



**OPTIMASI KOMBINASI HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA DAN
CARBOPOL DALAM SEDIAAN *BUCCAL FILM* SIMVASTATIN
MENGUNAKAN DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

Oleh

**Trias Alfiliatiningsih
NIM 122210101005**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2016



**OPTIMASI KOMBINASI HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA DAN
CARBOPOL DALAM SEDIAAN *BUCCAL FILM* SIMVASTATIN
MENGUNAKAN DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

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

Oleh

**Trias Alfiliatiningsih
NIM 122210101005**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2016

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Tuhan YME yang senantiasa memberikan kasih dan anugerah-Nya kepada setiap hamba-Nya yang selalu berjuang di jalan-Nya dalam kebaikan dan menuntut ilmu.
2. Ayah Sri Asto, Ibu Sri Weni, Kakak Eksi Septika Candra Nugraheni, Adik Cahyaning Dewi Kusuma Wardani, dan Keponakanku Roberto Dwi Saputra serta Nenekku Tiara dan Wijinah yang tercinta di rumah, terima kasih atas kasih sayang, jerih payah, dukungan, nasihat, pengorbanan, dorongan, semangat, dan do'a yang senantiasa mengiringi setiap langkah bagi perjuangan dan keberhasilan penulis.
3. Guru-guru penulis sejak TK sampai SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi terhormat, yang telah menjadi tempat menimba ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran.
4. Teman-teman seperjuangan dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

Karena masa depan sungguh ada, dan harapanmu tidak akan hilang.

(Amsal 23:18)

Untuk segala sesuatu ada masanya, untuk apapun dibawah langit ada waktunya.

(Pengkhotbah 3:1)

Segala perkara dapat kutanggung di dalam Dia yang memberi kekuatan kepadaku.

(Filipi 4:13)

Tuhan tidak kan membiarkan sesuatu terjadi dalam hidup anda jika itu bukan yang terbaik untuk anda.

(Nick Vujicic)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangandi bawah ini:

Nama : Trias Alfiliatiningsih

NIM : 122210101005

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul "Optimasi Kombinasi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Carbopol dalam Sediaan *Buccal Film* Simvastatin Menggunakan Desain Faktorial" adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, 15 Agustus 2016

Yang menyatakan,



Trias Alfiliatiningsih
NIM 122210101005

SKRIPSI

**OPTIMASI KOMBINASI HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA DAN
CARBOPOL DALAM SEDIAAN *BUCCAL FILM* SIMVASTATIN
MENGUNAKAN DESAIN FAKTORIAL**

Oleh

Trias Alfiliatiningsih
NIM 122210101005

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing Anggota : Lusiana Oktora RKS, S.F., M.Sc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul "Optimasi Kombinasi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Carbopol dalam Sediaan *Buccal Film* Simvastatin Menggunakan Desain Faktorial" telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : 15 Agustus 2016

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,



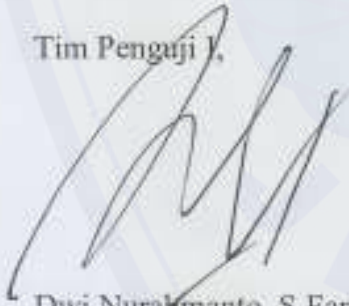
Lidva Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm.
NIP 198004052005012005

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

Tim Penguji

Tim Penguji I,

Tim Penguji II,



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

Indah Purnama Sary, S.Si., M.Farm., Apt
NIP 198304282008122004

Mengesahkan

Dekan,



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

RINGKASAN

Optimasi Kombinasi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Carbopol dalam Sediaan *Buccal Film* Simvastatin Menggunakan Desain Faktorial; Trias Alfiliatiningsih, 122210101005; 86 halaman; 2016; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Simvastatin merupakan obat golongan statin yang efektif dalam memodifikasi tingkat LDL, HDL, kolesterol total dan trigliserida. Simvastatin ini memiliki kemampuan menurunkan kadar LDL dan meningkatkan kadar HDL lebih besar dibandingkan dengan obat golongan statin yang lain. Simvastatin ini mengalami metabolisme lintas pertama di hati sehingga menghasilkan bioavailabilitas oral yang rendah (Kumar *et al.*, 2014). Bioavailabilitas oral yang rendah ini dapat diatasi dengan memformulasikan simvastatin dalam bentuk sediaan *buccal film*.

Sistem penghantaran *buccal* atau *buccal film* merupakan sistem penghantaran obat dengan meletakkan obat diantara gusi dan membran pipi bagian dalam. Kelebihan rute *buccal* ini yaitu dapat digunakan untuk penghantaran obat sistemik karena jaringannya tervascularisasi baik dan mukosanya relatif permeabel, dapat meningkatkan bioavailabilitas obat karena obat tidak mengalami metabolisme lintas pertama dihati, onset relatif cepat, mudah diakses, serta dapat diterapkan pada pasien yang tidak kooperatif pada saat pengobatan (Repka *et al.*, 2011; Semalty *et al.*, 2008).

Faktor yang mempengaruhi efektifitas dari sediaan film yaitu pelepasan obat dan kekuatan mukoadhesif. Persen pelepasan obat dan kekuatan mukoadhesif ini dipengaruhi oleh polimer yang digunakan dalam sediaan *buccal film* simvastatin. Polimer yang digunakan dalam penelitian ini yaitu HPMC dan carbopol. HPMC merupakan polimer yang dapat mengendalikan kecepatan pelepasan obat dan juga digunakan sebagai bahan perekat (Kibbe, 2000; Chary *et al.*, 1999). Carbopol merupakan polimer golongan asam poliakrilat yang memiliki kemampuan

mukoadhesif yang baik pada konsentrasi rendah (Shin *et al.*, 2000; Mortazavi *et al.*, 2000).

Pada penelitian ini dilakukan optimasi kombinasi HPMC dan carbopol dalam sediaan *buccal film* simvastatin yang kemudian dilakukan evaluasi yang meliputi organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan film, ketahanan lipat, pH permukaan, penetapan kadar simvastatin dalam sediaan buccal film simvastatin, uji *swelling index*, persen pelepasan obat, dan uji kekuatan mukoadhesif.

Hasil pengujian kekuatan mukoadhesif menunjukkan nilai kekuatan $F_a < F_b < F_c < F_1$ dengan nilai kekuatan mukoadhesif berturut-turut yaitu 40,13 gram; 50,6 gram; 51,733 gram dan 88,067 gram. Hasil persen pelepasan obat menunjukkan bahwa $F_a < F_b < F_c < F_1$ dengan nilai persen pelepasan obat berturut-turut yaitu 70,733%; 79,82%; 83,827% dan 93,417%. Hasil dari pengujian kekuatan mukoadhesif dan persen pelepasan obat ini kemudian dianalisis dengan menggunakan *software design expert* versi 10. Hasil yang ditunjukkan dari analisis menggunakan *software design expert* ini yaitu terdapat 5 solusi dengan formula terpilih F1 sebagai formula optimum. Formula optimum F1 ini kemudian di uji FTIR dan uji waktu tinggal mukoadhesif. Hasil uji FTIR menunjukkan bahwa tidak ada interaksi secara fisika atau kimia dari polimer dan bahan aktif dalam sediaan buccal film simvastatin. Hasil dari uji waktu tinggal mukoadhesif menunjukkan bahwa buccal film formula 1 dapat menempel pada jaringan buccal kambing selama 197 menit.

PRAKATA

Puji syukur kehadirat Tuhan YME atas segala kasih dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Kombinasi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Carbopol dalam Sediaan *Buccal Film* Simvastatin Menggunakan Desain Faktorial”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

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

7. Ayah Sri Asto, Ibu Sri Weni, Kakak Eksi Septika Candra Nugraheni, Adik Cahyaning Dewi Kusuma Wardani, dan Keponakanku Roberto Dwi Saputra serta Nenekku Tiara dan Wijinah yang tercinta di rumah, terima kasih atas kasih sayang, jerih payah, dukungan, nasihat, pengorbanan, dorongan, semangat, dan do'a yang senantiasa mengiringi setiap langkah bagi perjuangan dan keberhasilan penulis;
8. Keluarga besar di Lumajang yang telah memberi dukungan, semangat, perhatian, do'a, dan kasih sayang kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
9. Rekan, sahabat dan saudara seperjuangan skripsi Nurul Qomariyah terimakasih atas kerja sama dan kebersamaan menjalani suka duka selama penelitian ini;
10. Sahabat dan saudara Nur Fatjria Susilowati, Nandan Gilang Cempaka, Alni Riskyna, Mbak ulya, Mbak Khalim, Kinanthi Putri R, Wahyu Wahidatur terimakasih atas keceriaan, kebersamaan, semangat, tawa, do'a, dukungan selama ini, baik saat di atas dan bahkan ketika sedang jatuh. Terima kasih karena kalian selalu ada untuk memberikan senyuman terhangat yang tidak akan pernah penulis lupakan;
11. Teman-teman skripsi "Pharmaceutical Engineering Squad" Choirul Umam, Galuh Sinoarsih, Haris Raudhatuzakinah Dwi Putri, Lisa Ayu Wardani, Amalia Fadila, Ninda Sukmaningrum, Christyn Novyta S., Mia Riswani, Zarin Ilafah, Tuhfatul Ulya, Fitria Mayangsari, Adquinta W. P., Dessy Dwi Risky Ayuningtias, Bannan Muthi Atul A., Siti Uswatun Hasanah, Herlita Putri Silalahi, Sedy Puspitosary, Novia Kristanti, Rani Firda N. I. A., Ifa Rosi Mahrifah, dan Maharani Dwi Pratiwi yang selalu siap memberi bantuan tenaga dan pikiran, terimakasih kawan;
12. Teman-teman seperjuangan angkatan 2012 Petrok Rolass yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga;
13. Teman-teman KKN 164 desa Serut M. Gerry Walesa, Yudi permana, Vindy Kurniawan L, Juliana Eka Putri, Rany A, Ongky Anggraini, Rosalina, Yulita

Rona, Desti Sagita, serta teman-teman sekolah dari taman kanak-kanak hingga SMA, organisasi di kuliah dan KKN Panti;

14. Guru-guru sejak bersekolah di SDN Tempursari 2, SMPN 1 Tempursari dan SMAN Tempeh. Terima kasih atas segala ilmu yang kalian ajarkan pada penulis;
15. Jodoh yang selalu mendoakan penulis disetiap doanya.
16. PT. Dexa Medica dan PT. Kalbe yang telah memberikan bantuan bahan obat kepada penulis;
17. Karyawan umum, akademik, kemahasiswaan, teknisi laboratorium dan satpam Fakultas Farmasi;
18. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satuper satu.

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

Jember, 15 Agustus 2016

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Struktur Mukosa Oral	5
2.2. Sifat Fisikokimia Mukosa Oral	6
2.3. Mukus	8
2.4. Saliva	9
2.5. Penghantaran Obat Secara <i>Buccal</i>	10
2.5.1. Karakteristik Ideal Sistem Mukoadhesif	10

2.5.2. Keuntungan Penghantaram Obat Secara <i>Buccal</i>	11
2.5.3. Kerugian Penghantaran Obat Secara <i>Buccal</i>	12
2.5.4. Kandidat Obat Ideal untuk Sistem Penghantaran Obat Secara <i>Buccal</i>	12
2.6. Sifat Mukoadhesif dari <i>Buccal Film</i>	13
2.6.1. Mukoadhesif	13
2.6.2. Faktor yang Mempengaruhi Mukoadhesif pada Rongga Mulut	14
2.7. Metode Pembuatan Film	17
2.7.1. <i>Solvent Casting</i>	17
2.7.2. <i>Hot Melt Extrusion</i>	17
2.7.3. <i>Solid Dispersion Extrusion</i>	18
2.7.4. <i>Rolling Method</i>	18
2.8. Tinjauan Bahan Penelitian	
2.8.1. Simvastatin	18
2.8.2. Carbopol	19
2.8.3. Hidroksipropilmetil Selulosa(HPMC)	20
2.8.4. Gliserin	21
2.9. Desain Faktorial	21
BAB III. METODE PENELITIAN	
3.1. Rancangan Penelitian	23
3.2. Bahan Penelitian	23
3.3. Alat Penelitian	23
3.4. Lokasi dan Waktu Penelitian	23
3.5. Prosedur Penelitian	25
3.5.1. Formula	25
3.5.2. Pembuatan <i>Buccal Film</i> Simvastatin	26
3.5.3. Evaluasi <i>Buccal Film</i>	26
3.5.3.1. Pengujian Organoleptis	26
3.5.3.2. Pengujian Ketebalan	27

3.5.3.3. Pengujian Keseragaman Bobot.....	27
3.5.3.4. Pengujian Kadar Obat dalam Sediaan <i>Buccal Film</i> Simvastatin	27
3.5.3.5. Pengujian Ketahanan Lipat	29
3.5.3.6. Pengujian pH Permukaan	29
3.5.3.7. Pengujian <i>Swelling Indeks</i>	30
3.5.3.8. Pengujian in-vitro Kekuatan Mukoadhesif.....	30
3.5.3.9. Studi Pelepasan in-vitro.....	31
3.6. Analisa Data	31
3.7. Karakterisasi Sediaan <i>Buccal film</i>	32
3.7.1. FTIR	32
3.7.2. Uji in-vitro Waktu tinggal Mukoadhesif	32
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	33
4.1 Pembuatan Sediaan <i>Buccal Film</i> Simvastatin	33
4.2 Evaluasi Hasil Sediaan <i>Buccal Film</i> Simvastatin	34
4.2.1 Pengujian Organoleptis <i>Buccal Film</i> Simvastatin	34
4.2.2 Pengujian Ketebalan <i>Buccal Film</i> Simvastatin	35
4.2.3 Pengujian Keseragaman Bobot <i>Buccal Film</i> Simvastatin ...	36
4.2.4 Penetapan Kadar Simvastatin dalam Sediaan <i>Buccal Film</i> .	37
4.2.5 Pengujian Ketahanan Lipat <i>Buccal Film</i>	41
4.2.6 Pengujian pH Permukaan <i>Buccal Film</i>	42
4.2.7 Pengujian <i>Swelling Index Buccal Film</i>	42
4.2.8 Pengujian In-vitro Kekuatan Mukoadhesif <i>Film</i>	43
4.2.9 Pengujian Pelepasan In-vitro <i>Buccal Film</i>	47
4.2.10 Analisis Data	50
4.2.11 Pengujian FTIR Formula Optimum <i>Buccal Film</i>	51
4.2.12 Pengujian Waktu Tinggal <i>Mukoadhesif Buccal film</i>	52
BAB V. PENUTUP	53
5.1 Kesimpulan	53

5.2 Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN	59



DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial	25
3.2 Rancangan percobaan umum berdasarkan desain faktorial	25
3.3 Susunan Formula <i>Buccal Film</i> Simvastatin	26
4.1 Jumlah HPMC dan Carbopol	33
4.2 Hasil Pengujian Organoleptis Sediaan <i>Buccal Film</i>	34
4.3 Hasil Pengujian Ketebalan <i>Buccal Film</i>	36
4.4 Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Buccal Film</i> Simvastatin	37
4.5 Serapan Larutan Baku Simvastatin dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,6	39
4.6 Kadar Simvastatin dalam <i>Buccal Film</i> Simvastatin.....	40
4.7 Hasil Pengujian Ketahanan Lipat.....	41
4.8 Hasil Pengujian pH permukaan <i>Film</i>	42
4.9 Hasil Pengujian Indeks Mengembang <i>Film</i>	43
4.10 Hasil Pengujian In-vitro Mukoadhesif <i>Buccal Film</i>	44
4.11 Hasil Perhitungan Efek Masing-masing Faktor dan Interaksinya pada Respon Kekuatan Mukoadhesif	46
4.12 Hasil Pengujian Pelepasan In-Vitro <i>Buccal film</i>	47
4.13 Hasil Perhitungan Efek Masing-masing Faktor dan Interaksinya pada Respon Persen Pelepasan Obat	49
4.14 Hasil Uji FTIR Simvastatin dan Formula Optimum <i>Film</i> Simvastatin	51

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Daerah Mukosa Mulut.....	5
2.2 Penampang melintang mukosa <i>buccal</i>	6
2.3 Struktur Simvastatin.....	19
2.4 Struktur Carbopol.....	19
2.5 Struktur HPMC	20
2.6 Struktur Gliserin.....	21
3.1 Skema Penelitian.....	24
4.1 <i>Buccal Film</i> Simvastatin	35
4.2 Kurva Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	38
4.3 Kurva Baku Simvastatin	39
4.4 <i>Contour Plot</i> Respon Kekuatan Mukoadhesif	46
4.5 Kurva Pelepasan Obat.....	48
4.6 <i>Contour Plot</i> Respon Persen Pelepasan Obat	49
4.7 <i>Overlay Plot</i> Penentuan Daerah Optimum.....	50
4.8 Spektra FTIR Simvastatin dan <i>Film</i> Optimum Simvastatin	51

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Tabulasi Hasil Serapan Panjang Gelombang Maksimum Simvastatin	59
B. Hasil Perhitungan Kurva Baku Simvastatin	60
C. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Buccal Film</i>	61
D. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Buccal Film</i>	62
E. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Buccal Film</i>	63
F. Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Buccal Film</i> Simvastatin	64
G. Tabulasi Hasil Pengujian Indeks Mengembang <i>Buccal Film</i>	65
H. Tabulasi Hasil Uji kekuatan Mucoadhesive <i>Buccal Film</i>	66
I. Tabulasi Hasil Uji Disolusi <i>Buccal Film</i> Simvastatin	68
J. Analisa Data Menggunakan <i>Design Expert</i> versi 10	70
K. Hasil FTIR Formula Optimum Buccal Film Simvastatin	80
L. Dokumentasi	82
M. Sertifikat Analisis Simvastatin	86

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kolesterol selalu menjadi topik perbincangan yang hangat karena jumlah penderitanya yang semakin tinggi di Indonesia. Berdasarkan data riskesdas pada tahun 2013 sekitar 35,9% penduduk Indonesia memiliki kadar kolesterol lebih tinggi dari normal. Kebiasaan dan jenis makanan yang dikonsumsi sehari-hari berperan penting dalam mempengaruhi kadar kolesterol darah. Semakin baik pola dan kualitas makanan sehari-hari, maka semakin terjaga pula keseimbangan kolesterol dan kesehatan secara keseluruhan. Namun apabila semakin buruk pola dan kualitas makanan sehari-hari, maka semakin tidak terjaga pula keseimbangan kolesterol dan kesehatan secara keseluruhan (Riskesdas, 2013).

