



**OPTIMASI POLIVINIL PIROLIDON DAN SODIUM
KARBOKSIMETIL SELULOSA DALAM SEDIAAN *BUCCAL*
FILM MUCOADHESIVE DILTIAZEM HCl**

SKRIPSI

Oleh:

**I Made Wahyu Yogatama
NIM 152210101073**

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2019**



**OPTIMASI POLIVINIL PIROLIDON DAN SODIUM
KARBOKSIMETIL SELULOSA DALAM SEDIAAN BUCCAL
FILM MUCOADHESIVE DILTIAZEM HCl**

SKRIPSI

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

Oleh

I Made Wahyu Yogatama

NIM 152210101073

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2019

PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

1. Ida Sang Hyang Widhi Wasa yang selalu memberikan karunia-Nya kepada setiap hamba-Nya yang mau berusaha dan selalu berada di jalan-Nya.
2. Orang tua penulis, Bapak IKG Arya Adnyana dan Ibu Ni Ketut Murtini tercinta, yang telah membesarkan dan membimbing penulis dengan penuh kasih sayang, serta selalu mendoakan, menasehati dan memberi semangat untuk selalu berjuang mewujudkan keinginan dan cita-cita penulis.
3. Kakak I Putu Adi Palguna, terimakasih untuk pandangan, dukungan semangat dan doa yang selalu diberikan.
4. Ibu Lusia Oktora RKS, S.F., M.Sc., Apt. dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. yang telah berkenan membimbing penulis hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
5. Guru-guru penulis sejak TK sampai SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi, yang telah menjadi tempat menimba ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran.
6. Teman-teman seperjuangan dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

Apabila tidak bisa mengerjakan hal yang besar, kerjakanlah sesuatu hal yang kecil dengan cinta yang besar dan diimbangi dengan doa karena keajaiban itu ada

(I Kadek Arya Pradnyana)

Takut gagal hanya akan menghambat suatu pencapaian yang luar biasa

(I Kadek Arya Pradnyana)



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : I Made Wahyu Yogatama

NIM : 152210101073

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

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

Jember, 29 Januari 2019

Yang menyatakan,

I Made Wahyu Yogatama

152210101073

SKRIPSI

**OPTIMASI POLIVINIL PIROLIDON DAN SODIUM KARBOKSIMETIL
SELULOSA DALAM SEDIAAN *BUCCAL FILM MUCOADHESIVE*
DILTIAZEM HCl**

Oleh

I Made Wahyu Yogatama

NIM 152210101073

Pembimbing:

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

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Polivinil Pirolidon dan Sodium Karboksimetil Selulosa dalam Sediaan *Buccal Film Mucoadhesive* Diltiazem HCl” karya I Made Wahyu Yogatama telah diuji dan disahkan pada :

hari, tanggal : 30 Januari 2019

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.
NIP. 197503092001121001

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

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

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

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember

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

NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Polivinil Pirolidon dan Natrium Karboksimetil Selulosa dalam Sediaan *Buccal Film Mucoadhesive Diltiazem HCl*; I Made Wahyu Yogatama, 152210101073; 2019; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Hipertensi merupakan penyakit dengan keadaan tekanan darah sistolik di atas 140 mmHg dan tekanan diastolik di atas 90 mmHg. Penyakit ini tidak dapat disembuhkan melainkan hanya dapat dikendalikan atau dikontrol melalui diet garam dan mengonsumsi obat-obatan secara teratur untuk menghindari komplikasi pada organ-organ lain (James, 2013).

Jumlah pasien hipertensi semakin meningkat baik di negara maju maupun negara berkembang termasuk Indonesia. Di Indonesia, hipertensi merupakan penyebab kematian pasien nomor tiga (Kementerian Kesehatan RI, 2010), oleh karena itu sangat penting untuk dilakukan pengembangan pengobatan untuk penyakit hipertensi baik dari pengembangan formulasi ataupun bahan aktifnya.

Diltiazem HCl salah satu obat anti hipertensi golongan *calcium channel blocker*. Diltiazem HCl memiliki waktu paruh yang pendek yaitu 4 jam. Pemberian diltiazem HCl per oral menyebabkan bioavailabilitas rendah (40%) karena mengalami *first pass metabolism* di hepar (Sweetman, 2009).

Penggunaan rute *buccal* untuk mencapai sistemik memiliki keuntungan dapat menghindari efek *first pass metabolism* jika dibandingkan dengan penggunaan oral karena penghantaran melalui *buccal* langsung menuju sistem vena yang terdapat pada pipi (Alagusundaram dkk., 2009). Sistem *mucoadhesive* digunakan karena dapat memperpanjang waktu kontak sediaan pada tempat penyerapan obat yaitu mukosa, serta dapat memperpanjang waktu pelepasan obat atau *sustained release* dengan menggunakan kombinasi beberapa polimer (Carvalho dkk., 2010).

Faktor yang mempengaruhi efektifitas sediaan *film* yaitu *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan durasi *mucoadhesive*. Sifat-sifat tersebut dipengaruhi oleh polimer yang digunakan. *Buccal film* memerlukan polimer yang bersifat

mucoadhesive dan memiliki sifat mekanik yang baik yaitu kuat dan lentur. Pada penelitian ini digunakan kombinasi polimer CMC-Na dan PVP dalam sediaan *buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl. Pemilihan penggunaan polimer tersebut menghasilkan *swelling index* yang baik dan juga memberikan kekuatan *mucoadhesive* yang tinggi (Perioli dkk., 2004). Kemudian dilakukan evaluasi yang meliputi organoleptis, keseragaman bobot *film*, keseragaman ketebalan *film*, ketahanan lipat, pH permukaan, penentuan *recovery* diltiazem HCl dalam sediaan, uji *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan durasi *mucoadhesive* sediaan secara *in vitro*.

Hasil pengujian *swelling index* menunjukkan nilai FAB>FA>FB>F1 dengan nilai *swelling index* berturut-turut yaitu 7,867; 7,577; 6,909; dan 6,865. Hasil kekuatan *mucoadhesive* menunjukkan nilai kekuatan FAB>FA>FB>F1 dengan nilai kekuatan *mucoadhesive* berturut-turut yaitu 66,873 gram; 48,000 gram; 41,100 gram; dan 27,660 gram. Hasil dari pengujian durasi *mucoadhesive in vitro* didapatkan hasil yaitu FAB>FA>FB>F1 dengan nilai waktu berturut-turut yaitu 339,333 menit; 314,333 menit; 251,667 menit; dan 211,333 menit. Hasil dari pengujian *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan durasi *mucoadhesive in vitro* ini kemudian dianalisis dengan menggunakan *software design expert* versi 10. Hasil yang ditunjukkan dari analisis menggunakan *software design expert* ini yaitu terdapat 6 solusi dengan formula terpilih FAB sebagai formula optimum. Formula optimum FAB ini kemudian diuji Verifikasi dan Karakterisasi. Hasil uji Verifikasi didapatkan hasil tidak berbeda bermakna antara hasil percobaan dengan prediksi dari *software design expert* yang ditunjukkan dengan nilai signifikansi >0,05. Hasil uji FTIR menunjukkan bahwa tidak ada interaksi antara polimer dan bahan aktif dalam sediaan *buccal film* diltiazem HCl. Hasil uji pelepasan menunjukkan bahwa *film* diltiazem HCl telah terlepas dari sediaan sekitar 99,022% setelah waktu ke 360 menit mengikuti pelepasan tipe Higuchi (Siepmann,2001).

PRAKATA

Astungkara penulis ucapkan kepada Ida Sang Hyang Widhi Wasa atas segala karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Polivinil Prolidon dan Sodium Karboksimetil Selulosa dalam Sediaan *Buccal Film Mucoadhesive Diltiazem HCl*”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Orang tua tercinta yang telah memberikan waktu, tenaga, dan doa untuk kebaikan dan kebahagiaan penulis, Bapak IKG Arya Adnyana dan Ibu Ni Ketut Murtini. Terima kasih untuk segalanya, terima kasih karena telah menjadi bagian terindah yang Tuhan berikan untuk kehidupan penulis;
2. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
3. Ibu Indah Yulia Ningsih, S.Farm., M.Farm., Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik atas arahan, motivasi, dan bimbingan selama menempuh studi di Fakultas Farmasi Universitas Jember.
4. Ibu Lusia Oktora R. K. S, S.Farm., Apt selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota atas kesabarannya dalam memberikan bimbingan dan arahan, meluangkan waktu dan pikiran serta perhatian selama penyusunan skripsi ini sehingga dapat terselesaikan dengan baik;
5. Bapak Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., Apt., M.Sc. selaku Dosen Penguji II yang telah memberikan kritik dan saran untuk kemajuan skripsi ini.
6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat kepada penulis serta staff karyawan yang telah membantu dan memudahkan penulis selama studi S1 di Fakultas Farmasi Universitas Jember

7. Ibu Solihatus Sallamah, Mbak Titin Nur Farida, Ibu Wayan, dan Mbak Hani, selaku teknisi Laboratorium Farmasetikan dan Kimia Fakultas Farmasi yang telah membantu kelancaran dalam proses penelitian penulis.
8. Keluarga besar Selip Drupadi, Dadong Ade, Wenten Aryasa, Gede Sumarjan, De Putra, Kristina Melani, Trisna Anandhita, Aska Rismawan dan yang lainnya.
9. Sahabat terbaik I Kadek Arya Pradnyana, I Putu Wisnu Wira Atmaja, I Wayan Seniarta, Gus Adi, Andika Kumara, Kusuma Yoga, Gunggun, Hesa Haditama, Yogaswara, Tude B, Aditya Ersa, Agus S.W., Zeindi, M. Agung, Jumahwi, Gayuh Fatoni, Berilian Arif, Bayu Permana, Daniel, Mbvt FC, Tya Uswatun, Dwi Ayu Yuniarsih. Terima kasih telah menjadi warna dalam kehidupan penulis.
10. Sahabat sekaligus *partner* terbaik dalam tim “*Buccal film*”, Bagus Tri, Ulfia Dwi, dan Septi Sudianingsih. Terima kasih atas kerja sama dan dukungannya selama ini.
11. Teman-teman seperjuangan di laboratorium Farmasetika: Lina, Mei, Elif, Cholista, Yesika, Dian, Dinda, Riska, Irsa, Zulfikar, Eril, Ulfi, Regita, Damay, Arfam, Afi yang memberikan canda tawa dan meramaikan suasana selama penelitian.
12. Keluarga LIBITUM, terima kasih atas kebersamaannya dan seluruh kenangan terbaik selama perkuliahan yang tak bisa terlupakan.
13. Keluarga besar BEMF dan UKM yang telah mengajarkan berbagai *soft skill*, memberikan pengalaman organisasi dengan keseruan dan keceriaan kepada penulis.
14. Keluarga KKN 273 Desa Sumber Katimoho yang telah mengajarkan banyak sekali hal baru dalam kehidupan penulis. Terima kasih juga atas keceriaan dan dukungan yang selama ini diberikan.
15. Sahabat KMHDI dengan segala kebaikannya. Terima kasih telah membantu memancarkan cahaya hati yang masih sering meredup karena kurangnya kerohanian.

16. Sahabat, teman, pendamping terbaikku Ni Made Ayu Kartini Dewi yang selalu memberikan semangat dan selalu mengingatkan dalam kebaikan.
17. Teman-teman sekolah dari taman kanak-kanak hingga SMA
18. Guru-guru sejak bersekolah di SDN 17 Dauh Puri, SMPN 10 Denpasar, dan SMAN 1 Denpasar. Terima kasih atas segala ilmu yang kalian ajarkan pada penulis;
19. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

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

Jember, 29 Januari 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA.....	x
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan Membran Mukosa Mulut dan <i>Buccal</i>.....	4
2.1.1 Membran Mukosa Mulut dan <i>Buccal</i>	4
2.1.2 Saliva.....	6
2.2 Sistem Penghantaran Obat Melalui <i>Buccal</i>	7
2.2.1 Karakteristik Ideal Sistem <i>Buccoadhesive</i>	8
2.2.2 Keuntungan Penghantaran Obat Melalui Rute <i>Buccal</i>	8
2.2.3 Kerugian Penghantaran Secara <i>Buccal</i>	9
2.2.4 Syarat Obat untuk Penghantaran Melalui Rute <i>Buccal</i>	10
2.3 <i>Mucoadhesive</i>	10
2.3.1 Sistem <i>Bioadhesive</i>	10
2.3.2 Mekanisme <i>Mucoadhesive</i>	10

2.4 Metode Pembuatan <i>Film</i>	12
2.4.1 <i>Solvent Casting</i>	12
2.4.2 <i>Hot Melt Extrusion</i>	13
2.4.3 <i>Solid Dispersion Extrusion/ Ekstrusi Dispersi Padat</i>	13
2.4.4 <i>Rolling</i>	13
2.5 Tinjauan Bahan Penelitian	14
2.5.1 Diltiazem HCl.....	14
2.5.2 Polivinilpirolidon (PVP)	15
2.5.3 Natrium Karboksimetilselulosa (CMC-Na).....	16
2.5.4 Gliserin.....	16
2.6 Metode Desain Faktorial	17
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	
3.1 Rancangan Penelitian	20
3.2 Alat dan Bahan	20
3.2.1 Alat	20
3.2.2 Bahan.....	20
3.3 Tempat dan Waktu Penelitian	21
3.4 Prosedur Penelitian	22
3.4.1 Rancangan Formula.....	22
3.4.2 Pembuatan <i>Buccal Film Mucoadhesive</i> Diltiazem HCl.....	23
3.4.3 Uji Organoleptis	23
3.4.4 Uji Keseragaman Ketebalan <i>Film</i>	23
3.4.5 Uji Keseragaman Bobot	24
3.4.6 Uji Ketahanan Lipat	24
3.4.7 Uji pH Permukaan	24
3.4.8 Uji <i>Swelling index</i>	24
3.4.9 Penentuan <i>Recovery</i> Diltiazem HCl dalam sediaan <i>Buccal Film</i> Diltiazem HCl	25
3.4.10 Uji Kekuatan <i>Mucoadhesive In Vitro</i>	26
3.4.11 Uji Durasi <i>Mucoadhesive In Vitro</i>	27
3.4.12 Analisa Data	27

3.4.13	Verifikasi Formula Optimum	28
3.4.14	Karakterisasi	28
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN		
4.1	Pembuatan Sediaan <i>Buccal Film</i> Diltiazem HCl.....	30
4.2	Evaluasi Hasil Sediaan <i>Buccal Film</i> Diltiazem HCl.....	31
4.2.1	Pengujian Organoleptis.....	31
4.2.2	Pengujian Keseragaman Ketebalan <i>Film</i>	32
4.2.3	Pengujian Keseragaman Bobot.....	33
4.2.4	Pengujian Ketahanan Lipat.....	34
4.2.5	Pengujian pH Permukaan.....	35
4.2.6	Pengujian <i>Swelling index</i>	36
4.2.7	Penentuan <i>Recovery</i> Diltiazem HCl dalam sediaan <i>Buccal Film</i> Diltiazem HCl.....	38
4.2.8	Pengujian Kekuatan <i>Mucoadhesive In Vitro</i>	41
4.2.9	Pengujian Durasi <i>Mucoadhesive In Vitro</i>	44
4.2.10	Analisa Data.....	46
4.2.11	Verifikasi Formula Optimum.....	48
4.2.12	Pengujian FTIR <i>Buccal Film</i> Diltiazem HCl.....	49
4.2.13	Pengujian Pelepasan <i>Buccal Film</i> Diltiazem HCl.....	50
BAB 5. PENUTUP		
5.1	Kesimpulan	52
5.2	Saran.....	52
DAFTAR PUSTAKA.....		53
LAMPIRAN.....		57

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Rancangan desain faktorial.	18
Tabel 3.1 Rancangan desain faktorial	22
Tabel 3.2 Susunan level faktor dengan menggunakan desain faktorial	22
Tabel 3.3 Formula <i>mucoadhesive buccal film</i> diltiazem HCl (31 <i>film</i>)	23
Tabel 4.1 Komposisi CMC-Na dan PVP untuk Satu <i>Film</i>	30
Tabel 4.2 Hasil Pengujian Organoleptis.....	31
Tabel 4.3 Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan	33
Tabel 4.4 Formula <i>mucoadhesive buccal film</i> diltiazem HCl (31 <i>film</i>)	34
Tabel 4.5 Hasil Pengujian Ketahanan Lipat <i>Film</i>	31
Tabel 4.6 Hasil Pengujian pH Permukaan	33
Tabel 4.7 Hasil Pengujian <i>Swelling Index</i>	34
Tabel 4.8 Hasil Perhitungan Efek Masing-Masing Faktor dan Interaksinya	38
Tabel 4.9 Serapan Larutan Baku Diltiazem HCl dalam Larutan Dapar Fosfat.	40
Tabel 4.10 Hasil Pengujian <i>Recovery</i> Diltiazem HCl dalam <i>Film</i>	41
Tabel 4.11 Hasil Pengujian Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	42
Tabel 4.12 Hasil Perhitungan Efek dari Masing-Masing Faktor	44
Tabel 4.13 Hasil Pengujian Durasi <i>Mucoadhesive</i>	44
Tabel 4.14 Hasil Perhitungan Efek Masing-Masing Faktor.....	46
Tabel 4.15 Solusi yang ditawarkan desain faktorial	48
Tabel 4.16 Hasil Verifikasi Formula Optimum	48
Tabel 4.17 Hasil Pengujian FTIR.....	49

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur mukosa <i>buccal</i>	5
Gambar 2.2 Mekanisme <i>mucoadhesive</i>	11
Gambar 2.3 Struktur kimia diltiazem HCl.....	14
Gambar 2.4 Struktur kimia dari PVP.....	15
Gambar 2.5 Struktur kimia dari CMC-Na.....	16
Gambar 2.6 Struktur kimia dari propilen glikol.....	17
Gambar 3.1 Skema Prosedur Kerja.....	21
Gambar 4.1 Sediaan <i>Buccal Film Mucoadhesive</i> Diltiazem HCl.....	32
Gambar 4.2 <i>Contour Plot</i> Respon <i>Swelling Index</i>	38
Gambar 4.3 Kurva Penetapan Panjang Gelombang.....	39
Gambar 4.4 Kurva Baku Diltiazem HCl.....	40
Gambar 4.5 <i>Contour Plot</i> Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	43
Gambar 4.6 <i>Contour Plot</i> Durasi <i>Mucoadhesive</i>	45
Gambar 4.7 Penentuan Daerah Optimum Formula.....	47
Gambar 4.8 FTIR Diltiazem HCl, CMC-Na, PVP dan Sediaan <i>Film FAB</i>	50
Gambar 4.9 Kurva Pelepasan Diltiazem HCl.....	51

DAFTAR LAMPIRAN

A. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan <i>Film</i>	57
B. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Film</i>	59
C. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Film</i>	61
D. Tabulasi Hasil Pengujian <i>Swelling Index</i>	61
E. Tabulasi Hasil Serapan Diltiazem HCl dalam Dapar Fosfat pH 6,6 pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	70
F. Hasil Perhitungan Kurva Baku	72
G. Tabulasi Hasil Penentuan Kadar Diltiazem HCl dalam Sediaan <i>Buccal film</i> Diltiazem HCl	73
H. Hasil Uji Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	76
I. Tabulasi Hasil Pengujian Durasi <i>Mucoadhesive</i>	83
J. Analisa Data Menggunakan <i>Design Expert 10.0.0 versi trial</i>	86
K. Hasil FTIR Formula Optimum <i>Buccal Film Mucoadhesive</i> Diltiazem HCl	87
L. Tabulasi Hasil Uji Pelepasan <i>Film</i>	89
M. Hasil ANOVA.....	91
N. Dokumentasi	93

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hipertensi merupakan penyakit dengan keadaan tekanan darah sistolik diatas 140 mmHg dan tekanan diastolik diatas 90 mmHg. Penyakit ini tidak dapat disembuhkan melainkan hanya dapat dikendalikan atau dikontrol melalui diet garam dan mengonsumsi obat-obatan secara teratur untuk menghindari komplikasi pada organ-organ lainya (James, 2013) .

