



**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN POLIVINIL
PIROLIDON DALAM SEDIAAN *MUCOADHESIVE BUCCAL FILM*
DILTIAZEM HIDROKLORIDA**

SKRIPSI

Oleh:

Septi Sudianingsih

NIM 152210101076

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2019**



**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN POLIVINIL
PIROLIDON DALAM SEDIAAN *MUCOADHESIVE BUCCAL FILM*
DILTIAZEM HIDROKLORIDA**

SKRIPSI

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

Oleh:

Septi Sudianingsih

NIM 152210101076

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2019**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

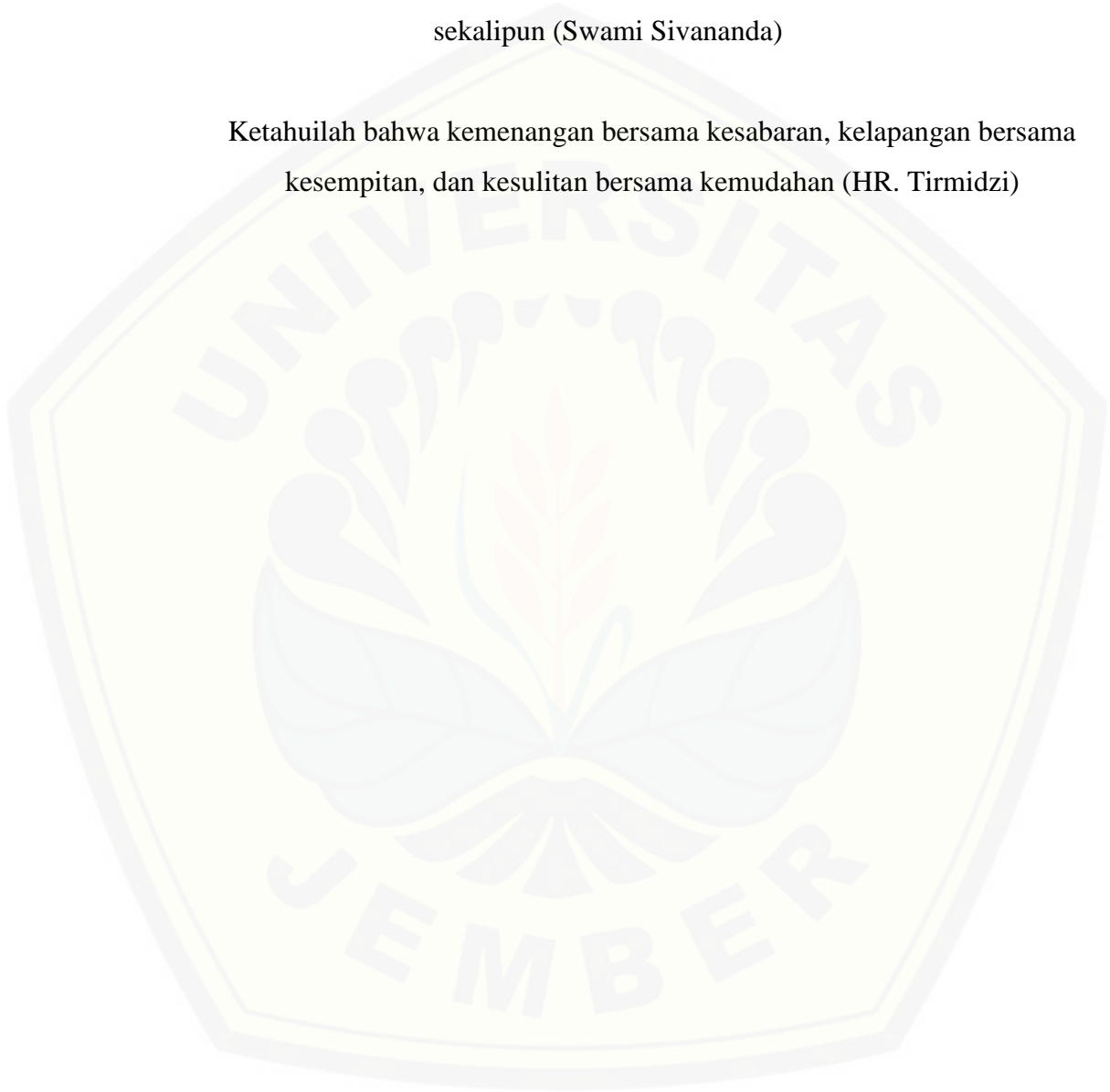
1. Allah SWT atas berkah dan rahmat-Nya serta segala kekuatan dan kemudahan yang telah diberikan.
2. Ibunda siti Asiyah dan Ayahanda Murani tercinta yang selama ini sudah melimpahkan kasih sayang, doa, nasihat, motivasi dan pengorbanannya untuk cita-cita penulis.
3. Sahabat dan teman-teman yang selalu memberikan semangat dan doa.
4. Guru-guru sedari Taman Kanak-kanak hingga Sekolah Menengah Atas dan pengajar di Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah sabar dalam memberikan ilmu yang sangat berguna.
5. Almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTO

Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan (QS. Al Isyirah : 5).

Kerahkan hati, pikiran, dan jiwamu ke dalam aksimu yang paling kecil
sekalipun (Swami Sivananda)

Ketahuiilah bahwa kemenangan bersama kesabaran, kelapangan bersama
kesempitan, dan kesulitan bersama kemudahan (HR. Tirmidzi)



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Septi Sudianingsih

NIM : 152210101076

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul ” Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Polivinil Prolidon dalam Sediaan *Mucoadhesive Buccal Film* Diltiazem Hidroklorida” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, 12 Juli 2019

Yang menyatakan,

Septi Sudianingsih

152210101076

SKRIPSI

**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN POLIVINIL
PIROLIDON DALAM SEDIAAN *MUCOADHESIVE BUCCAL FILM*
DILTIAZEM HIDROKLORIDA**

Oleh:

Septi Sudianingsih

NIM 152210101076

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, S.F., M.Sc., Apt.

Dosen Pembimbing Anggota : Dr. Yudi Wicaksono, S.Si., Apt., M.Si.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Polivinil Piroolidon dalam Sediaan *Mucoadhesive Buccal Film* Diltiazem Hidroklorida” karya Septi Sudianingsih telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Jumat, 12 Juli 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

Dr. Yudi Wicaksono, S.Si., Apt., M.Si.
NIP. 197607242001121006

Tim Penguji

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

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

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 Hidroksipropil Metilselulosa Dan Polivinil Pirolidon Dalam Sediaan Mucoadhesive Buccal Film Diltiazem Hidroklorida; Septi Sudianingsih, 152210101076; 2019; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Hipertensi merupakan gangguan kardiovaskular dengan tingkat prevalensi yang tinggi (WHO, 2009). Hipertensi memiliki indikasi peningkatan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg. Peningkatan tekanan darah dalam jangka waktu yang lama (presisten) dapat menyebabkan gagal jantung, kerusakan ginjal, serangan stroke, *angina pectoris*, dan lain-lain (Chataut dkk., 2011).

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 metabolisme di hepar (Sweetman, 2009).

Rute pemberian obat secara *buccal* memiliki keuntungan mengurangi adanya *first pass metabolisme*, menghindari pra eliminasi pada gastrointestinal, memiliki serapan obat yang lebih cepat ke sirkulasi sistemik dan meningkatkan bioavailabilitas agen terapeutik (Preis dkk., 2014). Sediaan *buccal film* lebih fleksibel dan nyaman digunakan, selain itu menghindari waktu tinggal yang singkat daripada gel pada mukosa yang mudah hanyut dan dikeluarkan oleh air liur. *Buccal film* yang ideal harus fleksibel, elastis, dan lembut namun tidak mudah terlepas. Selain itu, juga harus memiliki kekuatan *bioadhesive* yang baik sehingga dapat ditahan di mulut untuk durasi yang diinginkan (Peh dan Wong, 1999).

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 HPMC dan PVP dalam sediaan *buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl. HPMC merupakan salah satu polimer yang memiliki kemampuan mengembang yang tinggi. Banyak sediaan aplikasi farmasetis

menggunakan HPMC karena sifatnya yang mudah digunakan, baik dalam membentuk *film*, fleksibel, biodegradable dan biokompatible (Byun dkk., 2012). HPMC merupakan *bioadhesive agent* yang memiliki kapasitas mengabsorpsi air yang baik dan tidak mudah tererosi oleh air ludah (Garg dan Kumar, 2007). Sedangkan PVP memiliki fungsi sebagai polimer yang dapat mengontrol pelepasan zat aktif, meningkatkan elastisitas, mempunyai sifat *mucoadhesive* dan dapat membentuk lapisan *film* (Patel dkk., 2015). Berdasarkan penelitian sebelumnya, kombinasi HPMC dan PVP dipilih karena berpengaruh terhadap ketahanan pelipatan, pelepasan obat, indeks *swelling*, dan sifat *mucoadhesive* sediaan *film* (Patel dkk., 2015).

