitungannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. I(3):117–135.
- Hooda, R., M. Tripathi, dan K. Kapoor. 2012. A review on oral mucosal drug delivery system. *The Pharma Innovation*. 1(1):14–21.
- Kathpalia, H., B. Sule, dan A. Gupte ; Harsha Kathpalia. 2013. Development and evaluation of orally disintegrating film of tramadol hydrochloride. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. 3(24):27–32.
- Krishnarajan, D., G. Jithin T., V. Nikhil, N. Archana M., S. Asmina, S. Thomas, dan M. Purushothaman. 2016. Recent trend and approaches of buccal drug delivery system : a review. *Pharmacopohore an Internaional Research Journal*. 7(5):246–268.
- Kumria, R., A. B. Nair, G. Goomber, dan S. Gupta. 2014. Buccal films of prednisolone with enhanced bioavailability. *Drug Delivery*. 1–8.
- Lehr, C. M. 1999. Lectin-mediated drug delivery: the second generation of bioadhesives. *Journal of Controlled Release*. 65(2000):19–29.
- Manhar, S. dan P. K. Suresh. 2013. Diltiazem-loaded buccoadhesive patches for oral mucosal delivery: formulation and in vitro characterization. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 3(8):75–79.
- Merchant, H. A., H. M. Shoaib, J. Tazeen, dan R. I. Yousuf. 2006. Once-daily tablet formulation and in vitro release evaluation of cefpodoxime using hydroxypropyl methylcellulose: a technical note. *AAPS PharmSciTech*. 7(3):178–183.
- Moffat, A. C., D. Osselton M, dan B. Widdop. 2011. *Clarke's Analysis of Drugs And Poisons*. Edisi keempat. London: Pharmaceutical Press.
- Mohamed, M. I., M. Haider, dan M. A. M. Ali. 2011. Buccal mucoadhesive films containing antihypertensive drug : *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.

- Mortazavi, S. dan H. Moghimi. 2003. Effect of surfactant type and concentration on the duration of mucoadhesion of carbopol 934 and hpmc solid compacts. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2(4):191–199.
- Patel, A. M., F. Majmudar, N. Sharma, dan B. N. Patel. 2015. Assessment of food effect on bioavailability of diltiazem in indian population. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*. 4(7):1130–1140.
- Patel, H. R. 2006. Studies on Mucoadhesive Buccal Films Containing Diltiazem Hydrochloride. Disertasi. Bangalore: Rajiv Gandhi University.
- 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 Pharmaceutica*. 57(1):61–72.
- Peh, K. K. dan C. Fun Wong. 1999. Polymeric films as vehicle for buccal delivery: swelling, mechanical, and bioadhesive properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2(2):53–61.
- Puratchikody, A., V. V. Prasanth, S. T. Mathew, dan B. A. Kumar. 2011. Development and characterization of mucoadhesive patches of salbutamol sulfate for unidirectional buccal drug delivery. *Acta Pharmaceutica*. 61(2):157–170.
- Rao, N. G. R., B. Shravani, dan M. S. Reddy. 2013. Overview on buccal drug delivery systems. *Journal Pharmaceutical Sciences & Research*. 5(4):80–88.
- R Padsala, K., K. Desai, dan S. M. Vijayendra Swamy. 2014. Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal tablet of simvastatin. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 5(2):55–79.
- Roda, A., P. Prabhu, dan A. Dubey. 2018. Design and evaluation of buccal patch containing combination of hydrochlorothiazide and atenolol. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 10(2):105–112.
- Rowe, R., P. Sheskey, dan M. Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Edisi keenam. London: Pharmaceutical Press.
- Salehi, S. dan S. Boddohi. 2017. New formulation and approach for mucoadhesive buccal film of rizatriptan benzoate. *Progress in Biomaterials*. 6(4):175–187.
- Sangeetha, S., D. N. Venkatesh, P. N. Krishan, dan R. Saraswathi. 2010. Research journal of pharmaceutical , biological and chemical sciences mucosa as a route for systemic drug delivery. *Research Journal of Pharmaceutical*,

Biological and Chemical Sciences. 1(3):178–187.

Semalty, M., A. Semalty, G. Kumar, dan V. Juyal. 2008. Development of mucoadhesive buccal films of glipizide. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*. 1(2):184–190.

Singh, B. N. dan K. H. Kim. 2007. Drug delivery:oral route. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 2(10):1242–1265.

Skulason, S., M. S. Asgeirsdottir, J. P. Magnusson, dan T. Kristmundsdottir. 2009. Evaluation of polymeric films for buccal drug delivery. *Pharmazie*. 64(3):197–201.

Slomiany, B. L., V. L. N. Murty, J. Piotrowski, dan A. Slomiany. 1996. Salivary mucins in oral mucosal defense. *General Pharmacology*. 27(5):761–771.

Smart, J. D. 2005. Buccal drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2(3):507–517.

Sweetman, S. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference*. Edisi ke-36. London: Pharmaceutical Press.

Tabak, L. A., M. J. Levine, I. D. Mandel, dan S. A. Ellison. 1982. Role of salivary mucins in the protection of the oral cavity. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 11(1):1–17.

Wang, Y. Bin, Z. X. Lian, M. N. Chen, L. Zhang, C. Y. Zhou, dan W. Wei. 2016. Bioadhesive drug delivery system of diltiazem hydrochloride for improved bioavailability in cardiac therapy. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 15(7):1375–1380.

WHO. 2012. *World Health Statistic 2012*. France: WHO Press.

Woodley, J. 2001. Bioadhesion: new possibilities for drug administration. *Clinical Pharmacokinetics*. 40(2):77–84.

LAMPIRAN

A. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot *Film*

Replikasi	Bobot Sediaan (mg)			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	92,3	95,8	93,8	107,4
2	91,8	96,1	94,9	108
3	91,1	95,6	94,3	105,8
Rata-rata ± SD	91,7 ± 0,60	95,8 ± 0,25	94,3 ± 0,55	107,1 ± 1,14
CV	0,007	0,003	0,006	0,011

Data Uji Normalitas Bobot

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Keseragaman_Bobot	12	100,0%	0	0,0%	12	100,0%

Descriptives

		Statistic	Std. Error	
Keseragaman_Bobot	Mean	97,24167	1,775228	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	93,33442	
		Upper Bound	101,14892	
	5% Trimmed Mean	96,98519		
	Median	95,25000		
	Variance	37,817		
	Std. Deviation	6,149569		
	Minimum	91,100		
	Maximum	108,000		
	Range	16,900		
	Interquartile Range	10,700		
	Skewness	1,088	,637	
	Kurtosis	-,445	1,232	

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Keseragaman_Bobot	,324	12	,001	,790	12	,007

a. Lilliefors Significance Correction

Data Uji Normalitas Setelah Transformasi

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Transform_Bobot	12	100,0%	0	0,0%	12	100,0%

Descriptives

		Statistic	Std. Error
Transform_Bobot	Mean	9,8567	,08881
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	9,6612
		Upper Bound	10,0522
	5% Trimmed Mean	9,8443	
	Median	9,7596	
	Variance	,095	
	Std. Deviation	,30766	
	Minimum	9,54	
	Maximum	10,39	
	Range	,85	
	Interquartile Range	,54	
	Skewness	1,069	,637
	Kurtosis	-,466	1,232

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Transform_Bobot	,319	12	,001	,796	12	,008

a. Lilliefors Significance Correction

Formula 1

Formula A

Kruskal-Wallis Test

Kruskal-Wallis Test

Ranks

Formula_1		N	Mean Rank
Bobot_F1	Replikasi 1	1	3,00
	Replikasi 2	1	2,00
	Replikasi 3	1	1,00
	Total	3	

Ranks

Formula_A		N	Mean Rank
Bobot_FA	Replikasi 1	1	2,00
	Replikasi 2	1	3,00
	Replikasi 3	1	1,00
	Total	3	

Test Statistics^{a,b}

Bobot_F1	
Chi-Square	2,000
df	2
Asymp. Sig.	,368

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:
Formula_1

Test Statistics^{a,b}

Bobot_FA	
Chi-Square	2,000
df	2
Asymp. Sig.	,368

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:
Formula_A

Formula B

Formula AB

Kruskal-Wallis Test

Kruskal-Wallis Test

Ranks

Formula_B	N	Mean Rank
Bobot_FB Replikasi 1	1	1,00
Replikasi 2	1	3,00
Replikasi 3	1	2,00
Total	3	

Ranks

Formula_AB	N	Mean Rank
Bobot_FAB Replikasi 1	1	2,00
Replikasi 2	1	3,00
Replikasi 3	1	1,00
Total	3	