Hiperlipidemia adalah tingginya kadar lemak (kolesterol, trigliserida maupun keduanya) dalam darah. Kadar lemak yang abnormal dalam sirkulasi darah akan menyebabkan masalah jangka panjang. Kadar kolesterol yang rendah biasanya lebih baik dibandingkan dengan kadar kolesterol yang tinggi, tetapi kadar kolesterol yang terlalu rendah juga tidak baik. Resiko terjadinya aterosklerosis, penyakit jantung, stroke dan penyakit pembuluh darah lainnya akan meningkat pada seseorang yang memiliki kadar kolesterol total yang tinggi. Kadar kolesterol total yang ideal adalah 140-200 mg/dL atau kurang. Jika kadar kolesterol total mendekati 300 mg/dL, maka resiko terjadinya serangan jantung adalah lebih dari 2 kali (Riskesdas, 2013).

Beberapa obat tersedia untuk pengobatan hiperlipidemia diantaranya yaitu golongan niasin, fibrat-klofibrat, gemfibrozil, resin pengikat asam empedu, probukol dan golongan inhibitor HMG-CoA reduktase, tetapi yang paling efektif yaitu HMG CoA reduktase inhibitor atau yang sering dikenal dengan statin. Simvastatin merupakan salah satu obat golongan statin yang digunakan untuk pengobatan hiperlipidemia. Simvastatin ini efektif dalam memodifikasi tingkat LDL, HDL,

kolesterol total dan trigliserida. Simvastatin memiliki kemampuan menurunkan kadar LDL dan meningkatkan kadar HDL lebih besar dibandingkan dengan statin yang lain (Kumar *et al.*, 2014). Simvastatin merupakan zat aktif yang mengalami metabolisme lintas pertama di hati, sehingga menghasilkan bioavailabilitas oral yang rendah.

Rute pemberian simvastatin secara oral merupakan rute umum dan digemari oleh masyarakat. Rute ini masih memiliki keterbatasan yaitu dapat mengurangi efektivitas simvastatin karena mengalami metabolisme lintas pertama atau terdegradasi karena paparan cairan atau enzim dalam saluran cerna (Mohamed *et al.*, 2011) untuk mengatasi hal ini, digunakan rute alternatif yaitu rute transmukosal. Beberapa contoh rute transmukosal yaitu penghantaran secara *sublingual* dan secara mukosa *buccal*. Secara khusus rute *sublingual* umumnya digunakan untuk penghantaran obat dengan permeabilitas tinggi dalam pengobatan gangguan akut sehingga menghasilkan onset yang cepat dan durasi yang pendek, sedangkan rute *buccal* umumnya digunakan dalam pengobatan gangguan kronis yang memerlukan pelepasan zat aktif yang berkepanjangan (Kumar *et al.*, 2014).

Sistem penghantaran *buccal* merupakan suatu sistem penghantaran obat dengan meletakkan obat diantara gusi dan membran pipi bagian dalam. Kelebihan rute *buccal* yaitu dapat digunakan untuk penghantaran obat sistemik karena jaringannya tervascularisasi baik dan mukosanya relatif permeabel, dapat meningkatkan bioavailabilitas obat karena obat tidak terdegradasi dalam saluran cerna dan tidak mengalami metabolisme lintas pertama, onset cepat, mudah diakses, dapat diterapkan pada pasien yang tidak kooperatif saat terapi dibutuhkan, tingkat puncak plasma obat diturunkan sehingga efek samping berkurang, mengurangi terjadinya fluktuasi, dapat digunakan untuk obat dengan waktu paruh dan rentang terapi pendek, mudah dihentikan apabila terjadi keracunan, mengurangi frekuensi pemberian obat sehingga meningkatkan kepatuhan pasien (Repka *et al.*, 2011; Semalty *et al.*, 2008). Dalam penelitian ini dipilih rute *buccal* dibandingkan *sublingual* karena sintesis kolesterol mencapai puncak sekitar jam 3 pagi, oleh karena

itu diharapkan simvastatin dapat terlepas secara terkontrol dan mencapai konsentrasi maksimum sehingga menghambat sintesis kolesterol yang terjadi pada jam tersebut.

Absorpsi yang optimal diperlukan dalam penghantaran secara *buccal* agar jumlah zat aktif yang masuk ke sirkulasi sistemik berada pada dosis terapi. Hal ini dapat dicapai bila sediaan obat yang akan dihantarkan memiliki waktu kontak yang baik dengan mukosa *buccal*, yakni dengan cara memformulasikan obat menjadi bentuk sediaan yang bersifat mukoadhesif. Bentuk sediaan *buccal* mukoadhesif seperti tablet dan gel masih memiliki keterbatasan yaitu tablet *buccal* memiliki ketebalan lebih besar daripada *film*, hal ini akan memberikan rasa tidak nyaman yang dialami pasien, sedangkan sediaan gel ini dapat hilang dengan adanya saliva, sehingga mengakibatkan absorpsi yang tidak maksimum. Mukoadhesif *buccal film* diharapkan dapat mengatasi masalah ketidaknyamanan aplikasi pada pasien karena bentuknya yang tipis, lebih ringan, dan lebih fleksibel dibandingkan bentuk tablet (Mohamed *et al.*, 2011). Diperlukan polimer yang bersifat mukoadhesif dan memiliki sifat mekanik yang baik (kuat dan lentur) untuk menghasilkan mukoadhesif *buccal film* yang baik.

Contoh polimer yang sering digunakan untuk sediaan *buccal film* adalah kitosan, Na-alginat, eudagrit, polisakarida, dan derivat selulosa (Majid, 2009). Hidroksi Propil Metil selulosa (HPMC) merupakan salah satu derivat dari selulosa yang secara luas digunakan sebagai polimer pada formulasi oral dan topikal. HPMC merupakan polimer pertama yang digunakan dalam penelitian ini yang berfungsi sebagai polimer yang dapat mengendalikan kecepatan pelepasan bahan obat pada sediaan lepas lambat dan dapat juga digunakan sebagai bahan perekat. HPMC larut dalam air dingin dan merupakan polimer mukoadhesif yang memiliki daya lekat yang kuat pada mukosa (Kibbe, 2000; Chary *et al.*, 1999).

Polimer kedua yang digunakan dalam penelitian ini yaitu Carbopol. Carbopol merupakan polimer dengan kemampuan mukoadhesif yang baik. Carbopol merupakan golongan asam poliakrilat yang hidrofilik dan memiliki sifat mukoadhesif yang baik pada konsentrasi rendah (Shin *et al.*, 2000; Mortazavi *et al.*, 2000).

Carbopol digunakan sebagai polimer mukoadhesif karena kemampuannya dalam membentuk ikatan bebas yang memungkinkan terjadinya penempelan pada membran mukosa (Duchene *et al.*, 1988). Berdasarkan penelitian Tarai, *et al* pada tahun 2013 menunjukkan bahwa *buccal film* simvastatin dapat melepaskan lebih dari 90% zat aktif dan efektif untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Pada penelitian ini akan dilakukan optimasi dan evaluasi polimer HPMC dan carbopol sebagai bahan pembentuk sediaan *buccal film* simvastatin.

1.2 Rumusan Masalah

- 1 Bagaimanakah pengaruh HPMC dan carbopol sebagai basis *buccal film* terhadap kekuatan mukoadhesif dan persen pelepasan simvastatin?
- 2 Berapakah komposisi optimum HPMC dan carbopol pada kekuatan mukoadhesif dan % pelepasan *buccal film* simvastatin?
- 3 Bagaimanakah karakteristik formula optimum *buccal film* yang dihasilkan berdasarkan uji FTIR dan Uji in-vitro waktu tinggal?

3.1 Tujuan Penelitian

- 1 Mengetahui pengaruh HPMC dan carbopol sebagai basis *buccal film* terhadap kekuatan mukoadhesif dan persen pelepasan simvastatin.
- 2 Mengetahui komposisi optimum HPMC dan carbopol untuk *buccal film* simvastatin.
- 3 Mengetahui karakteristik formula optimum *buccal film* yang dihasilkan berdasarkan uji FTIR dan Uji in-vitro waktu tinggal.

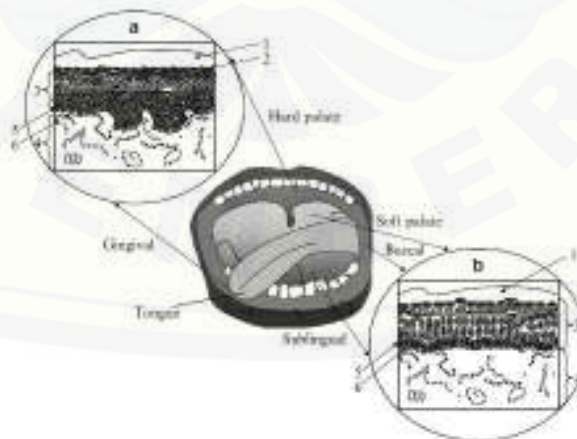
3.1 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai formulasi ilmiah untuk pengembangan sediaan *buccal film* simvastatin.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

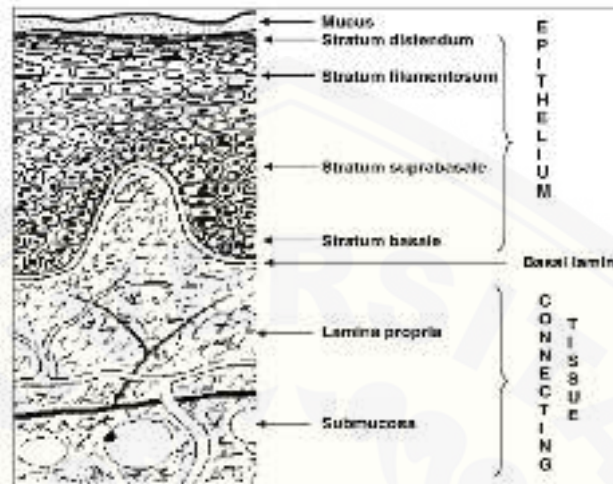
2.1 Struktur Mukosa Oral

Mukosa oral terdiri dari lapisan terluar yaitu lapisan epitel skuamosa. Di bawah lapisan ini terdapat membran dasar, lamina propia yang diikuti oleh submukosa sebagai lapisan terdalam. Epitel pada mukosa *buccal* memiliki ketebalan sekitar 40-50 lapis sel. Sel epitel meningkat ukurannya dan menjadi lebih datar dimulai dari lapisan basal hingga lapisan superfisial. Waktu pergantian epitel *buccal* diperkirakan sekitar 5-6 hari, dan hal ini mewakili mukosa oral secara keseluruhan. Ketebalan mukosa oral bervariasi tergantung lokasi: mukosa *buccal* sekitar 500-800 μm , ketebalan mukosa langit-langit keras dan lunak, dasar mulut, lidah ventral, dan gingiva sekitar 100-200 μm . Komposisi epitel juga bervariasi tergantung dari lokasi pada rongga mulut. Area mukosa yang mendapatkan tekanan mekanik (gingiva dan langit-langit keras) terkeratinasi mirip epidermis. Mukosa langit-langit lunak, *sublingual*, dan *buccal* tidak terkeratinasi terlihat pada gambar 2.1 (Haris *et al.*, 1992) dan penampang mukosa *buccal* dapat dilihat pada gambar 2.2.



Gambar 2.1. Daerah mukosa mulut dengan inset menunjukkan komposisi (a) mukosa epitel terkeratinisasi dan (b) mukosa epitel lining tidak terkeratinisasi:

1. Lapisan mukus, 2. Lapisan parakeratinisasi, 3. Epitel, 4. Lamina propria, 5. Stratum basale, 6. Basal lamina (Repka *et al.*, 2011).



Gambar 2.2. Penampang melintang mukosa buccal (Venkatalakshmi *et al.*, 2011)

Epitel terkeratinisasi mengandung seramid dan asilseramid yang terkait dengan fungsi *barrier*. Epitel ini relatif impermeabel terhadap air. Sebaliknya, epitel yang tidak terkeratinisasi, seperti dasar mulut dan epitel *buccal*, tidak mengandung asilseramid dan hanya memiliki sejumlah kecil seramid. Epitel ini juga mengandung sejumlah kecil lipid polar netral, sebagian besar kolesterol sulfat dan glukosil seramid. Epitel ini diketahui lebih permeabel terhadap air dibanding epitel terkeratinisasi (Haris *et al.*, 1992).

2.2 Sifat Fisikokimia Mukosa Oral

Mukosa oral berbeda-beda tergantung pada daerah rongga mulut. Mukosa mastikatori menutupi area yang terlibat dengan proses mekanik, seperti mengunyah atau berbicara, dan termasuk gingival dan langit-langit keras. Daerah mastikatori distratifikasi dan memiliki lapisan keratin pada permukaannya, mirip dengan struktur yang ditemukan pada epidermis, dan menutupi sekitar 25% rongga mulut. Mukosa khusus menutupi sekitar 15%, berhubungan dengan dorsum lidah, dan merupakan jaringan terstratifikasi dengan keratin. Mukosa lining menutupi 60% sisa rongga

mulut yang terdiri dari bagian dalam pipi, dasar mulut, dan sisi samping bawah lidah. Lapisan epitel ini terstratifikasi dan pada permukaannya tidak terkeratinasi (Morales dan McConville, 2011).

Mukosa *buccal* menutupi bagian dalam pipi dan dikelompokkan sebagai bagian lapisan mukosa, memiliki ketebalan sekitar 40-50 lapis sel yang menghasilkan tebal epitel 500-600 μm . Epitel melekat pada struktur dasar dengan jaringan penghubung atau lamina propria, dipisahkan oleh basal lamina. Lapisan mukosa dan lamina propria ini memberikan dukungan mekanik terbesar dan bukan merupakan penghalang utama untuk penetrasi. Jaringan penghubung juga mengandung pembuluh darah yang memperdarahi lingual, wajah, dan vena retromandibular, yang terbuka ke vena jugular internal. Hal inilah yang merupakan keuntungan utama penghantaran secara *buccal* dibandingkan dengan penghantaran secara oral biasa, yaitu absorpsi melalui epitel *buccal* dapat menghindari kondisi saluran cerna, seperti pH lambung, kandungan enzim, dan metabolisme lintas pertama karena absorpsi langsung ke dalam vena porta. Ketika molekul obat mencapai jaringan penghubung, obat akan siap didistribusi, jadi penghalang permeasi adalah ketebalan epitel terstratifikasi (Morales dan McConville, 2011).

Komposisi lipid epitel *buccal* memiliki kandungan fosfolipid, ester kolesterol, dan glikosilseramid yang lebih tinggi, dan kandungan seramid sedikit, dibandingkan dengan kulit dan daerah terkeratinisasi pada rongga mulut. Komposisi ini menyebabkan konsentrasi lipid polar yang lebih tinggi pada ruang interseluler. Oleh karena itu, peningkatan permeasi mukosa *buccal* disebabkan oleh lipid lamella yang teratur yang ditemukan pada epitel terkeratinisasi dan juga karena kandungan alami lipid dibandingkan dengan kulit dan epitel terkeratinisasi lainnya. Karena kepolaran lipid pada ruang interseluler, dua daerah berbeda dapat dibedakan pada epitel *buccal* yaitu daerah lipofilik terkait dengan membran sel epitel terstatifikasi, dan daerah hidrofilik terkait dengan penekanan kandungan dari *membran-coating granules*, ke dalam ruang interseluler. Daerah ini menjelaskan perbedaan rute transport melalui epitel *buccal*, yaitu rute paraseluler dan transeluler. Sifat lipofilik membran sel dapat

melewatkan molekul dengan nilai log P tinggi melalui sel (melalui sitoplasma). Kebanyakan molekul berpenetrasi melalui epitel *buccal* dengan rute paraseluler (Morales dan McConville, 2011).

2.3 Mukus

Sel epitel mukosa *buccal* dikelilingi substansi dasar interseluler yang disebut mukus. Mukus adalah jaringan glikoprotein musin yang membentuk lapisan kontinu yang menutupi saluran dalam tubuh. Total berat mukus yang disekresikan oleh sel goblet mengandung kurang dari 5% glikoprotein (Sharathchandra, 2011). Mukus memiliki ketebalan 40 μm hingga 300 μm . Kelenjar *sublingual* dan kelenjar ludah minor memproduksi mayoritas mukus yang menjaga lapisan musin pada mukosa oral. Mukus menyediakan penghantaran yang efektif yaitu sebagai pelumasan yang menyebabkan sel dapat berpindah relatif terhadap sel lainnya dan dipercaya berperan besar dalam adhesi sistem penghantaran obat mukoadhesif. Pada pH *buccal*, mukus dapat membentuk struktur gel kohesif yang kuat yang berikatan dengan permukaan sel epitel sebagai lapisan gelatin.