Hasil pengujian *swelling index* menunjukkan nilai FAB>FA>FB>F1 dengan nilai *swelling index* berturut-turut yaitu 3,892, 3,677, 3,179, 3,027. Hasil kekuatan *mucoadhesive* menunjukkan nilai kekuatan FAB>FA>FB>F1 dengan nilai kekuatan *mucoadhesive* berturut-turut yaitu 42,03, 32,8, 23,93, 15,6. Hasil dari pengujian durasi *mucoadhesive in vitro* didapatkan hasil yaitu FAB>FA>FB>F1 dengan nilai waktu berturut-turut yaitu 330,33 menit, 287,66 menit, 234,66 menit, 194,33 menit. Hasil dari pengujian *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan durasi *mucoadhesive in vitro* ini kemudian dianalisis dengan menggunakan *software design expert* versi 11. Hasil yang ditunjukkan dari analisis menggunakan *software design expert* ini yaitu terdapat 3 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 97,847% setelah waktu ke 360 menit mengikuti pelepasan tipe Higuchi dan orde nol.

PRAKATA

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

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

1. Kedua orang tua penulis Ibunda Siti Asiyah dan Ayahanda Murani yang telah mencurahkan kasih sayang dan dukungannya untuk kesuksesan penulis.
2. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Ibu Indah Yulia Ningsih, S.Farm., M.Farm., Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik penulis selama menempuh studi di Fakultas Farmasi Universitas Jember.
3. Ibu Lusia Oktora R. K. S, S.F., M.Sc., Apt. dan bapak Dr. Yudi Wicaksono, S.Si., Apt., M.Si. selaku Dosen Pembimbing atas kesabaran, waktu, tenaga dan pikiran yang telah diberikan selama membimbing penulis dalam penyusunan skripsi ini.
4. Ibu Dr. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt. dan bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji atas waktu, kritik dan saran yang telah diberikan untuk kesempurnaan skripsi ini
5. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat kepada penulis serta segenap karyawan yang telah memudahkan dan membantu penulis dalam banyak hal selama studi.
6. Ibu Solihatus Sallamah dan Ibu Titin Nur Farida selaku teknisi bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember, terimakasih atas segala bantuan yang diberikan untuk penyusunan skripsi ini.
7. Tim Sobat Kambing I Made Wahyu Yogatama, Ulfia Dwi Novita dan Bagus Tri Laksono, terimakasih atas segala kerja sama dan bantuan kalian sejak menentukan judul hingga selesainya tugas akhir ini.

8. Teman-teman seperjuangan Farmasetika Ulfia, Eril, Bagus, Yoga, Yessika, Ulfi, Dian, Dindha, Riska, Lina, Taffana, Fara, Firda, Lala, Elif Cholista, Navisa, Mitta, Kartini dan Ingga atas kebersamaan, bantuan, canda tawa saat penelitian.
9. Keluarga besar BEMF, UKM Karisma, Pengurus ISMAFARSI Nasional 2016-2018 terimakasih atas dukungan, ilmu dan doanya.
10. Libitum, teman-teman seperjuangan di Fakultas Farmasi Universitas Jember atas kerja sama dan kebersamaan selama ini.
11. Guru-guru sejak bersekolah di TK Dharmawanita, SDN 1 Bantengan, SMPN 1 Bandung, dan SMAN 1 Durenan, terima kasih untuk ilmu bermanfaat yang telah diberikan kepada penulis.
12. Sahabat Nafa, Ikhar Ridho, Fawwas, Zuliana, Ulfia dan Eril dan teman-teman lainnya untuk doa, semangat, dukungan, dan kebersamaan yang diberikan untuk penulis.
13. Keluarga KKN 119 Sumberanyar, Jambesari Darussholah, Bondowoso Iqbal, Luluk, Bayu dan Fita untuk kerja sama, pengalaman dan pelajaran berharga selama ditempat pengabdian.
14. Seluruh civitas akademika Universitas Jember dan pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Hanya terima kasih yang dapat penulis ucapkan untuk kebaikan yang telah diberikan kepada penulis. Kritik dan saran penulis harapkan untuk kesempurnaan penulisan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk pembaca dan pengembangan ilmu teknologi farmasi.

Jember, 12 Juli 2019

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTO	iii
MOTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tinjauan Membran Mukosa Mulut dan <i>Buccal</i>	6
2.1.1 Membran Mukosa Mulut dan <i>Buccal</i>	6
2.1.2 Saliva	8
2.2 Sistem Penghantaran Obat Melalui <i>Buccal</i>	9
2.2.1 Karakteristik ideal dari Sistem Mucocohesive	10
2.2.2 Keuntungan Sistem Penghantaran <i>Buccal</i>	10
2.2.3 Kerugian Penghantaran Obat Secara <i>Buccal</i>	11
2.2.4 Syarat Ketentuan Obat	11
2.3 Tinjauan Mucoadhesive	11
2.3.1 Sisem <i>Mucoadhesive</i>	11
2.3.1 Mekanisme <i>Mucoadhesive</i>	12

2.4 Metode Pembuatan Film	14
2.4.1 Solvent Casting	14
2.4.2 Hot Melt Extrusion	14
2.4.3 Rolling	15
2.4.4 Solid Dispersion Extrusion/Ekstrusi Dispersi Padat	15
2.5 Tinjauan Bahan Penelitian	15
2.5.1 Diltiazem HCl	15
2.5.2 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC).....	17
2.5.3 Polivinilpirolidon (PVP)	18
2.5.4 Propilen glikol.....	19
2.6 Metode Desain Faktorial	19
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	22
3.1 Rancangan Penelitian	22
3.2 Alat dan Bahan	22
3.2.1 Alat	22
3.2.2 Bahan	22
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	23
3.4 Prosedur Penelitian	24
3.4.1 Rancangan Formulasi	24
3.4.2 Pembuatan buccal film Diltiazem HCl	25
3.4.3 Evaluasi Buccal Film Diltiazem HCL	26
3.4.4 Penentuan Recovery Diltiazem HCl	27
3.4.5 Uji Swelling Index	28
3.4.6 Uji Kekuatan Mucoadhesive In Vitro	29
3.4.7 Uji Durasi Mucoadhesive In Vitro	29
3.4.8 Analisis Data	30
3.4.9 Verifikasi Formula Optimum.....	30
3.4.10 Karakterisasi	30
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	32
4.1 Pembuatan Evaluasi Buccal Film Diltiazem HCl	32
4.2 Evaluasi Hasil Sediaan Buccal Film Diltiazem HCl	33

4.2.1 Pengujian Organoleptis Buccal Film Diltiazem HCl	33
4.2.2 Pengujian Keseragaman Ketebalan Buccal	34
4.2.3 Pengujian Keseragaman Bobot Buccal	35
4.2.4 Pengujian Ketahanan Lipat Buccal	36
4.2.5 Pengujian pH Permukaan Buccal Film	37
4.2.6 Penentuan Recovery Diltiazem HCl	38
4.2.7 Pengujian Swelling Index Buccal Film	41
4.2.8 Pengujian Kekuatan Mucoadhesive Buccal Film	43
4.2.9 Pengujian Durasi Mucoadhesive Buccal Film	45
4.2.9 Pengujian Durasi Mucoadhesive Buccal Film	45
4.2.10 Analisis Data	47
4.2.12 Pengujian FTIR Formula Optimum Buccal Film	49
4.2.12 Pengujian Pelepasan Buccal Film	51
BAB 5. PENUTUP	55
5.1 Kesimpulan	55
5.2 Saran	55
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN	60

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Rancangan percobaan desain faktorial	20
Tabel 3.1 Susunan level faktor berdasarkan desain factorial	24
Tabel 3.2 Rancangan formula berdasarkan desain faktorial	25
Tabel 3.3 Formula mucoadhesive buccal film diltiazem HCl	25
Tabel 4.1 Komposisi HPMC dan PVP untuk sediaan satu film	33
Tabel 4.2 Hasil Pengujian Organoleptis	34
Tabel 4.3 Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan Setiap Film	36
Tabel 4.4 Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan 3 Replikasi	36
Tabel 4.5 Hasil Pengujian Keseragaman Bobot	37
Tabel 4.6 Hasil Pengujian Ketahanan Lipat Film	38
Tabel 4.7 Hasil Pengujian pH Permukaan	39
Tabel 4.8 Hasil Pengujian Recovery Diltiazem HCl dalam Film	42
Tabel 4.9 Hasil Pengujian Swelling Index	43
Tabel 4.10 Hasil Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya	44
Tabel 4.11 Hasil Pengujian Kekuatan Mucoadhesive Buccal Film In Vitro	45
Tabel 4.12 Hasil Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya	47
Tabel 4.13 Hasil Pengujian Waktu Tinggal Mucoadhesive	47
Tabel 4.14 Hasil Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya	48
Tabel 4.15 Solusi yang ditawarkan desain factorial	50
Tabel 4.16 Hasil Verifikasi Formula Optimum	50
Tabel 4.17 Hasil Pengujian FTIR	52
Tabel 4.18 Hasil Pengujian Pelepasan Diltiazem HCl pada FAB	53