Test Statistics^{a,b}

	Bobot_FB
Chi-Square	2,000
df	2
Asymp. Sig.	,368

Test Statistics^{a,b}

	Bobot_FAB
Chi-Square	2,000
df	2
Asymp. Sig.	,368

a. Kruskal Wallis Test

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:
Formula_B

b. Grouping Variable:
Formula_AB

B. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan *Film*

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

Titik	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,020	0,021	0,021
Titik 2	0,020	0,021	0,021
Titik 3	0,020	0,021	0,021
Titik 4	0,020	0,021	0,021
Titik 5	0,020	0,021	0,021
Rata-rata ± SD	0,020 ± 0,000	0,021 ± 0,000	0,021 ± 0,000
Total rata-rata ± SD	0,0207 ± 0,0006		

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

Titik	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,027	0,028	0,027
Titik 2	0,027	0,028	0,027
Titik 3	0,027	0,028	0,027
Titik 4	0,027	0,028	0,027
Titik 5	0,027	0,028	0,027
Rata-rata ± SD	0,027 ± 0,000	0,028 ± 0,000	0,027 ± 0,000
Total rata-rata ± SD	0,0273 ± 0,0006		

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

Titik	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,025	0,025	0,025
Titik 2	0,025	0,025	0,025
Titik 3	0,025	0,025	0,025
Titik 4	0,025	0,025	0,025
Titik 5	0,025	0,025	0,025
Rata-rata ± SD	0,025 ± 0,000	0,025 ± 0,000	0,025 ± 0,000
Total rata-rata ± SD	0,0250 ± 0,0000		

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

Titik	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,029	0,029	0,028
Titik 2	0,029	0,029	0,028
Titik 3	0,029	0,029	0,028
Titik 4	0,029	0,029	0,028
Titik 5	0,029	0,029	0,028
Rata-rata ± SD	0,029 ± 0,000	0,029 ± 0,000	0,028 ± 0,000
Total rata-rata ± SD	0,0287 ± 0,0006		

Data Uji Normalitas dan Homogenitas Ketebalan

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Keseragaman_ketebalan	12	100,0%	0	0,0%	12	100,0%

Descriptives

		Statistic	Std. Error
Keseragaman_ketebalan	Mean	,02542	,000925
	95% Confidence Interval for Mean		
	Lower Bound	,02338	
	Upper Bound	,02745	
	5% Trimmed Mean	,02552	
	Median	,02600	
	Variance	,000	
	Std. Deviation	,003204	
	Minimum	,020	
	Maximum	,029	
	Range	,009	
	Interquartile Range	,006	
	Skewness	-,653	,637
	Kurtosis	-,963	1,232

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Keseragaman_ketebalan	,198	12	,200	,877	12	,080

Test of Homogeneity of Variances

Keseragaman_ketebalan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
5,333	3	8	,026

ANOVA

Keseragaman_ketebalan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,000	3	,000	147,889	,000
Within Groups	,000	8	,000		
Total	,000	11			

Data Hasil Uji Transform Normalitas dan Homogenitas

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Transform_Ketebalan	12	100,0%	0	0,0%	12	100,0%

Descriptives

			Statistic	Std. Error
Transform_Ketebalan	Mean		,1591	,00296
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	,1526	
		Upper Bound	,1656	
	5% Trimmed Mean		,1595	
	Median		,1612	
	Variance		,000	
	Std. Deviation		,01026	
	Minimum		,14	
	Maximum		,17	
	Range		,03	
	Interquartile Range		,02	
	Skewness		-,718	,637
	Kurtosis		-,888	1,232

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Transform_Ketebalan	,211	12	,147	,869	12	,064

Test of Homogeneity of Variances

Transform_Ketebalan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
5,424	3	8	,025

ANOVA

Transform_Ketebalan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,001	3	,000	151,487	,000
Within Groups	,000	8	,000		
Total	,001	11			

Formula 1

Kruskal-Wallis Test

Ranks			
Formula_1	N	Mean Rank	
Ketebalan_F1	Replikasi 1	1	1,00
	Replikasi 2	1	2,50
	Replikasi 3	1	2,50
	Total	3	

Test Statistics ^{a,b}	
	Ketebalan_F1
Chi-Square	2,000
df	2
Asymp. Sig.	,368

- a. Kruskal Wallis Test
- b. Grouping Variable:
Formula_1

Formula A

Kruskal-Wallis Test

Ranks			
Formula_A	N	Mean Rank	
Ketebalan_FA	Replikasi 1	1	1,50
	Replikasi 2	1	3,00
	Replikasi 3	1	1,50
	Total	3	

Test Statistics ^{a,b}	
	Ketebalan_FA
Chi-Square	2,000
df	2
Asymp. Sig.	,368

- a. Kruskal Wallis Test
- b. Grouping Variable:
Formula_A

\Formula B

Kruskal-Wallis Test

Ranks			
Formula_B	N	Mean Rank	
Ketebalan_FB	Replikasi 1	1	2,00
	Replikasi 2	1	2,00
	Replikasi 3	1	2,00
	Total	3	

Test Statistics ^{a,b}	
	Ketebalan_FB
Chi-Square	,000
df	2
Asymp. Sig.	1,000

- a. Kruskal Wallis Test
- b. Grouping Variable:
Formula_B

Formula AB

Kruskal-Wallis Test

Ranks			
Formula_AB	N	Mean Rank	
Ketebalan_FAB	Replikasi 1	1	2,50
	Replikasi 2	1	2,50
	Replikasi 3	1	1,00
	Total	3	

Test Statistics ^{a,b}	
	Ketebalan_FAB
Chi-Square	2,000
df	2
Asymp. Sig.	,368

- a. Kruskal Wallis Test
- b. Grouping Variable:
Formula_AB

C. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Film*

Replikasi	pH Permukaan <i>Film</i>			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	5,86	6,03	5,68	5,72
2	5,90	5,97	5,79	5,65
3	5,98	6,01	5,77	5,75
Rata-rata ± SD	5,91 ± 0,0611	6,00 ± 0,0306	5,75 ± 0,0586	5,71 ± 0,0513

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

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: $\frac{103,2 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 = 1032 \text{ ppm}$
 - Menimbang diltiazem HCl 300 mg: $\frac{300,1 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 = 3001 \text{ ppm}$
- Pengenceran larutan induk kedua 100 ppm dan 300 ppm
 - Konsentrasi 100 ppm = $\frac{10 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} 1032 \text{ ppm} = 103,2 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 300 ppm = $\frac{10 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} 3001 \text{ ppm} = 300,1 \text{ ppm}$

- Pengenceran larutan kurva baku:
 - Konsentrasi 4 ppm : $\frac{2 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 103,2 \text{ ppm} = 4,128 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 6 ppm : $\frac{2 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times 300,1 \text{ ppm} = 6,002 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 8 ppm : $\frac{2 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 103,2 \text{ ppm} = 8,256 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 10 ppm : $\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 103,2 \text{ ppm} = 10,32 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 12 ppm : $\frac{4 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times 300,1 \text{ ppm} = 12,004 \text{ ppm}$

**F. Tabulasi Hasil Penentuan Kadar Diltiazem HCl dalam sediaan
*Mucoadhesive Buccal Film Diltiazem HCl***

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

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

- Kadar Diltiazem HCl secara teoritis
 - $\frac{40 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times 1000 = 400 \text{ ppm}$
 - Pengenceran : $\frac{2 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 400 \text{ ppm} = 8 \text{ ppm}$

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

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen Kadar (%)
1	0,434	7,948	99,342
2	0,431	7,896	98,630
3	0,435	7,965	99,512
Rata-rata ± SD			99,162±0,468
CV			0,472

- Perhitungan
 - Replikasi 1
 - % Kadar : $\frac{7,948 \text{ ppm}}{8,001 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,342 \%$
 - Replikasi 2
 - % Kadar : $\frac{7,896 \text{ ppm}}{8,006 \text{ ppm}} \times 100\% = 98,630 \%$
 - Replikasi 3
 - % Kadar : $\frac{7,965 \text{ ppm}}{8,004 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,512 \%$

$$\text{Rata-rata \% Kadar} : \frac{99,342\%+98,630\%+99,512\%}{3} = 99,162 \%$$

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

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen Kadar (%)
1	0,427	7,827	97,795
2	0,422	7,740	96,697
3	0,432	7,913	98,847
Rata-rata ± SD			97,780±1,075
CV			1,099

- Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% \text{ Kadar} : \frac{7,827 \text{ ppm}}{8,003 \text{ ppm}} \times 100\% = 97,795 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Kadar} : \frac{7,740 \text{ ppm}}{8,004 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,697 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ Kadar} : \frac{7,913 \text{ ppm}}{8,006 \text{ ppm}} \times 100\% = 98,847 \%$$

- Rata-rata % Kadar : $\frac{97,795\%+96,697\%+98,847\%}{3} = 97,780 \%$

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

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen Kadar (%)
1	0,422	7,740	96,728
2	0,415	7,619	95,197
3	0,413	7,584	94,734
Rata-rata ± SD			95,553±1,044
CV			1.092

- Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% \text{ Kadar} : \frac{7,740 \text{ ppm}}{8,002 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,728 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Kadar} : \frac{7,619 \text{ ppm}}{8,003 \text{ ppm}} \times 100\% = 95,197 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ Kadar} : \frac{7,584 \text{ ppm}}{8,006 \text{ ppm}} \times 100\% = 94,734 \%$$

- Rata-rata % Kadar : $\frac{96,728\%+95,197\%+94,734\%}{3} = 95,553 \%$

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

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen Kadar (%)
1	0,420	7,705	96,294
2	0,410	7,532	94,084
3	0,412	7,567	94,577
Rata-rata ± SD			94,985±1,160
CV			1,222

• Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% \text{ Kadar} : \frac{7,705 \text{ ppm}}{8,002 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,294 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Kadar} : \frac{7,532 \text{ ppm}}{8,006 \text{ ppm}} \times 100\% = 94,084 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ Kadar} : \frac{7,567 \text{ ppm}}{8,001 \text{ ppm}} \times 100\% = 94,577 \%$$

$$\text{Rata-rata \% Kadar} : \frac{96,294\% + 94,084\% + 94,577\%}{3} = 94,985 \%$$

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-tW₀ = Berat *film* awalG.1 Tabulasi Hasil Perhitungan *Swelling Index* Pada Formula 1

➤ Replikasi 1

$$W_0 = 0,0923$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{0,2356 - 0,0923}{0,0923} = 1,533$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{0,2943 - 0,0923}{0,0923} = 2,189$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,3143-0,0923}{0,0923} = 2,405$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,3327-0,0923}{0,0923} = 2,605$$

➤ Replikasi 2

$$W_0 = 0,0918$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{0,2290-0,0918}{0,0918} = 1,495$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{0,3078-0,0918}{0,0918} = 2,353$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,3286-0,0918}{0,0918} = 2,580$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,3384-0,0918}{0,0918} = 2,686$$

➤ Replikasi 3

$$W_0 = 0,0911$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{0,2246-0,0911}{0,0911} = 1,465$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{0,2246-0,0911}{0,0911} = 2,278$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,3308-0,0911}{0,0911} = 2,631$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,3398-0,0911}{0,0911} = 2,730$$

t ke- (menit)	<i>Swelling Index</i>		
	R1	R2	R3
5	1,533	1,495	1,465
15	2,189	2,353	2,278
30	2,405	2,580	2,631
60	2,605	2,686	2,730

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

➤ Replikasi 1

$$W_0 = 0,0958$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{0,2845 - 0,0958}{0,0958} = 1,970$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{0,4006 - 0,0958}{0,0958} = 3,182$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,4580 - 0,0958}{0,0958} = 3,781$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,4921 - 0,0958}{0,0958} = 4,137$$

➤ Replikasi 2

$$W_0 = 0,0961$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{0,3004 - 0,0961}{0,0961} = 2,126$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{0,4038 - 0,0961}{0,0961} = 3,202$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,4526 - 0,0961}{0,0961} = 3,710$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,5044 - 0,0961}{0,0961} = 4,249$$

➤ Replikasi 3

$$W_0 = 0,0956$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{0,3499 - 0,0956}{0,0956} = 2,660$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{0,4290 - 0,0956}{0,0956} = 3,487$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,4647 - 0,0956}{0,0956} = 3,861$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,5234 - 0,0956}{0,0956} = 4,475$$

t ke- (menit)	<i>Swelling Index</i>		
	R1	R2	R3
5	1,970	2,126	2,660
15	3,182	3,202	3,487
30	3,781	3,710	3,861
60	4,137	4,249	4,475

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

➤ Replikasi 1

$$W_0 = 0,0938$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{0,2853 - 0,0938}{0,0938} = 2,042$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{0,3112 - 0,0938}{0,0938} = 2,366$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,3354 - 0,0938}{0,0938} = 2,704$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,3502 - 0,0938}{0,0938} = 2,839$$

➤ Replikasi 2

$$W_0 = 0,0949$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{0,2965 - 0,0949}{0,0949} = 2,142$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{0,3194 - 0,0949}{0,0949} = 2,366$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,3515 - 0,0949}{0,0949} = 2,704$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,3643 - 0,0949}{0,0949} = 2,839$$

➤ Replikasi 3

$$W_0 = 0,0943$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{0,2743 - 0,0943}{0,0943} = 1,909$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{0,2743 - 0,0943}{0,0943} = 2,277$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,2743 - 0,0943}{0,0943} = 2,634$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,2743 - 0,0943}{0,0943} = 2,791$$

t ke- (menit)	<i>Swelling Index</i>		
	R1	R2	R3
5	2,042	2,124	1,909
15	2,318	2,366	2,277
30	2,576	2,704	2,634
60	2,733	2,839	2,791

G.4 Tabulasi Hasil Perhitungan *Swelling Index* Pada Formula AB

➤ Replikasi 1

$$W_0 = 0,1074$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{0,3033 - 0,1074}{0,1074} = 1,824$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{0,3378 - 0,1074}{0,1074} = 2,145$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,4122 - 0,1074}{0,1074} = 2,838$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,4415 - 0,1074}{0,1074} = 3,111$$

➤ Replikasi 2

$$W_0 = 0,1080$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{0,3173 - 0,1080}{0,1080} = 1,938$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{0,3173 - 0,1080}{0,1080} = 2,300$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,3173 - 0,1080}{0,1080} = 2,982$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,3173 - 0,1080}{0,1080} = 3,265$$

➤ Replikasi 3

$$W_0 = 0,1058$$

- t menit ke-5

$$SI = \frac{0,3002 - 0,1058}{0,1058} = 1,837$$

- t menit ke-15

$$SI = \frac{0,3002 - 0,1058}{0,1058} = 2,138$$

- t menit ke-30

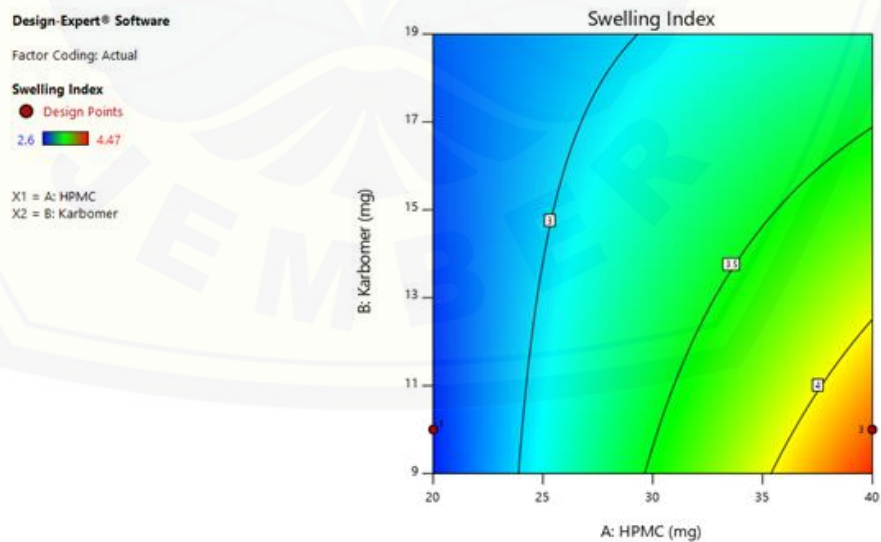
$$SI = \frac{0,3002 - 0,1058}{0,1058} = 2,768$$

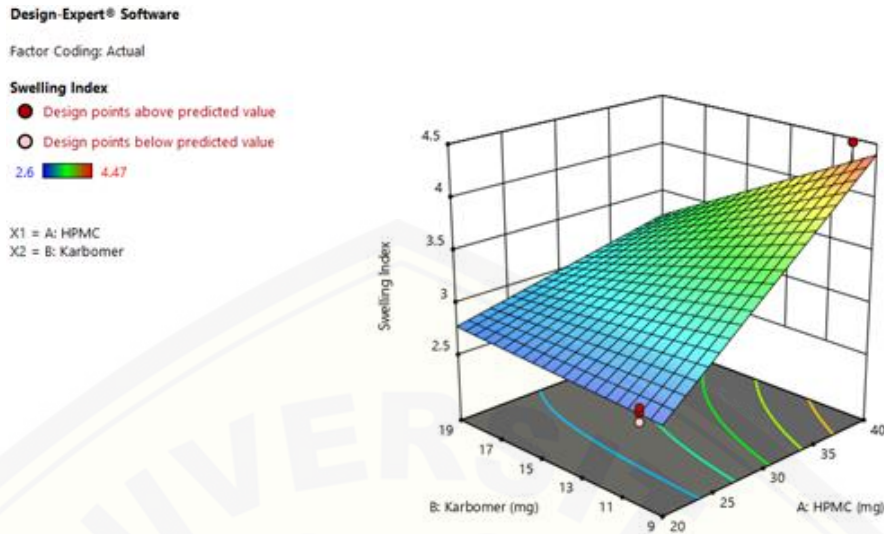
- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,3002 - 0,1058}{0,1058} = 3,061$$

t ke- (menit)	Swelling Index		
	R1	R2	R3
5	1,824	1,938	1,837
15	2,145	2,300	2,138
30	2,838	2,982	2,768
60	3,111	3,265	3,061