Mukus terutama terdiri dari musin dan garam anorganik yang tersuspensi dalam air. Musin merupakan protein terglykosilasi yang besar dan berat, terdiri dari rantai oligosakarida yang terikat pada inti protein. Tiga perempat inti protein terglykosilasi dan memberikan karakteristik seperti gel pada mukus. Kepadatan *sugar coating* musin membuat kapasitas tahan air dan juga tahan proteolisis, yang penting dalam peran sebagai *barrier* mukus menyatakan struktur makromolekul mukus yang sangat sensitif terhadap lingkungannya. Perubahan pH, kekuatan ionik, dan adanya agen lain (misal obat) dapat mempengaruhi kesatuan makromolekul musin (Verma *et al.*, 2011).

Musin disekresikan sebagai agregat masif oleh prostaglandin dengan massa molekul 1 hingga 10 juta Da. Dalam agregat ini, monomer terhubung satu dengan lainnya kebanyakan dengan interaksi non-kovalen, meskipun ikatan disulfida intermolekul juga berperan dalam proses ini. Rantai samping oligosakarida

mengandung rata-rata 8-10 residu monosakarida dari tipe berbeda –beda yaitu L-fluktoksa, D-galaktosa, N-asetil-D-glukosamin, N-asetil-D-galaktosamin dan asam sialat. Asam amino yang ada yaitu serin, threonin dan prolin. Karena adanya asam sialat dan ester sulfat, mukus bermuatan negatif pada pH fisiologis saliva yaitu pH 5,8-7,4 (Verma *et al.*, 2011).

2.4 Saliva

Permukaan mukosa memiliki lapisan saliva yang diperkirakan setebal 70 μ m. Dalam saliva terdapat musin berbobot molekul besar yang disebut MGI yang dapat berikatan ke permukaan mukosa oral untuk menjaga hidrasi, menyediakan lubrikasi, memekatkan molekul protektif seperti sekret immunoglobulin, dan membatasi pelekatan mikroorganisme. Beberapa bukti menyatakan bahwa saliva dan musin saliva berperan pada sifat *barrier* mukosa oral. Kelenjar saliva mayor terdiri dari lobul-lobul sel yang mensekresikan saliva, parotid melalui saluran saliva dekat gigi atas, submandibular di bawah lidah, dan *sublingual* melalui banyak saluran di dasar mulut. Selain kelenjar ini, terdapat 600-1000 kelenjar kecil yang disebut kelenjar saliva minor yang berada di bibir, area pipi dalam (mukosa *buccal*), dan perbatasan mulut dan tenggorokan . Total output dari kelenjar mayor dan minor disebut saliva total, yang pada kondisi normal memiliki laju aliran 1-2 mL/menit. Saliva terdiri dari 99,5% air, protein, glikoprotein, dan elektrolit. Saliva memiliki kandungan tinggi kalium (7 \times plasma), bikarbonat (3 \times plasma), kalsium, fosfor, klorida, tiosianat, dan urea dan rendah Na (1/10 \times plasma). pH saliva normal adalah 5,6-7. Saliva mengandung enzim α -amylase (memecah ikatan 1 \rightarrow 4 glikosidik), lisozim (protektif, mencerna dinding sel bakteri) dan lipase lingual (memecah lemak). Saliva menyediakan fungsi penting : (1) melembabkan mulut, menginisiasi digesti, dan melindungi gigi dari pembusukan, (2) mengontrol flora normal rongga mulut (3) berperan dalam mineralisasi gigi baru dan lesi enamel karena saliva kaya kalsium dan fosfat (Verma *et al.*, 2011).

2.5 Penghantaran Obat Secara *Buccal*

Penghantaran oral melalui rute *buccal* adalah alternatif yang baik diantara beragam rute penghantaran obat. Rute oral lebih disukai pasien. Akan tetapi, penghantaran obat secara oral memiliki kekurangan seperti metabolisme lintas pertama dan degradasi enzimatis dalam saluran cerna, yang membatasi penghantaran beberapa kelas obat khususnya peptida dan protein. Pada rongga mulut, daerah *buccal* dapat menjadi rute tujuan penghantaran obat sistemik. Rute *buccal* menunjukkan keuntungan dalam menghantarkan obat sistemik. Keuntungan ini mencakup kemungkinan melewati metabolisme lintas pertama, menghindari eliminasi presistemik dalam saluran cerna, faktor ini membuat mukosa oral menjadi lokasi yang mudah menghantarkan obat sistemik. Mukosa *buccal* berjajar di pipi dalam dan formulasi *buccal* ditempatkan dalam mulut di antara gingival atas dan pipi untuk pengobatan lokal dan sistemik. Rute *buccal* menyediakan suatu rute potensial untuk dilalui oleh molekul besar, hidrofilik dan protein tidak stabil, oligonukleotida, dan polisakarida, sebaik molekul obat yang kecil.

Buccal film memiliki luas 10-15 cm². Mukoadhesif *buccal film* dengan luas area 1-3 cm² umum digunakan. Diperkirakan jumlah obat yang dapat dihantarkan melintasi mukosa *buccal* untuk luas area 2cm² adalah 10-20 mg setiap harinya. Bentuk sediaan juga bervariasi, meskipun biasanya menggunakan bentuk lonjong. Durasi maksimal retensi dan absorpsi obat *buccal* biasanya 4-6 jam karena makanan dan cairan dapat memindahkan sediaan yang digunakan (Mitra *et al.*, 2007).

2.5.1. Karakteristik Ideal Sistem Mukoadhesif

Sistem mukoadhesif yang ideal sebaiknya memiliki karakteristik yaitu memiliki pelekatan yang baik terhadap mukosa *buccal* dan kekuatan mekanik yang cukup, pelepasan obat terkendali, memfasilitasi laju dan memperpanjang absorpsi obat, dapat diterima dan meningkatkan kepatuhan pasien, tidak mengganggu fungsi normal seperti berbicara, makan, dan minum, pelepasan obat searah menuju mukosa,

tidak menyebabkan perkembangan infeksi sekunder seperti karies gigi, memiliki *margin safety* yang luas baik lokal maupun sistemik, memiliki ketahanan yang tinggi terhadap aksi saliva (Verma *et al.*, 2011).

2.5.2. Keuntungan Penghantaran Obat Melalui *Buccal*

Keuntungan penghantaran obat melalui *buccal* meliputi:

1. Perpanjangan waktu tinggal sediaan pada lokasi absorpsi
2. Peningkatan absorpsi dan efikasi terapeutik obat
3. Aksesibilitas sangat mudah dan absorpsi terjadi cepat karena suplai darah dan aliran darah baik
4. Peningkatan bioavailabilitas karena obat tidak mengalami metabolisme lintas pertama
5. Menghindari degradasi obat pada saluran cerna sehingga dapat menghantarkan obat dengan bioavailabilitas buruk melalui rute oral, misalnya obat yang tidak stabil terhadap asam lambung atau dirusak secara enzimatik atau kondisi basa pada usus
6. Pengurangan efek samping terkait dosis dapat ditekan karena lokalisasi zat aktif pada area yang sakit
7. Memperbaiki kepatuhan pasien karena kemudahan administrasi obat
8. Dapat untuk penghantaran *sustained release*
9. Onset aksi relatif cepat dicapai dan formulasi dapat segera dihilangkan bila ingin dihentikan
10. Mual dan muntah dapat dihindari
11. Dapat digunakan pada pasien yang tidak sadar atau dalam kondisi tidak kooperatif
12. Menyediakan rute alternatif untuk penghantaran beragam hormon, analgesik narkotik, steroid, enzim, agen kardiovaskuler.
13. Memungkinkan modifikasi lokal permeabilitas jaringan, penghambatan aktivitas protease dan reduksi dalam respon imunogenik. Jadi, penghantaran agen terapeutik

seperti peptida, protein, dan spesies terionisasi dapat dilakukan dengan mudah (Saurabh *et al.*, 2011; Gandhi *et al.*, 2011; Verma *et al.*, 2011).

2.5.3. Kerugian Penghantaran Obat Melalui *Buccal* (Saurabh *et al.*, 2011; Sharathchandra, 2011)

Kerugian penghantaran melalui rute *buccal* adalah sebagai berikut:

1. Membran *buccal* memiliki permeabilitas yang lebih rendah dibandingkan membran *sublingual*
2. Luas permukaan absorpsi terbatas. Rongga mulut memiliki total luas permukaan 170 cm² untuk absorpsi obat, hanya 50 cm² yang merupakan jaringan tidak terkeratinisasi, sepanjang membran *buccal*
3. Saliva yang disekresikan terus menerus (0,5-2 l/hari), dapat mendilusikan obat
4. Penelanan saliva dapat menyebabkan kehilangan obat yang terlarut atau tersuspensi pada sediaan obat tanpa disengaja
5. Makan dan minum tidak diperbolehkan
6. Hanya obat dengan dosis kecil yang dapat dihantarkan
7. Obat yang mengiritasi mukosa atau memiliki rasa pahit/ tidak enak/ bau tidak enak tidak dapat dihantarkan dengan rute ini
8. Obat yang tidak stabil pada pH *buccal* tidak dapat dihantarkan

2.5.4. Kandidat Obat Ideal untuk Sistem Penghantaran Obat Melalui *Buccal* (Sharathchandra, 2011)

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

1. Bobot molekul antara 200-500 Da
2. Obat stabil pada pH *buccal* (5,6-7)
3. Obat berasa enak dan tidak berbau
4. Obat diabsorpsi dengan difusi pasif

2.6 Sifat Mukoadhesif dari *Buccal Film*

2.6.1. Mukoadhesif

Polimer mukoadhesif untuk memperpanjang waktu kontak pada penghantaran obat melalui mukosa diperkenalkan pada awal tahun 1980an. Potensi sistem penghantaran obat dalam melokalisasi obat pada situs absorpsi untuk memperpanjang periode dan mendukung kontak yang intim antara formulasi dan jaringan yang mengabsorpsi bermanfaat baik bagi efek lokal dan sistemik (Hagerstrom, 2003). Mukoadhesif adalah keadaan yang menggambarkan adhesi antara permukaan biologis dan sintetik. Mukoadhesif adalah kondisi spesifik yang menggambarkan interaksi membran mukosa dengan permukaan sintetik.

Fenomena mukoadhesif dijelaskan oleh lima teori adhesi bentuk sediaan dan substrat biologis. Teori tersebut adalah teori elektronik, adsorpsi, pembasahan, difusi, dan teori fraktur. Karena *buccal film* mukoadhesif meliputi interaksi matriks polimer kering yang mengalami hidrasi, pelepasan obat, dan terkadang erosi, fenomena menjadi sangat kompleks. Proses mukoadhesif didasarkan pada keadaan hidrasi (pembasahan dan pengembangan) sediaan dan jumlah lapisan mukus yang tersedia untuk mukoadhesif.

Teori elektronik mengasumsikan perbedaan struktur elektronik bahan mukoadhesif dan biologis menghasilkan transfer elektron selama berkontak. Hal ini menghasilkan adhesi karena gaya tarik. Teori pembasahan menggunakan tegangan antarmuka untuk memprediksi tingkat penyebaran dan mukoadhesif dari sistem cairan dan melibatkan permukaan serta energi antarmuka. Teori fraktur menganalisis gaya yang diperlukan untuk memisahkan dua permukaan setelah adhesi. Teori ini sering digunakan untuk menghitung kekuatan mematahkan ikatan adhesif selama pelepasan. Hal ini mengasumsikan kegagalan ikatan adhesi yang terjadi pada antarmuka (Mathiowitz *et al.*, 1999; Smart, 2005).

Buccal film mukoadhesif berupa substrat padat kering yang kontak dengan mukosa yang memiliki lapisan mukus tipis. Teori adhesi yang sesuai dengan analisis mukoadhesif *film* polimer pada mukosa *buccal* yaitu teori adsorpsi dan difusi. Teori adsorpsi menyatakan bahwa yang berperan utama dalam ikatan adesif adalah interaksi inter-polimer, seperti ikatan hidrogen dan gaya *van der waals*. Teori difusi berasumsi bahwa rantai polimer dari substrat solid, misalnya mukoadhesif *film* dan substrat biologis, misalnya musin pada lapisan mukosa, berinterdifusi melewati antarmuka. Teori difusi menyatakan bahwa interpenetrasi dan belitan rantai polimer berperan pada mukoadhesif, interpenetrasi lapisan sedalam 0,2 – 0,5 μm diperlukan untuk menghasilkan ikatan yang efektif. Ke dalaman interpenetrasi yang bergantung pada koefisien difusi dan waktu kontak. Variabel penting pada proses ini adalah koefisien difusi polimer ke dalam lapisan musin, waktu kontak, panjang rantai molekuler, dan mobilitas polimer (Morales dan McConville, 2011).

Kebanyakan fenomena mukoadhesif memiliki dua tahap yaitu tahap kontak dan tahap konsolidasi. Karena mukoadhesif *film* dibuat berkontak dengan membran biologis oleh pasien, tahap kontak diinisiasi oleh pasien. Selama proses kontak, *film* akan mulai mendehidrasi lapisan gel mukus dan akan menyebabkan dirinya sendiri terhidrasi, menginisiasi interpenetrasi rantai polimer ke dalam mukus. Mukoadhesif *film* yang biasanya didesain untuk menahan / memperpanjang waktu kontak dengan mukosa *buccal*, tahap kedua yaitu tahap konsolidasi. Pada tahap konsolidasi, kekuatan mukoadhesif ditentukan dari polimer dalam formulasi, dan bagaimana sediaan terhidrasi pada kontak dengan lapisan gel mukus. Proses ini dijelaskan oleh teori dehidrasi, yaitu bahan yang mampu mengalami gelasi, seperti polimer mukoadhesif pada *buccal film*, kontak dengan koloid viskos berair, air akan berpindah sampai tercapai keseimbangan antara dua lapisan. Kekuatan ikatan mukoadhesif ditentukan dengan peningkatan *intermixing* yang terjadi setelah air bermigrasi dan mencapai keseimbangan (Morales dan McConville, 2011).

2.6.2. Faktor yang Mempengaruhi Mukoadhesif pada Rongga Mulut (Miller *et al.*, 2005).

Karakteristik mukoadhesif adalah faktor dari polimer mukoadhesif dan medium di tempat polimer tersebut berada. Beragam faktor yang mempengaruhi sifat mukoadhesif polimer, seperti berat molekul, fleksibilitas kapasitas ikatan hidrogen, densitas *cross-linking*, muatan, konsentrasi, dan hidrasi/ *swelling* polimer.

a. Berat molekul

Pada umumnya, kekuatan mukoadhesif polimer akan meningkat bila berat molekul polimer di atas 100.000. Misalnya, korelasi langsung antara kekuatan mukoadhesif polimer polioksietilen dan berat molekulnya, pada kisaran 200.000 hingga 700.000 (Tiwari, S.B dan Ali R.RS. 2008).

b. Fleksibilitas

Mukoadhesif dimulai dengan difusi rantai polimer pada daerah interfasial. Oleh karena itu, penting bagi suatu rantai polimer mengandung derajat fleksibilitas yang besar agar terjadi belitan yang diinginkan dengan mukus. Pada umumnya, mobilitas dan fleksibilitas polimer yang lebih tinggi menyebabkan difusi yang lebih besar ke dalam jaringan mukus.

c. Kapasitas ikatan hidrogen

Kapasitas hidrogen adalah faktor penting lainnya pada mukoadhesif polimer. Agar mukoadhesif terjadi, polimer harus memiliki gugus fungsi yang mampu membentuk ikatan hidrogen. Fleksibilitas polimer juga penting dalam meningkatkan potensi ikatan hidrogen. Polimer seperti polivinil alkohol, metakrilat terhidroksilasi, dan poli (asam metakrilat), serta kopolimernya adalah polimer dengan kapasitas ikatan hidrogen yang baik.

d. Densitas *cross-linking*

Ukuran pori rata-rata, berat molekul rata-rata dari polimer *crosslink*, dan densitas *crosslink* adalah tiga parameter penting dan terkait struktur jaringan polimer. Oleh karena itu, peningkatan densitas *cross-linking*, difusi air ke dalam jaringan

polimer terjadi pada laju lambat di mana menyebabkan *swelling* polimer yang tidak cukup dan menurunkan laju interpenetrasi antara polimer dan musin.

e. Muatan

Generalisasi muatan polimer mukoadhesif telah ada sebelumnya, yaitu polimer nonionik memiliki derajat adhesi yang lebih kecil dibandingkan polimer anionik. Peppas dan Buri menunjukkan bahwa muatan anionik yang kuat pada polimer adalah karakteristik yang diperlukan untuk mukoadhesif. Diketahui beberapa polimer kationik memiliki sifat mukoadhesif yang superior, khususnya dalam medium netral atau agak basa. Polimer kationik dengan berat molekul besar, seperti kitosan, diketahui memiliki sifat mukoadhesif yang baik.

f. Konsentrasi

Konsentrasi berhubungan dengan panjang rantai yang tersedia untuk penetrasi ke dalam lapisan mukus. Bila konsentrasi polimer terlalu kecil, jumlah rantai polimer berpenetrasi per unit volume mukus kecil, dan interaksi antara polimer dengan mukus tidak stabil. Umumnya, semakin terkonsentrasi suatu polimer maka akan menghasilkan rantai penetrasi yang lebih panjang dan adhesi yang lebih baik. Akan tetapi, setiap polimer menghasilkan kondisi *unperturbed* karena pembentukan struktur superkoil, sebagai hasilnya, aksesibilitas pelarut ke dalam polimer menurun, dan penetrasi rantai menurun secara drastis sehingga sifat mukoadhesif menurun/menghilang.

g. Hidrasi (*Swelling*)

Hidrasi diperlukan oleh polimer mukoadhesif untuk pengembangan polimer yang cukup dan menginduksi mobilitas rantai polimer agar meningkatkan proses interpenetrasi antara polimer dan musin. Pengembangan polimer membolehkan belitan mekanis dengan paparan situs mukoadhesif untuk ikatan hidrogen dan /atau interaksi elektrostatik antara polimer dan jaringan mukus.

h. Faktor lingkungan

Polimer mukoadhesif tidak hanya tergantung dari sifat molekulnya, tetapi juga faktor lingkungan yang berbatasan dengan polimer. Saliva misalnya, sebagai medium disolusi, mempengaruhi kelakuan polimer. Tergantung dari laju alir saliva dan metode penentuan, pH medium diperkirakan antara 6,5 dan 7,5. pH lingkungan mikro di sekitar polimer mukoadhesif dapat mengubah keadaan ionisasi dan oleh karena itu, dapat mengubah pula sifat adhesi polimer. Laju pergantian musin adalah faktor lingkungan lainnya.