Jumlah pasien hipertensi semakin meningkat baik di negara maju maupun negara berkembang termasuk Indonesia. Di Indonesia, hipertensi merupakan penyebab kematian pasien nomer tiga (Kementrian Kesehatan RI, 2010), oleh karena itu sangat penting untuk dilakukan pengembangan pengobatan untuk penyakit hipertensi baik dari pengembangan formulasi ataupun bahan aktifnya.

Terapi nonfarmakologis maupun farmakologis dapat di terapkan pada pasien hipertensi. Terapi non farmakologis seperti menghentikan kebiasaan merokok, menurunkan berat badan berlebih, berhenti mengonsumsi minuman beralkohol, mengurangi asupan garam dan asupan lemak, latihan fisik serta meningkatkan konsumsi buah dan sayur sedangkan terapi farmakologis salah satunya dengan obat golongan *calcium channel blocker* yaitu diltiazem HCl (Nuraini, 2015).

Diltiazem HCl salah satu obat anti hipertensi golongan *calcium channel blocker*. Diltiazem HCl memiliki waktu paruh yang pendek yaitu 4 jam. Pemberian diltiazem HCl per oral menyebabkan bioavailabilitas rendah (40%) karena mengalami *first pass metabolism* di hepar (Sweetman, 2009). Penelitian lain menyatakan bahwa bioavailabilitas diltiazem HCl penggunaan secara oral yaitu 40-50 % (Madhuri dan Mahendra, 2015). Diltiazem HCl juga menyebabkan ketidaknyamanan pada gastrointestinal sehingga rute *buccal* dapat dijadikan pilihan untuk penghantaran obat diltiazem HCl serta sediaan dengan kemampuan *mucoadhesive* dapat digunakan untuk memperpanjang waktu paruh diltiazem HCl.

Sediaan *buccal film* merupakan sediaan berbentuk *film* tipis dengan ukuran 1-3 cm² dengan dosis harian kurang lebih 25 mg yang digunakan pada mukosa *buccal*. Sediaan ini melepaskan obat ke mukosa *buccal* yang dapat memberikan efek lokal maupun sistemik. Penggunaan rute *buccal* untuk mencapai sistemik memiliki keuntungan dapat menghindari efek *first pass metabolism* jika dibandingkan dengan penggunaan oral karena penghantaran melalui *buccal* langsung menuju sistem vena yang terdapat pada pipi. (Alagusundaram dkk., 2009).

Sistem *mucoadhesive* digunakan karena dapat memperpanjang waktu kontak sediaan pada tempat penyerapan obat yaitu mukosa, serta dapat memperpanjang waktu pelepasan obat atau *sustained release* dengan menggunakan kombinasi beberapa polimer (Carvalho dkk., 2010).

Sediaan *buccal film mucoadhesive* membutuhkan polimer yang dapat menghasilkan sediaan dengan sifat *mucoadhesive* serta sifat fisik yang baik (kuat dan lentur). Polimer yang digunakan harus dapat mengontrol kecepatan pelepasan obat dari sediaan sehingga didapat sediaan *sustained release*. Pada umumnya polimer yang memiliki sifat *mucoadhesive* adalah polimer hidrofilik. Polimer ini dapat mengembang atau *swelling* kemudian akan berinteraksi rantai polimer dengan molekul *mucin* pada mukosa *buccal*. Polivinilpirolidon (PVP) dan *Sodium-Carboxymethyl Cellulose* (CMC-Na) merupakan polimer hidrofilik (Carvalho dkk., 2010). Pada penelitian ini digunakan dua polimer yaitu PVP dan CMC-Na. PVP digunakan karena dapat meningkatkan kekuatan *mucoadhesive* dan meningkatkan pelepasan obat sedangkan CMC-Na merupakan polimer yang memiliki kemampuan mengembang dan sifat *mucoadhesive* yang baik (El-maghraby dan Abdelzاهر, 2015). Pada penelitian ini dilakukan optimasi perbandingan konsentrasi terbaik antara PVP dengan CMC-Na untuk mendapatkan formula yang optimum pada sediaan *buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh PVP dan CMC-Na serta interaksinya terhadap durasi *mucoadhesive*, kekuatan *mucoadhesive* dan *swelling index* sediaan *buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl?
2. Berapakah komposisi optimum kombinasi polimer PVP dan CMC-Na pada sediaan *buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl?
3. Bagaimanakah karakteristik formula optimum *buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl berdasarkan uji FTIR, pelepasan obat, kekuatan *mucoadhesive*, dan durasi *mucoadhesive*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh polimer PVP dan CMC-Na serta interaksinya terhadap durasi *mucoadhesive*, kekuatan *mucoadhesive* dan *swelling index* sediaan *buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl.
2. Mengetahui komposisi optimum kombinasi polimer PVP dan CMC-Na pada sediaan *buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl.
3. Mengetahui karakteristik formula optimum *buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl yang dihasilkan berdasarkan uji kekuatan *mucoadhesive*, durasi *mucoadhesive*, *swelling index*, FTIR, serta pelepasan obat,.

1.4 Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan hasil formula optimum dari polimer PVP dan CMC-Na pada sediaan *buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl sehingga dapat digunakan sebagai alternatif sediaan untuk pengobatan penyakit hipertensi.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Membran Mukosa Mulut dan *Buccal*

2.1.1. Membran Mukosa Mulut dan *Buccal*

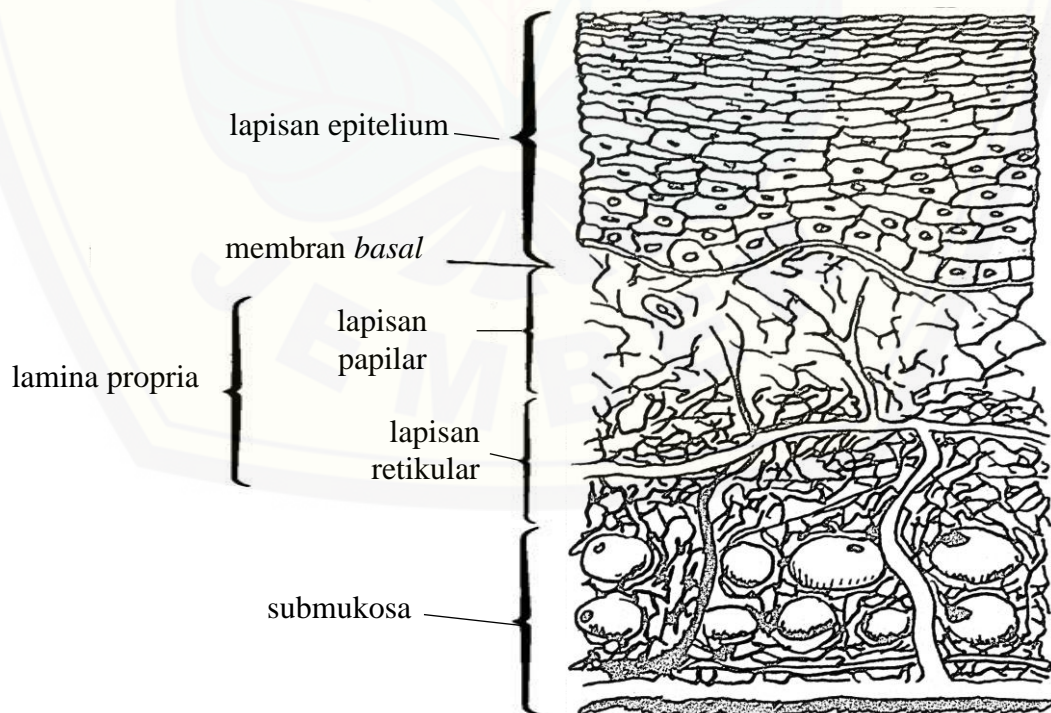
Mulut memiliki tiga jenis mukosa yaitu *masticatory*, *lining*, dan mukosa khusus (*specialized mucosa*). Mukosa *masticatory* terdapat pada gingiva dan palatum keras yang terdiri dari epitel keratin yang melekat kuat pada jaringan di bawahnya sehingga mampu menahan kekuatan abrasi dan geseran dari proses pengunyahan. Lapisan mukosa mencakup semua area lain kecuali pada permukaan dorsal lidah.

Mukosa mulut terdiri dari tiga lapisan yaitu lapisan epitelium, membran basal, dan jaringan ikat (Salamat dkk., 2005). Mukosa mulut sangat berbeda dengan mukosa gastrointestinal terutama pada lapisan epitelium. Lapisan epitelium lambung dan usus merupakan *single layer*, sedangkan lapisan epitelium pada mulut dan esofagus merupakan *multi layer* (Kellaway dkk., 2003). Epitel berfungsi sebagai lapisan pelindung untuk jaringan yang berada di bawahnya, dibagi menjadi (a) permukaan epitelium non-keratinisasi yang terdapat pada lapisan mukosa langit-langit lunak, permukaan ventral lidah, bibir, pipi, mukosa alveolar dan (b) epitelium keratinisasi yang terdapat pada langit-langit keras dan daerah bagian tidak fleksibel dari rongga mulut (Salamat dkk., 2005). Sel epitel berasal dari sel basal dewasa yang berubah bentuk dengan mengalami peningkatan ukuran kemudian bergerak menuju permukaan lapisan mukosa (Harris dan Robinson, 1992).

Membran basalis merupakan lapisan antara jaringan ikat dan epitel yang menghubungkan keduanya serta memberikan sifat mekanis pada jaringan epitel. Jaringan ikat merupakan jaringan yang mendasari dan memberikan banyak sifat mekanik pada mukosa mulut serta terdapat pembuluh darah dan saraf. Mukosa *buccal* terletak antara gusi dan membran dalam pipi. Permukaan mukosa *buccal* halus, relatif tidak bergerak (*immobile*), dan lebih permeabel daripada jaringan mukosa lainnya (Wilson dan Crowley, 2011). Epitel *buccal* diklasifikasikan

sebagai jaringan non-keratin yang terdiri dari sekitar 40-50 lapis sel. Sel-sel epitel membesar dan menjadi lebih datar ketika mereka melakukan perjalanan dari lapisan basal ke lapisan superfisial (Shojaei, 1998). Pada bagian bawah dari sel epitel terdapat jaringan ikat berbentuk kerucut. Jaringan ini, yang juga disebut sebagai lamina propria, terdiri dari serat kolagen, lapisan pendukung jaringan ikat, pembuluh darah, dan otot polos (Salamat dkk., 2005).

Waktu pergantian sel epitel *buccal* diperkirakan 5-6 hari. Ketebalan mukosa mulut bervariasi namun pada mukosa *buccal* yaitu berkisar antara 500-800 μm , sementara ketebalan mukosa palatum keras dan lunak, dasar mulut, lidah ventral, dan ukuran gingiva sekitar 100-200 μm . Komposisi epitelium juga bervariasi tergantung pada situs di rongga mulut. Mukosa daerah yang mengalami stres mekanik (gingiva dan palatum keras) berkeratin mirip dengan epidermis. Mukosa palatum lunak, sublingual, dan daerah *buccal* tidak berkeratin (Harris dan Robinson, 1992). Epitel keratinisasi mengandung lipid netral seperti *ceramide* dan *acylceramides* yang telah sebagai penghalang. Epitel ini relatif berfungsi kedap air (Shojaei, 1998).



Gambar 2.1 Gambar struktur mukosa *buccal*

Mukosa *buccal* melapisi bagian dalam pipi dan dapat digunakan untuk pengiriman obat secara sistemik maupun pengiriman lokal. Mukosa *buccal* memiliki permukaan halus, relatif tidak bergerak, dan lebih relative kurang permeabel daripada jaringan mukosa lainnya membuatnya menjadi lokasi pilihan untuk sistem pelepasan terkontrol yang perlu tetap dilekatkan untuk jangka waktu yang lama. Mukosa *buccal* juga lebih kuat dan toleran terhadap iritasi serta kerusakan permanen akibat adhesi akan tetapi produksi dan komposisi saliva dapat berkontribusi pada modifikasi kimia dari obat-obatan tertentu. Selain itu, menelan secara tidak sengaja dapat menyebabkan kehilangan obat dari tempat penyerapan. Selanjutnya, pembilasan ludah konstan dalam rongga mulut menyulitkan bentuk sediaan untuk dipertahankan untuk jangka waktu yang lama untuk memfasilitasi penyerapan. Daerah penyerapan yang relatif kecil dan sifat penghalang dapat membatasi rute pengiriman ini (Nimse dan Vidyasagar, 2010).

Suplai darah dari arteri ke mukosa mulut berasal dari arteri karotid eksternal. Arteri *buccal* dan beberapa cabang terminal dari arteri wajah, arteri alveolar posterior serta arteri infraorbital adalah sumber utama suplai darah ke lapisan pipi di rongga mulut. Sekresi seperti gel atau dikenal dengan *mucus* sebagian besar mengandung glikoprotein yang tidak larut dalam air serta menutupi seluruh rongga mulut. *Mucus* terikat ke permukaan sel apikal dan bertindak sebagai lapisan pelindung ke sel di bawahnya. *Mucus* merupakan hidrogel viskoelastis yang terdiri dari 1-5% glikoprotein tidak larut dalam air, 95-99% air, dan beberapa komponen lain dalam jumlah kecil seperti protein, enzim, elektrolit, dan asam nukleat. Komposisi ini dapat bervariasi berdasarkan asal sekresi lendir di tubuh (Salamat dkk., 2005)

2.1.2. Saliva

Saliva pada dasarnya adalah cairan pelindung untuk jaringan rongga mulut. Sekitar 750 mL saliva diproduksi setiap hari pada orang dewasa. Sejumlah 60% saliva dari kelenjar submandibular, 30% dari parotid, <5% dari kelenjar sublingual, dan sekitar 6% dari kelenjar ludah kecil yang ditemukan dibawah epitelium di sebagian besar wilayah mukosa mulut. Saliva adalah campuran sekresi serosa, yang tinggi protein glikosilasi, memiliki viskositas rendah, dan

sekresi *mucus* yang memiliki rasio karbohidrat lebih tinggi dari protein serta sedikit atau tidak ada aktivitas enzimatik. pH saliva atau air liur berkisar antara 6,5 dan 7,5 yang berfungsi sebagai penyangga/*buffer*. Ketebalan saliva berkisar antara 0,07 dan 0,10 mm. Keberadaan *mucin* pada saliva juga memungkinkan sistem pengiriman obat dengan memanfaatkan sifat *mucoadhesive* polimer. Pencampuran interfisial antara polimer dengan *mucin* memungkinkan pembentukan ikatan sehingga dapat menahan sediaan pada target penghantaran obat (Kellaway dkk., 2003)

2.2 Sistem Penghantaran Obat Melalui *Buccal*

Penghantaran obat melalui *buccal* yaitu penghantaran obat pada membran mukosa *buccal* yang terletak antara gusi dan bagian dalam pipi dengan tujuan lokal maupun sistemik. Senyawa obat melintasi membran epitel *buccal* dapat melalui beberapa mekanisme yaitu difusi sederhana, difusi dengan bantuan karier/pembawa, transpor aktif atau mekanisme lainnya seperti endositosis. Sebagian besar zat melewati mukosa oral yaitu dengan difusi pasif dengan bentuk tak terionisasi (Gandhi dan Robinson, 1994)

Penyerapan obat melalui rongga mulut salah satunya melalui *buccal* tidak sama dengan masuknya obat langsung ke sirkulasi sistemik (intravena), dikarenakan obat disimpan dalam membran *buccal* terlebih dahulu yang disebut dengan efek reservoir membran (Swarbrick, 2007). Koefisien permeabilitas membran mukosa *buccal* yaitu berkisar antara 1×10^{-5} sampai 2×10^{-9} cm/s.

Hal – hal yang mempengaruhi permeasi obat melalui mukosa *buccal* yaitu (Swarbrick, 2007):

a. Ukuran molekul

Semakin tinggi berat molekul dan ukuran molekul permeabilitas biasanya berkurang. Permeasi akan lebih cepat jika suatu molekul dengan berat molekul yang kecil (BM <100 Da).

b. Kelarutan dalam lemak

Ketika lipofilisitas meningkat, permeabilitas obat akan meningkat. Tingkat penyerapan maksimal tercapai ketika obat tersedia dalam *film* saliva pada batas kelarutannya.

c. Ionisasi

Pada obat yang dapat terionisasi, permeasi maksimal terjadi pada pH dengan jumlah obat terionisasi paling sedikit atau banyak tersedia obat dalam bentuk tak terionisasi.

Ukuran sediaan sistem pengiriman *buccal* bervariasi sesuai dengan jenis formulasinya. Tablet *buccal* memiliki diameter paling tinggi sekitar 5-8 mm, sedangkan *buccal film* memiliki luas permukaan sekitar 10–15 cm². *Mucoadhesive buccal film* yang memiliki luas permukaan 1–3 cm² merupakan ukuran yang paling ideal. *Mucoadhesive buccal film* menjadi sistem pengiriman yang menguntungkan pada rute *buccal* karena fleksibilitas dan luas mukosa *buccal* yang tersedia untuk memberikan penyerapan yang maksimal. Waktu tinggal dan penyerapan obat *buccal* adalah sekitar 4-6 jam karena dapat dipengaruhi makanan dan minuman. (Swarbrick, 2007)

2.2.1. Karakteristik Ideal Sistem *Buccoadhesive*

Karakteristik dari sistem *buccoadhesive* ideal yaitu memiliki sifat pelekatan yang baik terhadap mukosa *buccal* dan kekuatan yang cukup/tidak terlalu kuat, pelepasan obat yang terkendali, dapat memperpanjang absorpsi obat, dapat diterima serta meningkatkan kepatuhan pasien, tidak mengganggu aktivitas (berbicara, makan dan minum), pelepasan searah menuju mukosa *buccal*, tidak menyebabkan perkembangan infeksi sekunder seperti karies, aman secara lokal dan sistemik, memiliki ketahanan terhadap aksi saliva (Verma dkk., 2011)

2.2.2. Keuntungan Penghantaran Obat Melalui Rute *Buccal*

Keuntungan penghantaran obat melalui rute *buccal* antara lain :

- a. Mukosa *buccal* relatif permeabel dengan suplai yang darah kaya, lebih tahan dibandingkan dengan jaringan mukosa lainnya.
- b. Dapat menghindari degradasi obat pada saluran cerna yang kemudian dapat memperburuk bioavailabilitas (obat tidak stabil terhadap asam lambung

atau rusak akibat aktivitas enzimatis atau tidak stabil terhadap kondisi basa usus).

- c. Akses ke situs membran relatif mudah sehingga sistem pengiriman dapat diterapkan, dilokalisasi dan dihapus dengan mudah.
- d. Memiliki pelepasan obat yang baik ke tempat penyerapan, karena memiliki waktu kontak yang lama dengan mukosa.
- e. Penerimaan pasien yang tinggi dibandingkan dengan rute pemberian obat non-oral lainnya.
- f. Onset aksi relatif cepat dicapai dan formulasi dapat segera dihilangkan bila ingin dihentikan.
- g. Meningkatnya waktu tinggal dikombinasikan dengan pelepasan obat yang dikendalikan dapat menyebabkan frekuensi administrasi yang lebih rendah.
- h. Dapat digunakan untuk pasien yang tidak sadar atau dalam kondisi yang tidak kooperatif.
- i. Dapat digunakan sebagai rute alternatif untuk penghantaran seperti hormon, analgesik narkotik, steroid, enzim dan agen kardiovaskular (Gandhi dan Robinson, 1994; Verma dkk., 2011).

2.2.3. Kerugian Penghantaran Secara *Buccal*

Tantangan utama dari administrasi *buccal* adalah:

- a. Area absorpsi terbatas, total luas permukaan membran rongga mulut yang tersedia untuk penyerapan obat adalah 170 cm² dan sekitar 50 cm² mewakili jaringan non-keratin termasuk membran *buccal*.
- b. Sifat penghalang dari mukosa.
- c. Sekresi saliva terus menerus (0,5-2 L/hari) mengarah pada pengenceran dilusi obat.
- d. Tanpa sadar menelan saliva kemungkinan menyebabkan kehilangan obat terlarut ataupun tersuspensi.
- e. Makan dan minum dapat mempengaruhi penyerapan obat.
- f. Obat yang diantarkan hanya obat dengan dosis kecil.

- g. Obat yang tidak stabil pada pH *buccal* tidak dapat dihantarkan dengan sistem ini (Gandhi dan Robinson, 1994; Verma dkk., 2011).