Replikasi	Swelling Index Film			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	2,605	4,137	2,733	3,111
2	2,686	4,249	2,839	3,265
3	2,730	4,475	2,791	3,061
Rata-rata ± SD	2,674±0,064	4,287±0,172	2,788±0,053	3,146±0,106





ANOVA for selected factorial model
 Response 1: Swelling Index

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
Model	4.89	3	1.63	140.14	< 0.0001	significant
A-HPMC	2.91	1	2.91	250.20	< 0.0001	
B-Karbomer	0.7957	1	0.7957	68.40	< 0.0001	
AB	1.18	1	1.18	101.81	< 0.0001	
Pure Error	0.0931	8	0.0116			
Cor Total	4.98	11				

The Model F-value of 140.14 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.	0.1079	R²	0.9813
Mean	3.22	Adjusted R²	0.9743
C.V. %	3.35	Predicted R²	0.9580
		Adeq Precision	25.9079

The Predicted R² of 0.9580 is in reasonable agreement with the Adjusted R² of 0.9743; 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 25.908 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	3.22	1	0.0311	3.15	3.29	
A-HPMC	0.4925	1	0.0311	0.4207	0.5643	1.0000
B-Karbomer	-0.2575	1	0.0311	-0.3293	-0.1857	1.0000
AB	-0.3142	1	0.0311	-0.3860	-0.2424	1.0000

Final Equation in Terms of Coded Factors

Swelling Index

+3.22

+0.4925 A

-0.2575 B

-0.3142 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 =

-0.310000

+0.143500 HPMC

+0.137000 Karbomer

-0.006283 HPMC * Karbomer

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

G.5 Perhitungan efek masing masing faktor dan interaksinya

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon <i>Swelling Index</i>
F1	-1	-1	-1	2,674
FA	+1	-1	-1	4,287
FB	-1	+1	+1	2,788
FAB	+1	+1	+1	3,146

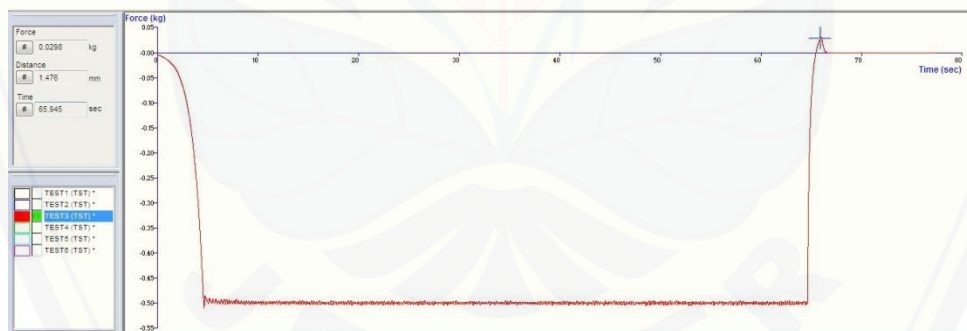
$$\text{Efek faktor A} = \frac{4,287 + 3,146}{2} - \frac{2,674 + 2,788}{2} = +0,986$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{2,788 + 3,146}{2} - \frac{2,674 + 4,287}{2} = -0,514$$

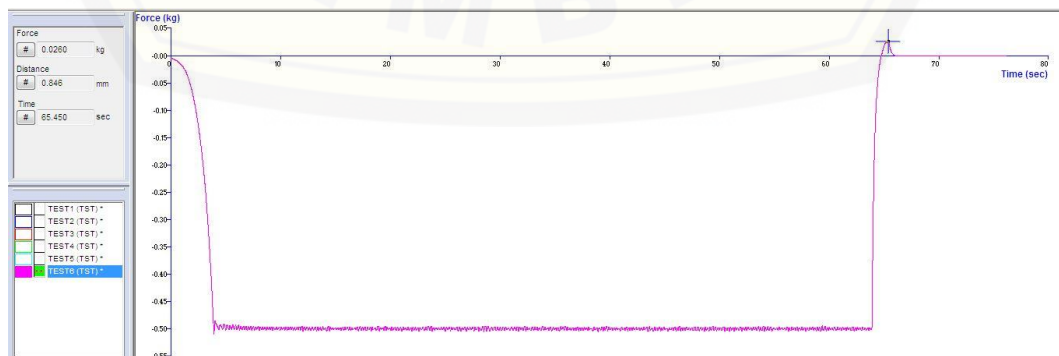
$$\text{Efek interaksi faktor A dan faktor B} = \frac{2,674 + 3,146}{2} - \frac{4,287 + 2,788}{2} = -0,628$$