2.7 Metode Pembuatan *Film*

Satu atau kombinasi dari proses berikut digunakan untuk membuat *film* oral: *solvent casting*, *hot-melt extrusion*, *solid dispersion extrusion*, *rolling method* (Malke *et al.*, 2010).

2.7.1. *Solvent Casting*

Film oral lebih sering dibuat dengan metode *solvent-casting*, komposisi yang larut air dilarutkan untuk menghasilkan larutan viskos yang jenuh. Zat aktif dan agen lainnya dilarutkan dalam sejumlah kecil pelarutnya dan dikombinasikan menjadi larutan bulk. Campuran ini ditambahkan ke dalam larutan viskos berair. Udara yang terperangkap dipindahkan dengan vakum. Larutan yang dihasilkan dicetak sebagai *film* dan dibiarkan mengering, kemudian dipotong-potong menjadi lembaran dengan ukuran yang diinginkan. Hidrokoloid larut air yang digunakan untuk preparasi *film* adalah hidroksipropilmetil selulosa (HPMC), hidroksipropil selulosa (HPC), natrium alginat, pektin dan karboksimetil selulosa (CMC).

2.7.2. *Hot Melt Extrusion*

Hot melt extrusion (HME) umum digunakan untuk membuat granul, tablet *sustained release*, sistem penghantaran obat *transdermal* dan transmucosal. *Film* yang diproses dengan teknik ini melibatkan pembentukan polimer menjadi *film* dengan proses pemanasan. Campuran pembawa obat diisikan ke dalam *hopper* dan dicampur

dan dilelehkan dengan ekstruder. *Die* akan membentuk lelehan menjadi bentuk *film* yang diinginkan. *Hot melt extrusion* meliputi pencampuran pembawa obat pada suhu lebih rendah dan waktu tinggal lebih singkat (< 2 menit), ketiadaan pelarut organik, produk buangan minimum, kontrol parameter operasi yang baik, dapat untuk operasi berkelanjutan dan *scale up*.

2.7.3. *Solid Dispersion Extrusion*

Dispersi padat mengacu pada dispersi satu atau lebih zat aktif dalam pembawa inert dengan adanya polimer hidrofilik amorf dan juga menggunakan metode seperti ekstrusi leleh. Obat dilarutkan dalam cairan pelarut yang sesuai dan kemudian larutan ini diinkorporasikan ke dalam polietilenglikol. Pelarut terpilih atau obat terlarut tidak bercampur dengan lelehan polietilenglikol. Bentuk polimorf obat dalam dispersi padat dipengaruhi pelarut cair yang digunakan.

2.7.4. *Rolling Method*

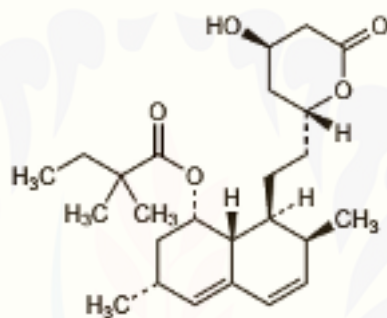
Film disiapkan dengan preparasi *pre-mix*, lalu ditambahkan zat aktif. *Pre-mix* atau *master batch* meliputi polimer pembentuk *film*, pelarut polar, dan zat tambahan lain kecuali zat aktif ke dalam tangki *master batch feed*. Sejumlah obat yang diperlukan ditambahkan ke dalam *mixer* melalui bukaan pada tiap *mixer*. Setelah obat diaduk homogen bersama *pre-mix* selama beberapa waktu, sejumlah tertentu matriks campuran disalurkan ke pan melalui pompa metering kedua. *Roller metering* menentukan ketebalan *film*. *Film* terbentuk dan dibawa dengan *support roller*. *Film* basah kemudian dikeringkan dengan *bottom drying*.

2.8 Tinjauan Bahan Penelitian

2.8.1 Simvastatin

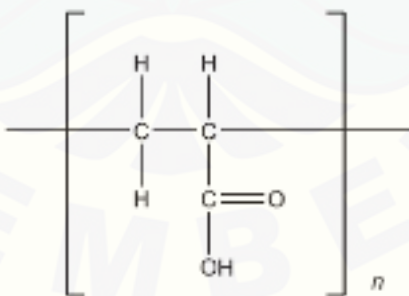
Simvastatin merupakan salah satu obat golongan statin yang digunakan untuk pengobatan hiperlipidemia. Simvastatin ini efektif dalam memodifikasi tingkat LDL, HDL, kolesterol total dan trigliserida. Simvastatin memiliki kemampuan menurunkan kadar LDL dan meningkatkan kadar HDL lebih besar dibandingkan dengan statin

yang lain (Kumar *et al.*, 2014). Simvastatin merupakan kristal yang tidak larut dalam air, larut bebas dalam alkohol, dalam kloroform, dan dan dalam metil alkohol, sedikit larut dalam propilen glikol. Simvastatin ini termasuk dalam obat BCS II yaitu kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Simvastatin juga mengalami metabolisme lintas pertama di hati dan memiliki bioavailabilitas oral yang rendah. Selain itu simvastatin memiliki waktu paruh yang pendek yaitu 2-3 jam dengan berat molekul sebesar 418.57 g/mol dan bersifat lipofilik karena memiliki nilai log p sebesar 4,68 (El-Maghraby dan Abdelzاهر, 2015).



Gambar 2.3 Struktur Simvastatin

2.8.2 Carbopol



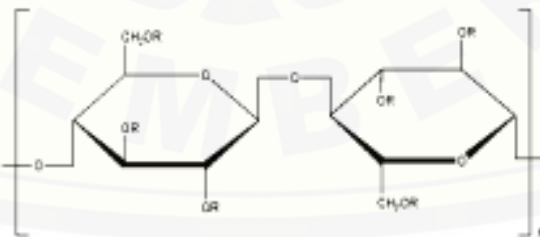
Gambar 2.4 Struktur Carbopol

Carbopol memiliki nama lain carbomer merupakan polimer sintetik asam akrilat yang memiliki bobot molekul tinggi. Carbopol berwarna putih, mengkilap, bersifat asam, higroskopis dan memiliki bau yang khas. Bobot molekul carbopol secara teoritis diperkirakan antara 7×10^5 - 4×10^9 (Rowe *et al.*, 2003).

Carbopol yang ada dipasaran tersedia dalam berbagai macam tingkatan, tergantung pada nilai bobot molekul dan susunan alilsukrosa (gugus R pada gambar) pada rantai ikatannya. Jenis carbopol yang dirancang untuk penggunaan oral dan topikal adalah carbopol tipe P (934P, 970P dan 971P). Carbopol jenis ini mengandung 56-68% gugus asam karboksilat. Semakin tinggi kandungan gugus asam karboksilat semakin tinggi kemampuan mengembangnya. Saat terdispersi dalam air, carbopol akan mengembang dan menjadi kental.

2.8.3 HPMC

Nama lain dari HPMC antara lain : *hypromellose*, *methocel*, *hydroxypropilmethylcellulose*, *metolose*, *pharmacoat*. Rumus kimia HPMC adalah $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$. HPMC secara luas digunakan sebagai suatu eksipien di dalam formulasi pada sediaan topikal dan oral. Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) merupakan serbuk putih atau putih kekuningan, tidak berbau, larut dalam air dingin, membentuk cairan yang kental, praktis tidak larut dalam kloroform, larut dalam etanol (95%) dan eter. HPMC merupakan polimer hidofilik dan kelarutannya tidak dipengaruhi oleh pH, mengandung gugus metoksi 19,0-24,0% dan hidroksipropil 4,0-12,0%. HPMC bersifat stabil meskipun higroskopis setelah pengeringan dan akan mengalami penurunan viskositas pada kenaikan temperatur yang tinggi (Rowe *et al*, 2003).



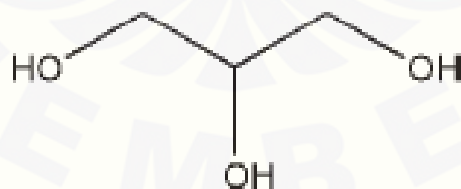
Gambar 2.5. Struktur HPMC

HPMC dapat digunakan dalam penyalutan tablet atau granul untuk mengurangi kecepatan pelepasan obat. HPMC terdiri dari bermacam-macam jenis yang dibedakan

berdasarkan perbedaan viskositas, kelarutannya dalam air dan perbandingan jumlah gugus metoksi dan hidroksi propil (Lieberman, *et al.*, 1989). HPMC sering digunakan dalam pembuatan bentuk sediaan dengan mekanisme pelepasan terkendali untuk menghambat pelepasan zat aktif dengan cara memperlama waktu tinggal obat dalam mukosa. HPMC memiliki rantai polimer yang panjang sehingga pada waktu kontak dengan media disolusi akan terbentuk lapisan gel yang semakin tebal dengan bertambahnya waktu. Semakin panjang rantai polimer dapat menyebabkan pembentukan lapisan gel yang makin tebal, sehingga penghalang yang harus dilewati zat aktif obat dalam berdifusi keluar dari matrik semakin sulit saat berinteraksi dengan medium disolusi (Buang, 2006).

2.8.4 Gliserin

Gliserin dengan rumus molekul $C_3H_8O_3$ memiliki sifat fisik berupa cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, kental, dan memiliki rasa manis. Gliserin bersifat higroskopis sehingga harus disimpan dalam wadah tertutup rapat, ditempat dingin dan kering serta terlindung dari cahaya. Gliserin digunakan sebagai *plasticizer* dan juga sebagai pemanis. Penggunaan gliserin sebagai pemanis dengan konsentrasi $\leq 20\%$. Gliserin mengalami inkompatibilitas dengan agen pengoksidasi seperti kalium permanganat (Rowe *et al.*, 2009). Struktur gliserin terlihat pada gambar 2.6.



Gambar 2.6 Struktur Gliserin

2.9 Desain Faktorial

Perencanaan percobaan secara statistik dapat dilakukan melalui perencanaan percobaan faktorial (desain faktorial), yaitu suatu metode rasional untuk

menyimpulkan dan mengevaluasi secara objektif efek dari besaran yang berpengaruh terhadap kualitas produk sehingga dapat dilakukan percobaan untuk mengoptimalkan respon yang diinginkan (Voigt, 1995).

Desain faktorial memiliki beberapa istilah khusus yaitu faktor, aras, efek dan respon. Faktor merupakan setiap besaran yang mempengaruhi respon (Voigt, 1995). Aras merupakan nilai atau tetapan untuk faktor. Pada percobaan dengan desain faktorial perlu ditetapkan aras yang diteliti yang meliputi aras rendah dan aras tinggi. Efek adalah perubahan respon yang disebabkan variasi tingkat dari faktor. Efek faktor atau interaksi merupakan rata-rata respon pada aras tinggi dikurangi rata-rata respon pada aras rendah. Respon merupakan sifat atau hasil percobaan yang diamati. Persamaan umum dari desain faktorial adalah sebagai berikut:

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

- Y = respon hasil atau sifat yang diamati
X_A = aras bagian A
X_B = aras bagian B
b₀, b_a, b_b, b_{ab} = koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan.

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan desain faktorial. Dalam penelitian ini tahap penelitian yang dilakukan yaitu : 1. Pembuatan campuran dan pengadukan bahan; 2. Pencetakan; 3. Pengeringan; 4. Pematangan; 5. Pengujian; 6. Penentuan formula optimum. Rancangan penelitian secara skematis dapat dilihat pada Gambar 3.1

3.2 Bahan Penelitian

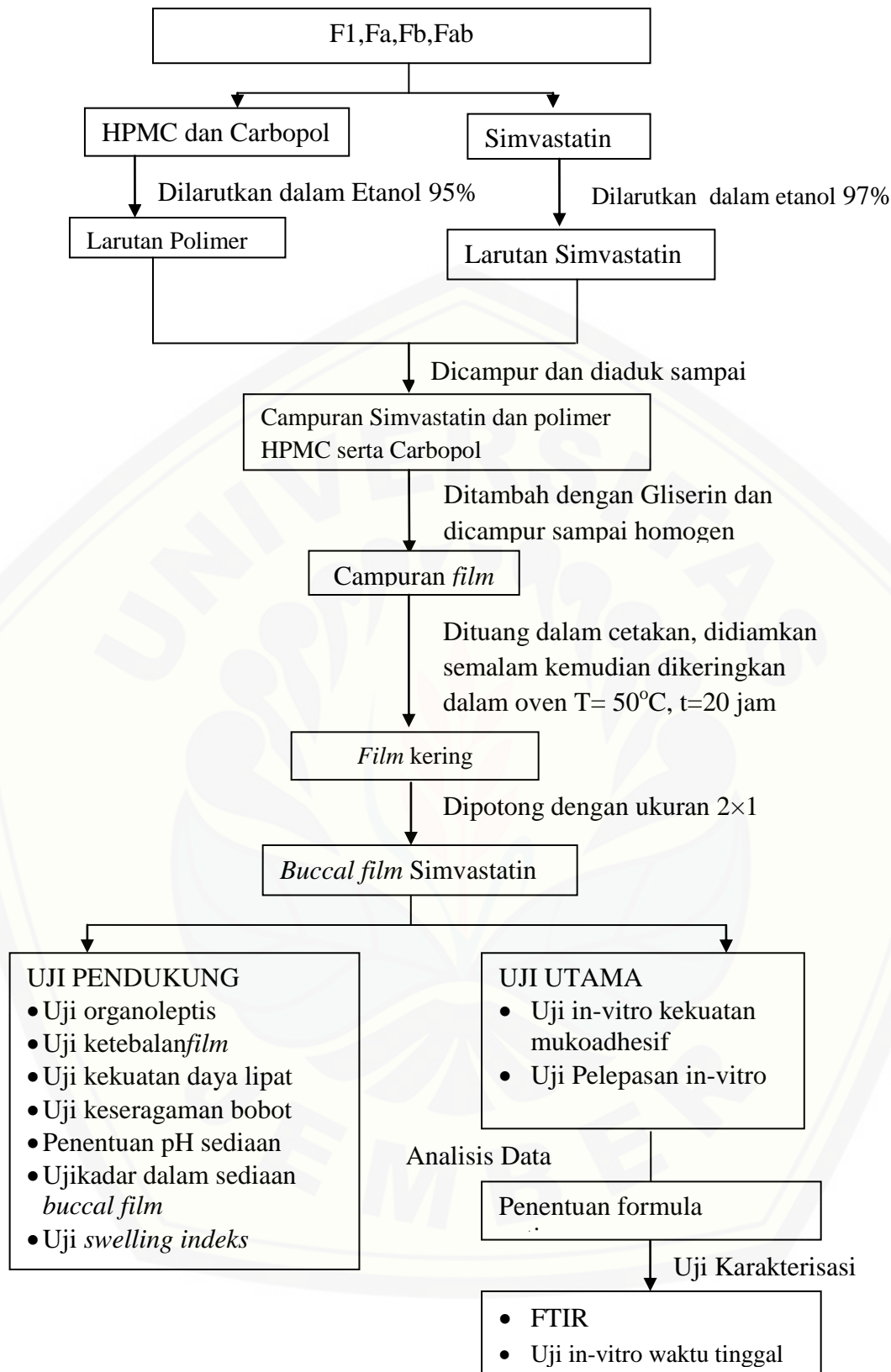
Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah simvastatin (diperoleh dari Kalbe Farma), HMPC (BrataChem), Carbopol (BrataChem), Gliserin (BrataChem), aquadestilata, etanol 95% (BrataChem) dan mukosa *buccal* kambing (diperoleh dari rumah penjalangan), sodium lauril sulfat (BrataChem), KH_2PO_4 (BrataChem), Na_2PO_4 (BrataChem), NaOH (BrataChem), HCl(BrataChem), NaCl (BrataChem).

3.3 Alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah : FTIR (ATr), TA.XT2 *Texture Analyzer*, alat uji disolusi tipe dayung (Phameq), spektrofotometer (Geneya tipe 10S UV-Vis), alat uji pH (Elmetron), timbangan analitik digital (Adventure Ohaus), oven (memmert), *software Design Expert trial* versi 10.0.0, *software validation method of analysis*, mortir dan stamper, serta alat-alat gelas.

3.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Lokasi penelitian adalah di Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember, Jember. Penelitian dilaksanakan pada bulan Januari-Juli 2016.



Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian

3.5 Prosedur Penelitian

3.5.2. Formula

Penelitian ini dilakukan dengan mengaplikasikan metode desain faktorial untuk menentukan formula optimum mukoadhesif *buccal film* simvastatin. Penelitian ini menggunakan empat rancangan formula dengan variabel terikat (respon) Y dan variabel bebas (faktor) X. Variabel bebas X_A adalah jumlah polimer HPMC dan X_B adalah jumlah polimer Carbopol. Sedangkan variabel terikat Y_1 adalah persen pelepasan sediaan mukoadhesif *buccal film* simvastatin dan Y_2 adalah kekuatan mukoadhesif.