2.2.4. Syarat Obat untuk Penghantaran Melalui Rute *Buccal*

Dalam sistem penghantaran obat melalui rute *buccal*, kriteria suatu obat yang ideal antara lain:

- a. Bobot molekul sekitar 200 sampai 500 Da.
- b. Stabil pada pH *buccal*.
- c. Obat tidak berbau serta berasa enak.
- d. Obat diabsorpsi dengan difusi pasif (Verma dkk., 2011).

2.3 *Mucoadhesive*

2.3.1. Sistem *Bioadhesive*

Bioadhesive dapat di definisikan sebagai keadaan dua buah bahan yang salah satunya bersifat biologis melekat bersama untuk periode waktu tertentu akibat kekuatan antar muka (Smart, 2005). Sistem ini mulai diterapkan sekitar tahun 1980 dengan penggabungan molekul perekat ke dalam beberapa jenis formulasi farmasi dimaksudkan untuk dapat melekat dengan jaringan tempat penyerapan obat sehingga meningkatkan bioavailabilitas (Edsman dan Strømme, 2003).

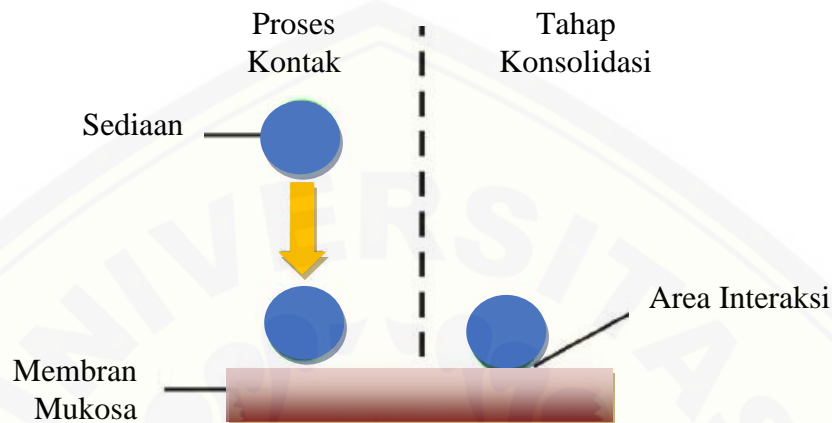
2.3.2. Mekanisme *Mucoadhesive*

Sediaan dengan sifat *mucoadhesive* menuju substrat untuk memulai kontak, kemudian mulai terjadi difusi dan pembentukan ikatan antara rantai dengan *mucus*. Dengan demikian, mekanisme *mucoadhesive* umumnya dibagi dalam dua langkah:

- a. Tahapan kontak
- b. Tahap konsolidasi

Tahap pertama atau tahap kontak (Gambar 2.2) ditandai oleh kontak antara sediaan *mucoadhesive* dan selaput lendir (*mucus*), dengan penyebaran dan pembengkakan formulasi. Tahap kedua atau tahap konsolidasi (Gambar 2.2), sediaan *mucoadhesive* diaktifkan oleh keberadaan air. Kelembaban akan melapisi

sistem, memungkinkan molekul *mucoadhesive* untuk berikatan van der waals ataupun ikatan hidrogen.



Gambar 2.2 Mekanisme *mucoadhesive*

Meskipun dasar kimia dan fisik dari *mucoadhesive* belum diketahui dengan baik, ada enam teori klasik yang diadaptasi dari studi tentang kinerja beberapa bahan dan polimer-polimer adhesi yang menjelaskan fenomena tersebut. Beberapa teori *mucoadhesive* sebagai berikut (Carvalho dkk., 2010):

a. Teori Elektronik

Terjadi gaya tarik elektrostatik antara glikoprotein *mucin* dan material dengan sifat *bioadhesive* karena peristiwa pertukaran muatan antara kedua material tersebut.

b. Teori Pembasahan /*Wetting*

Kemampuan dari polimer *bioadhesive* untuk mengembang atau menyebar kemudian terjadi kontak yang rapat dengan membrane *mucus*

c. Teori adsorpsi

Kekuatan permukaan yang menghasilkan ikatan kimia. Ikatan kimia yang kuat yaitu ikatan kovalen, sedangkan ikatan yang lemah yaitu ikatan hidrogen dan Van Der Waals

d. Teori Difusi

Terjadi belitan dari untaian *mucin* dan rantai polimer yang fleksibel. Kelarutan antara *mucin* dan polimer harus mendekati untuk mendapatkan difusi dan kekuatan *bioadhesive* yang maksimum.

e. Teori Mekanik

Gaya adhesi muncul dari penguncian antar cairan polimer *bioadhesive* ke permukaan yang tidak rata. Permukaan yang tidak rata dapat meningkatkan daerah antar muka yang berinteraksi.

f. Teori *Fracture*

Teori *fracture* menganalisis gaya yang diperlukan untuk memisahkan dua permukaan yang melekat yaitu antara *mucin* dan polimer *bioadhesive*. Teori ini menjelaskan tentang tekanan yang dibutuhkan polimer lepas dari *mucus* untuk mendapatkan kekuatan adhesi yang biasanya berlaku pada bahan *bioadhesive* dengan sifat kaku atau semi kaku serta tidak dapat melakukan penetrasi rantai polimer ke lapisan *mucus*.

2.4 Metode Pembuatan *Film*

Beberapa teknik pembuatan sediaan *buccal film* yaitu *solvent casting*, *Hot-melt extrusion*, *Solid dispersion extrusion*/ ekstrusi dispersi padat, *Rolling* (Malke dkk., 2011).

2.4.1. *Solvent Casting*

Solvent casting merupakan metode yang paling disukai untuk pembuatan sediaan *buccal film*. Bahan yang larut dalam air dilarutkan untuk membentuk larutan kental. API (*Active Pharmaceutical Ingredients*) dan agen lainnya dilarutkan dengan pelarut dalam jumlah yang lebih sedikit dari zat terlarut. Campuran ini kemudian ditambahkan ke larutan kental sebelumnya. Udara yang terdapat dalam campuran dihilangkan dengan vakum. Larutan yang dihasilkan dibiarkan mengering, yang kemudian dipotong dengan ukuran yang diinginkan.

2.4.2. *Hot Melt Extrusion*

Hot melt extrusion (HME) salah satu metode untuk pembuatan sediaan *buccal film* dengan melibatkan proses pemanasan polimer untuk membentuk *film*. Campuran pembawa obat diisi dalam *hopper* kemudian dicampur, dan dilelehkan dengan ekstruder. Lelehan *film* dibentuk dengan *die*. Ekstrusi leleh panas tidak memerlukan pelarut organik, pembuatan dapat dilakukan berkelanjutan/ continyu, pemborosan produk minimum, kontrol parameter operasi yang baik, dan memungkinkan untuk meningkatkan skala.

2.4.3. *Solid Dispersion Extrusion/ Ekstrusi Dispersi Padat*

Istilah dispersi padat mengacu pada dispersi satu atau lebih bahan aktif dengan pembawa inert dalam keadaan padat serta adanya polimer hidrofilik amorf. Obat dilarutkan terlebih dahulu dalam pelarut yang sesuai kemudian larutan ini dimasukkan ke dalam lelehan polietilen glikol dengan suhu 70 °C. Obat dan pelarut tidak dapat dicampur dengan lelehan polietilen glikol. Bentuk polimorfik obat yang diendapkan dalam dispersi padat dapat dipengaruhi oleh pelarut yang digunakan.

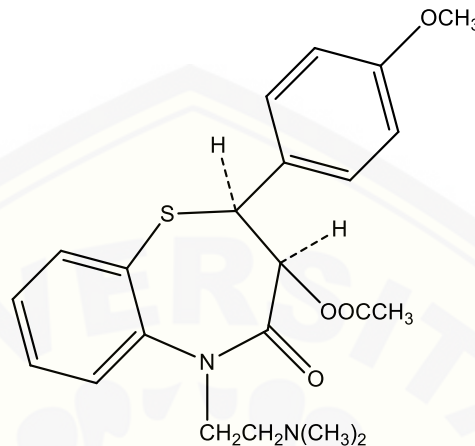
2.4.4. *Rolling*

Sediaan Film mucoadhesive dipersiapkan dengan tahap *pre-mix*, penambahan zat aktif dan pembentukan *film*. *Pre-mix* atau *batch master* yang terdiri dari polimer pembentuk *film*, pelarut, dan bahan lainnya kecuali zat aktif ditambahkan ke *batch feed tank*. *Batch master* dikontrol melalui pompa metering dan katup kontrol ke salah satu atau kedua *mixer*. Jumlah obat yang diperlukan ditambahkan ke dalam *mixer* melalui pembukaan di masing-masing *mixer*. Setelah obat dicampur kemudian dilakukan pengadukan dengan waktu tertentu sampai seluruh matriks tercampur merata. Sejumlah yang diinginkan matriks campuran dibawa ke pan melalui pompa metering kedua. Ketebalan *film* ditentukan menggunakan metering *roller*. Setelah *film* terbentuk, *film* akan dibawa keluar oleh *support roller*. *Film* dalam keadaan basah tersebut kemudian dikeringkan dengan pengering terkontrol.

2.5 Tinjauan Bahan Penelitian

2.5.1. Diltiazem HCl

a. Sifat Fisika Kimia



Gambar 2.3 Struktur kimia diltiazem HCl

Diltiazem Hidroklorida merupakan bubuk kristal putih atau hampir putih dan tidak berbau. Kelarutan diltiazem HCl yaitu bebas larut dalam air, diklorometana, metil alkohol, sedikit larut dalam alkohol terdehidrasi, dan tidak larut dalam eter. Larutan 1% diltiazem HCl dalam air memiliki pH 4,3 hingga 5,3. (Sweetman, 2009)

b. Mekanisme Kerja

Diltiazem HCl merupakan obat kardiovaskular golongan *calcium-channel blocker*. Penggunaan utama diltiazem HCl adalah untuk terapi hipertensi, angina pectoris serta aritmia jantung. Mekanisme kerja diltiazem HCl yaitu dengan melemaskan otot vaskular koroner dan vasodilatasi koroner dengan menghambat masuknya ion Ca selama depolarisasi otot polos pembuluh darah dan miokardium. Diltiazem HCl juga menghambat konduksi jantung, terutama di SA dan AV node serta dapat meningkatkan pengiriman oksigen pada miokardium. (Mazzo dkk., 1994)

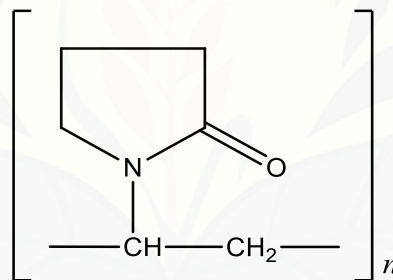
c. Efek Samping

Terapi dengan diltiazem HCl umumnya ditoleransi dengan baik. Sakit kepala, edema pergelangan kaki, hipotensi, pusing, kelelahan, dan mual serta gangguan pencernaan lainnya (termasuk anoreksia, muntah, konstipasi atau diare,

gangguan pencernaan, dan kenaikan berat badan) dapat terjadi (Patel, 2006). Ruam dapat timbul yang kemungkinan dikarenakan hipersensitivitas, biasanya ringan dan sementara. Peningkatan sementara dalam nilai enzim hati dalam beberapa kasus dapat menyebabkan hepatitis. Diltiazem HCl dapat menekan konduksi jantung sampai menyebabkan blok AV serta bradikardia. Diltiazem telah terbukti menyebabkan teratogenisitas dalam penelitian pada hewan (Sweetman, 2009).

2.5.2. Polivinilpirolidon (PVP)

Polivinilpirolidon (PVP) dengan nama lain *kollidon*, *plasdone*, *poly[1-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)ethylene]*, *polyvidone*, *1-vinyl-2-pyrrolidinone polymer*. Nama kimia dari PVP yaitu *1-Ethenyl-2-pyrrolidinone homopolymer* dengan rumus kimia $(C_6H_9NO)_n$. Kelarutan PVP yaitu sangat larut dalam asam, kloroform, etanol (95%), keton, metanol, air dan praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon, *mineral oil*.



Gambar 2.4 Struktur kimia dari PVP

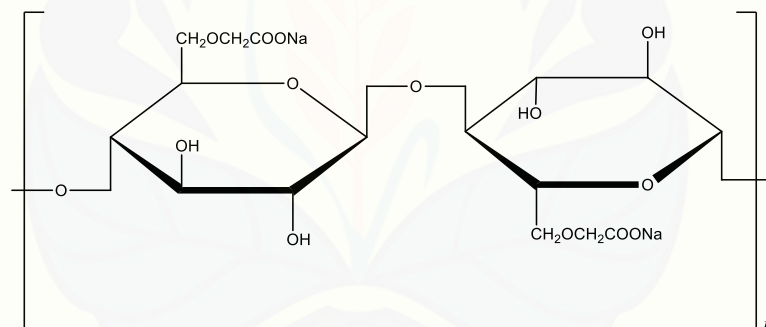
Polivinilpirolidon merupakan serbuk halus putih sampai putih kekuningan, *odorless* / tidak berbau dan bersifat higroskopis, inert, tidak toksik serta tidak antigenik. Dalam dunia farmasi, PVP yang termasuk polimer hidrofilik digunakan sebagai pembawa obat, zat pensuspensi, bahan pendispersi, suspending agent dan disintegran. Struktur kimia PVP seperti pada gambar 2.4.

PVP merupakan polimer yang memiliki struktur linier, perbedaan tingkat polimerisasi akan menghasilkan bermacam-macam PVP dengan berat molekul yang berbeda pula. Berat molekul PVP berpengaruh terhadap viskositasnya dalam pelarut air. Semakin besar berat molekul PVP akan semakin rendah kelarutannya dalam air (Rowe dkk., 2006)

2.5.3. Natrium Karboksimetil selulosa (CMC-Na)

Natrium Karboksimetil selulosa CMC-Na dengan nama lain *Akucell*, *Aquasorb*, *Blanose*, *cellulose gum*, *CMC sodium*, *E466*, *Finnfix*, *Nymcel*, *SCMC*, natrium karboksimetil selulosa, natrium selulosa glikolat, *Tylose CB*. Nama kimia dari CMC-Na yaitu selulosa, karboksimetil eter, garam natrium. CMC-Na merupakan serbuk granular berwarna putih, tidak berbau dan tidak toksik. Kelarutan CMC-Na yaitu praktis tidak larut dalam aseton, etanol (95%), eter, dan toluena namun mudah terdispersi dalam air pada semua suhu, membentuk larutan koloid yang jernih.

Dalam dunia farmasi secara luas CMC-Na dapat digunakan pada sediaan oral maupun topikal sebagai agen *coating*, *stabilizing agent*; *suspending agent*; bahan disintegran pada tablet dan kapsul, bahan pengikat tablet, bahan peningkat viskositas dan agen penyerap air. Struktur kimia CMC-Na seperti pada gambar 2.5.



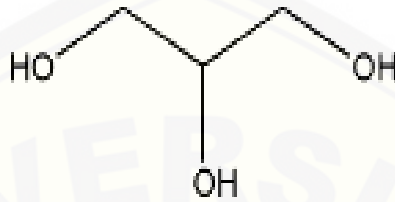
Gambar 2.5 Struktur kimia dari CMC-Na

CMC-Na bersifat stabil meskipun memiliki sifat hidroskopis. Larutan CMC-Na menunjukkan viskositas dan stabilitas maksimum pada pH 7-9. Peningkatan konsentrasi CMC-Na akan meningkatkan viskositasnya dalam air. Pemanasan berkepanjangan dalam suhu tinggi dapat mendepolimerisasi dan secara permanen menurunkan viskositasnya (Rowe dkk., 2006).

2.5.4. Gliserin

Gliserin memiliki nama kimia propan-1,2,3-triol serta rumus molekul C₃H₈O₃. Nama lain dari gliserin yaitu *croderol*, *gliserol*, *glycon G-100*, *gliserolum*, *kemsteren*, *optin* dan *pricerine*. Gliserin dalam sediaan farmasi dapat

digunakan sebagai emolien dan humektan untuk sediaan topikal. Selain untuk sediaan topikal gliserin juga dapat digunakan untuk *plasticizer*, pemanis, pengawet, *solvent* dan *co-solvent*. Gliserin merupakan cairan jernih, tidak berbau, higroskopis, kental, memiliki rasa manis kira-kira 0,6 kali sukrosa (Rowe dkk., 2009). Struktur gliserin dapat dilihat pada gambar 2.6.



Gambar 2.6 Struktur kimia dari Gliserin

2.6 Metode Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan metode rasional yang digunakan untuk menyimpulkan dan mengevaluasi secara objektif terhadap besaran kemudian akan berpengaruh pada kualitas produk. Desain faktorial digunakan dalam penelitian yang kemudian efek dari berbagai faktor, atau kondisi pada hasil eksperimen akan diketahui. Desain faktorial merupakan metode yang digunakan untuk mendeterminasi efek-efek secara simultan dan interaksi antar efek tersebut.

Metode desain faktorial menggunakan persamaan regresi yaitu teknik untuk memberikan model hubungan antara variable respon dengan satu atau lebih variable bebas. Desain faktorial dua *level* yang berarti menggunakan dua faktor (misal A dan B) yang masing-masing faktornya diuji pada dua *level* yang berbeda (*level* rendah dan *level* tinggi). Desain faktorial dapat digunakan pada suatu penelitian untuk mengetahui faktor-faktor dominan yang berpengaruh signifikan pada suatu respon.

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

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{12}X_1X_2$$

Dengan:

X_1X_2 = *level* bagian A, *level* bagian B

Y = respon hasil atau sifat

b_0, b_1, b_2, b_{12} = koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan

b_0 = rata-rata hasil semua percobaan

b_1, b_2, b_{12} = koefisien yang dapat dihitung dari hasil percobaan

Pada desain faktorial dengan dua *level* dan dua faktor maka diperlukan empat percobaan ($2^n = 4$, dengan 2 menunjukkan *level* dan n menunjukkan banyaknya faktor). Penamaan formula untuk jumlah percobaan = 4 yaitu formula (1) penamaan untuk percobaan I, formula a penamaan untuk percobaan II, formula b penamaan untuk percobaan III, dan formula ab penamaan untuk formula IV. Rancangan percobaan desain faktorial menggunakan dua *level* dan dua faktor dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Rancangan desain faktorial.