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

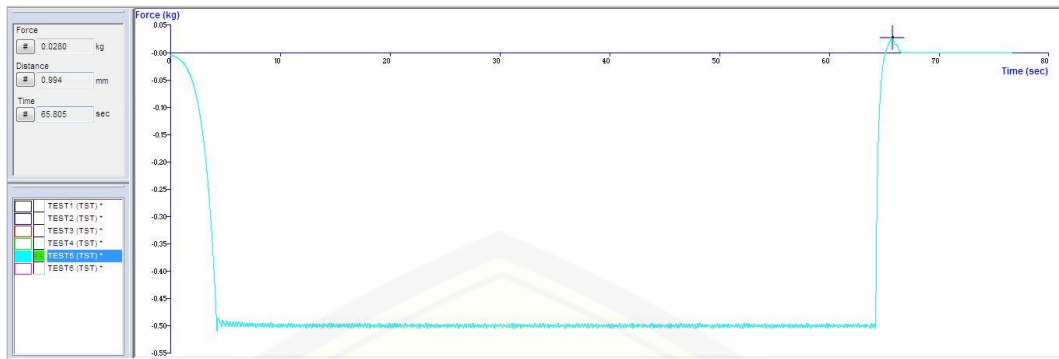
Replikasi 1



Replikasi 2

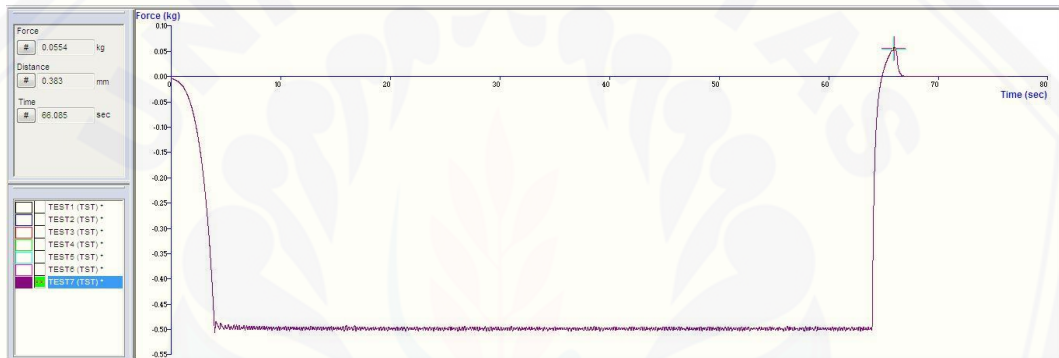


Replikasi 3

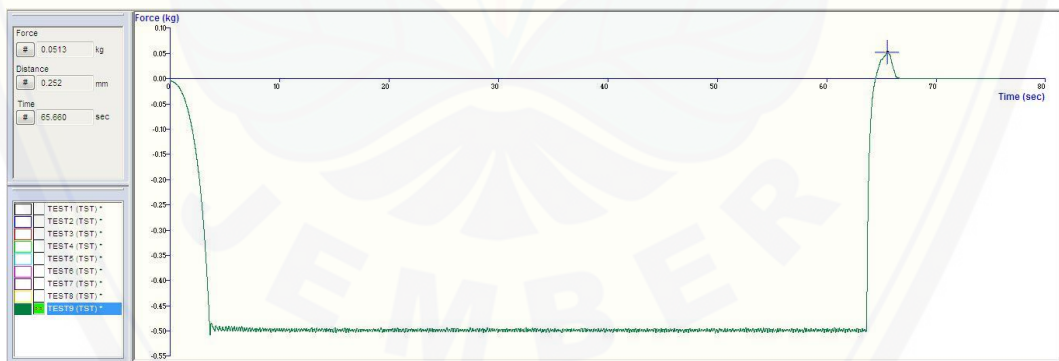


H.2. Hasil Uji Kekuatan *Mucoadhesive Buccal Film* Diltiazem HCl FA

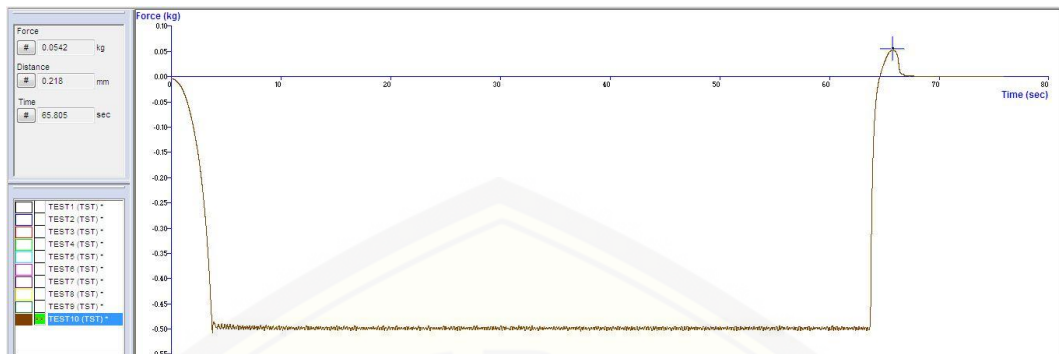
Replikasi 1



Replikasi 2

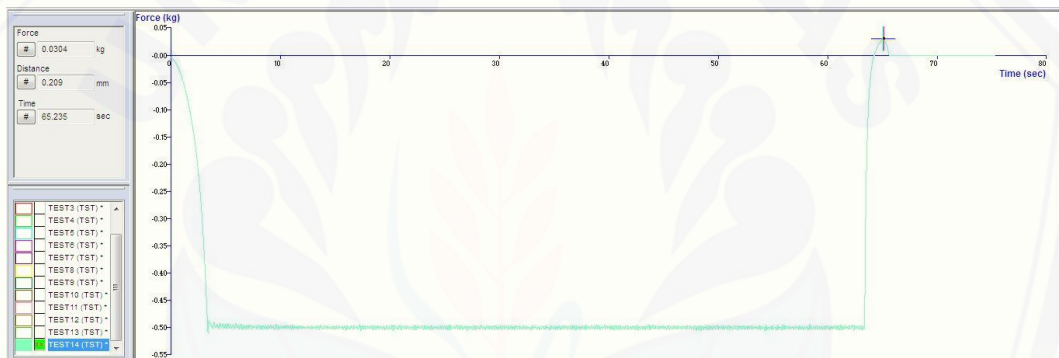


Replikasi 3

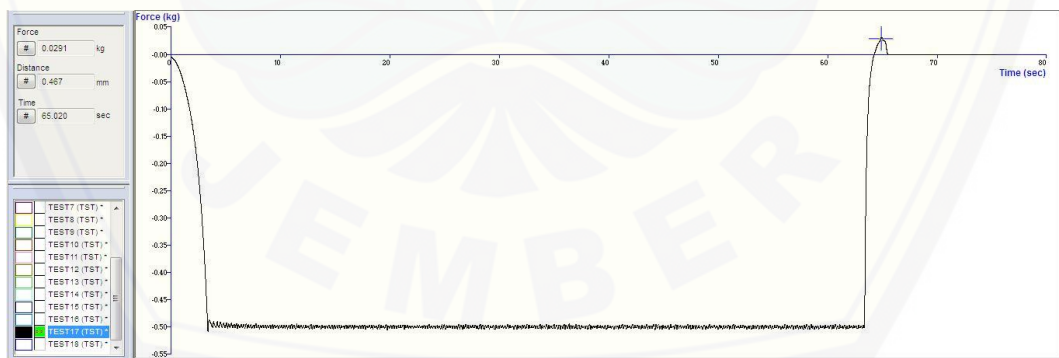


H.3. Hasil Uji Kekuatan *Mucoadhesive Buccal Film* Diltiazem HCl FB

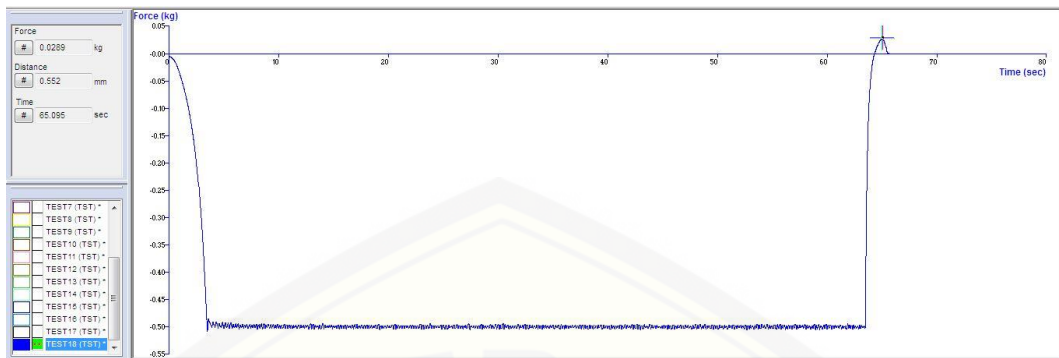
Replikasi 1



Replikasi 2

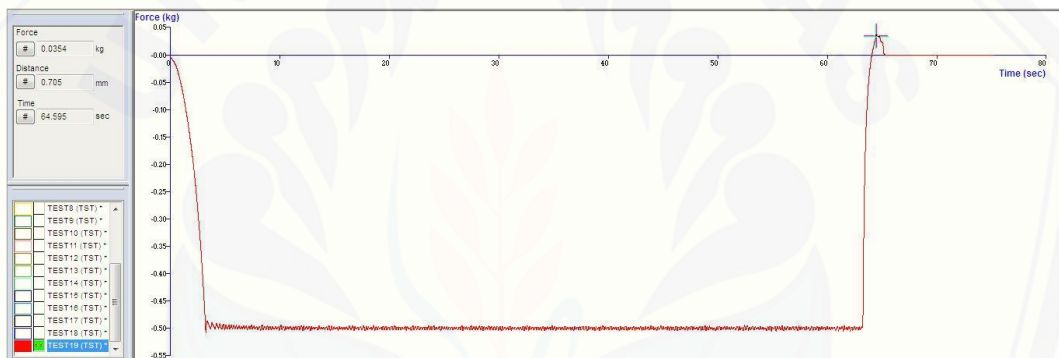


Replikasi 3

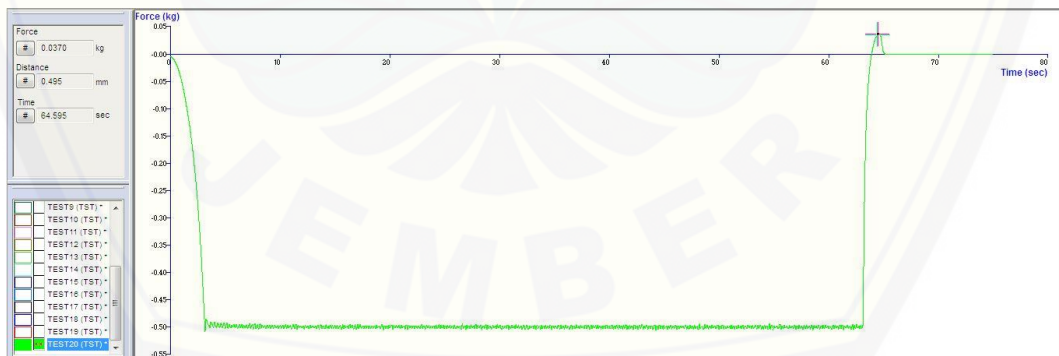


H.4. Hasil Uji Kekuatan *Mucoadhesive Buccal Film Diltiazem HCl FAB*

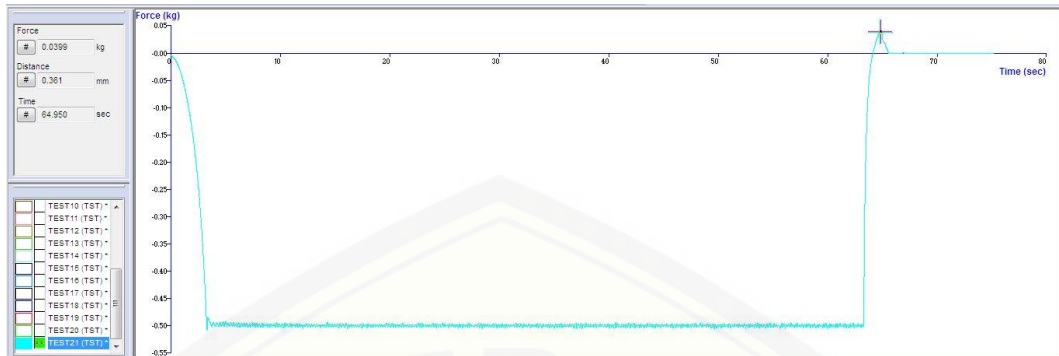
Replikasi 1



Replikasi 2



Replikasi 3



Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

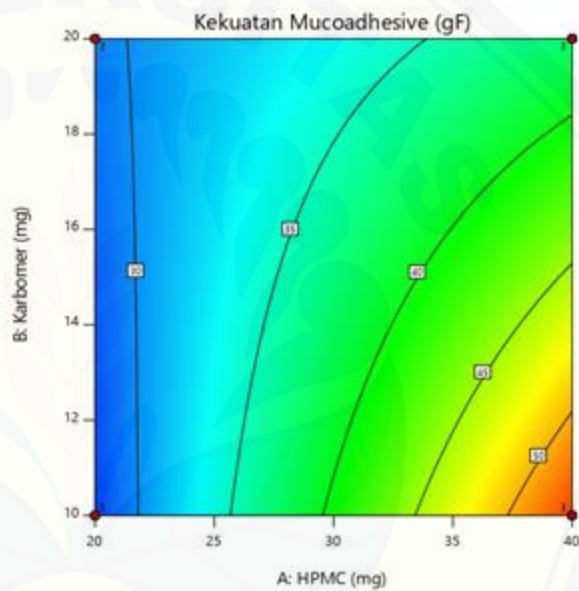
Kekuatan Mucoadhesive (gF)