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Tahap pembasahan dan swelling	12
Gambar 2.2 Tahap interpenetrasi rantai polimer dan membran mukosa	13
Gambar 2.3 Tahap pembentukan ikatan kimia antarantai terjerat	14
Gambar 2.4 Struktur kimia diltiazem HCl	16
Gambar 2.5 Struktur kimia HPMC	17
Gambar 2.6 Struktur kimia polivinil pirolidon	18
Gambar 2.7 Struktur kimia propilen glikol	19
Gambar 3.1 Skema langkh kerja penelitian	23
Gambar 4.1 Sediaan Mucoadhesive Buccal Film Diltiazem HCl	35
Gambar 4.2 Kurva Panjang Gelombang Maksimum Diltiazem HCl.....	40
Gambar 4.3 Kurva Baku Diltiazem HCl	41
Gambar 4.4 Contour Plot Respon Swelling Index	44
Gambar 4.5 Contour Plot Respon Kekuatan Mucoadhesive	46
Gambar 4.6 Contour Plot Respon Durasi Mucoadhesive	47
Gambar 4.7 Penentuan Daerah Optimum Formula	49
Gambar 4.8 FTIR Diltiazem HCl, dan Sediaan Film FAB	52
Gambar 4.9 Profil pelepasan Diltiazem HCl pada FAB	53
Gambar 4.10 Kurva Pelepasan Diltiazem HCl Model Orde Nol	53
Gambar 4.11 Kurva Pelepasan Diltiazem HCl Model Orde Satu	53
Gambar 4.12 Kurva Pelepasan Diltiazem HCl Model Higuchi	53

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hipertensi merupakan gangguan kardiovaskular dengan tingkat prevalensi yang tinggi (WHO, 2009). Hipertensi memiliki indikasi peningkatan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg. Peningkatan tekanan darah dalam jangka waktu yang lama (presisten) dapat menyebabkan gagal jantung, kerusakan ginjal, serangan stroke, *angina pectoris*, dan lain-lain (Chataut dkk., 2011). Faktor-faktor lingkungan yang mempengaruhi peningkatan tekanan darah antara lain *stress*, diet natrium tinggi, obesitas, dan merokok. Salah satu penanganan penyakit hipertensi yaitu dengan menggunakan obat golongan penyekat beta.

Calcium Canal Blockers (CCBs) dihidropiridin dan non dihidropiridin merupakan lini pertama untuk penyakit hipertensi. Salah satu golongan CCBs non dihidropiridin adalah Diltiazem. Diltiazem digunakan sebagai pengobatan *angina pectoris*, hipertensi, dan aritmia. Pada studi farmakodinamik Diltiazem dapat mempengaruhi otot jantung dengan menghalangi masuknya kalsium cairan ekstraseluler dan meningkatkan afinitas 1,4-dihidropiridin untuk saluran Ca^{2+} (Yan dkk., 2013). Diltiazem meningkatkan aliran darah dan menurunkan tekanan jantung melalui depresi konduksi atrioventrikular yang kuat. Sehingga menghasilkan efek antihipertensi dengan mengendurkan otot polos pembuluh darah dan penurunan yang dihasilkan dalam resistensi pembuluh darah perifer. Diltiazem oral memiliki $t_{1/2}$ yang singkat kurang dari 4 jam karena memiliki absorpsi yang cepat dan bioavailabilitas oral diltiazem 40-50%. Oleh karena itu, diltiazem dibuat dalam sediaan *buccal* (Patel dkk., 2015).

Rute pemberian obat secara *buccal* memiliki keuntungan mengurangi adanya *first pass metabolisme*, menghindari pra eliminasi pada gastrointestinal, memiliki serapan obat yang lebih cepat ke sirkulasi sistemik dan meningkatkan bioavailabilitas agen terapeutik (Preis dkk., 2014). Beberapa pemberian rute *buccal* telah dikembangkan seperti tablet, wafer, gel dan *film*.

Sediaan *buccal film* lebih fleksibel dan nyaman digunakan, selain itu menghindari waktu tinggal yang singkat daripada gel pada mukosa yang mudah hanyut dan dikeluarkan oleh air liur. *Buccal film* yang ideal harus fleksibel, elastis, dan lembut namun tidak mudah terlepas. Selain itu, juga harus memiliki kekuatan *bioadhesive* yang baik sehingga dapat ditahan di mulut untuk durasi yang diinginkan (Peh dan Wong, 1999). Pembuatan sediaan *mucoadhesive buccal film* memiliki banyak manfaat yaitu ukuran dan ketebalan yang kecil sehingga meningkatkan kepatuhan pasien dibandingkan sediaan tablet. Selain itu juga dapat digunakan untuk tujuan sistemik maupun lokal. *Film* yang melepaskan obat ke mukosa *buccal* menunjukkan keuntungan menghindari *first pass metabolisme* dengan mengarahkan penyerapan melalui sistem vena yang mengalir dari *buccal* (Morales dan McConville, 2011).

Kekuatan *bioadhesive* dari *buccal mucoadhesive* ditentukan dari polimer yang digunakan. Polimer hidrofilik dan hidrogel adalah polimer yang digunakan dalam *mucoadhesive buccal film*. Polimer yang paling banyak digunakan untuk *buccal film* diantaranya Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC), Hidroksi Propil Selulosa (HPC), Natrium Karboksi Metil Selulosa (CMC Na), Polivinil Pirolidin (PVP), Polivinil Alkohol (PVA), kitosan, dan lain sebagainya (Gattu dkk., 2013). Sehingga perlu dilakukan optimasi untuk mendapatkan *buccal film* yang ideal.

Pada penelitian ini dilakukan pemilihan dan optimasi polimer Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) dan Polivinil Pirolidin (PVP). HPMC merupakan salah satu polimer yang memiliki kemampuan mengembang yang tinggi. Banyak sediaan aplikasi farmasetis menggunakan HPMC karena sifatnya yang mudah digunakan, baik dalam membentuk *film*, fleksibel, biodegradable dan biokompatible (Byun dkk., 2012). HPMC merupakan *bioadhesive agent* yang memiliki kapasitas mengabsorpsi air yang baik dan tidak mudah tererosi oleh air ludah (Garg dan Kumar, 2007). Sedangkan PVP memiliki fungsi sebagai polimer yang dapat mengontrol pelepasan zat aktif, meningkatkan elastisitas, mempunyai sifat *mucoadhesive* dan dapat membentuk lapisan *film* (Patel dkk., 2015). Berdasarkan penelitian sebelumnya, kombinasi HPMC dan PVP dipilih karena

berpengaruh terhadap ketahanan pelipatan, pelepasan obat, indeks *swelling*, dan sifat *mucoadhesive* sediaan *film* (Patel dkk., 2015).

Diltiazem hidroklorida memiliki bioavailabilitas yang rendah yaitu sebesar 40%-50% jika diberikan pada rute oral karena mengalami *first pass metabolisme*, sehingga Diltiazem hidroklorida sesuai jika diberikan dalam bentuk sediaan *mucoadhesive buccal film*. Berdasarkan data yang ada perlu dilakukannya suatu penelitian optimasi perbandingan konsentrasi terbaik antara HPMC dengan PVP untuk mendapatkan formula yang optimum pada sediaan *mucoadhesive buccal film* Diltiazem HCl.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh komposisi kombinasi polimer HPMC dan PVP terhadap *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan durasi *mucoadhesive in vitro* Diltiazem HCl dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* ?
2. Berapakah komposisi optimum kombinasi polimer HPMC dan PVP terhadap *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan durasi *mucoadhesive in vitro* Diltiazem HCl dalam sediaan *mucoadhesive buccal film*?
3. Bagaimanakah karakteristik formula optimum *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl berdasarkan FTIR dan pelepasan obat?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh komposisi kombinasi polimer HPMC dan PVP terhadap *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive* dan durasi *mucoadhesive in vitro* Diltiazem HCl dalam sediaan *mucoadhesive buccal film*.
2. Mengetahui komposisi optimum kombinasi polimer HPMC dan PVP terhadap *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive* dan durasi *mucoadhesive in vitro* Diltiazem HCl dalam sediaan *mucoadhesive buccal film*.
3. Mengetahui karakteristik formula optimum *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl berdasarkan FTIR dan pelepasan obat.