Formula	A (faktor I)	B (faktor II)
(1)	-	-
A	+	-
B	-	+
AB	+	+

(-) = *level* rendah

(+) = *level* tinggi

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

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

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

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

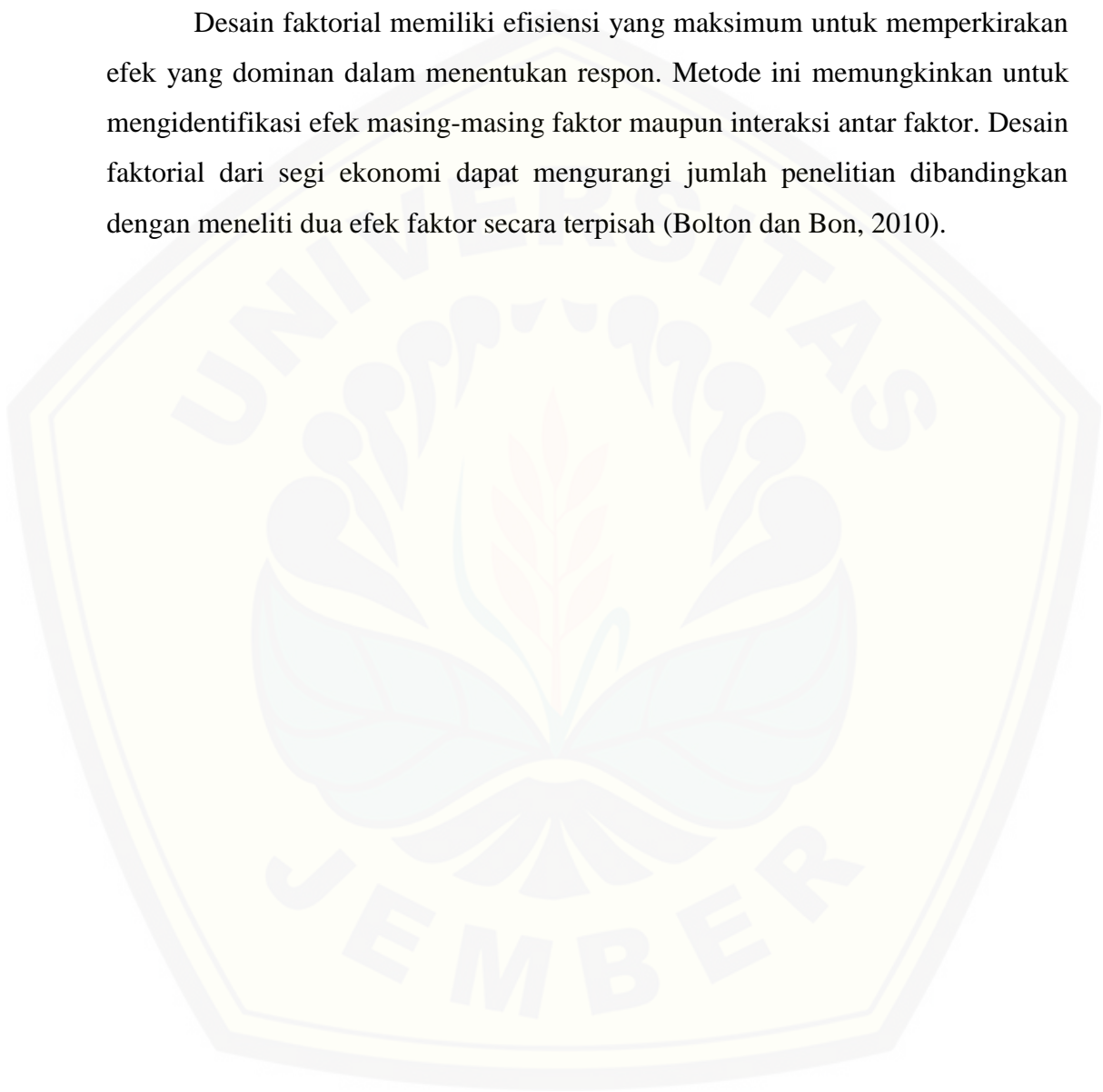
Berdasarkan persamaan diatas dan dilakukan substitusi secara matematis, dapat dihitung seberapa besar efek masing-masing faktor maupun efek interaksi. Besarnya efek didapatkan dari perhitungan selisih antara rata-rata respon pada *level* tinggi dan rata-rata respon pada *level* rendah. Konsep perhitungan efek menurut (Bolton dan Bon, 2010) sebagai berikut:

$$\text{Efek faktor I} = ((a-1) + (ab-b)) / 2$$

$$\text{Efek faktor II} = ((b-1) + (ab-a)) / 2$$

$$\text{Efek faktor III} = ((ab-b) - (a-1)) / 2$$

Desain faktorial memiliki efisiensi yang maksimum untuk memperkirakan efek yang dominan dalam menentukan respon. Metode ini memungkinkan untuk mengidentifikasi efek masing-masing faktor maupun interaksi antar faktor. Desain faktorial dari segi ekonomi dapat mengurangi jumlah penelitian dibandingkan dengan meneliti dua efek faktor secara terpisah (Bolton dan Bon, 2010).



BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan eksperimental laboratorik dengan dua variabel menggunakan metode desain faktorial dan bersifat eksploratif atau mencari komposisi optimum polimer Polivinilpirolidon (PVP) dan Sodium Karboksimetil Selulosa (CMC-Na) dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl. Adapun tahapan penelitian yang dilakukan yaitu: 1) Rancangan formula dengan Desain Faktorial; 2) Pembuatan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl; 3) Pengamatan sifat fisika-kimia (organoleptis, ketebalan, keseragaman bobot, ketahanan lipat, tingkat pH permukaan), penentuan *recovery* diltiazem, *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive* dan durasi *mucoadhesive*; 4) Analisis data; 5) Verifikasi dan karakterisasi yang dilakukan pada formula optimum. Rancangan penelitian secara skematis dapat dilihat pada gambar 3.1.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1. Alat

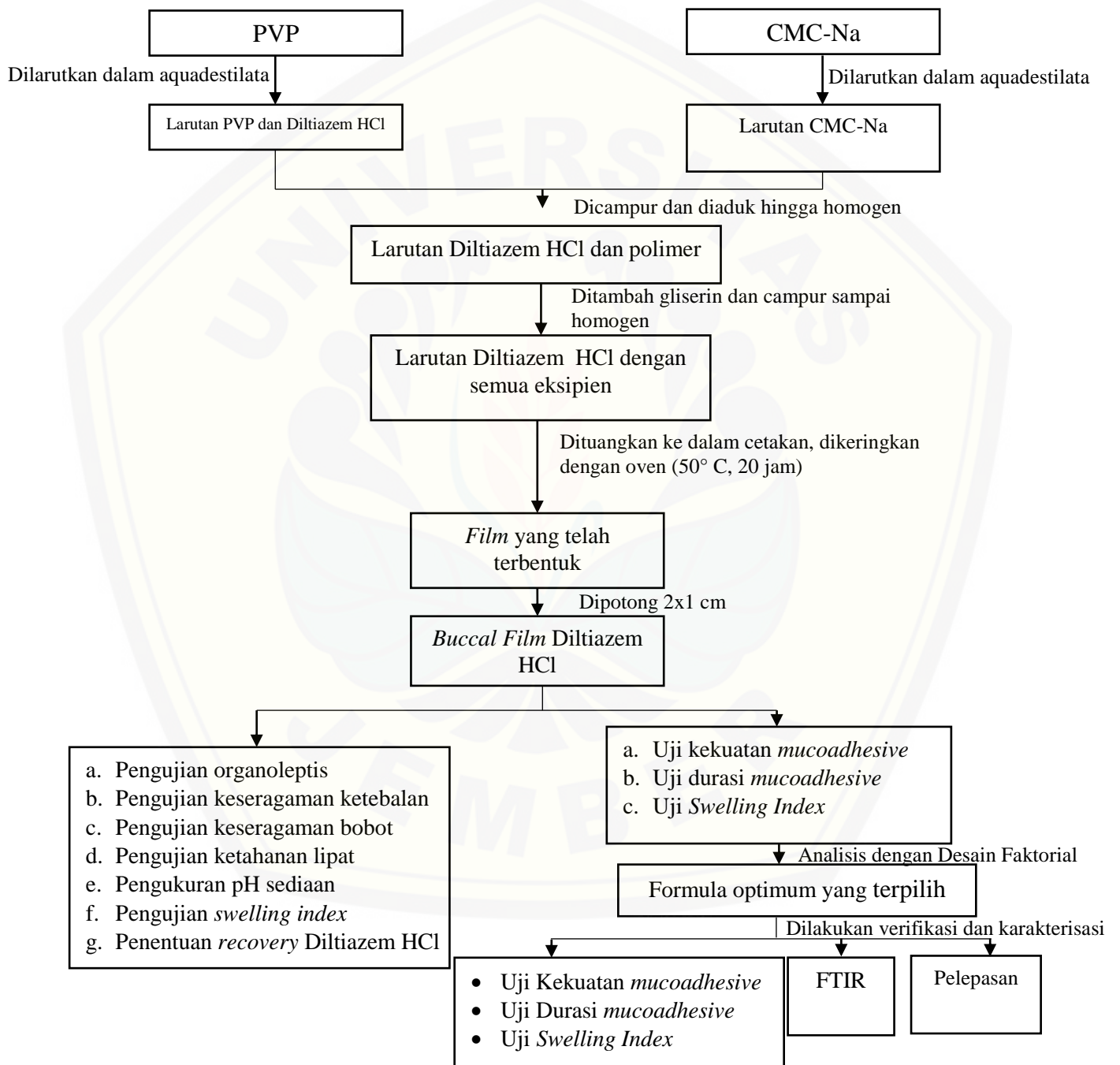
Peralatan yang digunakan antara lain: oven (*Memmert, Germany*), TA.XT2 *Texture Analyzer*, Spektroskopi FTIR (*Genesys 10S*), alat uji disolusi tipe dayung (*Logan*), pH meter (*Elmetron CP-502*), neraca analitik (*AdventurerTM Ohaus, USA*) desikator (*Normax*), jangka sorong, *software Design expert trial* versi 10.0.0 dan Spektrofotometer (*Genesys 10S, Thermo Scientific, USA*).

3.2.2. Bahan

Diltiazem (diperoleh dari Supriya Lifescience Ltd.-India), PVP K-90 (BASF South East Asia Pte Ltd), CMC-Na (BrataChem), Gliserin (BrataChem), Aquadestilata dan *buccal* mukosa kambing (Usia 3 sampai 4 tahun, Jantan) (didapat dari rumah penjalangan hewan).

3.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan November 2018 sampai Desember 2018.



Gambar 3.1 Skema Prosedur Kerja

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Rancangan Formula

Formula optimum *buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl ditentukan dengan mengaplikasikan metode desain faktorial. Penelitian menggunakan 4 formula dengan variabel terikat Y (respon) dan variabel bebas X (faktor). Variabel bebas X_A yaitu konsentrasi polimer CMC-Na dan X_B yaitu konsentrasi PVP. Variabel terikat Y_1 yaitu durasi *mucoadhesive*, Y_2 yaitu kekuatan *mucoadhesive* dan Y_3 yaitu *swelling index* sediaan *buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl.

Tabel 3.1 Rancangan desain faktorial

Percobaan	Faktor A (CMC-Na)	Faktor B (PVP)	Interaksi A dan B
(I)	-1	-1	+1
A	+1	-1	-1
B	-1	+1	-1
AB	+1	+1	+1

Desain faktorial menggunakan dua *level* dan dua faktor yang masing-masing faktor diujikan pada dua *level*, yaitu *level* maksimum (+1) dan *level* minimum (-1). Tujuan metode ini yaitu untuk mengetahui konsentrasi PVP dan CMC-Na yang menghasilkan durasi, kekuatan *mucoadhesive* dan *swelling index* tertinggi serta mendapatkan karakteristik *buccal film* yang diharapkan. Berikut adalah rancangan desain faktorial yang ditunjukkan pada tabel 3.1.

Rancangan untuk *level* rendah dan tinggi masing-masing faktor untuk satu film dapat dilihat pada tabel 3.2

Tabel 3.2 Susunan level faktor dengan menggunakan desain faktorial

Faktor	<i>Level</i> rendah (-1)	<i>Level</i> tinggi (+1)
Konsentrasi CMC-Na	10 mg	20 mg
Konsentrasi PVP	10 mg	15 mg

Dosis diltiazem HCl merupakan variabel terkontrol yang digunakan dalam *buccal film* dengan ukuran 2x1 yaitu sebesar 20 mg. Formula dalam satu kali

pembuatan sediaan *buccal film* dalam satu cetakan yaitu formula untuk 31 sediaan *buccal film* yang kemudian lembaran *film* yang dihasilkan akan dipotong menjadi ukuran 2x1 cm untuk setiap *filmnya*. Susunan formula untuk satu kali pembuatan dapat dilihat pada tabel 3.3

Tabel 3.3 Formula *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl (31 *film*)

Bahan	Formula				Fungsi Bahan
	F1	FA	FB	FAB	
Diltiazem HCl	0,62 g	0,62 g	0,62 g	0,62 g	Bahan Aktif
CMC-Na	0,31 g	0,62 g	0,31 g	0,62 g	Polimer <i>mucoadhesive</i>
PVP	0,31 g	0,31 g	0,45 g	0,45 g	Polimer <i>former</i>
Gliserin	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	<i>Plasticizer</i>
Aquadestilata	40 mL	40 mL	40 mL	40 mL	Pelarut

3.4.2 Pembuatan *Buccal Film Mucoadhesive* Diltiazem HCl

Komposisi *buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl terdapat pada tabel 3.3. *Buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl disiapkan dengan metode *solvent casting*. Polimer dilarutkan dalam aquadestilata untuk membentuk larutan. Obat dilarutkan dengan sejumlah aquadestilata sebelum pencampuran dengan larutan polimer. Gliserin ditambahkan ke dalam campuran larutan polimer dan obat. Larutan tersebut kemudian dituangkan ke dalam cetakan *film* kemudian di keringkan pada suhu 50 °C selama 20 jam. *Film* yang telah kering kemudian dipotong dengan ukuran 2x1 (2 cm²).

3.4.3 Uji Organoleptis

Uji organoleptis merupakan pengujian yang dilakukan secara visual pada warna, bau, rasa, dan kondisi permukaan *film*.

3.4.4 Uji Keseragaman Ketebalan *Film*

Ketebalan *film* diukur pada 3 sampel (2 cm²) dari masing-masing formulasi menggunakan jangka sorong pada lima titik yang berbeda dari *film*

(Giradkar dkk., 2010), kemudian dihitung rata-rata dan standar deviasi (El-maghraby dan Abdelzاهر, 2015).

3.4.5 Uji Keseragaman Bobot

Berat masing-masing dari 3 sampel (2 cm²) pada masing-masing formulasi ditimbang menggunakan timbangan digital (Semalty dkk., 2008). Rata-rata dan standar deviasi dihitung (El-maghraby dan Abdelzاهر, 2015).

3.4.6 Uji Ketahanan Lipat

Uji ketahanan lipat dilakukan untuk mengetahui sifat kelenturan dan ketahanan *film* untuk menerima gaya mekanis. Ketahanan lipat ditentukan dengan melipat berulang kali pada daerah yang sama sampai *film* rusak atau dilipat sampai 200 kali (Khairnar dkk., 2009).

3.4.7 Uji pH Permukaan

pH pada permukaan *film* diuji dengan merendam *film* dalam cawan petri yang berisi 5 mL aquadestilata selama 1 jam dalam suhu kamar. Selanjutnya dilakukan pengukuran pada pH permukaan menggunakan pH meter (El-maghraby dan Abdelzاهر, 2015). Rentang pH sediaan *buccal film* yang baik yaitu 5,5-7 (Patel dkk., 2015).

3.4.8 Uji *Swelling index*

Larutan dapar fosfat dengan pH 6,6 digunakan sebagai media simulasi cairan saliva untuk pengujian *swelling index*. *Film* ditimbang sebagai W_0 dan ditempatkan pada cawan petri yang sudah ditimbang sebelumnya. Kemudian 5 mL larutan dapar fosfat pH 6,6 ditambahkan kedalam cawan petri yang berisi sediaan *film* dan dibiarkan mengembang. *Film* diambil dengan hati-hati kemudian ditimbang (W_t) pada interval waktu 0,5; 1,0; 2,0 dan 4,0 jam (Tarai dkk., 2013). *Swelling index* dihitung menggunakan rumus sebagai berikut (Patel dkk., 2015):

$$\text{Swelling index} = \frac{W_t - W_0}{W_0}$$

Keterangan : W_0 = berat *film* yang diukur sebelum dimasukkan ke dalam larutan dapar fosfat pH 6,6

W_t = berat *film* yang membengkak pada interval waktu tertentu.

3.4.9 Penentuan *Recovery* Diltiazem HCl dalam sediaan *Buccal Film* Diltiazem HCl

a. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6,6

Larutan dapar fosfat pH 6,6 sebanyak 1000 mL dibuat dengan melarutkan 27,22 g KH_2PO_4 dalam 1000 mL aquadestilata. Larutan tersebut diambil sebanyak 250 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 1000 mL. Dilanjutkan dengan penambahan NaOH 0,2 M sebanyak 82 mL dan penambahan aquadestilata sampai tanda batas serta dilakukan pengujian menggunakan pH meter hingga pH 6,6 (Ditjen POM, 1995).

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

Diltiazem HCl sebanyak 100 mg ditimbang dan dimasukkan ke labu ukur 100 mL, dan tambahkan dapar fosfat pH 6,6 (1000 ppm) sampai tanda batas kemudian diaduk hingga larut. Sebanyak 10 mL larutan (1000 ppm) dipipet kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL dan ditambahkan dapar fosfat pH 6,6 sampai tanda batas serta diaduk sampai larut (100 ppm). Sebanyak 2 mL larutan (100 ppm) dipipet kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 25 mL serta ditambahkan dapar fosfat pH 6,6 hingga tanda batas (8 ppm). Tentukan panjang gelombang maksimum menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 200-400 nm. Panjang gelombang maksimum diltiazem HCl dalam dapar fosfat 6,6 yaitu 237 nm.

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

Diltiazem HCl ditimbang sebanyak 100 mg dan 300 mg masing-masing dimasukkan dalam labu ukur 100 mL kemudian ditambahkan dapar fosfat pH 6,6 sampai tanda batas sehingga diperoleh larutan baku induk pertama 1000 ppm dan 3000 ppm. Dilakukan pengenceran larutan induk 1000 ppm menjadi 100 ppm dan larutan induk 3000 ppm menjadi 300 ppm. Larutan 100 ppm dan 300 ppm diencerkan dan diperoleh lima titik konsentrasi yaitu 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm, 10 ppm dan 12 ppm. Serapan masing-masing konsentrasi diamati menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum. Setelah itu, dibuat

kurva baku kadar diltiazem HCl terhadap serapan serta ditentukan persamaan regresi yang kemudian digunakan untuk menghitung kadar sampel.

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

Film mengandung 20 mg diltiazem HCl dilarutkan sejumlah dapar fosfat pH 6,6 kemudian disaring dan dimasukkan ke labu ukur 100 mL serta ditambahkan dapar fosfat pH 6,6 sampai tanda batas (200 ppm). Dilakukan pengenceran dengan memipet 5 mL (200 ppm) larutan kemudian dimasukkan dalam labu ukur 100 mL dan dilakukan penambahan dapar fosfat pH 6,6 sampai tanda batas (10 ppm). Serapan diamati dengan spektrofotometer UV dengan panjang gelombang maksimum. Dapar fosfat pH 6,6 digunakan sebagai blanko.

Syarat pada pengujian *recovery* bahan aktif sediaan dengan konsentrasi analit 10 ppm yaitu pada rentang 80-110 % dengan nilai CV < 7,3 % (Huber, 2007). Percobaan dilakukan tiga kali replikasi serta *recovery* diltiazem HCl dihitung dengan menggunakan persamaan sebagai berikut:

$$\% \text{ Obat yang terkandung} = \frac{\text{Kandungan hasil percobaan}}{\text{Kandungan secara teoritis}} \times 100$$

3.4.10 Uji Kekuatan *Mucoadhesive In Vitro*

Texture analyzer digunakan untuk pengujian kekuatan *mucoadhesive film*. Alat ini dihubungkan dengan computer yang dijalankan dengan XTRA *Dimension Software*. Pengujian dilakukan pada jaringan *buccal* kambing yang didapatkan dari rumah penjalangan dan digunakan dalam waktu 2 jam. Jaringan lemak yang mendasari permukaan dipisahkan dengan membran mukosa kemudian membran dicuci menggunakan air suling dan dapar fosfat pH 6,6. Membran mukosa *buccal* dipotong-potong dan dicuci kembali dengan dapar fosfat pH 6,6 (Padsala dkk., 2014). Membran mukosa *buccal* disimpan pada medium dapar fosfat pH 6,6. Ujung *probe* ditempelkan pada sepotong *mucoadhesive film* dengan pita perekat ganda (Skulason dkk., 2008). Jaringan mukosa buccal dilekatkan dengan lempeng yang tersedia pada alat. Posisi mukosa berada atau menghadap ke luar. Alat dinyalakan dan *probe* diatur sehingga memberikan gaya 500gF dengan kecepatan 0,5 mm/detik. Kontak antara *film* dan mukosa dibiarkan selama 75 detik. *Probe* diangkat dengan kecepatan 1 mm/detik. Kurva antara waktu dengan besarnya

gaya yang dibutuhkan sampai *film* terlepas dari jaringan akan direkam oleh alat dan didapatkan hasil pengukuran dalam bentuk kekuatan *mucoadhesive* dalam satuan *gram force* (gF) (Peh dan Wong, 1999).