● Design Points

26 55

X1 = A: HPMC

X2 = B: Karbomer



Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

Kekuatan Mucoadhesive (gF)

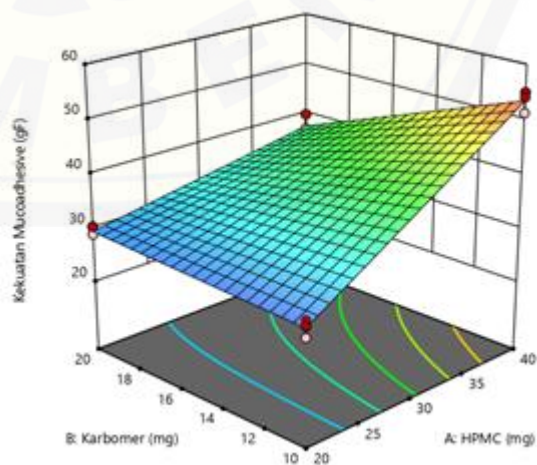
● Design points above predicted value

○ Design points below predicted value

26 55

X1 = A: HPMC

X2 = B: Karbomer



ANOVA for selected factorial model**Response 2: Kekuatan Mucoadhesive**

	Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
	Model	1248.90	3	416.30	138.88	< 0.0001	significant
	A-HPMC	856.83	1	856.83	285.85	< 0.0001	
	B-Karbomer	152.65	1	152.65	50.93	< 0.0001	
	AB	239.41	1	239.41	79.87	< 0.0001	
	Pure Error	23.98	8	3.00			
	Cor Total	1272.88	11				

The Model F-value of 138.88 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. 1.73 **R²** 0.9812

Mean 37.02 **Adjusted R²** 0.9741

C.V. % 4.68 **Predicted R²** 0.9576

Adeq Precision 25.8441

The Predicted R² of 0.9576 is in reasonable agreement with the Adjusted R² of 0.9741; 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 25.844 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Coefficients in Terms of Coded Factors

	Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
	Intercept	37.02	1	0.4998	35.86	38.17	
	A-HPMC	8.45	1	0.4998	7.30	9.60	1.0000
	B-Karbomer	-3.57	1	0.4998	-4.72	-2.41	1.0000
	AB	-4.47	1	0.4998	-5.62	-3.31	1.0000

Final Equation in Terms of Coded Factors

Kekuatan Mucoadhesive

$$\begin{aligned}
 &+37.02 \\
 &+8.45 A \\
 &-3.57 B \\
 &-4.47 AB
 \end{aligned}$$

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

$$\begin{aligned}
 &-17.83333 \\
 &+2.18500 \text{ HPMC} \\
 &+1.96667 \text{ Karbomer} \\
 &-0.089333 \text{ HPMC} * \text{Karbomer}
 \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

H.5. Perhitungan efek masing masing faktor dan interaksi keduanya

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>
F1	-1	-1	-1	27,933
FA	+1	-1	-1	53,633
FB	-1	+1	+1	29,567
FAB	+1	+1	+1	37,433

$$\text{Efek faktor A} = \frac{53,633 + 37,433}{2} - \frac{27,933 + 29,567}{2} = +16,783$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{29,567 + 37,433}{2} - \frac{27,933 + 53,633}{2} = -7,283$$

$$\begin{aligned} \text{Efek interaksi faktor A dan faktor B} &= \frac{27,933 + 37,433}{2} - \frac{53,633 + 29,567}{2} \\ &= -8,917 \end{aligned}$$

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	349	531	486	510
2	354	535	482	515
3	347	528	479	519
Rata-rata ± SD	350±3,606	531,3± 3,512	482,3± 3,512	514,7± 4,509

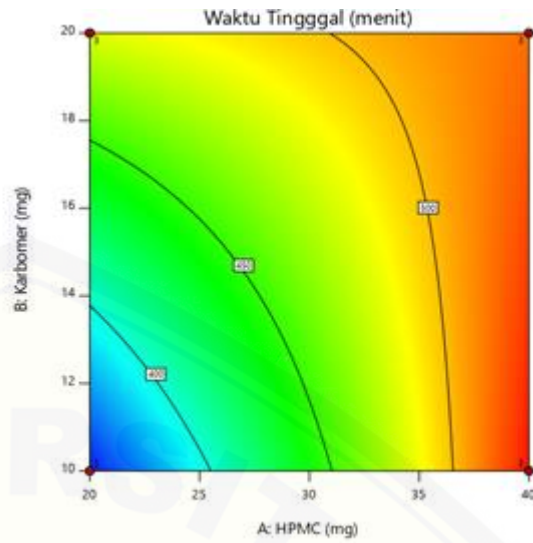
Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

Waktu Tinggal (menit)

● Design Points
347 535

X1 = A: HPMC
X2 = B: Karbomer



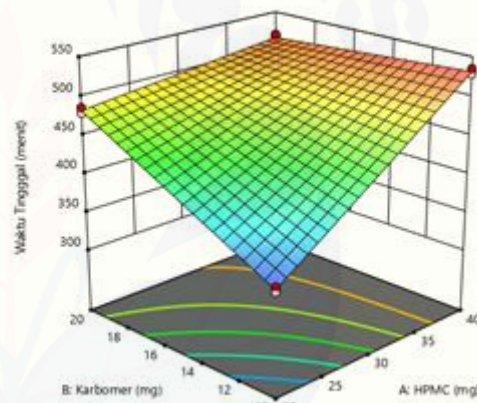
Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

Waktu Tinggal (menit)

● Design points above predicted value
○ Design points below predicted value
347 535

X1 = A: HPMC
X2 = B: Karbomer



ANOVA for selected factorial model

Response 3: Waktu Tinggal

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
Model	60924.92	3	20308.31	1400.57	< 0.0001	significant
A-HPMC	34240.08	1	34240.08	2361.39	< 0.0001	
B-Karbomer	10034.08	1	10034.08	692.01	< 0.0001	
AB	16650.75	1	16650.75	1148.33	< 0.0001	
Pure Error	116.00	8	14.50			
Cor Total	61040.92	11				

The Model F-value of 1400.57 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Final Equation in Terms of Actual Factors

Waktu Tinggal =

-112.66667

+16.51667 HPMC

+28.13333 Karbomer

-0.745000 HPMC * Karbomer

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

I.1 Perhitungan efek masing masing faktor dan interaksi keduanya

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon Waktu Tinggal <i>Mucoadhesive</i>
F1	-1	-1	-1	350
FA	+1	-1	-1	531,333
FB	-1	+1	+1	482,333
FAB	+1	+1	+1	514,667

$$\text{Efek faktor A} = \frac{531,333 + 514,667}{2} - \frac{350 + 482,333}{2} = +106,834$$

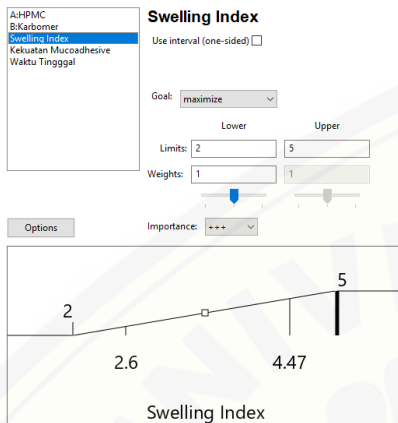
$$\text{Efek faktor B} = \frac{482,333 + 514,667}{2} - \frac{350 + 531,333}{2} = +57,834$$

$$\begin{aligned} \text{Efek interaksi faktor A dan B} &= \frac{350 + 514,667}{2} - \frac{531,333 + 482,333}{2} \\ &= -74,498 \end{aligned}$$