1.4 Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan didapatkan hasil formula optimum dari polimer HPMC dan PVP pada sediaan *mucoadhesive buccal film* Diltiazem HCl sehingga dapat digunakan sebagai informasi ilmiah untuk pengembangan sediaan *mucoadhesive buccal film*.



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Membran Mukosa Mulut

2.1.1 Membran Mukosa Mulut dan *Buccal*

Lapisan rongga mulut memiliki tiga jenis mukosa yaitu *masticatory*, *specialized mucosa* (mukosa khusus) dan *lining*. Mukosa masticato terdapat pada palatum keras dan gingiva yang terdiri dari epitel keratin yang melekat kuat pada jaringan dibawahnya. Akibat hal tersebut dapat menahan geseran dan kekuatan abrasi dari proses pengunyahan. *Specialized mucosa* sering ditemukan di dorsal lidah, sedangkan *lining mucosa* dapat ditemukan didaerah sublingual dan *mucosa buccal*. *Mucosa masticatory* terdiri dari 25%, *Specialized mucosa* terdiri dari 15%, dan *lining mucosa* terdiri dari 60% dari total luas permukaan mukosa mulut manusia dewasa (Patel dkk., 2011).

Pada lapisan mulut terdapat tiga lapisan yaitu lapisan jaringan ikat, membran basal, dan lapisan epitelium (Salamat-miller dkk., 2005). Mukosa mulut berbeda dengan mukosa gastrointestinal terutama pada bagian lapisan epitelium. Pada lapisan epitelium usus dan lambung merupakan *single layer*. Lapisan epitelium pada esofagus dan mulut merupakan *multi layer* (Kellaway dkk., 2003). Fungsi epitel merupakan pelindung bagi jaringan yang berada di bawahnya. Lapisan epitelium dibagi menjadi dua, yaitu: (a) Epitelium keratinasi, berada di bagian langit-langit keras dan daerah tidak fleksible dari rongga mulut dan (b) permukaan epitelium non-keratinisasi, bagian ini berada pada lapisan mukosa langit-langit lunak, bibir, permukaan *ventral* lidah, mukosa alveolar, dan pipi (Salamat-miller dkk., 2005). Sel basal dewasa yang berubah bentuk dengan peningkatan ukuran kemudian bergerak menuju permukaan lapisan mukosa merupakan asal dari sel epitel (Son, 2000).

Membran basal adalah lapisan antara jaringan epitel dan ikat yang saling menghubungkan dan memberikan sifat mekanis pada jaringan epitel. Sedangkan jaringan ikat adalah jaringan yang memberikan dan mendasari banyak sifat

mekanik pada mukosa mulut. Selain itu, terdapat pembuluh darah dan saraf. Mukosa *buccal* berada di antara membran dalam pipi dan gusi. Mukosa *buccal* memiliki permukaan yang relatif tidak bergerak (*immobile*), halus, dan lebih permeable dibandingkan jaringan mukosa lainnya. Epitel *buccal* terdiri dari kurang lebih 40-50 lapis sel dan merupakan jaringan non keratin. Ketika sel-sel epitel melakukan perjalanan dari lapisan basal ke lapisan superfisial, sel akan menjadi lebih membesar dan menjadi lebih datar (Shojaei, 1998). Terdapat jaringan ikat yang berbentuk kerucut yang berada di bawah sel epitel. Jaringan tersebut yang dinamakan sebagai lamina propria yang terdiri dari pembuluh darah, serat kolagen, lapisan pendukung jaringan ikat, dan otot polos (Salamat-miller dkk., 2005).

Pergantian sel epitel *buccal* memerlukan waktu 5-6 hari. Ketebalan mukosa *buccal* sekitar 500-800 μm . Komposisi epitelium beragam tergantung pada rongga mulut. Daerah mukosa yang mengalami stres mekanik (palatum keras dan gingiva) memiliki kreatinin yang mirip dengan epidermis. Mukosa palatum lunak, daerah buccal tidak berkeratin dan sublingual (Son, 2000). Epitel keratinisasi memiliki lipid netral seperti *acylceramides* dan *ceramide* yang sebagai penghalang, selain itu memiliki fungsi kedap air (Shojaei, 1998).

Mukosa *buccal* yang berada di lapisan bagian dalam pipi dapat digunakan untuk pengiriman obat secara lokal maupun pengiriman sistemik. Mukosa *buccal* memiliki permukaan relatif tidak bergerak, halus, dan lebih relative kurang permeabel daripada jaringan mukosa lainnya. Sehingga membuat mukosa *buccal* menjadi lokasi pilihan untuk sistem pelepasan terkontrol pada jangka waktu lama. Mukosa *buccal* toleran dan lebih kuat terhadap kerusakan permanen serta iritasi akibat adhesi. Akan tetapi, komposisi dan produksi saliva dapat berkontribusi pada modifikasi kimia dari obat-obatan tertentu. Menelan secara tidak sengaja menyebabkan kehilangan obat dari tempat penyerapan, sehingga pembilasan ludah konstan dalam rongga mulut dapat menyulitkan bentuk sediaan untuk dipertahankan dalam jangka waktu yang lama untuk memfasilitasi penyerapan.

Sifat penghalang dan daerah penyerapan yang relatif kecil dapat membatasi rute pengiriman ini (Nimase dan Vidyasagar, 2010).

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

2.1.2 Saliva

Cairan saliva merupakan sekresi *exocrine* yang terdiri sekitar 99% air, mengandung berbagai macam elektrolit (kalsium, klorida, natrium, magnesium, bikarbonat, fosfat, potasium), protein, imunoglobulin, enzim, faktor antimikroba, jejak albumin, glikoprotein mukosa, beberapa polipeptida dan oligopeptida yang penting bagi kesehatan mulut. Cairan saliva memiliki peran penting dalam kesehatan manusia, diantaranya memudahkan manusia untuk menelan atau mengunyah makanan, membantu pertumbuhan gigi dan membunuh bakteri.

Komposisi saliva bergantung pada laju alir serta faktor lain seperti jenis, waktu, dan tingkat rangsangan. pH saliva sekitar 5,5 – 7 tergantung pada laju alirnya. Pada laju alir tinggi, konsentrasi bikarbonat dan natrium meningkat sehingga meningkatkan pH. Volume saliva harian antara 0,5 sampai 2 liter dan jumlah cairan yang tersedia untuk melembabkan dosis oral mukosa (Shojaei, 1998).

2.2 Sistem Penghantaran Obat Melalui *Buccal*

Penghantaran obat melalui *buccal* adalah sistem penghantaran obat yang melalui membran mukosa ke sirkulasi sitemik dengan cara menempatkan obat di antara pipi bagian dalam dan gusi. Pada absorpsi obat melalui *buccal* terjadi difusi pasif dari bagian yang tidak terionisasi. Proses ini diatur sesuai dengan gradien konsentrasi yang melalui ruang antar sel epitel. Mekanisme pertama yang terjadi yaitu obat non ionik melintasi lipid dari rongga *buccal*. Mukosa *buccal* merupakan penghalang lipoidal pada jalur obat-obatan, sehingga semakin banyak molekul obat lipofilik maka akan semakin mudah untuk diserap (Rao dkk., 2013).

Rongga mulut merupakan lingkungan yang sangat kompleks untuk melakukan pengiriman obat karena terdapat banyak faktor yang mempengaruhi konsentrasi proses penyerapannya. Faktor-faktor yang mempengaruhi proses penyerapan *buccal* antara lain :

1. Faktor Membran:

Faktor membran melibatkan luas permukaan yang tersedia untuk proses penyerapan, tingkat keratinisasi, lapisan intersel epitel, lapisan *mucus* pelikel saliva, lamina propria, dan membran basal. Selain itu, suplai darah/drainase limfa, ketebalan membran *absorptif*, kandungan enzim, pembaharuan sel juga mempengaruhi kurangnya laju dan jumlah obat yang akan masuk ke sirkulasi sitemik.