Aras dua faktor antara HPMC dan Carbopol ditentukan menurut rancangan desain faktorial. Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial dicantumkan pada tabel 3.1

Tabel 3.1 Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial

Faktor	Aras rendah (-1)	Aras tinggi (+1)
HPMC (mg)	22,5	45
Carbopol (mg)	7,5	15

Jumlah tersebut dimasukkan ke dalam rancangan percobaan umum berdasarkan desain faktorial yang dapat dilihat pada tabel 3.2.

Tabel 3.2 Rancangan percobaan umum berdasarkan desain faktorial

Percobaan	Faktor A (HPMC)	Faktor B (Carbopol)	Interaksi A dan B
(1)	-1	-1	+1
a	+1	-1	-1
b	-1	+1	-1
ab	+1	+1	+1

Variabel terkontrol yang digunakan adalah *buccal film* simvastatin dengan dosis 10 mg. Susunan formula *buccal film* dalam satu *batch* pembuatan dapat dilihat pada tabel 3.3.

Tabel 3.3 Susunan Formula *Buccal Film* Simvastatin

Bahan	Fungsi	Jumlah Bahan			
		F(1)	Fa	Fb	Fab
Simvastatin	Bahan aktif	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg
HPMC	Polimer hidrofilik	1350mg	2700mg	1350mg	2700mg
Carbopol	Polimer hidrofilik	450 mg	450mg	900 mg	900 mg
Gliserin	Plasticizers	3 mL	3mL	3mL	3mL
Etanol (95%)	Pelarut	180mL	180mL	180 mL	180mL

3.5.2. Pembuatan *Buccal Film* Simvastatin

Polimer yang bersifat hidrofilik yaitu HPMC dan Carbopol dilarutkan dalam etanol 95%, sedangkan simvastatin dilarutkan dalam etanol 97%. Kedua campuran kemudian dicampur dan ditambahkan gliserin dan kemudian diaduk. Setelah homogen campuran dituang ke dalam cetakan dan diamkan selama satu malam pada suhu ruangan. Setelah itu dikeringkan pada suhu 50°C selama 20 jam. Campuran film yang kering kemudian dikeluarkan dan dipotong secara hati-hati dengan ukuran 2×1cm

3.5.3. Evaluasi *Buccal Film*

3.5.3.1. Pengujian organoleptis

Pengujian meliputi warna, bau, kondisi permukaan *buccal film* yang dihasilkan. Pengujian organoleptis ini dilakukan secara visual.

3.5.3.2. Pengujian Ketebalan *Buccal film*

Uji ini dilakukan untuk mengetahui ketebalan pada setiap sediaan dengan menggunakan jangka sorong. Ketebalan *buccal film* diukur 5 titik yang berbeda dengan menggunakan jangka sorong (Mishra *et al.*, 2012).

3.5.3.3. Pengujian Keseragaman bobot

Uji ini dilakukan untuk mengetahui bobot sediaan *buccal film*. Sediaan *buccal film* diambil sebanyak 3 buah. Masing-masing sediaan ditimbang dan dilihat variasi bobotnya (El-Maghraby dan Abdelzاهر, 2015)

3.5.3.4. Pengujian kadar dalam sediaan *buccal film* simvastatin

a. Pembuatan larutan dapar fosfat pH 6,6

Larutan dapar fosfat pH $6,6 \pm 0,05$ sebanyak 1000 mL dapat dibuat dengan melarutkan 27,22 g KH_2PO_4 dalam 1000 mL air, kemudian larutan diambil sebanyak 250 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 1000 mL. Setelah itu tambahkan 82 mL NaOH 0,2 M. Larutan kemudian ditambah dengan air sampai tanda batas. Kemudian dilakukan pengujian pH menggunakan pH meter hingga pH $6,6 \pm 0,05$. Jika pH larutan dapar fosfat yang terbentuk tidak tepat $6,6 \pm 0,05$ maka ditambah dengan HCl atau NaOH sampai diperoleh pH $6,6 \pm 0,05$ (Ditjen POM, 1995).

b. Penentuan panjang gelombang maksimum simvastatin dalam larutan dapar fosfat pH 6,6 yang mengandung sodium lauril sulfat 0,15%.

Ditimbang simvastatin sebanyak 10 mg kemudian dimasukkan dalam labu ukur 100 mL, ditambahkan dapar fosfat pH 6,6 yang mengandung sodium lauril sulfat 0,15% dan dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan larutan dapar fosfat pH 6,6 yang mengandung sodium lauril sulfat 0,15% sampai tanda batas, maka akan diperoleh larutan baku induk dengan konsentrasi 100 ppm. Selanjutnya dipipet 1 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL, setelah itu ditambah dengan dapar fosfat pH 6,6 yang mengandung sodium lauril sulfat 0,15% sampai tanda batas sehingga

didapat konsentrasi 10 ppm. Larutan kemudian disaring dan diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm. Ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

c. Pembuatan kurva baku simvastatin dalam larutan dapar fosfat pH 6,6 yang mengandung sodium lauril sulfat 0,15%.

Ditimbang simvastatin sebanyak 25 mg dan 40 mg kemudian dilarutkan dalam 100 mL dapar fosfat pH 6,6 yang mengandung sodium lauril sulfat 0,15% sehingga diperoleh konsentrasi 250 dan 400 $\mu\text{g/mL}$. Dari larutan 250 ppm dipipet 1 mL dan 0,5 mL, dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL kemudian di tambah dapar fosfat pH 6,6 yang mengandung sodium lauril sulfat 0,15% sampai tanda batas sehingga diperoleh konsentrasi 25 ppm dan 12,5 ppm. Dari konsentrasi 25 ppm kemudian dipipet 2 mL dimasukkan dalam labu ukur 10 mL dan ditambah ditambah dapar fosfat pH 6,6 yang mengandung sodium lauril sulfat 0,15% sampai tanda batas sehingga diperoleh konsentrasi 5 ppm. Dari konsentrasi 400 ppm kemudian dipipet 0,5 mL, dimasukkan labu ukur 10mL ditambah dapar fosfat pH 6,6 yang mengandung sodium lauril sulfat 0,15% sampai tanda batas sehingga diperoleh konsentrasi 20ppm. Dari konsentrasi 20 ppm dipipet 5mL, dimasukkan dalam labu 10 mL ditambah dapar fosfat pH 6,6 yang mengandung sodium lauril sulfat 0,15% sampai tanda batas sehingga diperoleh konsentrasi 10 ppm. Dari konsentrasi 400 ppm kemudian dipipet 3 mL dimasukkan labu ukur 10mL ditambah dapar fosfat pH 6,6 yang mengandung sodium lauril sulfat 0,15% sehingga diperoleh konsentrasi 120 ppm. Dari konsentrasi 120 ppm dipipet 1 mL dimasukkan labu ukur 10 mL ditambah dapar fosfat pH 6,6 yang mengandung sodium lauril sulfat 0,15% sampai tanda batas sehingga diperoleh konsentrasi 12 ppm. Larutan dengan konsentrasi 5, 10, 12, 12,5 dan 20 ppm kemudian diamati absorbansinya dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis (Singh *et al.*, 2012). Konsentrasi dan absorbansi yang diperoleh kemudian diuji linieritas dengan menggunakan *software validation method of analysis*.

d. Pengujian kadar simvastatin dalam sediaan *buccal film*

Buccal film yang secara teoritis mengandung 10 mg simvastatin dilarutkan dalam dapar fosfat pH 6,6 yang mengandung sodium lauril sulfat 0,15% kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 50 mL dan ditambahkan dapar fosfat pH 6,6 yang mengandung sodium lauril sulfat 0,15% sampai tanda batas. Larutan yang dihasilkan kemudian diencerkan lagi dengan memipet 0,5 mL dimasukkan labu ukur 10 mL dan ditambah dapar fosfat pH 6,6 yang mengandung sodium lauril sulfat 0,15% sampai tanda batas. Secara teoritis dalam larutan mengandung simvastatin dengan konsentrasi 10 ppm. Selanjutnya amati serapan dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Blanko yang digunakan dalam pengujian ini adalah dapar fosfat pH 6,6 yang mengandung sodium lauril sulfat 0,15%. Rentang kadar yang memenuhi persyaratan pada pengujian % *recovery* bahan aktif sediaan dengan konsentrasi analit 10 ppm yaitu 80-110% dengan nilai CV kurang dari 7.3% (Huber, 2007). Percobaan ini dilakukan dengan tiga kali replikasi dan persen kandungan obat dihitung dengan menggunakan persamaan :

$$\% \text{Kandungan obat} = \text{kandungan hasil percobaan} / \text{kandungan secara teoritis}$$

3.5.3.5. Pengujian ketahanan lipat

Ketahanan lipat didefinisikan sebagai jumlah lipatan yang dibutuhkan untuk merusak polimer *buccal film* (Banweer *et al.*, 2008). Pengujian dilakukan untuk membandingkan efisiensi dari *plasticizer* dan kekuatan *film* dengan perbedaan jumlah polimer penyusun (Mundada dan Avari., 2009). Pengujian dilakukan dengan cara melipat *film* pada satu titik yang sama berulang kali sampai rusak atau hingga 300 kali (Patel *et al.*, 2009). Ketahanan lipat yang baik apabila lebih dari 300 kali.

3.5.3.6. Pengujian pH permukaan

Pengujian dilakukan untuk menjamin pH permukaan *film*. *Film* dibiarkan mengembang setelah diberi double distilled water 0,5 mL selama satu jam. Kemudian ditambah 5 mL aqua bebas CO₂. Pengujian pH permukaan menggunakan pH meter

dan pH universal. pH sediaan yang baik apabila masih berada dalam rentang pH *buccal* yaitu pH 5,6-7.

3.5.3.7. Pengujian Indeks Mengembang (*swelling indeks*)

Sampel *film* diletakkan dalam petri dish yang berisi 5mL larutan dapar fosfat pH 6,6 yang telah ditimbang sebelumnya (W_0). Kemudian *film* dibiarkan membengkak. Kenaikan berat *film* ditentukan pada setiap interval (0,5, 1, 2 dan 4) jam dengan cara menimbang kembali petri dish yang berisi sampel *film* (Tarai, *et al.* 2013). *Swelling indeks* dihitung dengan menggunakan persamaan:

$$Swelling\ indeks = (W_t - W_0) / W_0$$

Dimana W_t adalah berat pada waktu t dan W_0 adalah berat awal sebelum dimasukkan ke dalam dapar fosfat fosfat pH 6,6.

3.5.3.8. Pengujian in-vitro kekuatan mukoadhesif

Uji kekuatan mukoadhesif *film* dapat dilakukan dengan menggunakan alat *texture analyzer* yang dihubungkan dengan komputer dan dijalankan dengan *XTRA Dimension Software*. Jaringan *buccal* kambing didapatkan dari rumah pemotongan hewan dan digunakan dalam waktu 2 jam dari rumah pemotongan hewan. Membran mukosa dipisahkan dengan melepaskan jaringan lemak yang mendasari. Membran dicuci dengan air suling dan kemudian dengan dapar fosfat fosfat pH 6,6. Mukosa *buccal* kambing dipotong-potong, dicuci lagi dengan dapar fosfat fosfat pH 6,6 (Skulason *et al.*, 2009; Padsala *et al.*, 2014), dan disimpan pada medium dapar fosfat fosfat pH 6,6. Sepotong mukoadhesif *film* ditempelkan di atas jaringan tersebut dan dibiarkan kontak selama 75 detik, kemudian diberikan cairan saliva (2,38 g Na_2HPO_4 , 0,19 g KH_2PO_4 , dan 8,00 g $NaCl$ per liter dari aquadest disesuaikan dengan asam fosfat sampai pH 6,6) (Skulason *et al.*, 2009; Peh dan Wong, 1999). Jaringan dilekatkan pada lempeng yang tersedia pada alat dengan posisi mukosa dan *film* menghadap ke luar. Alat dinyalakan dan *probe* diatur agar memberikan gaya sebesar 500gF dengan kecepatan 0,5 mm/detik. Setelah itu, *probe* diangkat dengan kecepatan

1 mm/detik. Kurva antara waktu dengan besar gaya yang diperlukan akan terekam pada alat hingga *film* lepas dari permukaan jaringan. Pengukuran akan didapatkan dalam bentuk kekuatan bioadesif dalam satuan *gram force* (gF).

3.5.3.9. Studi pelepasan obat in-vitro

Pelepasan obat dari *buccal film* simvastatin diuji dengan menggunakan alat uji disolusi tipe dayung. Medium disolusi yang digunakan yaitu 500 mL dapar fosfat fosfat pH 6,6 yang mengandung sodium lauril sulfat 0,15%. Studi pelepasan dilakukan pada suhu $37 \pm 0,5$ °C dengan laju pengadukan yaitu 50 rpm. *Buccal film* yang berisi 10 mg simvastatin yang dilekatkan pada slide kaca dengan menggunakan cyanoakrilate pada satu sisi untuk memastikan pelepasan obat searah. Kemudian sampel di ambil 5 mL pada waktu (0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330 dan 360 menit) dan diganti dengan volume medium dengan jumlah yang sama. Sampel kemudian disaring dan dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 239 nm. Jumlah obat yang dilepaskan pada interval waktu tersebut dihitung dan jumlah kumulatif obat yang dilepaskan dihitung sebagai fungsi waktu untuk menentukan kurva profil pelepasan obat (El maghraby dan Abdelzاهر, 2015).

$$Q_n = V_m \times C_n + V_s \times \sum_{\tau=0}^{\tau=n-1} C_n$$

Keterangan : Q_n = Jumlah obat terdisolusi pada waktu n (mg)

V_m = volume medium disolusi (mL)

C_n = konsentrasi obat terdisolusi pada waktu n (ppm)

V_s = volume pengambilan sampel (mL)

3.6 Analisis Data

Analisis data untuk memperoleh formula optimum dilakukan menggunakan metode desain faktorial. Dari data hasil pengujian kekuatan mukoadhesif dan persen

pelepasan *buccal film* simvastatin didapatkan harga untuk masing-masing respon. Berdasarkan rumus $Y=b_0+b_aX_A+b_bX_B+b_{ab}X_AX_B$ dapat dihitung harga koefisien b_0 , b_a , b_b , b_{ab} . Dari hasil perhitungan menggunakan rumus ini, dapat dibuat *contour plot* antara kekuatan mukoadhesif dan persen pelepasan *buccal film* simvastatin dengan menggunakan *software desaign expert 9.0.2. versi trial*. Dari *contour plot* tersebut dapat diketahui komposisi optimum kombinasi polimer HPMC dan Carbopol terhadap kekuatan mukoadhesif dan persen pelepasan *buccal film* simvastatin. Dengan demikian formula optimum dapat ditentukan.

3.7 Karakterisasi *Buccal Film* (El maghraby dan Abdelzاهر, 2015)

Untuk mengetahui karakterisasi *buccal film* simvastatin yang optimum.

3.7.1. FTIR

Sampel dicampur dengan kalium bromida dan dikompresi ke disk menggunakan tekanan hidrolis sebelum scanning dari 4000-600/ cm. Apabila hasil pengujian ini tidak menunjukkan adanya pergeseran pita serapan yang tajam (fluktuasi) pada panjang gelombang simvastatin, maka hal tersebut menunjukkan bahwa tidak adanya interaksi gugus fungsi yang dapat mempengaruhi efek terapi simvastatin.

3.7.2. Uji waktu tinggal mukoadhesif in-vitro

Uji waktu mukoadhesif dilakukan dengan memakai jaringan *buccal* kambing. Jaringan *buccal* kambing yang didapatkan dari rumah pemotongan hewan dibersihkan dan disimpan pada medium dapar fosfat fosfat pH 6,6. Jaringan dilekatkan pada bagian tengah kaca objek dengan lem cyanoakrilate dan ditempatkan dipinggir beaker 250 mL. Satu sisi dari mukoadhesif *film* (2 cm^2) dibasahi dengan medium dapar fosfat pH 6,6 dan dilekatkan pada jaringan *buccal* kambing dengan bantuan ujung jari selama 30 detik. Beaker diisi dengan 200 mL medium dapar fosfat pH 6,6 dan disimpan pada suhu $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ yang disertai dengan pengadukan magnetik dengan kecepatan 50 rpm. Daya lekat film diamati selama 6 jam. Waktu mukoadhesif diukur

dari waktu pelekatan mukoadhesif sampai *film* terlepas dari jaringan *buccal* kambing
(Patel *et al.*, 2007)



BAB V. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

1. Penambahan polimer HPMC menurunkan nilai kekuatan mukoadhesif dan persen pelepasannya, begitu pula penambahan polimer carbopol juga menurunkan nilai kekuatan mukoadhesif dan persen pelepasannya, tetapi kombinasi polimer HPMC dan Carbopol dapat meningkatkan nilai kekuatan mukoadhesif dan persen pelepasannya.
2. Komposisi optimum untuk *buccal film* simvastatin yaitu HPMC sebesar 22,5 mg dan Carbopol sebesar 7,5 mg.
3. Berdasarkan uji FTIR menunjukkan bahwa *buccal film* yang dihasilkan tidak menunjukkan adanya interaksi fisik antar bahan, dan uji waktu tinggal mukoadhesif in-vitro *buccal film* simvastatin sebesar 197 menit.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disarankan:

1. Perlu dilakukan pengujian in vivo terhadap hewan coba untuk mengetahui laju pelepasan film simvastatin.
2. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui pengaruh lama penyimpanan dan kondisi penyimpanan terhadap stabilitas fisika kimia sediaan film simvastatin.