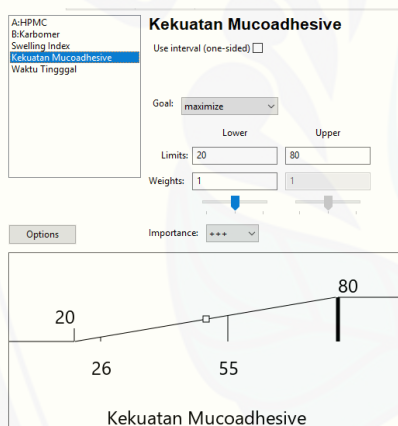
J. Analisis Data Menggunakan Design Expert Versi 11

J.1 Pengaturan Kriteria Optimasi

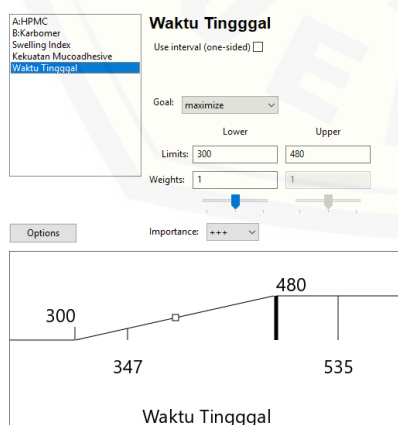
- Swelling Index



- Kekuatan Mucoadhesive



- Waktu Tinggal Mucoadhesive



J.3 Tabel kriteria optimum

Constraints

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:HPMC	is in range	20	40	1	1	3
B:Karbomer	is in range	10	20	1	1	3
Swelling Index	maximize	2	5	1	1	3
Kekuatan Mucoadhesive	maximize	20	80	1	1	3
Waktu Tinggqal	maximize	300	480	1	1	3

J.3 Solusi

Solutions

4 Solutions found

Number	HPMC	Karbomer	Swelling Index	Kekuatan Mucoadhesive	Waktu Tinggqal	Desirability	
1	40.000	10.000	4.287	53.500	531.333	0.752	Selected
2	39.917	10.000	4.280	53.393	530.583	0.751	
3	40.000	10.208	4.263	53.165	530.986	0.747	
4	39.531	10.000	4.249	52.894	527.082	0.743	

K. Verifikasi Formula Optimum

K1 Respon *Swelling Index*

```
T-TEST
/TESTVAL=4.287
/MISSING=ANALYSIS
/VARIABLES=Swelling_index
/CRITERIA=CI(.9500).
```

T-Test

[DataSet0]

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Swelling_index	3	4.17467	.091817	.053010

One-Sample Test

	Test Value = 4.287					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Swelling_index	-2.119	2	.168	-.112333	-.34042	.11575

K2 Respon Kekuatan *Mucoadhesive*

```
T-TEST
/TESTVAL=53.5
/MISSING=ANALYSIS
/VARIABLES=Kekuatan
/CRITERIA=CI(.9500).
```

T-Test

[DataSet0]

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Kekuatan	3	53.067	.4726	.2728

One-Sample Test

	Test Value = 53.5					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Kekuatan	-1.588	2	.253	-.4333	-1.607	.741

K3 Respon Waktu Tinggal *Mucoadhesive*

```
T-TEST
/TESTVAL=531.333
/MISSING=ANALYSIS
/VARIABLES=waktu_tinggal
/CRITERIA=CI(.9500).
```

T-Test

[DataSet0]

One-Sample Statistics

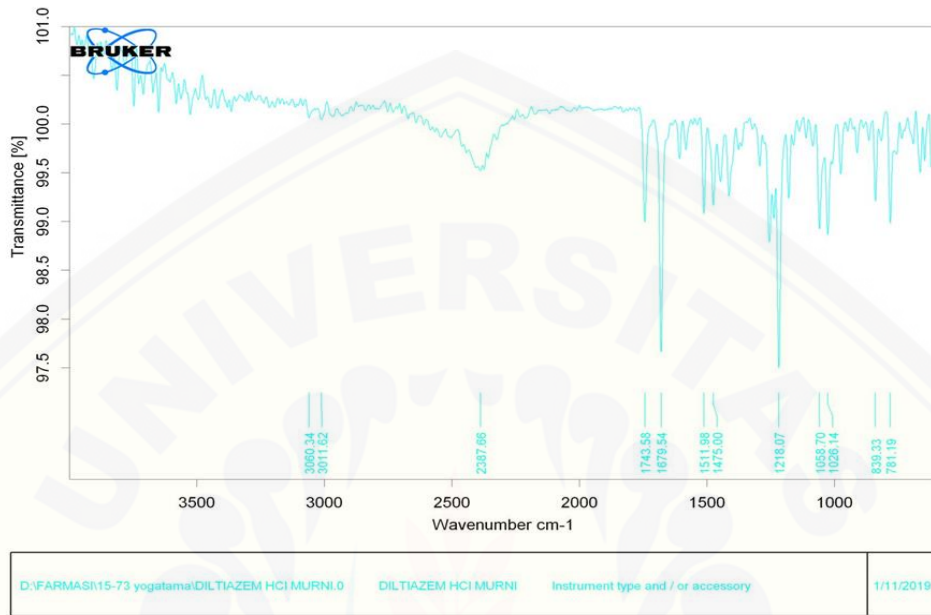
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
waktu_tinggal	3	529.33	10.693	6.173

One-Sample Test

	Test Value = 531.333					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
waktu_tinggal	-.324	2	.777	-2.000	-28.56	24.56

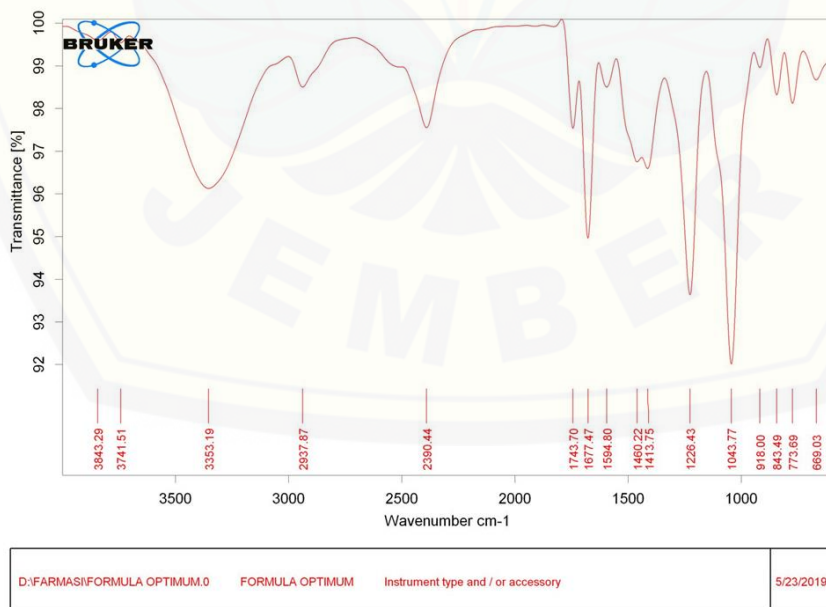
L. Hasil FTIR

L.1 Spektra Diltiazem HCl Murni



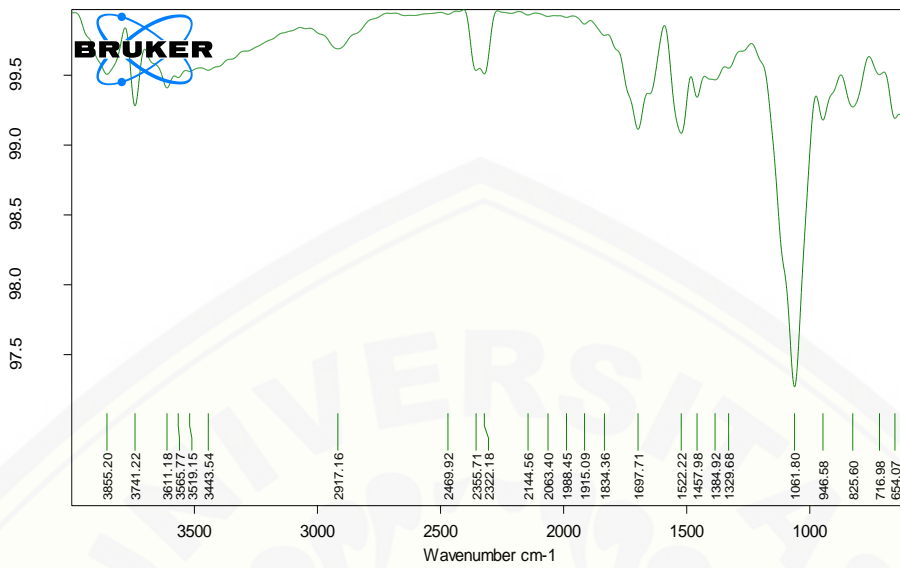
Page 1/1

L.2 Spektra Film Formula Optimum (FA)