2. Faktor Lingkungan

a. Kelenjar ludah

Kelenjar ludah merupakan kelenjar saliva minor yang berada di epitel-epitel atau bagian dalam mukosa *buccal* yang akan mengeluarkan mukus secara terus-menerus dipermukaan mukosa *buccal*. *Mucus* akan membantu proses mempertahankan bentuk sediaan mukoadhesif yang berfungsi sebagai penghalang untuk penetrasi obat.

b. Saliva

Saliva memiliki lapisan tipis yang berada disepanjang lapisan mukosa *buccal* yang disebut *film* saliva. Ketebalannya antar 0,07-0,10 mm. Komposisi, ketebalan, dan gerakan *film* dapat mempengaruhi tingkat penyerapan *buccal*.

c. Gerakan jaringan buccal

Daerah *buccal* yang berada di rongga mulut memiliki gerakan yang kurang aktif. Polimer *mukoadhesive* harus ditambahkan untuk menjaga bentuk sediaan pada waktu yang lama agar bisa menahan gerakan jaringan selama proses makan, minum, berbicara atau aktivitas mulut lainnya (Rao dkk., 2013).

2.2.1 Karakteristik ideal dari Sistem *Mucocoadhesive*

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

2.2.2 Keuntungan Sistem Penghantaran Obat melalui *Buccal*

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

- a. Pelepasan obat memiliki jangka waktu lama.
- b. Obat mudah diberikan kepada pasien dan dapat digunakan dalam keadaan darurat.
- c. Dapat meningkatkan bioavailabilitas obat karena tidak mengalami *first pass metabolisme*.
- d. Obat dapat digunakan pada pasien trauma atau tidak sadar.

- e. Penyerapan obat oleh difusi pasif.
- f. *Buccal* dapat digunakan untuk obat yang tidak stabil pada lingkungan asam lambung.
- g. Tingkat penyerapan maksimal karena kontak dekat dengan membran penyerap.
- h. Ukuran dan bentuk fisik fleksibel (Rao dkk., 2013).

2.2.3 Keterbatasan dan Kerugian Penghantaran Obat Secara *Buccal*

Keterbatasan dan kerugian penghantaran obat secara *buccal* sebagai berikut:

- a. Obat hanya yang memiliki dosis kecil yang dapat digunakan.
- b. Obat harus stabil pada pH *buccal*.
- c. Obat yang memiliki bau tidak enak dan rasa pahit dapat mengiritasi mukosa. Sehingga tidak dapat digunakan pada rute ini.
- d. Minum dan makan menjadi terbatas.
- e. Obat yang memiliki penyerapan difusi pasif yang dapat digunakan pada rute ini (Rao dkk., 2013).

2.2.4 Syarat dan Ketentuan Obat untuk Sistem Penghantaran Obat secara *Buccal*

Kriteria obat yang ideal untuk sistem penghantaran obat *buccal*, yaitu:

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

2.3 Tinjauan *Mucoadhesive*

2.3.1 Sistem *Bioadhesive*

Bioadhesive merupakan suatu zat yang dapat berinteraksi dengan bahan biologis dan dapat mempertahankan pada waktu yang lama. Karakteristik yang

harus dimiliki pada polimer bioadhesive yang ideal untuk penghantaran *buccal* yaitu:

- a. Pada permukaan lembab harus menempel dengan cepat.
- b. Produk degradasi dan polimer tidak beracun saat diserap dari lapisan *mucus*.
- c. Polimer harus ekonomis dan mudah didapatkan.
- d. Polimer harus mudah dan dapat bercampur dengan bahan obat.
- e. Polimer tidak boleh terurai dari bentuk sediaan selama proses penyimpanan (Rao dkk., 2013).

2.3.2 Mekanisme *Muccoadhesive*

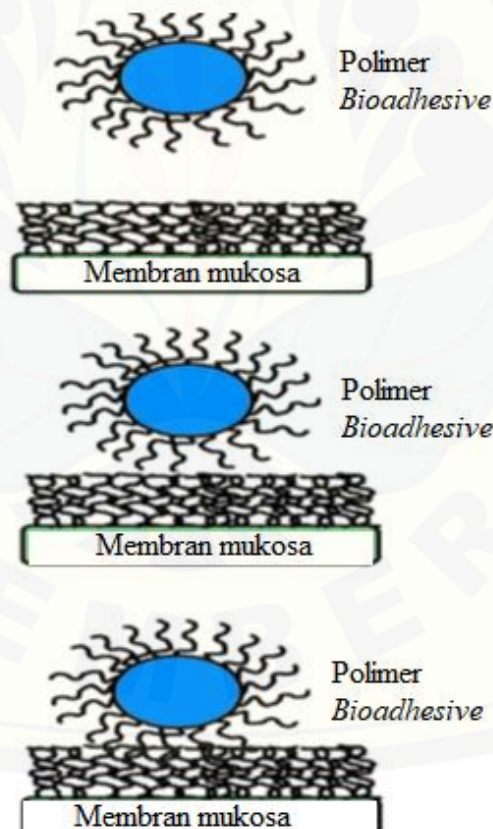
Mekanisme *muccoadhesive* dibagi menjadi tiga tahap, yaitu pembasahan dan pembengkakan (*swelling*) polimer, *interpenetrasi* antara rantai polimer dan membran mukosa, dan pembentukan ikatan kimia antara rantai terjerat (Smart, 2005). Pertama akan terjadi pembasahan kemudian *swelling* dari sediaan akibat adanya polimer, seperti terlihat pada gambar 2.1. Pada tahap ini, terjadi banyak interaksi fisikokimia yang dapat memperlama waktu perlekatan dan memperkuat daya lekat polimer (Smart, 2005).



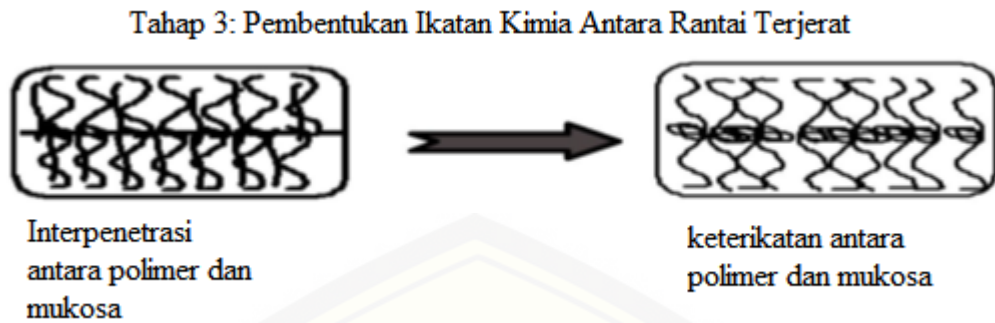
Gambar 2.1 Tahap pembasahan dan *swelling* (Alexander dkk., 2011)

Pada tahap kedua terjadi proses interpenetrasi antara rantai polimer dan membran mukosa yang menyebabkan area kontak yang luas, kekuatannya tergantung pada penetrasi polimer, seperti yang terlihat pada gambar 2.2. Setelah proses ini akan terbentuk ikatan kimia antara rantai terjerat. Jenis ikatan antara rantai akan terbentuk, termasuk ikatan primer seperti ikatan kovalen dan interaksi sekunder yang lebih lemah seperti Interaksi *van der waals* dan ikatan hidrogen. Ikatan primer dan sekunder dieksploitasi dalam pembuatan formulasi *bioadhesive* di mana adhesi yang kuat antara polimer terbentuk (Hagerstrom, 2003), seperti yang terlihat pada gambar 2.3.

Tahap 2 : Interpenetrasi Antara Rantai Polimer dan Membran Mukosa



Gambar 2.2 Tahap interpenetrasi antara rantai polimer dan membran mukosa (Alexander dkk., 2011)



Gambar 2.3 Tahap pembentukan ikatan kimia antara rantai terjerat (Alexander dkk., 2011)

2.4 Metode Pembuatan Film

Berikut beberapa teknik pembuatan sediaan *buccal film* yaitu *solvent casting*, *Hotmelt Extrusion*, *Rolling* dan *Solid dispersion extrusion*/ekstrusi dispersi padat (Malke, 2011).

2.4.1. Solvent Casting

Solvent casting adalah metode yang paling disukai untuk proses pembuatan sediaan *buccal film*. Bahan yang larut air dilarutkan sehingga membentuk larutan kental. API (*Active Pharmaceutical Ingredients*) dan agen lainnya dilarutkan dalam pelarut dengan jumlah yang lebih sedikit dari zat terlarutnya. Selanjutnya campuran ini ditambahkan ke larutan kental sebelumnya. Udara yang berada dalam campuran tersebut dihilangkan dengan vakum. Kemudian larutan yang dihasilkan dibiarkan mengering dan dipotong dengan ukuran yang diinginkan.