3.4.11 Uji Durasi *Mucoadhesive In Vitro*

Uji waktu *mucoadhesive* dilakukan dengan menempelkan *buccal film mucoadhesive* (2 cm²) pada mukosa *buccal* kambing. Jaringan *buccal* kambing didapatkan dari rumah penjalangan kemudian dibersihkan dan disimpan pada medium dapar fosfat pH 6,6. Perekat sinoakrilat digunakan untuk melekatkan jaringan pada bagian tengah kaca objek dan ditempatkan di pinggir beaker 250 mL. Salah satu sisi dari *film* dibasahi dengan dapar fosfat pH 6,6 kemudian dilekatkan pada *buccal* kambing dengan bantuan jari selama 30 detik. Dapar fosfat pH 6,6 sebagai medium ditambahkan ke beaker sebanyak 200 mL dan disimpan pada suhu 37°±0,5°C serta dilakukan pengadukan 50 rpm menggunakan pengaduk magnetik kemudian diamati selama 6 jam. Waktu *mucoadhesive* diukur dari waktu awal pelekatan sampai *film* terlepas dari jaringan *buccal* (Patel dkk., 2015)

3.4.12 Analisa Data

Analisis data dilakukan untuk memperoleh formula optimum yang menggunakan desain faktorial. Nilai masing-masing respon didapatkan dari hasil pengujian kemudian didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dan respon. Persamaan yang digunakan $Y = b_0 + b_a X_A + b_b X_B + b_{ab} X_A X_B$ kemudian dapat dihitung nilai b_0 , b_a , b_b , dan b_{ab} . Hasil dari perhitungan digunakan untuk mendapatkan *contour plot* durasi *mucoadhesive*, kekuatan *mucoadhesive*, dan *swelling index* dari sediaan *buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl dengan menggunakan *software Design Expert 10* versi *trial*. Berdasarkan *contour plot* dapat diketahui komposisi optimum kombinasi antara polimer CMC-Na dan PVP terhadap kekuatan *mucoadhesive*, durasi *mucoadhesive* dan *swelling index buccal film* diltiazem HCl.

3.4.13 Verifikasi Formula Optimum

Formula optimum yang dihasilkan dari desain faktorial di formulasikan kembali dengan 3 kali replikasi, kemudian durasi *mucoadhesive*, kekuatan *mucoadhesive* dan *swelling index* ditentukan kembali yang disebut sebagai respon hasil percobaan. Setelah itu, dibandingkan antara prediksi respon yang dihasilkan dari desain faktorial dengan respon hasil percobaan secara statistik menggunakan uji-t (*One Sample T-test*) dengan taraf kepercayaan 95%. Data dengan tingkat signifikansi lebih dari 0,05 % dikatakan tidak berbeda bermakna (Aufiya dkk., 2012; Purnomo dkk., 2015).

3.4.14 Karakterisasi

a. Uji Durasi *Mucoadhesive In Vitro*

Uji durasi *mucoadhesive* dilakukan seperti pada poin 3.4.11

b. Uji Kekuatan *Mucoadhesive In Vitro*

Uji kekuatan *mucoadhesive* dilakukan seperti pada poin 3.4.10.

c. Uji FTIR (*Fourier Transform Infrared*)

Pengujian FTIR diperlukan untuk mengetahui ada atau tidaknya interaksi polimer penyusun *film* dengan obat diltiazem HCl. Kombinasi antara PVP dan CMC-Na digunakan untuk penyusun *film*. *Scanning* dilakukan dengan menggunakan spektroskopi FTIR bilangan gelombang 4000-600 cm^{-1} pada diltiazem murni dan campuran antara diltiazem, CMCNa, PVP (sampel formula optimum). Masing-masing spektra dibandingkan sehingga diketahui ada atau tidaknya interaksi pada formula tersebut. Interaksi ditunjukkan dengan adanya pergeseran pita serapan yang tajam (fluktuasi) pada panjang gelombang diltiazem HCl. Interaksi gugus fungsi dapat mempengaruhi efek terapi diltiazem HCl (El-maghraby dan Abdelzاهر, 2015).

d. Uji Pelepasan Diltiazem *In Vitro*

Pelepasan obat dari *film* diukur menggunakan alat uji disolusi tipe dayung. Dapar fosfat 500 mL dengan pH 6,6 digunakan sebagai medium disolusi dan uji ini dilakukan pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. *Film* yang mengandung 20 mg diltiazem HCl dilekatkan pada kaca objek/*slide glass* menggunakan perekat sinoakrilat pada satu sisi untuk memastikan pelepasan

obat *unidirectional*/satu arah. Sampel sebanyak 5 mL diambil dengan interval waktu tertentu (0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360 menit) dilanjutkan penggantian medium disolusi sebanyak 5 mL. Sampel disaring dan di analisis dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 237 nm. Jumlah obat terlepas pada interval waktu tertentu dihitung dan jumlah kumulatif obat yang terlepas dihitung sebagai fungsi waktu digunakan untuk penentuan kurva pelepasan obat (El-maghraby dan Abdelzاهر, 2015).

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

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)

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan:

1. Faktor polimer CMC-Na dan PVP dapat meningkatkan respon *swelling index*, kekuatan dan durasi *mucoadhesive*, namun CMC-Na lebih dominan dibandingkan PVP untuk meningkatkan ketiga respon tersebut. Interaksi polimer CMC-Na dan PVP dapat meningkatkan kekuatan *mucoadhesive* dan *swelling index* namun dapat menurunkan respon waktu tinggal.
2. Kombinasi CMC-Na dan PVP untuk memperoleh respon optimum pada *buccal film* diltiazem HCl yaitu CMC-Na 20 mg dan PVP 15 mg.
3. Pengujian terhadap formula optimum (FAB) didapatkan kekuatan *mucoadhesive* 66,23 gF, durasi *mucoadhesive* 340,333 menit serta *swelling index* 7,840. Hasil pengujian FTIR untuk sediaan *buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl formula optimum FAB menunjukkan bahwa polimer CMC-Na dan PVP yang digunakan dalam pembuatan *buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl tidak mempengaruhi gugus fungsi diltiazem HCl dan tidak menunjukkan adanya interaksi yang dapat mengubah gugus fungsi diltiazem HCl. Persen pelepasan *buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl pada waktu ke 360 menit yaitu rata-rata sebesar 99,022%.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui stabilitas fisika kimia dari sediaan *buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl.
2. Perlu dilakukan pengujian in vivo untuk mengetahui efektifitas sediaan *buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl.

DAFTAR PUSTAKA

- Alagusundaram, M., B. Chengaiah, S. Ramkanth, S. A. Parameswari, C. M. S. Chetty, dan D. Dhachinamoorthi. 2009. Formulation and Evaluation Of Mucoadhesive Buccal *Films* Of Ranitidine. *Research Journal of Pharmacy and Technology*.
- Aufiya, D., S. Pramono, dan Mufrod. 2012. Optimasi Formula Tablet Hisap Ekstrak Rimpang Lengkuas (*Alpinia Galanga* (L.) Stuntz) Dengan Kombinasi Bahan Pemanis Manitol dan Sukrosa Menggunakan Metode Simplex Lattice Design. 17(3):39–46.
- Bolton, S. dan C. Bon. 2010. *Pharmaceutical Statistics : Practical and Clinical Applications*. Edisi 5. New York: Informa Healthcare.
- Carvalho, F. C., M. L. Bruschi, R. C. Evangelista, M. Palmira, dan D. Gremião. 2010. Mucoadhesive drug delivery systems. 46:1–18.
- Ditjen POM. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Ditjen POM. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Edsman, K. dan M. Strømme. 2003. Low-Frequency Dielectric Spectroscopy As A Tool For Studying The Compatibility Between Pharmaceutical Gels and Mucous Tissue. 92(9):1869–1881.
- El-Maghraby, G. M. dan M. M. Abdelzاهر. 2015. Formulation And Evaluation Of Simvastatin Buccal Film. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 5(04):70–77.
- El-Samalgy, M. S., S. A. Yahia, dan E. B. Basalious. 2004. Formulation and Evaluation of Diclofenac Sodium Buccoadhesive Discs. *International Journal of Pharmaceutics*. 286(1-2):27-39
- Evadewi, P. K. R. dan L. M. K. Sukmayanti S. 2013. Kepatuhan Mengonsumsi Obat Pasien Hipertensi di Denpasar Ditinjau Dari Kepribadian Tipe A dan Tipe B. *Jurnal Psikologi Udayana*. 1(1):32–42.
- Gandhi, R. dan J. Robinson. 1994. Oral Cavity As A Site For A Drug Delivery. *Farmaceutski Glasnik*. 43–74.

- Giradkar, K., M. Channawar, dan A. Kajale. 2010. Design, Development And In Vitro Evaluation Of Bioadhesive Dosage Form For Buccal Route. *International Journal of Pharma. Research & Development*.
- Harris, D. dan J. R. Robinson. 1992. Drug delivery via the mucoas membranes of the oral cavity. *Journal of Pharmaceutical Science*. 81(1):1–10.
- Huber, L. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories*. Edisi 2. New York: Informa Healthcare.
- James, P.A . 2013. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of Hight Blood Pressure in Adults : *Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)*. American Medical Association : JAMA
- Kellaway, I. W., G. Ponchel, dan D. Duche[^]ne. 2003. *Oral Mucosal Drug Delivery*. Dalam Modified Release Drug Delivery Technology. Editor M. Dekker. New York, Basel.
- Khairnar, A., P. Jain, D. Baviskar, dan D. Jain. 2009. Developmement Of Mucoadhesive Buccal Patch Containing Aceclofenac. *International Journal of PharmTech Research*. 1(4):978–981.
- Madhuri, C. dan K. Mahendra. 2015. Carbopol Based Mucoadhesive Formulation Of Diltiazem Hydrochloride. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*. 4(07):632–644.
- Malke, S., S. Shidhaye, J. Desai, dan V. Kadam. 2011. Oral Films - Patient Compliant Dosage Form For Pediatrics. *The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology*. 11(2):1–10.
- Mazzo, D., C. Obetz, dan J. Shuster. 1994. Diltiazem Hydrochloride. *Departement Analyse Institut de Biophannacie Rhhne-Poulenc Rorer Research & Development*. 23(1):53–93.
- Mishra, Shalini, G., Kumar, dan P., Kothiyal. 2012. Formulation and Evaluation of Buccal Patches of Simvastatin by Using Different Polymer. *Pharm. Innov.* Vol. 1(7):87-92
- Nimse, P. K. dan G. Vidyasagar. 2010. Preparation And Evaluation Of Floating Calcium Alginate Beads Of Clarithromycin,. *International Journal of Pharma Research and Development*. 9(1):139–145.

- Nuraini, B. 2015. Risk Factors Of Hypertension. *Jurnal Majority Faculty of Medicine, University of Lampung Abstract*. 4(5):10–19.
- Padsala, K. R., K. Desai, dan V. Swamy. 2014. Formulation, Evaluation and Optimization of Mucoadhesive Buccal Tablet of Simvastatin Ketan. *An International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 5(2):55–79.
- Patel, H. R. 2006. Studies On Mucoadhesive Buccal Films Containing Diltiazem Hydrochloride. 44–46.
- Patel, N., A. Dubey, P. Prabhu, dan J. V Kamath. 2015. Design And Evaluation Of Buccal Patches Containing Combination Of Hydrochlorothiazide and Atenolol. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 5(4)
- Peh, K. K. dan C. F. Wong. 1999. Polymeric Films As Vehicle For Buccal Delivery: Swelling, Mechanical, And Bioadhesive Properties. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences : A Publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Société Canadienne Des Sciences Pharmaceutiques*. 2(2):53–61.
- Perioli, L., V. Ambrogi, F. Angelici, M. Ricci, S. Giovagnoli, M. Capuccella, dan C. Rossi. 2004. Development Of Mucoadhesive Patches For Buccal Administration Of Ibuprofen. 99:73–82.
- Purnomo, E., E. Yuli Purwani, dan T. Wahyu Sulistyawati. 2015. Optimasi Penggunaan Hidrokoloid Terhadap Pasta Makaroni Berbasis Beras Beramilosa Tinggi. *Jurnal Teknologi Dan Industri Pangan*. 26(2):241–251.
- Rao, N. G. R., B. Shravani, dan M. S. Reddy. 2013. Overview on Buccal Drug Delivery Systems. *Journal of Pharmaceutical Science and Research*. 5(4): 80-88.
- Rowe, R. C., P. J. Sheskey, dan M. E. Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th Ed. London : Pharmaceutical Press and American Association
- Roy, S.K., dan Prabhakar, B. 2010. Bioadhesive Polymeric Platforms for Transmucosal Drug Delivery System-a Review. *Tropical J. Pharm. Res*. Vol. 9 (1): 91-104.
- Salamat, N., M. Chittchang, dan T. P. Johnston. 2005. The Use Of Mucoadhesive Polymers In Buccal Drug Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 57(11):1666–1691.

- Semalty, M., A. Semalty, G. Kumar, dan V. Juyal. 2008. Development Of Mucoadhesive Buccal Films Of Glipizide. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*. 1(2):184–190.
- Sharatchandra. 2011. *Buccal drug delivery system*. New York: Informa USA, Inc.
- Shojaei, A. H. 1998. Buccal Mucosa As A Route For Systemic Drug Delivery : A Review Epithelium Lamina Propria. *J Pharm Pharmaceutical Sciences*. 1(1):15–30.
- Siepmann. 2001. Modeling Of Drug Release From Delivery System Based On Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC), *Advanced Drug Delivery Reviews*. 48: 139-157.
- Skulason, S., M. S. Asgeirsdottir, J. P. Magnusson, dan T. Kristmundsdottir. 2008. Evaluation Of Polymeric Films For Buccal Drug Delivery. *Faculty Of Pharmaceutical Sciences, University Of Iceland, Reykjavik, Iceland Evaluation*. 64(3):197–201.
- Smart, J. D. 2005. The Basics And Underlying Mechanisms Of Mucoadhesion B. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 57:1556–1568.
- Swarbrick, J. 2007. *Encyclopedia Of Pharmaceutical Technology*. Edisi 3. North Carolina: Informa Healthcare.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*. Edisi Thirty-six. London: Pharmaceutical Press. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*.
- Tarai, M., J. G. Meher, A. Patnaik, dan P. Mishra. 2013. Novel , Bucco-Compatible Simvastatin Buccal Film : An Integrative Study Of The Effect Of Formulation Variables. *Journal of Scientific and Innovative Research*. 2(131):903–913.
- Verma, S., M. Kaul, A. Rawat, dan S. Saini. 2011. AN overview on buccal drug delivery system. *International Journal Pharmaceutical Sciences And Research*. 2(6):1303–1321.
- Wilson, C. G. dan P. J. Crowley. 2011. *A Short History of Controlled Drug Release and an Introduction*. Dalam *Controlled Release in Oral Drug Delivery*. Editor M. J. Rathbone. New York: Springer.

LAMPIRAN

A. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan *Film* dan Hasil Statistik Kruskal-Wallis

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

Titik	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,023	0,023	0,022
Titik 2	0,023	0,024	0,023
Titik 3	0,023	0,023	0,023
Titik 4	0,023	0,023	0,023
Titik 5	0,023	0,023	0,023
Rata-rata	0,023	0,023	0,022
Rata-rata ± SD	0,023±0,000	0,023±0,0004	0,023 ± 0,0004
Total rata-rata ± SD		0,023±0,000	

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

Titik	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,034	0,033	0,034
Titik 2	0,034	0,034	0,034
Titik 3	0,034	0,034	0,034
Titik 4	0,034	0,034	0,034
Titik 5	0,034	0,034	0,034
Rata-rata	0,034	0,034	0,034
Rata-rata ± SD	0,034±0,000	0,034±0,0004	0,034±0,000
Total rata-rata ± SD		0,034±0,000	

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

Titik	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,030	0,030	0,030
Titik 2	0,030	0,031	0,030
Titik 3	0,030	0,030	0,030
Titik 4	0,030	0,030	0,031
Titik 5	0,030	0,030	0,030
Rata-rata	0,030	0,030	0,030
Rata-rata ± SD	0,030±0,000	0,030±0,0004	0,030± 0,0004

Total rata-rata ± SD	0,030±0,000		
A.4 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan <i>Film</i> Formula AB			
Titik	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,048	0,048	0,048
Titik 2	0,048	0,048	0,048
Titik 3	0,048	0,048	0,048
Titik 4	0,048	0,048	0,048
Titik 5	0,048	0,048	0,049
Rata-rata	0,048	0,048	0,048
Rata-rata ± SD	0,048±0,000	0,048±0,0004	0,048 ± 0,0004
Total rata-rata ± SD	0,048±0,000		

- **Formula 1**

Kruskal-Wallis

Ranks

Perlakuan	N	Mean Rank
Formula1 Pengukuran1	5	8.00
Pengukuran2	5	9.40
Pengukuran3	5	6.60
Total	15	

Test Statistics^{a,b}

	Formula1
Chi-Square	2.800
df	2
Asymp. Sig.	.247

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Perlakuan

- **Formula A**

Kruskal-Wallis

Ranks

Perlakuan	N	Mean Rank
FormulaA Pengukuran1	5	8.50
Pengukuran2	5	7.00
Pengukuran3	5	8.50
Total	15	

Test Statistics^{a,b}

	FormulaA
Chi-Square	2.000
df	2
Asymp. Sig.	.368

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Perlakuan

- **Formula B**

Kruskal-Wallis

Perlakuan	N	Mean Rank
FormulaB Pengukuran1	5	7.00
Pengukuran2	5	8.50
Pengukuran3	5	8.50
Total	15	

	FormulaB
Chi-Square	1.077
df	2
Asymp. Sig.	.584

a. Kruskal Wallis Test
b. Grouping Variable: Perlakuan

- **Formula AB**

Kruskal-Wallis

Perlakuan	N	Mean Rank
FormulaAB Pengukuran1	5	7.50
Pengukuran2	5	7.50
Pengukuran3	5	9.00
Total	15	

	FormulaAB
Chi-Square	2.000
df	2
Asymp. Sig.	.368

a. Kruskal Wallis Test
b. Grouping Variable: Perlakuan

B. Tabulasi Hasil Pengujian Keceragaman Bobot dan Hasil Statistik

Kruskal-Wallis

Replikasi	Bobot Sediaan (mg)			
	F1	FA	FB	FAB
1	68,4	69,0	68,8	76,1
2	68,0	68,2	67,2	77,3
3	67,1	69,3	68,3	78,7
Rata-rata ± SD	67,83±0,666	68,83±0,569	68,1±0,818	77,37±1,301

- **Formula 1**

Kruskal-Wallis

Ranks

	Perlakuan	N	Mean Rank
Formula1	Replikasi 1	1	2.50
	Replikasi 2	1	2.50
	Replikasi 3	1	1.00
	Total	3	

Test Statistics^{a,b}

	Formula1
Chi-Square	2.000
df	2
Asymp. Sig.	.368

a. Kruskal Wallis Test
 b. Grouping Variable: Perlakuan

- **Formula A**

Kruskal-Wallis

Ranks

	Perlakuan	N	Mean Rank
FormulaA	Replikasi 1	1	2.50
	Replikasi 2	1	1.00
	Replikasi 3	1	2.50
	Total	3	

Test Statistics^{a,b}

	FormulaA
Chi-Square	2.000
df	2
Asymp. Sig.	.368

a. Kruskal Wallis Test
 b. Grouping Variable: Perlakuan

- **Formula B**

Kruskal-Wallis

Ranks

	Perlakuan	N	Mean Rank
FormulaB	Replikasi 1	1	2.50
	Replikasi 2	1	1.00
	Replikasi 3	1	2.50
	Total	3	

Test Statistics^{a,b}

	FormulaB
Chi-Square	2.000
df	2
Asymp. Sig.	.368

a. Kruskal Wallis Test
 b. Grouping Variable: Perlakuan

- **Formula AB**

Kruskal-Wallis**Ranks**

Perlakuan		N	Mean Rank
FormulaAB	Replikasi 1	1	1.00
	Replikasi 2	1	2.00
	Replikasi 3	1	3.00
	Total	3	

Test Statistics^{a,b}

	FormulaAB
Chi-Square	2.000
df	2
Asymp. Sig.	.368

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Perlakuan

C. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Film*

Replikasi	pH Permukaan <i>Film</i>			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	6,78	6,55	6,62	6,50
2	6,80	6,57	6,68	6,49
3	6,75	6,50	6,64	6,34
Rata-rata ± SD	6,77±0,02	6,54±0,03	6,64±0,03	6,44±0,08