DAFTAR PUSTAKA

- Banweer, J., Pandey, S., Pathak, AK. 2008. Formulation, Optimization and Evaluation of Matrix type Transdermal system of Lisinopril dihydrate using permeation enhancers. *J. Pharm. Res.* Vol. 1(1): 16-22.
- Buang, A. 2006. *Pengaruh Kadar HPMC 90 SH 4000 SR terhadap Pelepasan Atenolol Berbasis Matrik Kombinasi dengan HPMC 90 SH 100000SR.* Surabaya: Airlangga University Library.
- Carvalho, F.C., Bruschi, M.L., Evangelista, R.C., dan Gremiao, M.P.D. 2010. Mukoadhesif Drug Delivery System. *Braz. J. Pharm. Sci.* Vol. 46 (1): 1-18.
- Chary R.B.R., Vani, G., dan Rao, Y.M. 1999. In Vitro and In Vivo Adhesion Testing of Mukoadhesif Drug Delivery System. *Drug Dev Ind Pharm.* Vol 25 (5) : 685 -690.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV.* Jakarta : Departemen Kesehatan RI.
- Duchene, D., Touchard, F., dan Peppas, N.A. 1988. Pharmaceutical And Medical Aspects of Mukoadhesif Systems For Drug Administration. *Drug Dev Ind Pharm.* Vol. 14 (2&3) : 283-318.
- El-Maghraby, G.M. dan Abdelzاهر, M.M. 2015. Formulation and Evaluation of Simvastatin Buccal Film. *J Applied Pharm. Sci.* Vol 5 (04) : 70-77.
- Gandhi, P.A., Patel, M.R., Patel, K.R., dan Patel, N.M. 2011. A Review Article on Mukoadhesif Buccal Drug Delivery System. *Int. J. Pharm. Res. and Dev.* Vol 3(5) : 206-211.
- Hagerstrom, H. 2003. *Polymers Gels as Pharmaceutical Dosage Forms.* Sweden: Department of pharmacy Upsala.
- Harris, D. dan Robinson, J.R. 1992. Drug Delivery Via The Mucous Membranes of the Oral Cavity. *J. Pharm. Sci.* Vol 81 (1): 1-10.
- Huber, L. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories Second Edition.* New York : Informa USA, Inc.

- Jhawat, Saini, Kamboj, dan Maggon. 2013. Transdermal Drug Delivery System : Approaches and Advancements in Drug Absorption Through Skin. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* ISSN : 0976-044X. Vol. 20 (1): 47-56.
- Kibbe, H. 2000. *Handbook of Pharmaceutical Exipients*. USA: American Pharmaceutical Association.
- Kumar, G. P., Geethika, R., Anusha, T., Jaweria, S., dan Prathyusha, G. 2014. The Potential of Statins for Buccal Delivery. *J. Mol. Pharm. Org. Process Res.* Vol 2 (1) : 1-7.
- Laxmikant, Zawar., Pankaj, S., Sanjay, B., dan Surendra, G. 2010. Formulation and Evaluation of Floating-Mucoadhesive Tablet of Clarithromycin. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* Vol 1(2): 1-10
- Lieberman, H. A., Lachman, L., dan Schwartz, J.B.1989.*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Majid, F.C.N. 2009. *Formulasi Patch Mukoadhesif Propanolol Hidroklorida : Pengaruh Perbandingan Konsentrasi Natrium Karboksimetilselulosa dan Polivinil Piroolidon Terhadap Sifat Fisik Patch dan Pelepasan Obat*. Surakarta: Skripsi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah.
- Malke, S., Shidhaye, S., Desai, J., dan Kadam, V. 2010. Oral Films – Patient Compliant Dosage Form for Pediatrics. *The Internet J Pediatrics and Neonatology*. Vol 11(2).
- Mathiowitz, E., Chickering, D.E., Lehr, C.M. 1999. (Eds.). Mukoadhesif Drug Delivery Systems: Fundamentals, Novel Approaches, and Development. *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*. New York: Marcel Dekker. Hal: 696.
- Miller, N., Chittchang, M., dan Johnston, T.P. 2005. The Use of Mucoadesive Polymers in Buccal Drug Delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* Vol. 57 : 1666-1691.
- Mishra, S., Kumar, G., Kothiyal, P. 2012. Formulation and Evaluation of Buccal Patches of Simvastatin by Using Different Polymers. *The Pharma Innovation*. Vol. 1(7): 87-92.
- Mitra, A.K., Alur, K.H., dan Johnston, T.P. 2007. Peptides and Proteins: Buccal Absorption. In J. Swarbrick (Ed.). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York dan London : Informa Healthcare (2664-2677).

- Mohamed, M.I., Haider, M., dan Ali, M.A.M. 2011. Buccal Mukoadhesif Films Containing Antihypertensive Drug: In-Vitro/In-Vivo Evaluation. *J. Chem. Pharm. Res.* Vol 3 (6) : 665-686.
- Morales, J.O. dan McConville, J.T. 2011. Manufacture and Characterization of Mukoadhesif Buccal Films. *Eur. J. Pharm. and Biopharm.* Vol. 77 : 187-199.
- Mortazavi, S. dan Aboofazeli, R. 2000. Preparation and In Vitro Assessment of Various Mucosa-Adhesive Film for Buccal Delivery. *DARU.* Vol. 8(1&2): 9-18.
- Mortazavi, S.A., dan Moghimi, H.R. 2004. The Effect of Hydroxyl Containing Tablet Excipients on The Adhesive dration of Some Mukoadhesif polymers. *Daru.* Vol. 12(1): 11-17.
- Mundada A.S. dan Avari, J.G. 2009. Damar batu as a novel matrix former for the transdermal drug delivery: in vitro evaluation. *Drug Dev Ind Pharm.* Vol. 35(9): 1147-1154.
- Padsala, K.R., Desai, K., dan Swamy, S.M.V. 2014. Formulation, Evaluation and Optimization of Mukoadhesif Buccal Tablet of Simvastatin. *Pharm. Sci. Monitor.* Vol 5(2).
- Patel, N.A., Patel, N.J., dan Patel, R.P. 2009. Design and Evaluation of Transdermal Drug Delivery System for Curcumin as an Anti-Inflammatory Drug. *Drug Dev. Ind. Pharm.* Vol. 35 : 234-242.
- Patel, V.M., Prajapati, B.G., dan Patel, M.M. 2007. Design and Characterization of Chitosan-Containing Mukoadhesif Buccal Patches of Propanolol Hydrochloride. *ActaPharm.* Vol 57: 61-72.
- Peh, K. K. dan Wong, C.F. 1999. Polymeric Films as Vehicle for Buccal Delivery: Swelling, Mechanical, and Mukoadhesif Properties. *J. Pharm. Pharmaceut Sci.* 2 (2):53-61
- Rabadiya, B., Thakkar, V., dan Rabadiya, P. 2013. Drug-Excipients Interaction and Solubility Enhancement Study of Simvastatin. *IJPRBS.* Vol. 2(1): 168-185
- Repka, M.A., Chen, L., dan Chan, R.S. 2011. Buccal Drug Delivery. In Clive G. Wilson dan Patrick J. Crowley (Ed.). *Controlled Release in Oral Drug Delivery.* New York : Springer Science Business Media (329-359).

- Riskesdas. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.
- Rokhati, N., Pramudono, B., Widiassa, I.N., dan Susanto, H. 2012. Karakterisasi Film Komposit Alginat dan Kitosan. *Reaktor*. Vol. 14 (2):158-164.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., dan Owen, S.C. 2003. *Handbook of Pharmaceutical Excipients 4th edition*. London: Pharmaceutical Press (124-127, 691-694, 725-733).
- Roy, S.K dan Prabhakar, B. 2010. Mukoadhesif Polymeric Platforms for Transmucosal Drug Delivery System-a Review. *Tropical J. Pharm. Res*. Vol. 9 (1): 91-104.
- Saurabh, R.,R. Malviya dan P.K. Sharma. 2011. Trends in Buccal Film : Formulation Characteristics, Recent Studies and Patents. *Eur. J. Applied Sci*. Vol. 3(3) : 93-101.
- Semalty, M., Semalty, A., Kumar, G., dan Juyal, V. 2008. Development of Mukoadhesif Buccal Films of Glipizide. *Res. Paper*. Vol 1: 184 – 190.
- Sharathchandra. 2011. Buccal Drug Delivery System. <http://pharmaxchange.info/press/2011/07/buccal-drug-delivery-system/> . (4 Februari 2016)
- Shin, S., Kim, J., dan Oh, I. 2000. Mukoadhesif and Physicochemical Characterization of Carbopol-Poloxamer Gels Containing Triamcinolone Acetonide. *Drug Dev. Ind. Pharm*. Vol. 26(3) : 307-312.
- Singh, S., Mandoria, N., dan Sheikh, A. 2012. Preformulation Studies of Simvastatin for Transdermal Drug Delivery System. *IntRes. J. Pharm*. Vol 3(9) : 159-161.
- Skulason, S., Asgeirsdottir, M.S., Magnusson, J.P., dan Kristmundsdottir, T.. 2009. Evaluation of polymeric films for buccal drug delivery. *Pharmazie*64. 197–201.
- Smart, J.D. 2005. The Basics and Underlying Mechanisms of Mucoadhesion. *Advanced Drug Deliv. Rev*. Vol 57:1556-1568.
- Tarai, M., Meher, J.G., Patnaik, A., Mishra, P., dan Lalhlenmawia, H. 2013. Novel, bucco-compatible simvastatin buccal film: An integrative study of the effect of formulation variables. *J. Sci. Innovative Res*. Vol. 2 (5): -903-913

- Tiwari, S.B dan Rajabi-Siahboomi, A.R. 2008. *Pharmaceutical Technology: Extended Release Improving Formulation of HPMC Matrices*. Europe : An Advanstar.
- Venkatalakshmi, R., Sudhakar, Y., Chetty, M., Sasikala, C., dan Varma, M.M. 2012. Buccal Drug Delivery Using adhesive Polymeric Patches. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* Vol 3 (1) : 35-41.
- Verma, S., Kaul, M., Rawat, A., dan Saini, S. 2011. An Overview on Buccal Drug Delivery System. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* Vol. 2 (6) : 1303-1321.
- Voigt, R, 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. (Soewandhi, S.M., penerjemah), 5th ed., Yogyakarta: UGM Press.

LAMPIRAN

A. Tabulasi Hasil Serapan Simvastatin dalam Dapar fosfat Fosfat pH 6,6±0,05 yang mengandung sodium lauril sulfat 0,15% pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	0,234	242	0,472	284	0,054	326	0,062	368	0,074
201	0,234	243	0,419	285	0,055	327	0,062	369	0,076
202	0,210	244	0,390	286	0,054	328	0,062	370	0,078
203	0,179	245	0,379	287	0,055	329	0,061	371	0,081
204	0,175	246	0,391	288	0,054	330	0,064	372	0,081
205	0,175	247	0,413	289	0,055	331	0,065	373	0,079
206	0,172	248	0,419	290	0,054	332	0,064	374	0,077
207	0,173	249	0,398	291	0,055	333	0,063	375	0,080
208	0,168	250	0,345	292	0,054	334	0,066	376	0,081
209	0,170	251	0,269	293	0,055	335	0,064	377	0,081
210	0,174	252	0,196	294	0,054	336	0,064	378	0,081
211	0,182	253	0,150	295	0,054	337	0,065	379	0,083
212	0,186	254	0,121	296	0,054	338	0,067	380	0,083
213	0,197	255	0,094	297	0,054	339	0,066	381	0,083
214	0,206	256	0,077	298	0,055	340	0,068	382	0,084
215	0,222	257	0,069	299	0,055	341	0,066	383	0,084
216	0,230	258	0,063	300	0,054	342	0,067	384	0,085
217	0,248	259	0,060	301	0,054	343	0,068	385	0,086
218	0,259	260	0,058	302	0,055	344	0,068	386	0,089
219	0,271	261	0,058	303	0,054	345	0,067	387	0,086
220	0,290	262	0,057	304	0,055	346	0,069	388	0,090
221	0,311	263	0,056	305	0,054	347	0,070	389	0,090
222	0,331	264	0,055	306	0,055	348	0,070	390	0,093
223	0,353	265	0,055	307	0,057	349	0,069	391	0,090
224	0,375	266	0,057	308	0,056	350	0,071	392	0,093
225	0,387	267	0,054	309	0,056	351	0,067	393	0,095
226	0,396	268	0,055	310	0,057	352	0,070	394	0,097
227	0,414	269	0,055	311	0,057	353	0,069	395	0,100
228	0,444	270	0,055	312	0,056	354	0,072	396	0,102
229	0,472	271	0,055	313	0,058	355	0,069	397	0,102

230	0,498	272	0,055	314	0,058	356	0,073	398	0,106
231	0,519	273	0,055	315	0,059	357	0,07	399	0,109
232	0,524	274	0,055	316	0,059	358	0,073	400	0,112
233	0,513	275	0,055	317	0,059	359	0,070		
234	0,497	276	0,055	318	0,058	360	0,070		
235	0,492	277	0,054	319	0,058	361	0,073		
236	0,501	278	0,056	320	0,059	362	0,073		
237	0,531	279	0,055	321	0,061	363	0,076		
238	0,567	280	0,055	322	0,060	364	0,073		
239	0,591	281	0,055	323	0,062	365	0,076		
240	0,579	282	0,054	324	0,062	366	0,078		
241	0,531	283	0,055	325	0,063	367	0,078		

B. Hasil Perhitungan Kurva Baku Simvastatin dalam Dapar fosfat Fosfat Salin pH 6,6±0,05 yang mengandung sodium lauril sulfat 0,15%

Method : Linearity
 Probability : 95%
 Number of data : 5
 Line equation : $Y = -0.07169066 + 0.05222611X$
 Corelation coefficient : 0.99920320
 Sy value : 0.01303850
 Vx0 value : 2.09793900%
 Xp value : 1.75455800

The Corelation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)

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

The Xp value is OK (< 5.00000000)

- Preparasi larutan induk meloksikam 250 ppm dan 400 ppm
 - Menimbang meloksikam 25 mg: $\frac{25 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 250 \text{ ppm}$
 - Menimbang meloksikam 40 mg: $\frac{40 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 400 \text{ ppm}$
- Pengenceran larutan kurva baku meloksikam
 - Konsentrasi 5 ppm : $\frac{2 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 25 \text{ ppm} = 5 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 10 ppm : $\frac{5 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 20 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$

- Konsentrasi 12 ppm : $\frac{1 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 120 \text{ ppm} = 12 \text{ ppm}$
- Konsentrasi 12,5 ppm : $\frac{0,5 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 250 \text{ ppm} = 12,5 \text{ ppm}$
- Konsentrasi 20 ppm : $\frac{0,5 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 400 \text{ ppm} = 20 \text{ ppm}$
- Konsentrasi 25 ppm : $\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 250 \text{ ppm} = 25 \text{ ppm}$
- Konsentrasi 120 ppm : $\frac{3 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 400 \text{ ppm} = 120 \text{ ppm}$

C. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Buccal Film*

C.1 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Buccal Film* Formula 1

	Replikasi 1(cm)	Replikasi 2(cm)	Replikasi 3(cm)
Titik 1	0,02	0,02	0,02
Titik 2	0,02	0,02	0,02
Titik 3	0,02	0,02	0,02
Titik 4	0,02	0,02	0,02
Titik 5	0,02	0,02	0,03
Rata-rata	0,02	0,02	0,022
Rata-rata ± SD	0,02 ± 0	0,02 ± 0	0,022 ± 0,004
Total rata-rata ± SD		0,021 ± 0,001	

C.2 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Buccal Film* Formula 2

	Replikasi 1(cm)	Replikasi 2(cm)	Replikasi 3(cm)
Titik 1	0,02	0,02	0,02
Titik 2	0,03	0,02	0,02
Titik 3	0,03	0,03	0,02
Titik 4	0,03	0,02	0,02
Titik 5	0,02	0,03	0,03
Rata-rata	0,026	0,024	0,022
Rata-rata ± SD	0,026 ± 0,005	0,024 ± 0,005	0,024 ± 0,004
Total rata-rata ± SD		0,024 ± 0,004	

C.3 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Buccal Film* Formula 3

	Replikasi 1(cm)	Replikasi 2(cm)	Replikasi 3(cm)
Titik 1	0,02	0,03	0,02
Titik 2	0,03	0,03	0,02
Titik 3	0,02	0,03	0,02
Titik 4	0,02	0,03	0,02
Titik 5	0,02	0,03	0,02
Rata-rata	0,022	0,03	0,02
Rata-rata ± SD	0,022 ± 0,004	0,03 ± 0	0,02 ± 0
Total rata-rata ± SD		0,024 ± 0,001	

C.4 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Buccal Film* Formula 4

	Replikasi 1(cm)	Replikasi 2(cm)	Replikasi 3(cm)
Titik 1	0,02	0,03	0,02
Titik 2	0,02	0,03	0,03
Titik 3	0,02	0,03	0,02
Titik 4	0,03	0,02	0,02
Titik 5	0,03	0,03	0,03
Rata-rata	0,024	0,028	0,024
Rata-rata ± SD	0,024 ± 0,005	0,028 ± 0,004	0,024 ± 0,004
Total rata-rata ± SD		0,025 ± 0,004	

D. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot *Buccal Film*D.1 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot *Buccal Film* Formula 1

No.	Replikasi 1 (mg)	Replikasi 2 (mg)	Replikasi 3 (mg)
1	0,0354	0,0387	0,0369
2	0,0371	0,0375	0,0374
3	0,0338	0,0360	0,0352
Rata-rata ± SD	0,0354±0,001	0,0374±0,001	0,0365±0,001
Total rata-rata± SD		0,0364±0,001	

D.2 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot *Buccal Film* Formula 2