2.4.2 Hot Melt Extrusion

Hot melt extrusion (HME) merupakan salah satu metode pembuatan *buccal film* yang menggunakan proses pemanasan polimer sehingga membentuk film. Campuran pembawa obat dicampurkan kedalam *hopper* dan dilelehkan dengan ekstruder. Lelehan film dibentuk dengan die. Pada ekstruksi leleh panas tidak memerlukan pelarut organik, pembuatan dapat dilakukan secara berkelanjutan/*continyu*, kontrol parameter operasi yang baik, memungkinkan untuk meningkatkan skala dan pemborosan produk minuman.

2.4.3. Rolling

Dalam pembuatan sediaan *film mucoadhesive* dilakukan dengan tahan pre-mix, penambahan zat aktif dan pembentukan *film*. Pre-mix atau *batch master* yang terdiri dari pelarut, polimer pembentuk *film*, dan bahan lainnya kecuali zat aktif ditambahkan ke *batch feed tank*. *Batch master* dikontrol melalui katup kontrol dan pompa matering ke salah satu atau kedua *mixer*. Penambahan jumlah obat yang diperlukan ditambahkan melalui pembukaan dimasing-masing *mixer*. Dilakukan pengadukan dengan waktu tertentu sampai seluruh matriks tercampur homogen. Sejumlah tertentu matriks campuran dibawa ke pan melalui *matering roller*. Setelah *film* terbentuk, kemudian *film* dibawa keluar oleh *support roller*. *Film* dalam keadaan basah tersebut kemudian dikeringkan dengan pengering terkontrol.

2.4.4. Solid Dispersion Extrusion/Ekstrusi Dispersi Padat

Dispersi padat merupakan dispersi satu atau lebih bahan aktif dengan pembawa *inert* dalam keadaan padat serta adanya polimer hidrofilik yang *amorf*. Obat dilarutkan dengan pelarut yang sesuai kemudian 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.

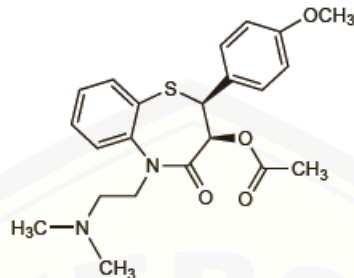
2.5 Tinjauan Bahan Penelitian

2.5.1 Diltiazem HCl

2.5.1.1 Sifat fisikokimia Diltiazem HCl

Diltiazem HCl yang memiliki nama kimia *1,5-Benzothiazepin-4(5H)-one,3(acetyloxy)-5[2-(dimethylinfluxamino)ethyl]-2-3-dihydro-2(4methoxyphenyl)-,monohydrochloride*, (+)-*cis* dengan rumus molekul $C_{22}H_{26}N_2O_4S$, HCl dan memiliki berat molekul 451.0. Diltiazem HCl dengan pemerian serbuk tidak berbau berbentuk kristalin atau kristal kecil dan berwarna putih. Obat ini mudah larut dalam air, diklorometan, kloroform, metanol, dan asam formiat, serta praktis tidak larut dalam eter. Diltiazem HCl memiliki nilai koefisien partisi (Log P) 2,8

dan pKa 8,06 (Sweetman, 2009). Selain itu, Diltiazem HCl memiliki nilai *bioavaibilitas* oral 40-50% (Patel dkk., 2015). Berikut struktur diltiazem HCl:



Gambar 2.4 Struktur kimia diltiazem HCl (Rowe dkk., 2006)

2.5.1.2 Mekanisme kerja

Diltiazem HCl adalah derivat benzotiazepin yang berasal dari golongan *calcium channel blocker* (CCB) yang ditujukan untuk pengobatan antihipertensi, antiaritmia, dan antiangina. Diltiazem memiliki indikasi untuk antihipertensi salah satunya bekerja dengan merelaksasi otot polos pada pembuluh darah dan penurunan pada resistensi pembuluh darah perifer. *Calcium channel blocker* (CCB) dapat menurunkan tekanan darah dengan cara mengurangi resistensi pembuluh perifer dan merelaksasi otot polos arteriola. Mekanisme kerja *calcium channel blocker* dengan menghambat aliran kalsium masuk ke dalam sel-sel otot polos arteri. *Calcium channal blocker* (CCB) memiliki dua sub kelas antara lain golongan dihidropirin dan non dihidropirin. Diltiazem HCl merupakan golongan non dihidropirin. Non dihidropiridin berfungsi dapat memperlambat konduksi nodus atrioventrikular serta node sinoatrium dan menurunkan denyut jantung (DiPiro, 2015).

Diltiazem HCl kurang lebih 80% yang terikat pada protein plasma yang didistribusikan ke ASI. Diltiazem HCl secara ekstensif dimetabolisme di hati oleh sitokrom P450 isoenzim CYP3A4, yang merupakan metabolit *desacetyldiltiazem* yang memiliki 25-50% aktivitas senyawa induk. Waktu paruh yang dimiliki diltiazem 3 sampai 5 jam dan sekitar 2-4% dari dosis diekskresikan melalui urin. Subyek sehat setelah dosis tunggal dan dosis ganda pada studi farmakokinetik

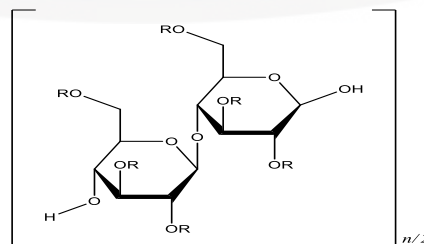
diltiazem menunjukkan *bioavailabilitas* meningkat setelah pemberian beberapa dosis, karena dimungkinkan terjadi penurunan eliminasi *presistemik*.

2.5.1.3 Efek Samping

Diltiazem dalam pengobatan ditoleransi dengan baik tetapi dapat memberikan efek edema pergelangan kaki, sakit kepala, pusing, hipotensi, kelelahan, kemerahan, mual, dan gangguan pencernaan lainnya (muntah, anoreksia, konstipasi atau diare dan kenaikan berat badan). Selain itu dapat menyebabkan hiperplasia gingival, eritema multiforme atau dermatitis eksfoliatif, ruam karena hipersensitivitas yang sifatnya ringan dan sementara, reaksi fotosensitifitas, dan peningkatan sementara nilai enzim hati yang dapat menyebabkan hepatitis. Diltiazem memiliki fungsi menekan konduksi jantung dan menyebabkan blok AV, hipotensi dan dengan atau tanpa efek AV konduksi. Selain itu dapat menyebabkan teratogenitas dalam penelitian hewan coba (Sweetman, 2009).

2.5.2 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)

Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) mempunyai nama lain yaitu *hypromellose*, *hypromellose*, *methocel*, dan lain-lain. HPMC mempunyai bentuk seperti serbuk fibrosa/granula yang hambar dan tidak berbau, putih atau krem dengan nilai pH 5,0-8,0 untuk larutan berair 2% b/b, densitas (tapped) 0,557 g/cm³, densitas (bulk) 0,341 g/cm³, titik lebur 190-200° C. HPMC dapat larut dalam air dan membentuk larutan koloid kental, yang tidak larut dalam air panas, etanol (95%), eter dan kloroform. Tetapi dapat larut dalam campuran diklorometana dan campuran etanol, campuran diklorometana dan campuran metanol, dan campuran alkohol dan air. Struktur kimia HPMC tertera pada gambar :



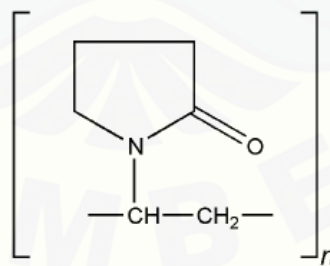
Gambar 2.5 Struktur kimia HPMC (Rowe dkk., 2006)

HPMC dalam sediaan farmasi mempunyai fungsi antara lain sebagai; agen pelapis, *bioadhesive*, agen pendispersi, agen pelepasan terkontrol, bahan pengemulsi, penambahan pelarutan, agen pelepasan diperpanjang, *stabilizer* emulsi, agen pembentukan granulasi, agen pembentukan film, *mucoadhesive*, agen pelepasan termodifikasi, agen peningkatan viskositas, agen penstabil, dan lain-lain (Rowe dkk., 2006).

2.5.3 Polivinilpirolidon (PVP)

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

PVP memiliki karakteristik serbuk halus sampai putih kekuningan, odorless/tidak berbau dan bersifat higroskopis, tidak toksik, tidak antigenik serta inert. Dalam sediaan farmasi, PVP termasuk golongan hidrofilik yang memiliki fungsi sebagai pembawa obat, zat pensuspensi, suspending agent, bahan pendispersi, dan disintegrant. Gambar struktur kimia PVP seperti yang tertera pada gambar berikut:

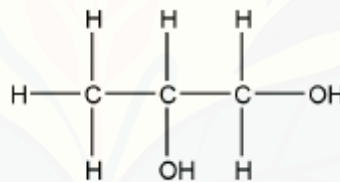


Gambar 2.6 Struktur kimia polivinil pirolidon (Rowe dkk., 2006)

Polivinilpirolidon merupakan polimer yang memiliki struktur linier, perbedaan tingkat polimerisasi akan menghasilkan berbagai macam PVP yang memiliki berat molekul berbeda. Berat molekul PVP berdampak pada viskositas dalam pelarut air (Rowe dkk., 2006).