D. Tabulasi Hasil Pengujian *Swelling Index*

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

Keterangan :

W_t = Berat *film* pada waktu ke-tW₀ = Berat *film* awal**D.1 Tabulasi Hasil Perhitungan *Swelling Index* Pada Formula 1**

❖ Replikasi 1

$$W_0 = 0,0684$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,3032 - 0,0684}{0,0684} = 3,433$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,4564 - 0,0684}{0,0684} = 5,673$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,5210 - 0,0684}{0,0684} = 6,838$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,5250 - 0,0684}{0,0684} = 6,675$$

❖ Replikasi 2

$$W_0 = 0,0686$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,3039 - 0,0686}{0,0686} = 3,433$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,4567 - 0,0686}{0,0356} = 5,673$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,5370 - 0,0356}{0,0686} = 6,616$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,5440 - 0,0686}{0,0686} = 6,675$$

❖ Replikasi 3

$$W_0 = 0,0671$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,3007 - 0,0671}{0,0671} = 3,481$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,4520 - 0,0671}{0,0671} = 5,736$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,5346 - 0,0671}{0,0671} = 6,967$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,5362 - 0,0671}{0,0671} = 6,991$$

t ke- (menit)	Swelling Index		
	R1	R2	R3
30	3,433	3,433	3,433
60	5,673	5,673	5,673
120	6,838	6,616	6,616
240	6,675	6,675	6,675

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

❖ Replikasi 1

$$W_0 = 0,0690$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,5682 - 0,0690}{0,0690} = 7,234$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,5842 - 0,0690}{0,0690} = 7,466$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,5934 - 0,0390}{0,0690} = 7,600$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,5940 - 0,0690}{0,0690} = 7,609$$

❖ Replikasi 2

$$W_0 = 0,0693$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,5703 - 0,0693}{0,0693} = 7,229$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,5852 - 0,0693}{0,0693} = 7,444$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,5905 - 0,0693}{0,0693} = 7,520$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,5915 - 0,0693}{0,0693} = 7,535$$

❖ Replikasi 3

$$W_0 = 0,0690$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,5675 - 0,0690}{0,0690} = 7,225$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,5820 - 0,0690}{0,0690} = 7,435$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,5925 - 0,0690}{0,0690} = 7,578$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,5925 - 0,0690}{0,0690} = 7,587$$

t ke- (menit)	<i>Swelling Index</i>		
	R1	R2	R3
30	7,234	7,229	7,225
60	7,466	7,444	7,435
120	7,600	7,520	7,578
240	7,609	7,535	7,587

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

❖ Replikasi 1

$$W_0 = 0,0690$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,3201 - 0,0690}{0,0690} = 3,639$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,4704 - 0,0690}{0,0690} = 5,817$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,5440 - 0,0690}{0,0690} = 6,884$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,5480 - 0,0690}{0,0690} = 6,942$$

❖ Replikasi 2

$$W0 = 0,0688$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,3180 - 0,0688}{0,0688} = 3,622$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,4610 - 0,0688}{0,0688} = 5,701$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,5414 - 0,0688}{0,0688} = 6,869$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,5440 - 0,0688}{0,0688} = 6,907$$

❖ Replikasi 3

$$W0 = 0,0687$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,3180 - 0,0687}{0,0687} = 3,628$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,4608 - 0,0687}{0,0687} = 5,707$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,5408 - 0,0687}{0,0687} = 7,151$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,5640 - 0,0687}{0,0687} = 7,209$$

t ke- (menit)	<i>Swelling Index</i>		
	R1	R2	R3
30	3,639	3,622	3,628
60	5,817	5,701	5,707
120	6,884	6,869	7,151
240	6,942	6,907	7,209

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

❖ Replikasi 1

$$W_0 = 0,0761$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,5962 - 0,0761}{0,0761} = 6,834$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,6592 - 0,0761}{0,0761} = 7,662$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,6820 - 0,0761}{0,0761} = 7,962$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,6840 - 0,0761}{0,0761} = 7,988$$

❖ Replikasi 2

$$W_0 = 0,0780$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,5970 - 0,0780}{0,0780} = 6,654$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,6570 - 0,0780}{0,0780} = 7,423$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,6800 - 0,0780}{0,0780} = 7,717$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,6814 - 0,0780}{0,0780} = 7,735$$

❖ Replikasi 3

$$W_0 = 0,0771$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,5966 - 0,0771}{0,0771} = 6,738$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,6580 - 0,0771}{0,0771} = 7,534$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,6830 - 0,0771}{0,0771} = 7,858$$

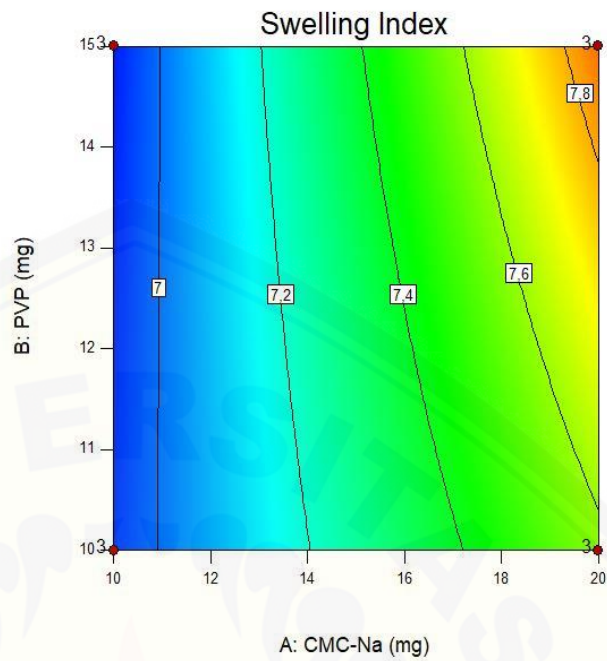
- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,6845 - 0,0771}{0,0771} = 7,878$$

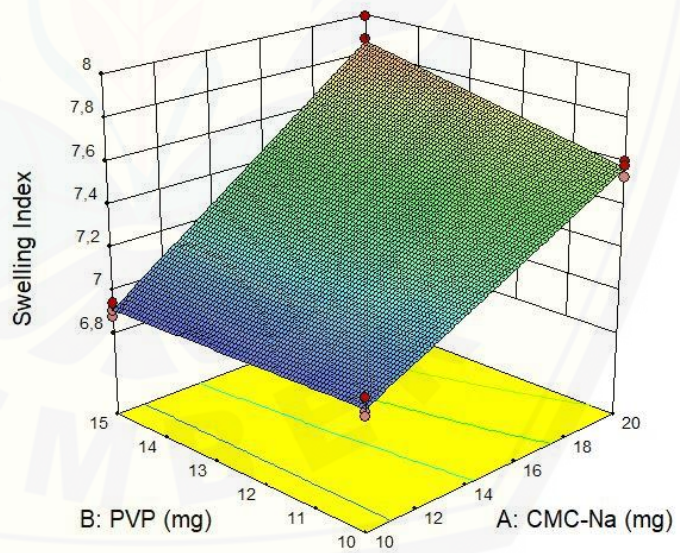
t ke- (menit)	<i>Swelling Index</i>		
	R1	R2	R3
30	6,834	6,654	6,738
60	7,662	7,423	7,534
120	7,962	7,717	7,858
240	7,988	7,735	7,878

Replikasi	<i>Swelling Index Film</i>			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	6,991	7,609	6,878	7,736
2	6,930	7,587	6,907	7,878
3	6,675	7,535	7,209	7,988
Rata-rata ± SD	6,865±0,167	7,577±0,038	6,909±0,183	7,867±0,126

Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 Swelling Index
 ● Design Points
 7,988
 6,878
 X1 = A: CMC-Na
 X2 = B: PVP



Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 Swelling Index
 ● Design points above predicted value
 ● Design points below predicted value
 7,988
 6,878
 X1 = A: CMC-Na
 X2 = B: PVP



Response 3 Swelling Index

ANOVA for selected factorial model

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F
--------	----------------	----	-------------	---------	------------------

Model	2,03	3	0,68	133,62	< 0.0001	significant
A-CMC-Na	1,90	1	1,90	375,54	< 0.0001	
B-PVP	0,049	1	0,049	9,71	0,0143	
AB	0,079	1	0,079	15,62	0,0042	
Pure Error	0,040	8	5,062E-003			
Cor Total	2,07	11				

The Model F-value of 133,62 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.	0,071	R-Squared	0,9804
Mean	7,32	Adj R-Squared	0,9731
C.V. %	0,97	Pred R-Squared	0,9560
PRESS	0,091	Adeq Precision	23,331
-2 Log Likelihood	-34,24	BIC	-24,30
		AICc	-20,53

The "Pred R-Squared" of 0,9560 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9731; 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 23,331 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard Error		95% CI		VIF
	Estimate	df	Error	Low	High		
Intercept	7,32	1	0,021	7,28	7,37		
A-CMC-Na	0,40	1	0,021	0,35	0,45	1,00	
B-PVP	0,064	1	0,021	0,017	0,11	1,00	
AB	0,081	1	0,021	0,034	0,13	1,00	

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Swelling Index} = & \\ & +7,32 \\ & +0,40 * A \\ & +0,064 * B \end{aligned}$$

$$+0,081 * AB$$

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

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{Swelling Index} = & \\ & +7,02767 \\ & -1,56667E-003 * \text{CMC-Na} \\ & -0,071800 * \text{PVP} \\ & +6,49333E-003 * \text{CMC-Na} * \text{PVP} \end{aligned}$$

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

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

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

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

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

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	0,778	241	0,416	281	0,054	321	0,002	361	0,001
201	0,764	242	0,403	282	0,050	322	0,001	362	0,001
202	0,758	243	0,390	283	0,046	323	0,002	363	0,001
203	0,753	244	0,374	284	0,041	324	0,002	364	0,001

204	0,754	245	0,351	285	0,036	325	0,002	365	0,001
205	0,755	246	0,321	286	0,031	326	0,002	366	0,000
206	0,754	247	0,296	287	0,027	327	0,002	367	0,001
208	0,747	248	0,276	288	0,023	328	0,002	368	0,000
209	0,736	249	0,254	289	0,020	329	0,002	369	0,001
210	0,720	250	0,229	290	0,017	330	0,001	370	0,001
211	0,695	251	0,204	291	0,015	331	0,002	371	0,000
212	0,666	252	0,185	292	0,013	332	0,002	372	0,001
213	0,630	253	0,171	293	0,011	333	0,002	373	0,000
214	0,592	254	0,156	294	0,009	334	0,002	374	0,000
215	0,554	255	0,143	295	0,008	335	0,002	375	0,000
216	0,515	256	0,132	296	0,007	336	0,001	376	0,001
217	0,478	257	0,123	297	0,006	337	0,001	377	0,001
218	0,446	258	0,116	298	0,006	338	0,002	378	0,000
219	0,416	259	0,110	299	0,005	339	0,001	379	0,001
220	0,393	260	0,106	300	0,005	340	0,001	380	0,001
221	0,379	261	0,103	301	0,004	341	0,001	381	0,000
222	0,370	262	0,100	302	0,004	342	0,001	382	0,000
223	0,367	263	0,097	303	0,004	343	0,001	383	0,001
224	0,368	264	0,094	304	0,003	344	0,001	384	0,001
225	0,373	265	0,093	305	0,003	345	0,001	385	0,001
226	0,380	266	0,090	306	0,003	346	0,001	386	0,001
227	0,389	267	0,088	307	0,003	347	0,001	387	0,001
228	0,397	268	0,086	308	0,003	348	0,001	388	0,001
229	0,404	269	0,085	309	0,003	349	0,001	389	0,001
230	0,410	270	0,083	310	0,003	350	0,001	390	0,001
231	0,417	271	0,081	311	0,003	351	0,001	391	0,000
232	0,425	272	0,079	312	0,003	352	0,001	392	0,000
233	0,431	273	0,077	313	0,003	353	0,001	393	0,000
234	0,436	274	0,075	314	0,003	354	0,001	394	0,001
235	0,440	275	0,072	315	0,003	355	0,001	395	0,001
236	0,441	276	0,069	316	0,002	356	0,001	396	0,001
237	0,441	277	0,065	317	0,002	357	0,001	397	0,000
238	0,438	278	0,062	318	0,003	358	0,001	398	0,001
239	0,433	279	0,059	319	0,003	359	0,001	399	0,001
240	0,426	280	0,056	320	0,002	360	0,001	400	0,001

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

Method	: Linearity
Probability	: 95%
Number of data	: 5
Line equation	: $Y = -0.01548938 + 0.05410621X$
Corelation coefficient	: 0.99870280
Sy value	: 0.01011509
Vx0 value	: 2.29633000%
Xp value	: 1.40696400
The Corelation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)	
The Vx0 value is fullfilled the requirement (0% to 5%)	
The Xp value is OK (< 4.12800000)	

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

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

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

- Konsentrasi 6 ppm : $\frac{2 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} 300 \text{ ppm} = 6 \text{ ppm}$
- Konsentrasi 8 ppm : $\frac{2 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} 100 \text{ ppm} = 8 \text{ ppm}$
- Konsentrasi 10 ppm : $\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} 100 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$
- Konsentrasi 12 ppm : $\frac{4 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} 300 \text{ ppm} = 12 \text{ ppm}$

G. Tabulasi Hasil Penentuan *Recovery* Diltiazem HCl dalam Sediaan *Buccal Film* Diltiazem HCl

- Persamaan regresi penetapan kadar diltiazem HCl dalam sediaan *buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl
 $Y = 0,0577x - 0,0246$
- Kadar diltiazem HCl secara teoritis
 - $\frac{20 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times 1000 = 200 \text{ ppm}$
 - Pengenceran : $\frac{5 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 200 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$

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

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen Kadar (%)
1	0,520	9,438	94,225%
2	0,499	9,075	90,731%
3	0,509	9,248	92,423%
Rata-rata ± SD			92,460 ± 1,747
CV			1,889

- Perhitungan
 - Replikasi 1
% Kadar : $\frac{9,438 \text{ ppm}}{10,017 \text{ ppm}} \times 100\% = 105,539\%$
 - Replikasi 2
% Kadar : $\frac{9,075 \text{ ppm}}{10,002 \text{ ppm}} \times 100\% = 106,899\%$
 - Replikasi 3

$$\% \text{ Kadar} : \frac{9,248 \text{ ppm}}{10,006 \text{ ppm}} \times 100\% = 104,098\%$$

$$\text{Rata-rata } \% \text{ Kadar} : \frac{94,225\% + 90,731\% + 92,423\%}{3} = 92,460\%$$

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

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen Kadar (%)
1	0,507	9,213	92,039%
2	0,511	9,282	92,685%
3	0,499	9,074	90,780%
Rata-rata ± SD			91,814 ± 1,002
CV			1,091

- Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% \text{ Kadar} : \frac{9,213 \text{ ppm}}{10,01 \text{ ppm}} \times 100\% = 92,039\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Kadar} : \frac{9,282 \text{ ppm}}{10,015 \text{ ppm}} \times 100\% = 92,685\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ Kadar} : \frac{9,074 \text{ ppm}}{10,003 \text{ ppm}} \times 100\% = 90,780\%$$

$$\text{Rata-rata } \% \text{ Kadar} : \frac{92,039\% + 92,685\% + 90,780\%}{3} = 91,814\%$$

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

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen Kadar (%)
1	0,486	8,849	88,475
2	0,500	9,092	90,864
3	0,500	9,092	90,829
Rata-rata ± SD			90,056 ± 1,369
CV			1,520

- Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% \text{ Kadar} : \frac{8,849 \text{ ppm}}{10,002 \text{ ppm}} \times 100\% = 88,475\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Kadar} : \frac{9,092 \text{ ppm}}{10,006 \text{ ppm}} \times 100\% = 90,864\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ Kadar} : \frac{9,092 \text{ ppm}}{10,01 \text{ ppm}} \times 100\% = 90,829\%$$

$$\text{Rata-rata \% Kadar} : \frac{88,475\% + 90,864\% + 90,829\%}{3} = 90,056\%$$

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

Replikasi	Absorbasi	Kadar (ppm)	Persen Kadar (%)
1	0,503	9,143	91,338
2	0,503	9,143	91,375
3	0,508	9,230	92,166
Rata-rata ± SD			91,626 ± 0,467
CV			0,509

- Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% \text{ Kadar} : \frac{9,143 \text{ ppm}}{10,01 \text{ ppm}} \times 100\% = 91,338\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Kadar} : \frac{9,143 \text{ ppm}}{10,006 \text{ ppm}} \times 100\% = 91,375\%$$

- Replikasi 3

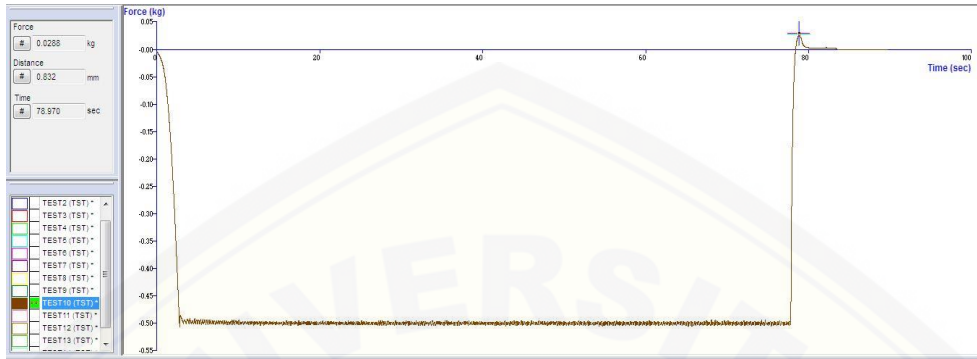
$$\% \text{ Kadar} : \frac{9,230 \text{ ppm}}{10,015 \text{ ppm}} \times 100\% = 92,166\%$$

$$\text{Rata-rata \% Kadar} : \frac{91,338\% + 91,375\% + 92,166\%}{3} = 91,626\%$$

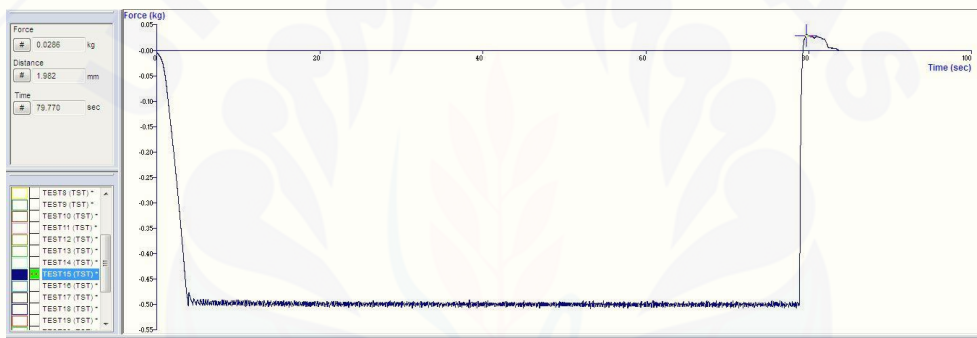
H. Hasil Uji Kekuatan Mucoadhesive Buccal Film Diltiazem HCl