No.	Replikasi 1 (mg)	Replikasi 2 (mg)	Replikasi 3 (mg)
1	0,0538	0,0369	0,0462
2	0,0538	0,0376	0,0431
3	0,0583	0,0385	0,0483
Rata-rata ± SD	0,0553±0,002	0,0377±0,001	0,0459±0,002
Total rata-rata± SD		0,0463±0,001	

D.3 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot *Buccal Film* Formula 3

No.	Replikasi 1 (mg)	Replikasi 2 (mg)	Replikasi 3 (mg)
1	0,0412	0,0400	0,0410
2	0,0345	0,0426	0,0401
3	0,0406	0,0482	0,0457
Rata-rata ± SD	0,0388±0,003	0,0436±0,004	0,0422±0,003
Total rata-rata± SD		0,0415±0,003	

D.4 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot *Buccal Film* Formula 4

No.	Replikasi 1 (mg)	Replikasi 2 (mg)	Replikasi 3 (mg)
1	0,0422	0,0480	0,0451
2	0,0470	0,0512	0,0490
3	0,0423	0,0501	0,0496
Rata-rata ± SD	0,0438±0,004	0,0500±0,002	0,0479±0,002
Total rata-rata± SD		0,0472±0,002	

E. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Buccal Film*

pH Permukaan	F1	F2	F3	F4
R1	6,27	6,13	6,18	6,23
R2	6,26	6,20	6,28	6,27
R3	6,29	6,18	6,25	6,25
Rata-Rata	6,27±0,016	6,17±0,036	6,24±0,051	6,25±0,02

F. Tabulasi Hasil Penetapan Kadar *Buccal Film* Simvastatin**F.1 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar *Buccal Film* Simvastatin Formula 1**

Penetapan Kadar F1	
R1	97,26%
R2	98,41%
R3	98,98%
Rata-Rata	98,22%
SD	0,876
Cv	0,89

F.2 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar *Buccal Film* Simvastatin Formula 2

Penetapan Kadar F2	
R1	98,88%
R2	99,18%
R3	101,67%
Rata-Rata	99,91%
SD	1,532
Cv	1,533

F.3 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar *Buccal Film* Simvastatin Formula 3

Penetapan Kadar F3	
R1	92,66%
R2	93,43%
R3	93,24%
Rata-Rata	93,11%
SD	0,401
Cv	0,430

F.4 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar *Buccal Film* Simvastatin Formula 4

Penetapan Kadar F4	
R1	89,60%
R2	86,72%
R3	87,68%
Rata-Rata	88,00%
SD	1,466
Cv	1,666

G. Tabulasi Hasil Pengujian Indeks Mengembang *Buccal Film* Simvastatin**G.1 Hasil Pengujian Indeks Mengembang *Buccal Film* Simvastatin formula 1**

Indeks Swelling (menit)	F1		
	R1	R2	R3
t=30	2,376	1,64	2,008
t=60	4,527	3,348	3,963
t=120	8,278	6,242	7,462
t=240	16,926	13,07	14,574
Rata-Rata	14,857		
SD	1,943		

G.2 Hasil Pengujian Indeks Mengembang *Buccal Film* Simvastatin formula 2

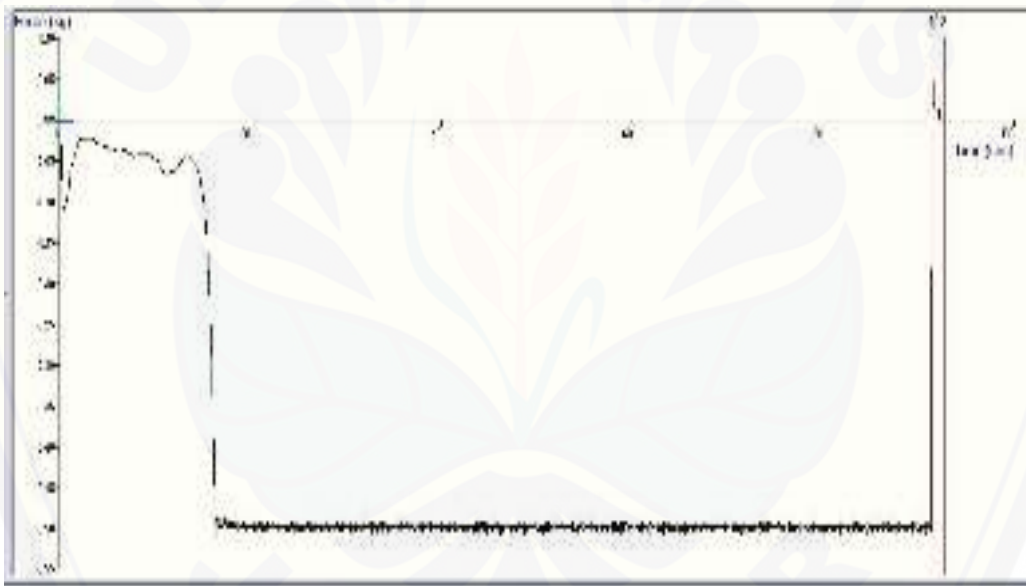
Indeks Swelling (menit)	F2		
	R1	R2	R3
t=30	0,682	0,84	0,761
t=60	1,680	1,798	1,586
t=120	3,623	3,919	3,824
t=240	7,949	7,604	7,761
Rata-Rata	7,771		
SD	0,173		

G.3 Hasil Pengujian Indeks Mengembang *Buccal Film* Simvastatin formula 3

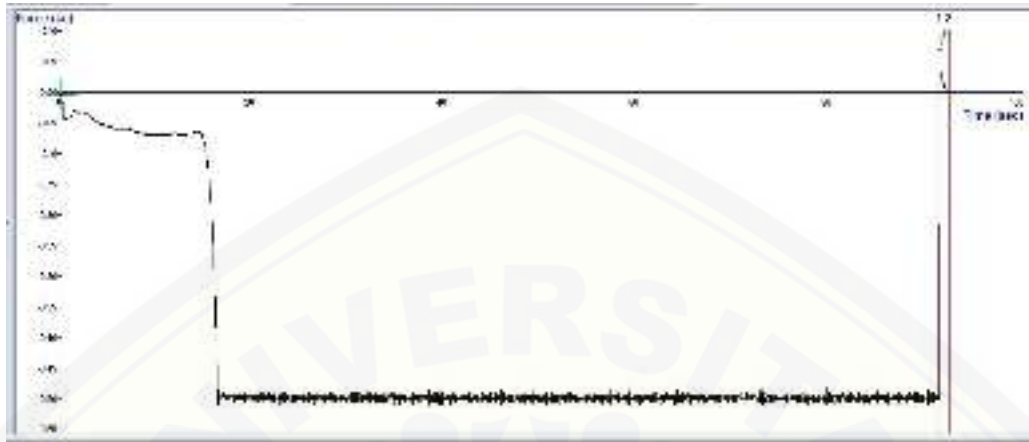
Indeks Swelling (menit)	F3		
	R1	R2	R3
t=30	0,925	0,964	0,931
t=60	2,231	2,303	2,295
t=120	4,402	4,539	4,476
t=240	9,485	9,257	9,314
Rata-Rata	9,352		
SD	0,119		

G.4 Hasil Pengujian Indeks Mengembang *Buccal Film* Simvastatin formula 4

Indeks Swelling (menit)	F4		
	R1	R2	R3
t=30	0,548	0,898	0,659
t=60	1,782	2,558	1,983
t=120	3,878	4,224	4,005
t=240	8,888	8,564	8,645
Rata-Rata		8,693	
SD		0,169	

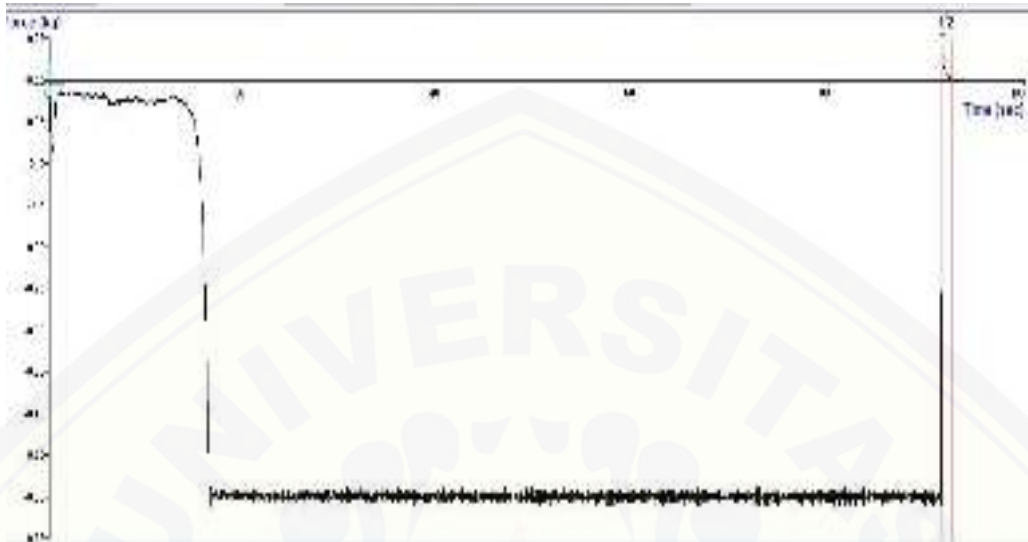
H. Tabulasi Hasil Uji kekuatan *Mucocohesive Buccal Film* SimvastatinH.1 Hasil Uji kekuatan *Mucocohesive Buccal Film* Simvastatin Formula 1

H.2 Hasil Uji kekuatan Mucoadhesive *Buccal Film* Simvastatin Formula 2



H.3 Hasil Uji kekuatan Mucoadhesive *Buccal Film* Simvastatin Formula 3



H.4 Hasil Uji kekuatan Muccoadhesive *Buccal Film* Simvastatin Formula 4I. Tabulasi Hasil Uji Disolusi *Buccal Film* SimvastatinI.1 Hasil Uji Disolusi *Buccal Film* Simvastatin Formula 1

waktu (menit)	F1 (% Pelepasan Obat)		
	R1	R2	R3
0	6,87	6,87	6,87
15	14,02	14,31	17,28
30	20,77	18,03	25,88
45	34,29	29,69	37,73
60	51,01	44,34	47,49
90	54,86	45,34	48,72
120	56,46	47,97	53,02
150	63,23	48,52	56,13
180	66,52	50,12	57,91
210	72,52	58,54	64,97
240	73,88	61,48	67,98
270	79,08	68,84	71,31
300	84,8	75,51	76,47
330	87,22	85,31	80,15
360	95,11	91,85	93,29
Rata-Rata		93,417	
SD		1,633	
CV		1,749	

I.2 Hasil Uji Disolusi *Buccal Film* Simvastatin Formula 2

waktu (menit)	F2 (% pelepasan obat)		
	R1	R2	R3
0	6,87	6,87	6,87
15	25,6	20,73	21,79
30	45,32	44,41	43,55
45	46,44	46,16	47,82
60	49,67	46,81	50,49
90	51,5	50,04	51,65
120	53,72	52,24	53,97
150	54,91	55,26	55,54
180	56,58	56,94	57,70
210	57,59	61,59	61,41
240	62,24	62,74	63,13
270	64,93	64,00	64,49
300	66,01	65,16	65,75
330	68,94	66,05	68,18
360	72,54	69,33	70,33
Rata-Rata		70,733	
SD		1,642	
CV		2,321	

I.3 Hasil Uji Disolusi *Buccal Film* Simvastatin Formula 3

waktu (menit)	F3(% pelepasan obat)		
	R1	R2	R3
0	6,87	6,87	6,87
15	29,35	28,97	29,54
30	47,36	46,50	47,08
45	48,79	49,74	48,41
60	54,25	55,88	54,25
90	56,89	57,09	55,35
120	62,52	65,31	57,71
150	66,09	67,47	65,92
180	69,78	69,74	67,6
210	70,63	70,69	71,6
240	74,36	76,24	76,97
270	75,25	77,42	79,12
300	77,76	80,45	80,62
330	78,77	82,72	81,94
360	83,31	84,81	83,36

Rata-Rata	83,827
SD	0,852
CV	1,016

I.4 Hasil Uji Disolusi *Buccal Film* Simvastatin Formula 4

waktu (menit)	F4(% pelepasan obat)		
	R1	R2	R3
0	6,87	6,87	6,87
15	21,11	20,82	21,30
30	33,10	34,44	33,87
45	35,44	35,55	34,78
60	36,84	37,05	36,18
90	44,67	43,44	37,39
120	47,50	44,92	45,13
150	55,34	49,38	49,20
180	57,69	51,38	51,50
210	62,65	53,68	55,53
240	64,96	56,78	57,40
270	67,68	59,80	59,18
300	69,08	62,65	64,04
330	70,77	69,27	70,28
360	80,33	79,39	79,74
Rata-Rata	79,82		
SD	0,475		
CV	0,0595		

J. Analisa Data Menggunakan *Design Expert* versi 10

		Factor 1	Factor 2	Response 1	Response 2
Std	Run	A:HPMC	B:Carbopol	Kekuatan Mucocohesive	Pelepasan
		mg	mg	gram	%
1	12	22,5	7,5	88,2	95,11
2	7	22,5	7,5	87,9	91,85
3	3	22,5	7,5	88,1	90,09
4	1	45	7,5	51,9	72,54
5	5	45	7,5	51,5	69,33
6	6	45	7,5	51,8	70,33
7	11	22,5	15	50,6	83,31
8	9	22,5	15	50,4	84,81

9	2	22,5	15	50,8	83,36
10	8	45	15	40,1	80,33
11	10	45	15	40,3	79,39
12	4	45	15	40	79,74

Constraints

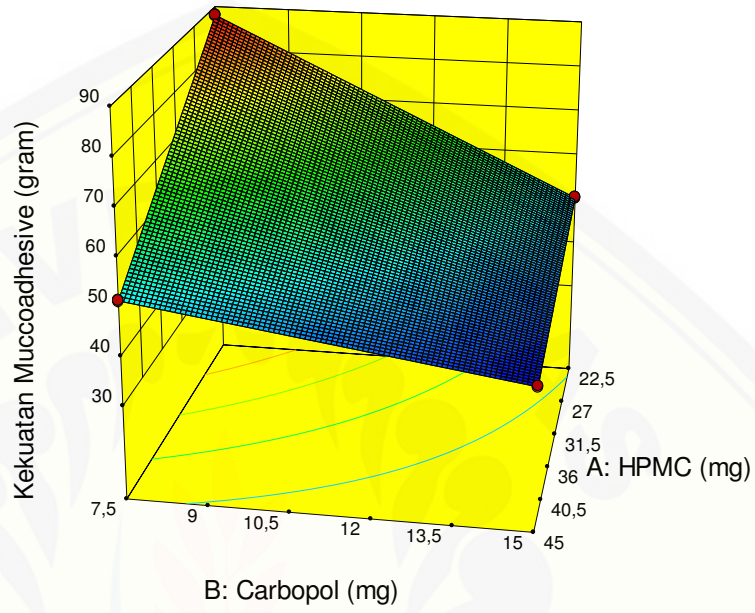
Name	Goal	Lower Upper		Lower Upper		Importance
		Limit	Limit	Weight	Weight	
A:HPMC	is in range	22,5	45	1	1	3
B:Carbopol	is in range	7,5	15	1	1	3
Kekuatan Mucocohesive	maximize	40	88,2	1	1	3
Pelepasan	maximize	69,33	95,11	1	1	3

Solutions

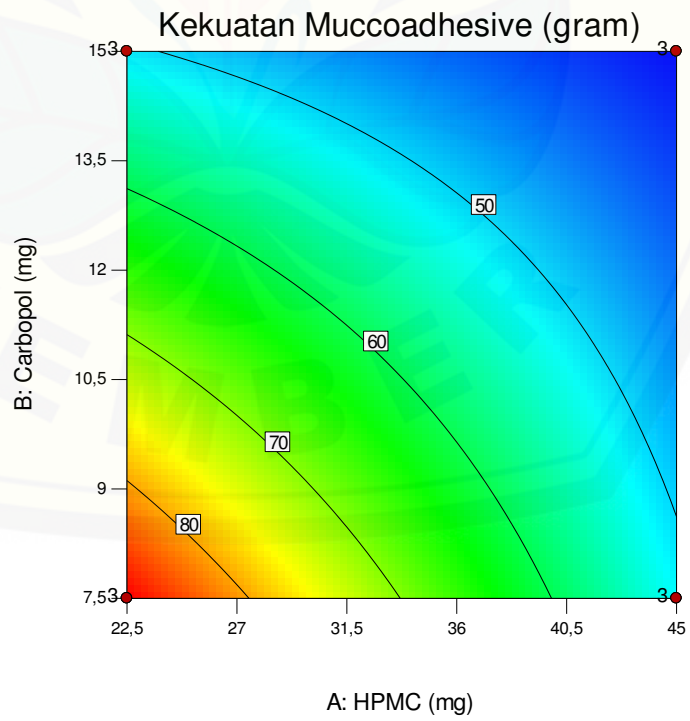
Number	HPMC Carbopol		Kekuatan Mucocohesive	Pelepasan	Desirability
	1	<u>22,500</u>	<u>7,500</u>	<u>88,067</u>	<u>92,350</u>
2	22,500	7,612	87,506	92,223	0,936
3	22,500	7,661	87,261	92,167	0,932
4	22,500	8,633	82,407	91,062	0,861
5	22,500	8,678	82,184	91,012	0,858

5 Solutions found

Design-Expert® Software
Factor Coding: Actual
Kekuatan Mucoadhesive (gram)
● Design points above predicted value
● Design points below predicted value
88,2
40
X1 = A: HPMC
X2 = B: Carbopol