2.5.4 Propilen Glikol

Propilen glikol (PG) mempunyai nama kimia 1,2-Propanediol dengan rumus molekul $C_3H_8O_2$. PG memiliki karakteristik cairan jernih, kental, tidak berwarna, tidak berbau, dan berasa manis. PG banyak digunakan sebagai ekstraktan, pengawet, dan pelarut dalam berbagai formulasi farmasi parenteral dan nonparenteral. Propilen glikol membentuk campuran yang homogen dengan aseton, etanol (95%), kloroform, gliserin dan air, melarutkan beberapa minyak essensial dan larut pada 1 dalam 6 bagian eter. Pada suhu rendah propilen glikol stabil dalam keadaan tertutup, tetapi pada suhu tinggi dan ditempat terbuka cenderung terjadi oksidasi sehingga menghasilkan produk *propionaldehyde*, asam piruvat, asam laktat dan asam asetat. PG bersifat higroskopis sehingga harus disimpan dalam wadah yang tertutup dengan baik, ditempat sejuk dan kering, terlindung dari cahaya. Propilen glikol memiliki fungsi sebagai plasticizer dalam formulasi *aqueous film-coating* (Rowe dkk., 2006). Struktur propilen glikol dapat dilihat pada gambar:



Gambar 2.7 Struktur kimia propilen glikol (Rowe dkk., 2006)

2.6 Metode Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan suatu perancangan eksperimen yang menunjukkan model hubungan yang terjadi antara variabel respon pada satu atau lebih variabel bebas. Desain ini digunakan untuk menentukan efek dari beberapa faktor dan interaksinya. Model analisis dari hasil yang diperoleh berupa persamaan matematika. Jumlah percobaan yang dikerjakan pada desain faktorial ditentukan dengan rumus 2^n , dimana dua menunjukkan tingkat level faktor dan n menunjukkan banyaknya jumlah faktor yang digunakan. Desain faktorial dua level menunjukkan bahwa terdapat dua faktor (contoh A dan B), masing-masing

faktor kemudian diuji di dua level berbeda yaitu level tinggi dan level rendah. Banyaknya formula yang diperlukan pada desain faktorial dua level dan dua faktor yaitu empat formula percobaan. Dengan menggunakan desain faktorial ini dapat diketahui bahwa faktor dominan yang mempengaruhi respon secara signifikan, dimana respon yang akan diukur dapat dikuantitatifkan (Bolton dan Bon, 2003). Rancangan percobaan menggunakan desain faktorial dua faktor dan dua level dapat dilihat pada Tabel 2.1.

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

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

(-) = *level* rendah

(+) = *level* tinggi

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

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

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

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

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

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

Dengan:

Y = respon hasil atau sifat yang diamati

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

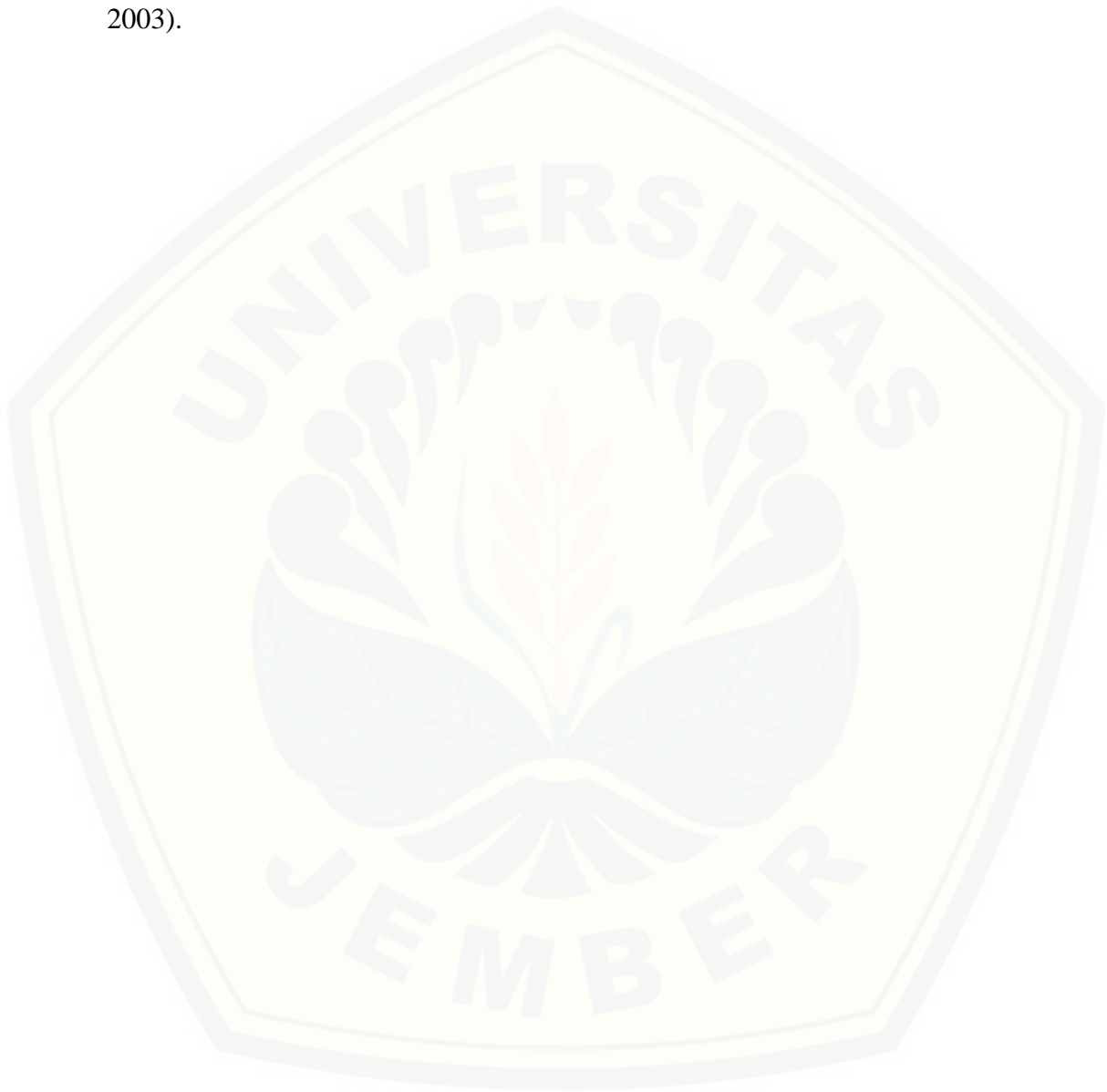
b₀, b₁, b₂, b₁₂ = koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan

b₀ = Rata- rata hasil semua percobaan

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

Keuntungan dari desain faktorial yaitu mempunyai efisiensi yang maksimum untuk memperkirakan efek dominan yang didapat pada penentuan

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



BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan eksperimental laboratorik. Variabel yang digunakan adalah metode desain faktorial dan bersifat eksploratif atau mencari komposisi optimum polimer Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) dan Polivinil Piroolidon (PVP) dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl. Tahapan penelitian yang dilakukan yaitu: 1) Perancangan formula menggunakan desain faktorial, 2) Pembuatan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl dengan formula yang sudah ada, 3) Pengamatan sifat fisika-kimia (organoleptis, keseragaman bobot, ketahanan lipat, ketebalan, tingkat pH permukaan), *swelling index*, penentuan *recovery* diltiazem, kekuatan *mucoadhesive* dan durasi *mucoadhesive*, 4) Melakukan analisis data, 5) Karakterisasi dan verifikasi yang dilakukan pada formula optimum.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