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

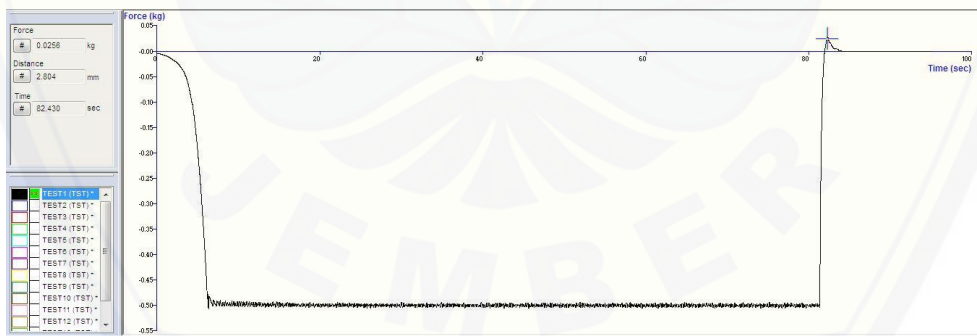
• Replikasi 1



• Replikasi 2

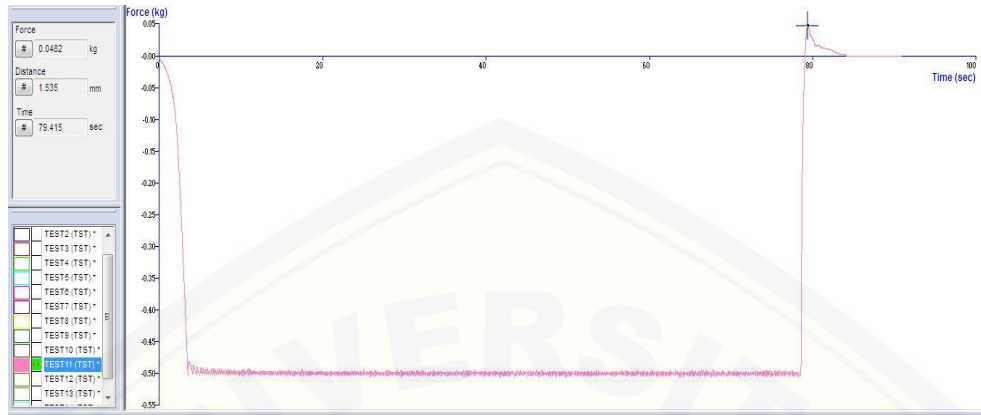


• Replikasi 3

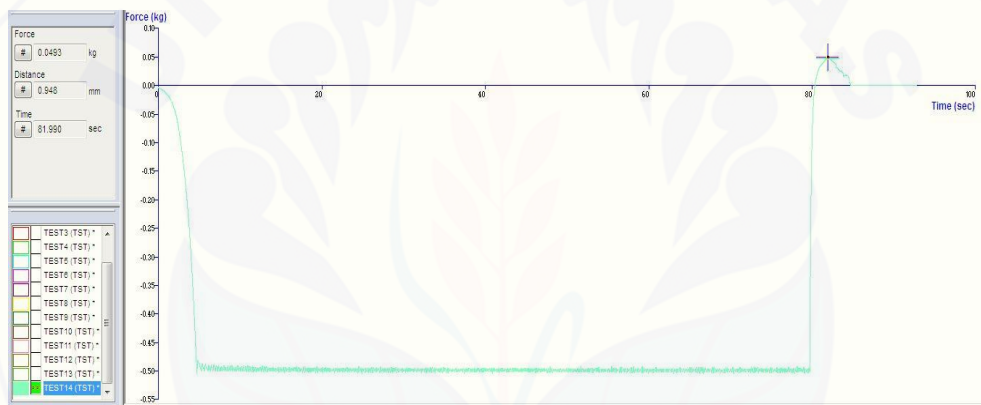


H.2 Hasil Uji Kekuatan *Mucoadhesive Buccal Film* Diltiazem HCl FA

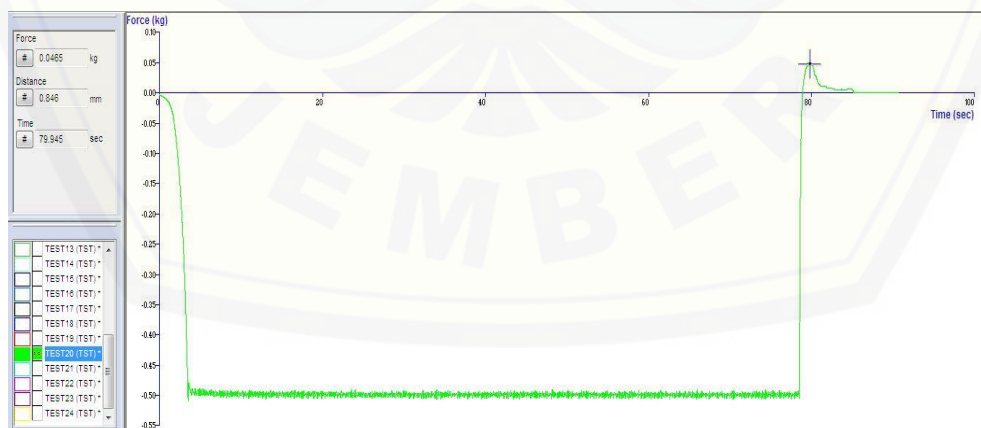
• Replikasi 1



• Replikasi 2

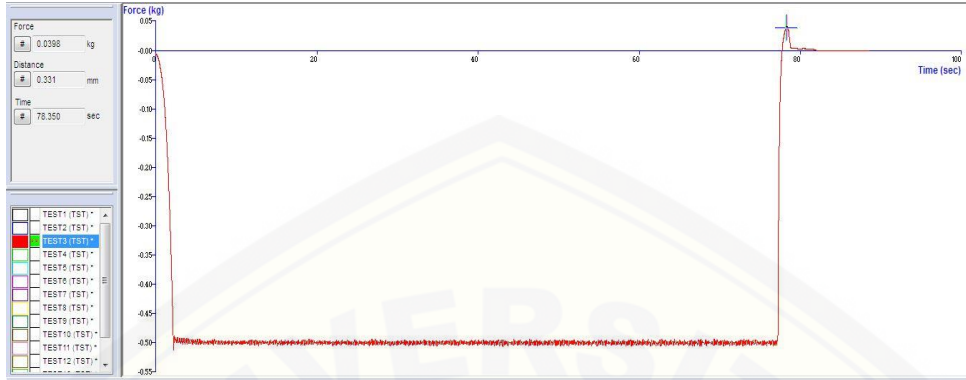


• Replikasi 3

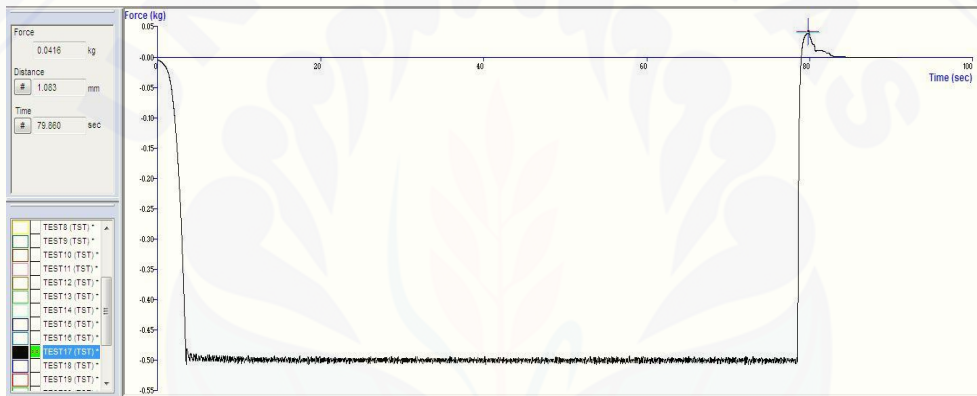


H.3 Hasil Uji Kekuatan *Mucoadhesive Buccal Film* Diltiazem HCl FB

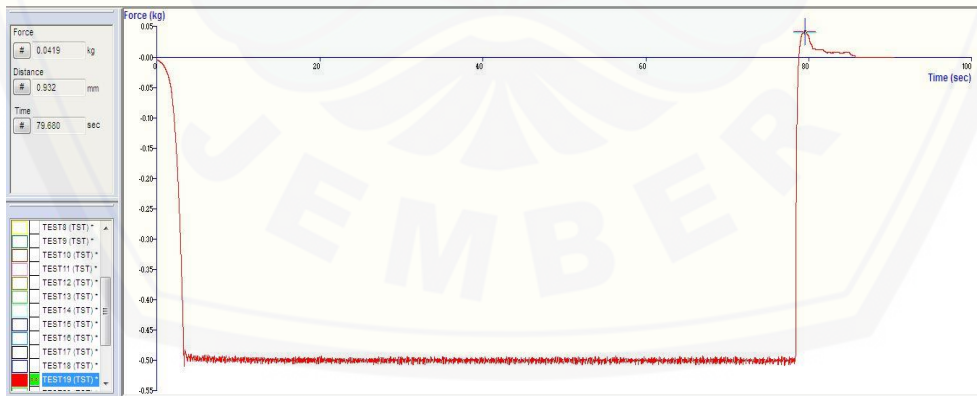
- Replikasi 1



- Replikasi 2

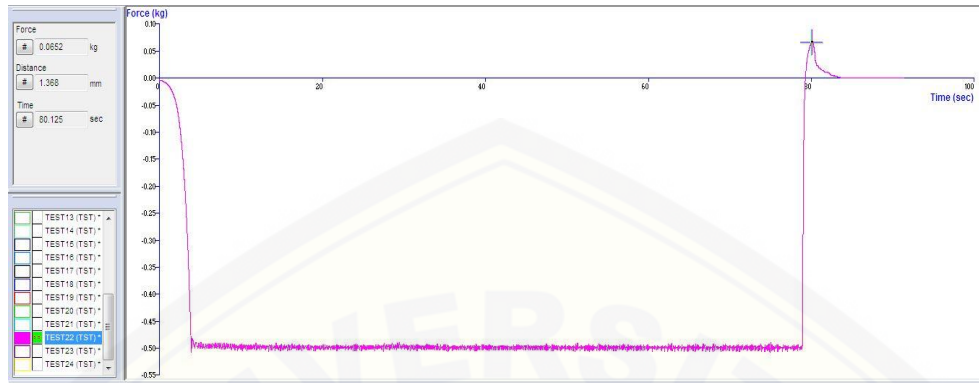


- Replikasi 3

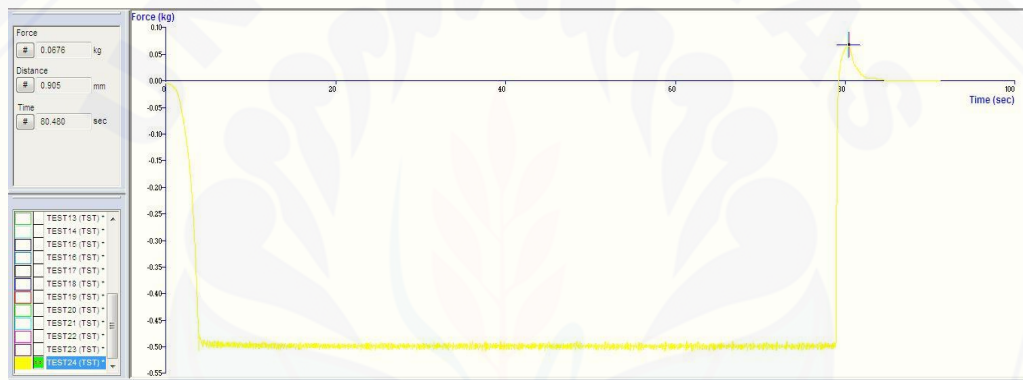


H.4 Hasil Uji Kekuatan *Mucoadhesive Buccal Film* Diltiazem HCl FAB

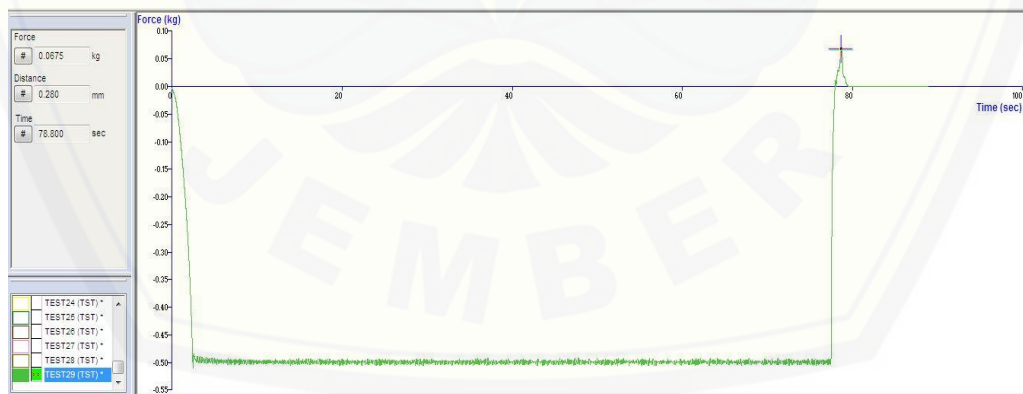
- Replikasi 1



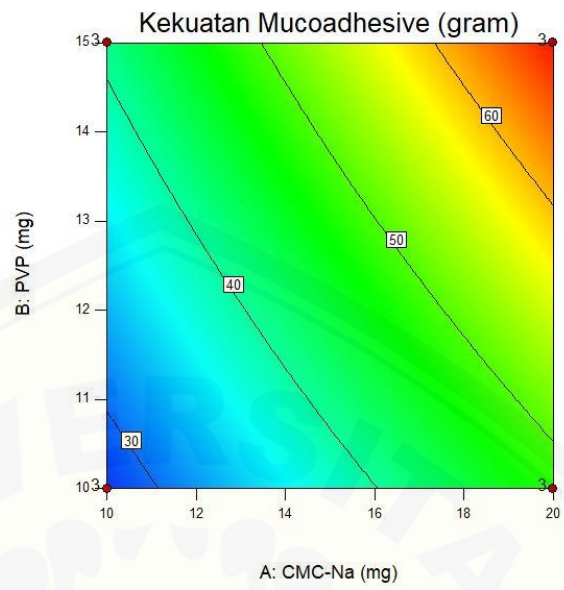
- Replikasi 2



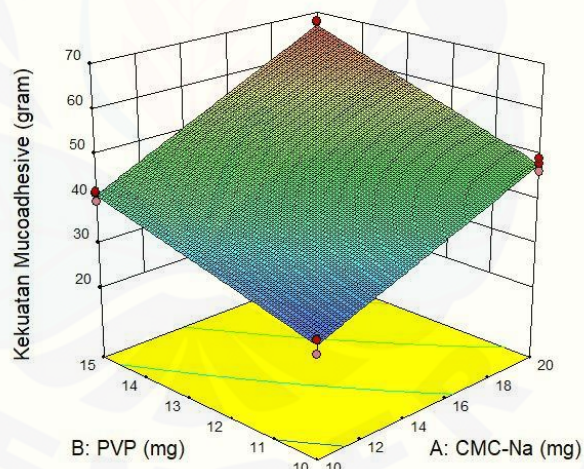
- Replikasi 3



Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 Kekuatan Mucoadhesive (gram)
 • Design Points
 67,8
 25,6
 X1 = A: CMC-Na
 X2 = B: PVP



Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 Kekuatan Mucoadhesive (gram)
 • Design points above predicted value
 • Design points below predicted value
 67,8
 25,6
 X1 = A: CMC-Na
 X2 = B: PVP



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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	2398,52	3	799,51	372,44	< 0.0001	significant
A-CMC-Na	1593,91	1	1593,91	742,50	< 0.0001	
B-PVP	782,47	1	782,47	364,50	< 0.0001	
AB	22,14	1	22,14	10,31	0,0124	
Pure Error	17,17	8	2,15			
Cor Total	2415,69	11				

The Model F-value of 372,44 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.	1,47	R-Squared	0,9929
Mean	45,91	Adj R-Squared	0,9902
C.V. %	3,19	Pred R-Squared	0,9840
PRESS	38,64	Adeq Precision	46,341
-2 Log Likelihood	38,36	BIC	48,30
		AICc	52,07

The "Pred R-Squared" of 0,9840 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9902;

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 46,341 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	45,91	1	0,42	44,93	46,88	
A-CMC-Na	11,53	1	0,42	10,55	12,50	1,00
B-PVP	8,07	1	0,42	7,10	9,05	1,00
AB	1,36	1	0,42	0,38	2,33	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Kekuatan Mucoadhesive} = & \\ & +45,91 \\ & +11,53 * A \\ & +8,07 * B \\ & +1,36 * AB \end{aligned}$$

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

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{Kekuatan Mucoadhesive} = & \\ & -8,66667 \\ & +0,94667 * \text{CMC-Na} \\ & +1,60000 * \text{PVP} \\ & +0,10867 * \text{CMC-Na} * \text{PVP} \end{aligned}$$

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

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

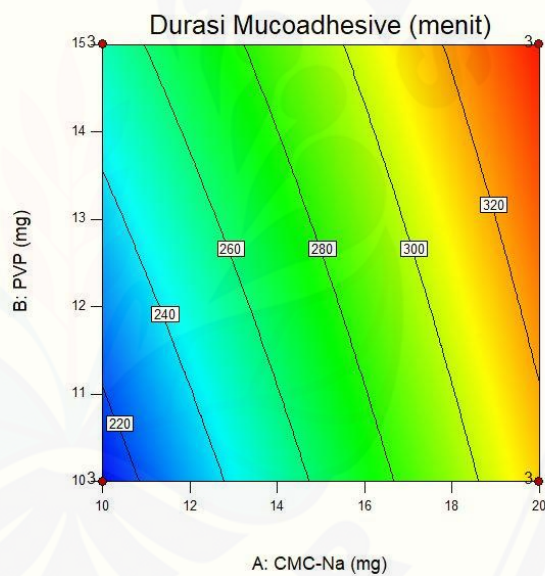
- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

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

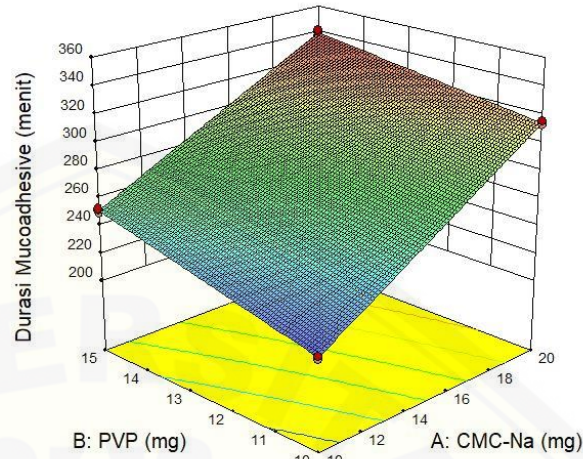
I. Tabulasi Hasil Pengujian Durasi *Mucoadhesive Buccal film* Diltiazem HCl

Replikasi	Durasi <i>Mucoadhesive Film</i> (menit)			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	213	314	250	337
2	212	316	252	340
3	210	313	253	341
Rata-rata ±	211,333±	314,333±	251,667±	339,333±
SD	1,155	1,527	1,527	2,082

Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 Durasi Mucoadhesive (menit)
 • Design Points
 341
 210
 X1 = A: CMC-Na
 X2 = B: PVP



Design-Expert® Software
 Factor Coding: Actual
 Durasi Mucoadhesive (menit)
 ● Design points above predicted value
 ○ Design points below predicted value
 341
 210
 X1 = A: CMC-Na
 X2 = B: PVP



Response 2 Durasi Mucoadhesive

ANOVA for selected factorial model

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	Prob > F
Model	30643,00	3	10214,33	3953,94	< 0.0001	significant
A-CMC-Na	27265,33	1	27265,33	10554,32	< 0.0001	
B-PVP	3201,33	1	3201,33	1239,23	< 0.0001	
AB	176,33	1	176,33	68,26	< 0.0001	
Pure Error	20,67	8	2,58			
Cor Total	30663,67	11				

The Model F-value of 3953,94 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.	1,61	R-Squared	0,9993
Mean	279,17	Adj R-Squared	0,9991
C.V. %	0,58	Pred R-Squared	0,9985
PRESS	46,50	Adeq Precision	137,937
-2 Log Likelihood	40,58	BIC	50,52
		AICc	54,29

The "Pred R-Squared" of 0,9985 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9991;

i.e. the difference is less than 0.2.

"Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 137,937 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard 95% CI 95% CI			VIF
	Estimate	df	Error	Low	High	
Intercept	279,17	1	0,46	278,10	280,24	
A-CMC-Na	47,67	1	0,46	46,60	48,74	1,00
B-PVP	16,33	1	0,46	15,26	17,40	1,00
AB	-3,83	1	0,46	-4,90	-2,76	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Durasi Mucoadhesive} = & \\ & +279,17 \\ & +47,67 * A \\ & +16,33 * B \\ & -3,83 * AB \end{aligned}$$

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

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{Durasi Mucoadhesive} = & \\ & -3,00000 \\ & +13,36667 * \text{CMC-Na} \\ & +11,13333 * \text{PVP} \\ & -0,30667 * \text{CMC-Na} * \text{PVP} \end{aligned}$$

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

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

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

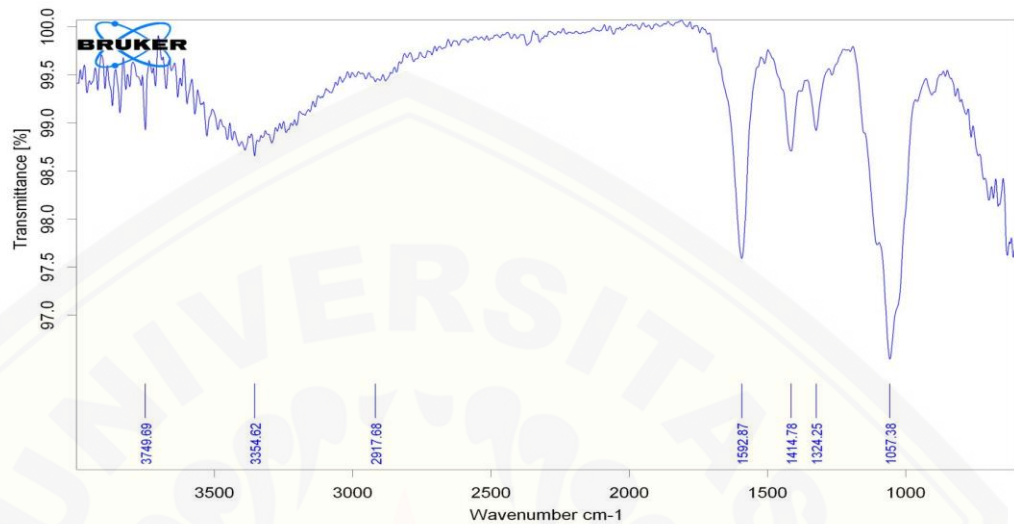
If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

J. Analisa Data Menggunakan *Design Expert* Versi 10**J.1 Solutions**

No.	CMC-Na	PVP	Swelling Index	Kekuatan Mucoadhesive	Durasi Mucoadhesive	Desirability	
1	<u>20,000</u>	<u>15,000</u>	<u>7,8673</u>	<u>66,8667</u>	<u>339,333</u>	<u>0,886</u>	<u>Selected</u>
2	20,000	10,000	7,8635	66,6179	339,004	0,884	
3	39,583	15,000	7,8609	66,6957	338,752	0,883	
4	20,000	10,000	7,8425	65,2549	337,197	0,871	
5	40,000	15,000	7,8234	65,6856	335,315	0,870	
6	37,585	15,000	7,7962	64,9559	332,832	0,861	

K. Hasil FTIR

K.1 Spektra CMC-Na



D:\FARMASI\15-73 yogatama\CMC-Na MURNI.0

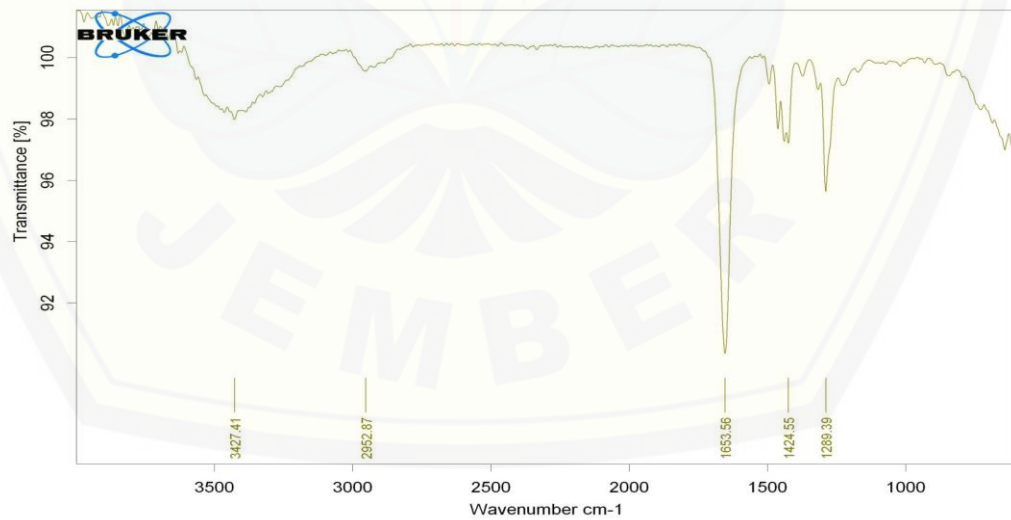
CMC-Na MURNI

Instrument type and / or accessory

1/11/2019

Page 1/1

K.2 Spektra PVP



D:\FARMASI\15-73 yogatama\PVP MURNI.0

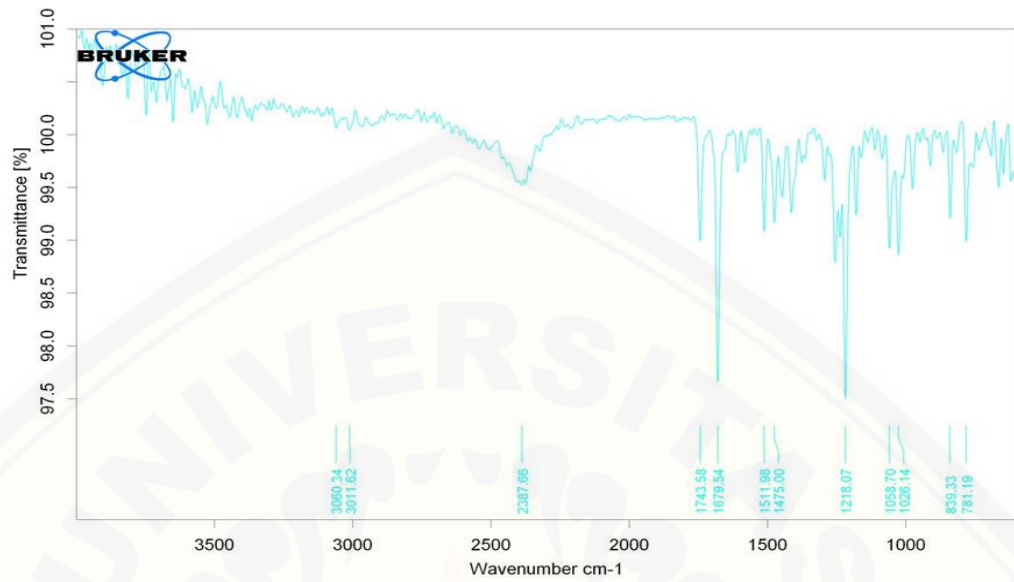
PVP MURNI

Instrument type and / or accessory

1/11/2019

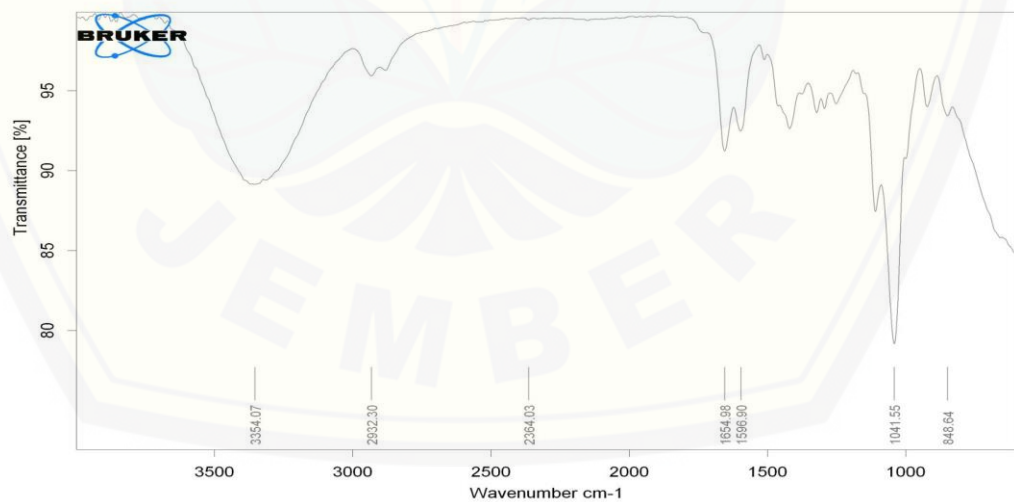
Page 1/1

K.3 Spektra Diltiazem HCl

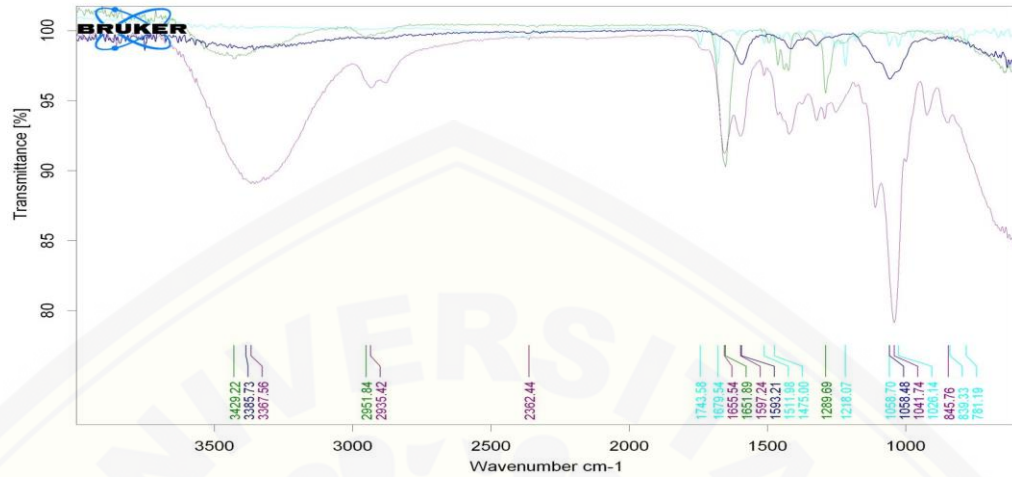


D:\FARMASI\15-73 yogatama\DILTIAZEM HCl MURNI.0	DILTIAZEM HCl MURNI	Instrument type and / or accessory	1/11/2019
---	---------------------	------------------------------------	-----------

K.4 Spektra *Film AB*



D:\FARMASI\15-73 yogatama\Film FAB.0	Film FAB	Instrument type and / or accessory	1/11/2019
--------------------------------------	----------	------------------------------------	-----------

K.5 Spektra CMC-Na, PVP, Diltiazem HCl dan *Film AB*

D:\FARMASI\15-73 yogatama\CMC-Na MURNI.0	CMC-Na MURNI	Instrument type and / or accessory	1/11/2019
D:\FARMASI\15-73 yogatama\DILTIAZEM HCl MURNI.0	DILTIAZEM HCl MURNI	Instrument type and / or accessory	1/11/2019
D:\FARMASI\15-73 yogatama\Film FAB.0	Film FAB	Instrument type and / or accessory	1/11/2019
D:\FARMASI\15-73 yogatama\PVP MURNI.0	PVP MURNI	Instrument type and / or accessory	1/11/2019

Page 1/1

L. Tabulasi Hasil Uji Pelepasan *Film*

Uji Disolusi Formula Optimum FAB			
t (menit)	% pelepasan		
	R1	R2	R3
0	1,238	1,364	1,364
15	14,036	6,863	7,119
30	15,075	13,802	18,717
45	20,804	28,205	31,590
60	41,587	36,898	40,605
90	50,660	50,842	54,121
120	58,642	58,141	61,268
150	60,572	64,450	64,853
180	66,789	70,905	69,914
210	77,472	76,883	75,984
240	79,946	80,787	81,183
270	87,494	89,211	88,730
300	91,497	92,356	91,876
330	95,966	96,830	97,071
360	99,025	98,740	99,301

- Contoh perhitungan % pelepasan pada formula optimum replikasi 1

❖ T = 0 menit

$$\text{Absorbansi} = 0,004$$

$$\text{Kandungan Diltiazem HCl dalam 1 film} = 20,006$$

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

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

$$x = 0,495 \text{ ppm}$$

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

$$Q = 0,495 \mu\text{g/ml} \times 500 \text{ ml}$$

$$= 247,8 \mu\text{g}$$

$$= 0,2478 \text{ mg}$$

- Fk = 0

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

$$Q_{\text{tot}} = 0,2478 \text{ mg} + 0$$

$$= 0,2478 \text{ mg}$$

- % Pelepasan = $\frac{0,2478 \text{ mg}}{20,006 \text{ mg}} \times 100 \% = 1,238 \%$

❖ t = 15

$$\text{Absorbansi} = 0,288$$

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

$$0,021 = 0,0577x - 0,0246$$

$$x = 5,612 \text{ ppm}$$

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

$$Q = 5,612 \mu\text{g/ml} \times 500 \text{ ml}$$

$$= 2806,1 \mu\text{g}$$

$$= 2,806 \text{ mg}$$

- $Fk = \frac{5}{500} \times 0,2478 = 0,002 \text{ mg}$

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

$$Q_{\text{tot}} = 2,806 \text{ mg} + 0,002 \text{ mg}$$

$$= 2,808$$

- % Pelepasan = $\frac{2,808 \text{ mg}}{20,006 \text{ mg}} \times 100 \% = 14,036 \%$

M. HASIL ANOVA

M.1 Verifikasi Formula Optimum

- Respon Kekuatan *Mucoadhesive*

T-Test

[DataSet0]

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Kekuatan	3	6.6233E1	1.167619	.674125

One-Sample Test

	Test Value = 66.8667					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Kekuatan	-.940	2	.447	-.633367	-3.53389	2.26716

- Respon Durasi *Mucoadhesive*

T-Test

[DataSet0]

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Durasi	3	3.4033E2	3.056050	1.763834

One-Sample Test

	Test Value = 339.333					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Durasi	.567	2	.628	1.000333	-6.58883	8.58950

- Respon *Swelling Index*

T-Test

[DataSet0]

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Swelling	3	7.79367	.071598	.041337

One-Sample Test

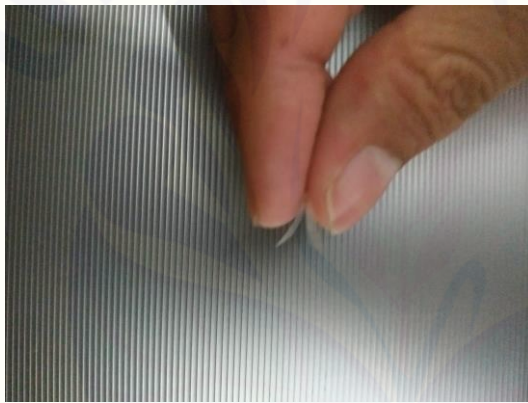
	Test Value = 7.8673					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Swelling	-1.781	2	.217	-.073633	-.25149	.10423

N. DOKUMENTASI

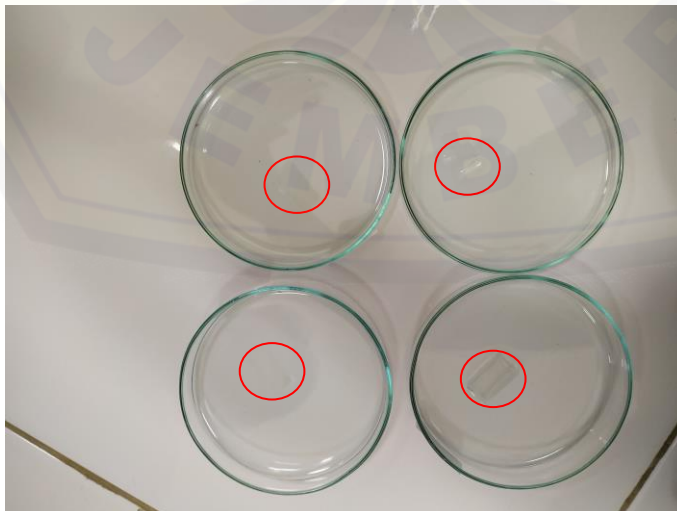
N.1 Uji Ketebalan



N.2 Uji Ketahanan Lipat



N.3 Uji *Swelling Index*



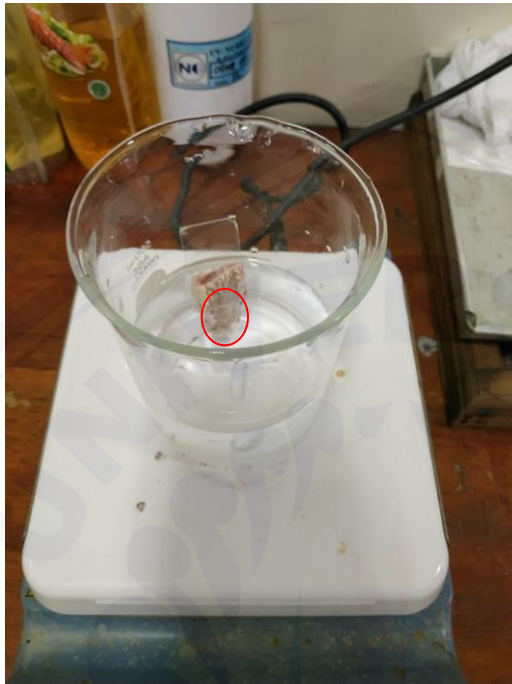
N.4 Uji pH Permukaan



N.5 Uji Kekuatan *Mucoadhesive*



N.6 Uji Durasi *Mucoadhesive*



N.7 Uji Disolusi



N.8 Sertifikat Analisis Diltiazem HCl

CERTIFICATE OF ANALYSIS

PRODUCT : DILTIAZEM HCl		COMPENDIA : USP-36
BATCH NO. : DILM-13718		QUANTITY : 180 Kg
MFG. DATE : JULY 2018		EXP. DATE : JUNE 2020
QC A.R. No. : FP168/2018		
TESTS	RESULTS	SPECIFICATION
1. DESCRIPTION	White, odorless crystalline powder. Melts at 212°C with decomposition.	White, odorless, crystalline powder or small crystals. Melts at approx. 210°C with decomposition.
2. SOLUBILITY	Freely soluble in water, in formic acid, in methanol and in chloroform. Sparingly soluble in dehydrated alcohol, practically insoluble in ether.	Freely soluble in water, in formic acid, in methanol and in chloroform. Sparingly soluble in dehydrated alcohol, practically insoluble in ether.
3. IDENTIFICATION		
A. IR Absorption	Concordant with working standard.	The IR of the test sample is concordant with that of the working standard/Reference standard.
B. HPLC	Conforms	The retention time of the Diltiazem Hydrochloride peak in the chromatogram of the assay preparation corresponds to that of the chromatogram of the standard preparation, obtained under assay test.
C. Chlorides.	Positive	Gives positive test for chloride
4. SPECIFIC ROTATION	+114°	Between +110° to +118°
5. LOSS ON DRYING	0.20%	Not more than 0.50% w/w
6. RESIDUE ON IGNITION	0.04%	Not more than 0.10% w/w
7. HEAVY METALS	Less than 20 ppm	Not more than 20 ppm
8. RELATED COMPOUNDS (By HPLC)		
1. Desacetyl Diltiazem HCl	0.07%	Not more than 0.30%
2. Unknown individual impurity	0.01%	Not more than 0.10%
3. Total impurities	0.08%	Not more than 0.50%
9. RESIDUAL SOLVENTS (By GC-MS)		
CLASS - 2. Residual Solvents		
a) Toluene	398 ppm	Not more than 760 ppm
b) Methanol	240 ppm	Not more than 500 ppm
CLASS - 3. Residual Solvents		
a) Isopropyl Alcohol	5 ppm	Not more than 1000 ppm
b) Ethyl Acetate	2 ppm	Not more than 500 ppm
10. ASSAY (By HPLC)	99.9%	Not less than 98.0% w/w and Not more than 102.0% w/w of C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂ S.HCl
<i>(On dried basis)</i>		

Remarks: The product conforms to USP-36 specifications.

M. K. Choudhary
Signature of the person
Incharge of Testing



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

Tel : +91 22 40332727 / 66942507 Fax : +91 22 26860011

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

Factory

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

Tel : +91 2356 272299

Fax : +91 2356 272176

E-mail : factory@supriyalifescience.com

GOVT. RECOGNISED EXPORT HOUSE