Design-Expert® Software
Factor Coding: Actual
Kekuatan Mucoadhesive (gram)
● Design Points
88,2
40
X1 = A: HPMC
X2 = B: Carbopol



Response 1 Kekuatan Muccoadhesive**ANOVA for selected factorial model****Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F
Model	3950,15	3	1316,72	40514,32	< 0.0001 significant
A-HPMC	1642,68	1	1642,68	50544,00	< 0.0001
B-Carbopol	1805,65	1	1805,65	55558,56	< 0.0001
AB	501,81	1	501,81	15440,41	< 0.0001
Pure Error	0,26	8	0,033		
Cor Total	3950,41	11			

The Model F-value of 40514,32 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	0,18	R-Squared	0,9999
Mean	57,63	Adj R-Squared	0,9999
C.V. %	0,31	Pred R-Squared	0,9999
PRESS	0,58	Adeq Precision	460,529
-2 Log Likelihood	-11,93	BIC	-1,99
		AICc	1,79

The "Pred R-Squared" of 0,9999 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9999; 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 460,529 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard Error	95% CI		95% High VIF
	Estimate	df		Low	High	
Intercept	57,63	1	0,052	57,51	57,75	
A-HPMC	-11,70	1	0,052	-11,82	-11,58	1,00
B-Carbopol	-12,27	1	0,052	-12,39	-12,15	1,00
AB	6,47	1	0,052	6,35	6,59	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Kekuatan Muccoadhesive} = & \\ & +57,63 \\ & -11,70 * A \\ & -12,27 * B \\ & +6,47 * AB \end{aligned}$$

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 of the factors are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{Kekuatan Muccoadhesive} = & \\ & +187,73333 \\ & -2,76444 * \text{HPMC} \\ & -8,44444 * \text{Carbopol} \\ & +0,15328 * \text{HPMC} * \text{Carbopol} \end{aligned}$$

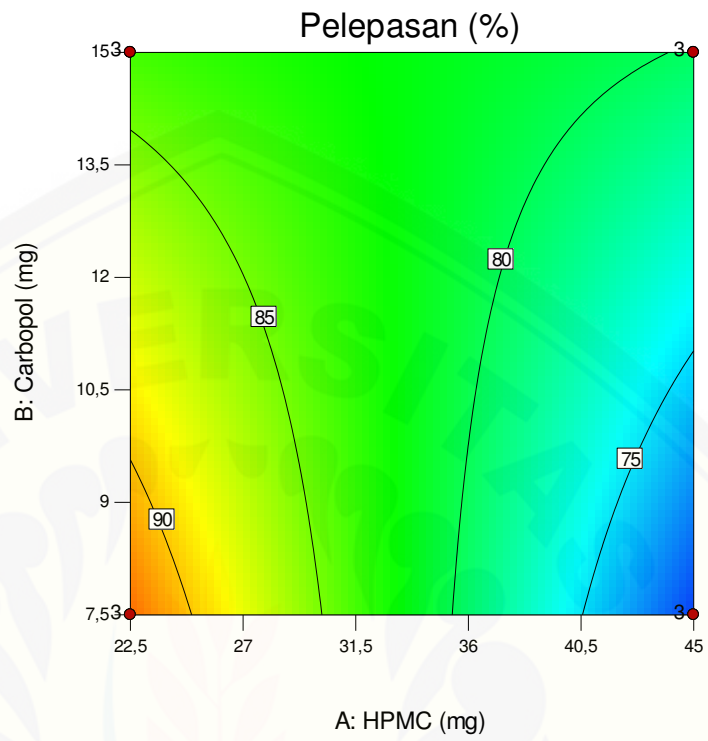
The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients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

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

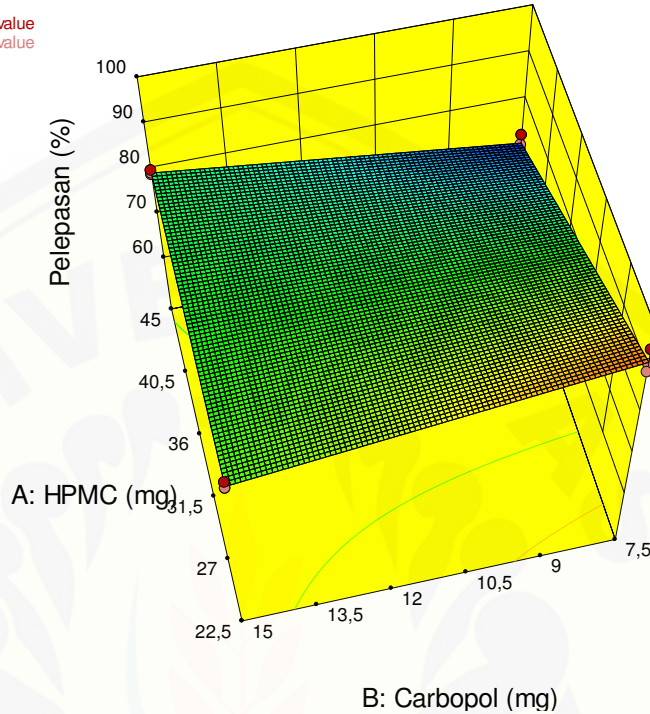
- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

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

Design-Expert® Software
Factor Coding: Actual
Pelepasan (%)
● Design Points
95,11
69,33
X1 = A: HPMC
X2 = B: Carbopol



Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 Pelepasan (%)
 ● Design points above predicted value
 ● Design points below predicted value
 95,11
 69,33
 X1 = A: HPMC
 X2 = B: Carbopol



Response 2 Pelepasan

ANOVA for selected factorial model

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	Prob > F
Model	725,24	3	241,75	95,39	< 0.0001	significant
A-HPMC	492,42	1	492,42	194,30	< 0.0001	
B-Carbopol	0,24	1	0,24	0,094	0,7671	
AB	232,58	1	232,58	91,77	< 0.0001	
Pure Error	20,27	8	2,53			
Cor Total	745,51	11				

The Model F-value of 95,39 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not

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

Std. Dev.	1,59	R-Squared	0,9728
Mean	81,68	Adj R-Squared	0,9626
C.V. %	1,95	Pred R-Squared	0,9388
PRESS	45,62	Adeq Precision	23,519
-2 Log Likelihood	40,35	BIC	50,29
		AICc	54,06

The "Pred R-Squared" of 0,9388 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9626; 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 23,519 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard Error	95% CI		High VIF
	Estimate	df		Low	High	
Intercept	81,68	1	0,46	80,62	82,74	
A-HPMC	-6,41	1	0,46	-7,47	-5,35	1,00
B-Carbopol	0,14	1	0,46	-0,92	1,20	1,00
AB	4,40	1	0,46	3,34	5,46	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Pelepasan} = & \\ & +81,68 \\ & -6,41 * A \\ & +0,14 * B \\ & +4,40 * AB \end{aligned}$$

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

useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{Pelepasan} = & \\ & +140,10000 \\ & -1,74341 * \text{HPMC} \\ & -3,48444 * \text{Carbopol} \\ & +0,10436 * \text{HPMC} * \text{Carbopol} \end{aligned}$$

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

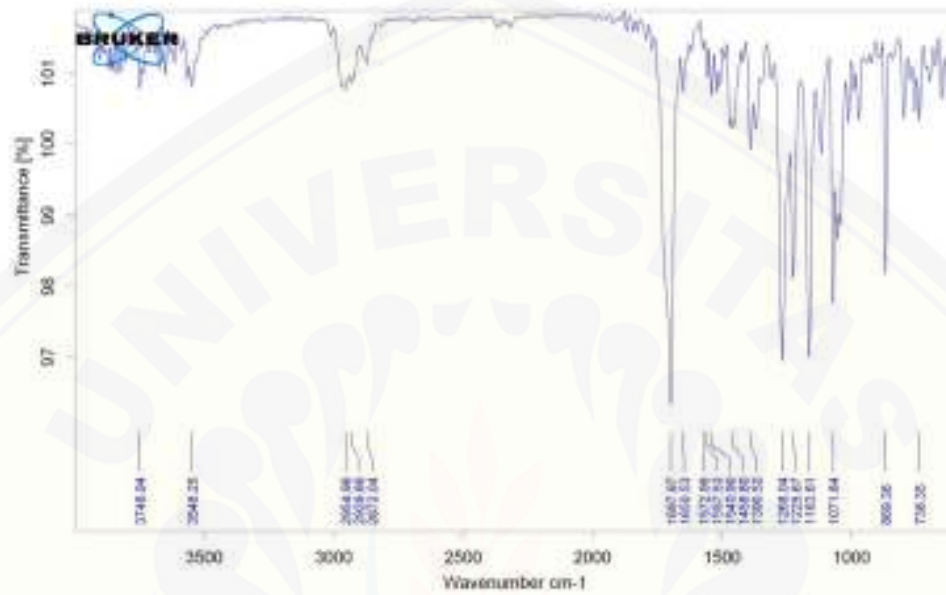
Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

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

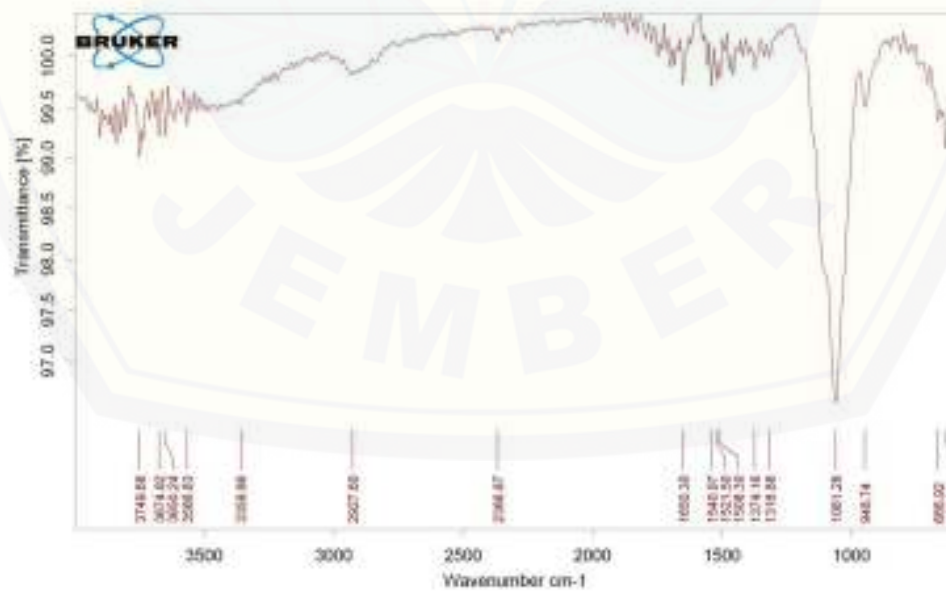
If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

K. Hasil FTIR Formula Optimum Buccal Film Simvastatin

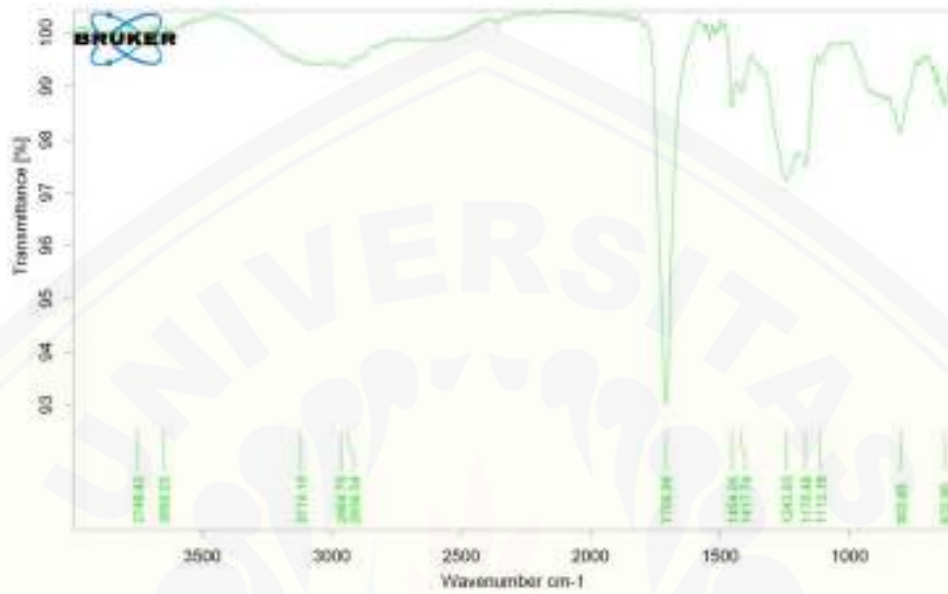
K.1 Spektra Simvastatin



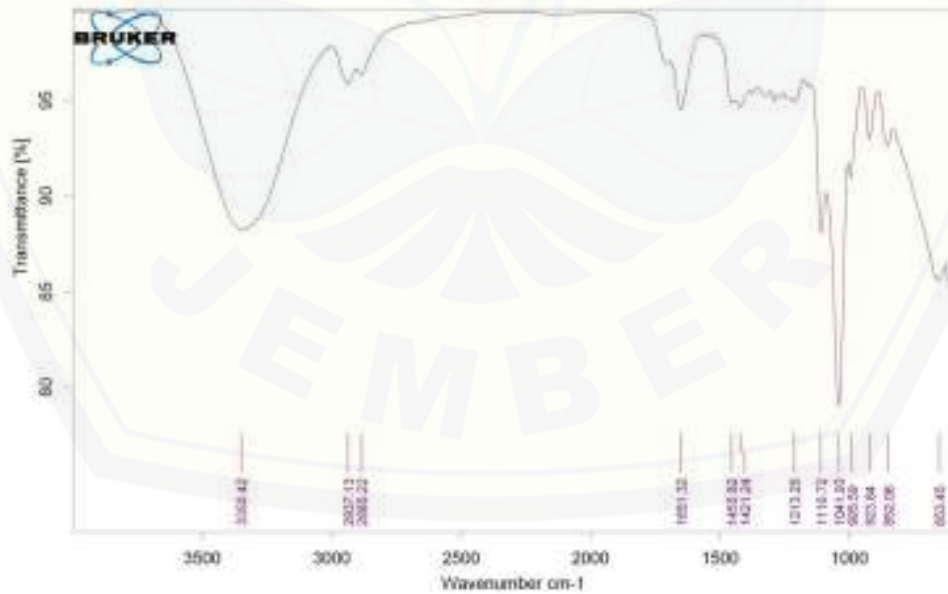
K.2 Spektra HPMC



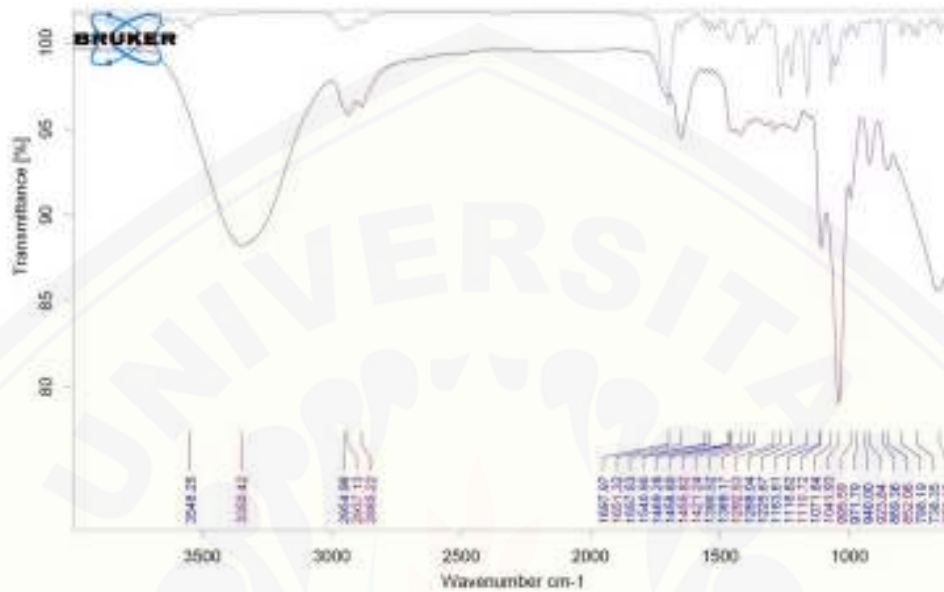
K.3 Spektra Carbopol



K.4 Spektra Film simvastatin Formula 1



K.5 Spektra Film Simvastatin Formula 1 dan Simvastatin murni



L. Dokumentasi

L.1 Uji Ketahanan Lipat *film*



L.2 Uji Ketebalan *Film*



L.3 Uji Keseragaman Bobot *Film*



L.4 Uji pH Permukaan



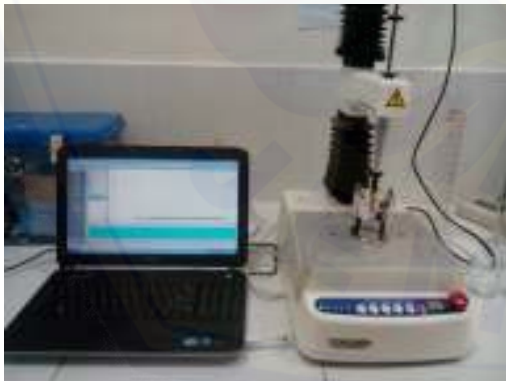
L.5 Uji Penetapan Kadar *Film*



L.6 Uji Indeks Mengembang *Film*



L. 7 Uji Kekuatan *Mucocohesivde Film*



L.8 Uji Waktu Tinggal *Mucocohesive Film*



L.9 Alat Uji Disolusi dan Spektrofotometer