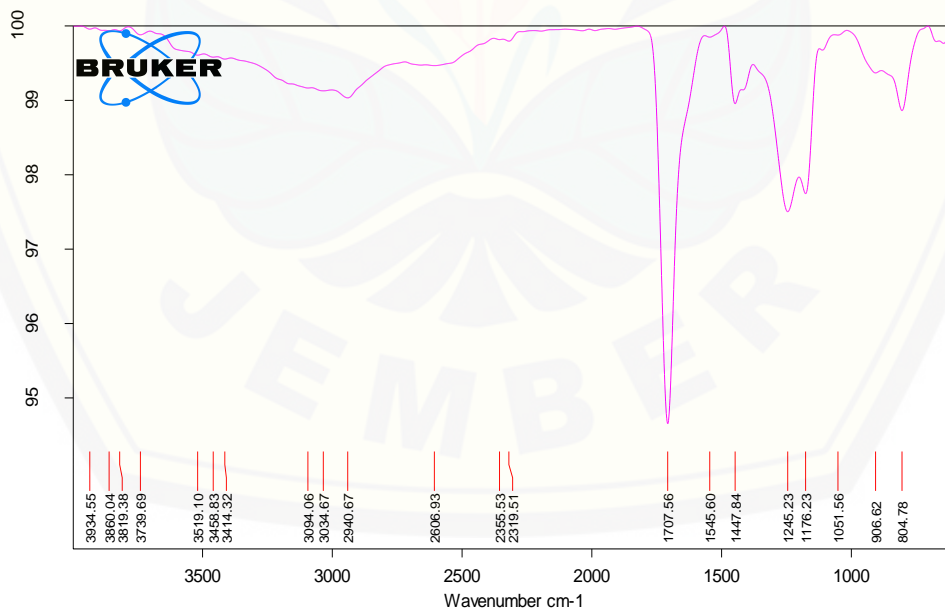
Page 1/1

L.3 Spektra HPMC



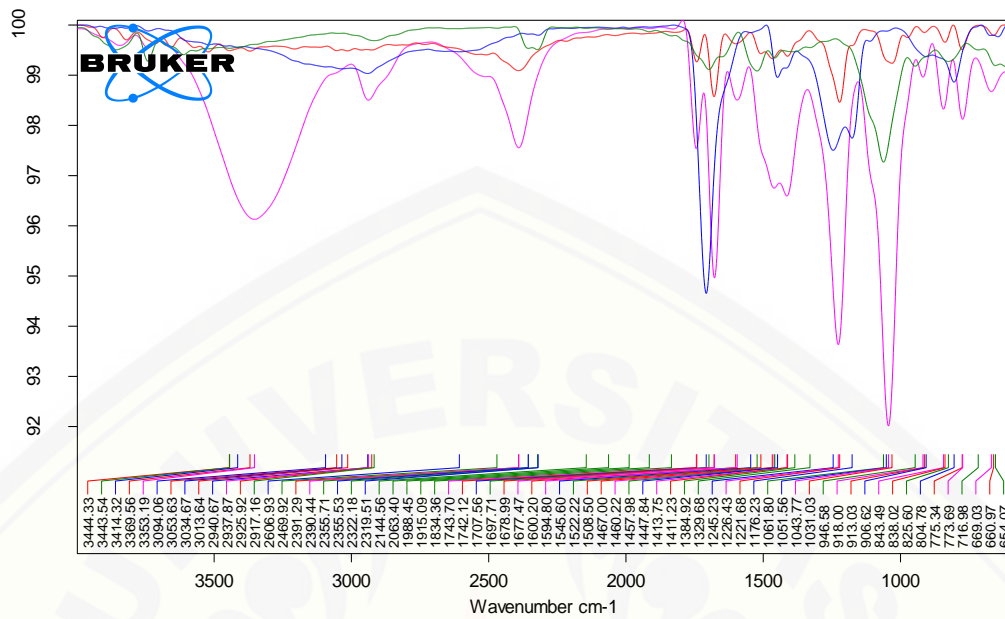
D:\FARMASI\15-62 BAGUS\HPMC.1	HPMC	Instrument type and / or accessory	6/25/2019
-------------------------------	------	------------------------------------	-----------

L.4 Spektra Karbomer



D:\FARMASI\15-62 BAGUS\KARBOMER.0	KARBOMER	Instrument type and / or accessory	6/25/2019
-----------------------------------	----------	------------------------------------	-----------

L.3 Spektra *Film* FA, Diltiazem murni, HPMC dan Karbomer



D:\FARMASI\15-62 BAGUS\HPMC.1	HPMC	Instrument type and / or accessory	6/25/2019
D:\FARMASI\15-62 BAGUS\KARBOMER.0	KARBOMER	Instrument type and / or accessory	6/25/2019
D:\FARMASI\15-62 BAGUS\DILTIAZEM HCI MURNI.0	DILTIAZEM HCI MURNI	Instrument type and / or accessory	1/11/2019
D:\FARMASI\15-62 BAGUS\FORMULA OPTIMUM.0	FORMULA OPTIMUM	Instrument type and / or accessory	5/23/2019

Page 1/1

M. Tabulasi Hasil Uji Pelepasan *Film*

Uji Pelepasan Formula Optimum FA				
t (menit)	% pelepasan			Standar Deviasi
	R1	R2	R3	
0	2,281	2,064	2,425	0,18
15	19,628	18,468	19,915	0,77
30	21,629	20,746	22,568	0,91
45	24,441	23,044	25,101	1,05
60	28,291	27,528	28,956	0,71
90	36,940	35,376	37,539	1,12
120	42,714	42,144	44,833	1,42
150	50,729	48,384	51,641	1,68
180	52,843	52,207	53,871	0,84
210	56,814	57,472	58,068	0,63

240	60,928	61,484	62,410	0,75
300	67,460	68,563	69,821	1,18
360	75,568	73,650	77,517	1,93
420	86,522	85,125	89,895	2,45
480	95,564	93,936	96,803	1,44

- Contoh perhitungan % pelepasan pada formula optimum replikasi 1

➤ T = 0 menit

Absorbansi = 0,007

Kandungan Diltiazem HCl dalam 1 *film* = 40,0157 mg

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

$$0,007 = 0,0577x - 0,0246$$

$$x = 0,548 \text{ ppm}$$

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

$$Q = \frac{0,548 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \times 500 \text{ ml} \times 10 \text{ ml}}{3 \text{ ml}}$$

$$= 913 \mu\text{g}$$

$$= 0,913 \text{ mg}$$

- Fk kumulatif = 0

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

$$Q_{\text{tot}} = 0,913 \text{ mg} + 0$$

$$= 0,913 \text{ mg}$$

$$\text{- \% Pelepasan} = \frac{0,913 \text{ mg}}{40,0157 \text{ mg}} \times 100\% = 2,281\%$$

N. DOKUMENTASI

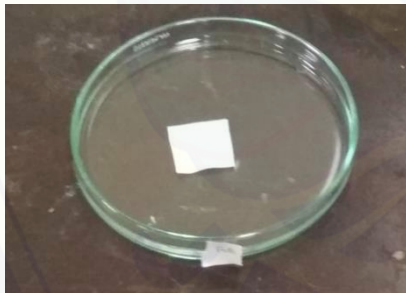
1. Uji Ketebalan



2. Uji Ketahanan lipat



3. Uji Swelling Index



4. Uji pH permukaan



5. Uji Kekuatan Mucoadhesive



6. Uji Waktu Tinggal *Mucoadhesive*



7. Uji Pelepasan



8. Sertifikat Analisis Diltiazem HCl

CERTIFICATE OF ANALYSIS

PRODUCT : DILTIAZEM HCl		COMPENDIA : USP-36
BATCH NO. : DLJ88-13718		QUANTITY : 180 Kg
MFG. DATE : JULY 2018		EXP. DATE : JUNE 2020
QC A.R. No. : FPH1882013		
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, insoluble in ether.	Freely soluble in water, in formic acid, in methanol and in chloroform. Sparingly soluble in dehydrated alcohol, 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	Conforms	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. Gives positive test for chloride. Between +110° to +118° Not more than 0.30% ash Not more than 0.10% sulfide Not more than 20 ppm
C. Chlorides.	Positive	
4. SPECIFIC ROTATION	+114°	Between +110° to +118°
5. LOSS ON DRYING	0.20%	Not more than 0.30% ash
6. RESIDUE ON IGNITION	0.04%	Not more than 0.10% sulfide
7. HEAVY METALS	Less than 20 ppm	Not more than 20 ppm
9. 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 $C_{15}H_{14}N_2O_2 \cdot HCl$

Remarks: The product conforms to USP-36 specifications.


 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, Lote Parbhuran Industrial Area, M.I.D.C., Tal. - Khed, Dist. - Ratnagiri, Pin : 415 722, Maharashtra, India.
 Tel : +91 2356 272299 Fax : +91 2356 272176
 E-mail : factory@supriyalifescience.com

GOVT. RECOGNISED EXPORT HOUSE