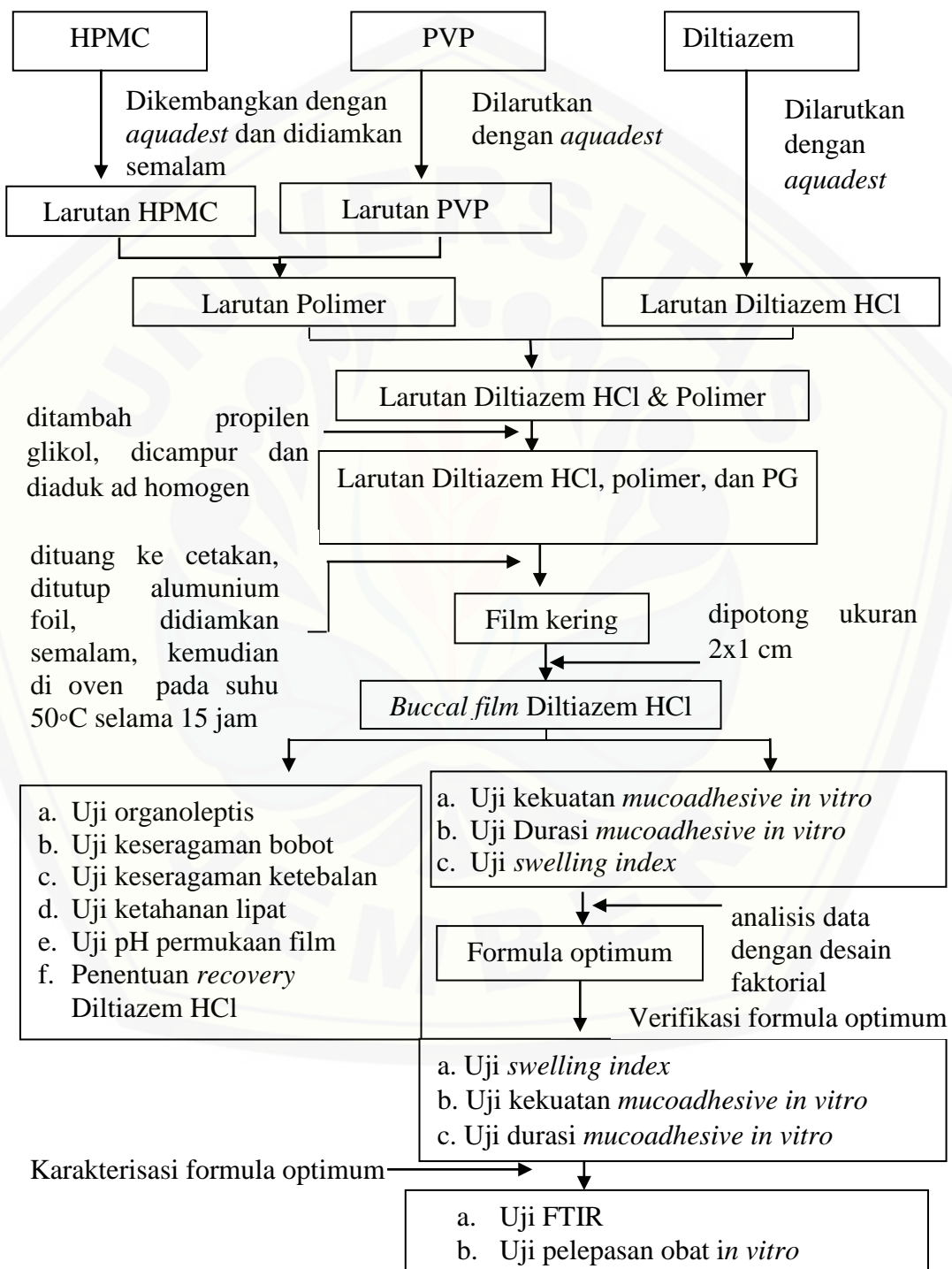
Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: oven (Mettler, Germany), Spektroskopi FTIR (Genesys 10S), TA.XT2 *Texture Analyzer*, alat uji disolusi tipe dayung (Logan), pH meter (Elmetron CP-502), neraca analitik (Adventurer™ Ohaus, USA) desikator (Normax), *software Design expert* versi 11.0.0 dan jangka sorong serta Spektrofotometer (Genesys 10S, Thermo Scientific, USA).

3.2.2 Bahan

Diltiazem HCl (diperoleh dari PT. Kimia Farma, Indonesia), Hidroksi Propil Metil Selulosa K-4M (BrataChem), PVP K-30 (BrataChem), Propilen Glikol (BrataChem), Aquadestilata dan buccal mukosa kambing (Usia 3 sampai 4 tahun, Jantan) (tempat penjagalan hewan).

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Maret 2019 sampai Mei 2019.



Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Rancangan Formula

Pada penelitian ini formula optimum sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl ditentukan dengan mengaplikasikan metode desain faktorial. Penelitian menggunakan 4 formula dengan variabel terikat Y (respon) dan variabel bebas X (faktor) sebagai berikut:

- a. Variabel terikat, merupakan suatu respon dari penelitian yang disimbolkan dengan huruf Y, meliputi Y1 adalah durasi *mucoadhesive* dan Y2 yaitu kekuatan *mucoadhesive* sediaan buccal film *mucoadhesive* diltiazem HCl.
- b. Variabel bebas, merupakan faktor yang dapat diubah-ubah yang disimbolkan dengan huruf X, meliputi XA adalah jumlah polimer HPMC dan XB adalah jumlah polimer PVP.
- c. Variabel terkontrol merupakan komponen yang tidak dapat diubah-ubah, meliputi jumlah bahan aktif diltiazem HCl, suhu, *plasticizer*, dan waktu pemanasan.

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan Patel (2015), kombinasi HPMC 18 mg dan PVP 8 mg dapat memberikan hasil sifat *mucoadhesive* dan *swelling index* yang baik (Patel dkk., 2015). Dalam penelitian ini digunakan susunan level rendah dan level tinggi masing-masing faktor yang dapat dilihat pada Tabel 3.1 dan rancangan formula berdasarkan desain faktorial dapat dilihat pada Tabel 3.2.

Tabel 3.1 Susunan level faktor berdasarkan desain faktorial

Faktor	Level rendah (-)	Level tinggi (+1)
HPMC	15 mg	35 mg
PVP	5 mg	15 mg

Tabel 3.2 Rancangan formula berdasarkan desain faktorial

Percobaan	Faktor A (HPMC)	Faktor B (PVP)
1	15 mg	5 mg
A	35 mg	5 mg
B	15 mg	15 mg
AB	35 mg	15 mg

Pada penelitian sebelumnya dosis diltiazem HCl merupakan variabel terkontrol yang digunakan dalam *buccal film* dengan ukuran 2x1 yaitu sebesar 25 mg. Formula yang digunakan dalam satu kali pembuatan sediaan buccal film diltiazem HCl sebesar 25 mg untuk pembuatan 1 film. Sedangkan dalam satu cetakan dapat menghasilkan 31,7925 film dengan ukuran 2x1cm. Susunan formula dalam 1 film dapat dilihat pada Tabel 3.3.

Tabel 3.3 Formula *mucoadhesive* buccal film diltiazem HCl (1 film)

Bahan	Kegunaan	Jumlah Bahan			
		F1	FA	FB	FAB
Diltiazem HCl	Bahan Aktif	25 mg	25 mg	25 mg	25 mg
HPMC	Polimer Hidrofilik	15 mg	35 mg	15 mg	35 mg
PVP	Polimer hidrofilik	5 mg	5 mg	15 mg	15 mg
PG	Plasticizer	0,0393 ml	0,0393 ml	0,0393 ml	0,0393 ml
Aquades	pelarut	1,258 ml	1,258 ml	1,258 ml	1,258 ml

3.4.2 Pembuatan *buccal film* Diltiazem HCl

Sediaan *buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl dibuat dengan menggunakan metode *solvent casting*. Pertama melarutkan polimer yaitu dengan mengembangkan HPMC dengan aquades dan didiamkan semalam. Melarutkan PVP dengan aquades kemudian mencampurkan larutan HPMC kedalam larutan PVP dan diaduk sampai homogen. Diltiazem HCl dilarutkan dalam aquadest dan dicampur kedalam larutan polimer serta dicampur *propylene glycol* dan aquadest yang tersisa. Kemudian campuran diaduk menggunakan *magnetic stirrer* selama 15 menit dengan kecepatan 1000 rpm. Campuran *film* yang sudah homogen dituang kedalam cetakan dan ditutup dengan aluminium foil dan didiamkan selama semalam dengan suhu ruangan untuk memperoleh larutan jernih dan bebas gelembung udara. Setelah itu di oven pada suhu 50°C selama 24 jam. Setelah

membentuk *film* kering, kemudian dilepaskan dari cetakan dan dipotong sesuai ukuran 2x1 cm. Selanjutnya sampel dikemas dalam plastik klip dan disimpan dalam desikator.

3.4.3 Evaluasi *Buccal Film* Diltiazem HCl

a. Uji Organoleptis

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

b. Uji Keseragaman Ketebalan Film

Ketebalan film diukur pada 3 sampel film dari masing-masing formulasi yang dipilih secara acak 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).

c. Uji Keseragaman Bobot

Berat masing-masing dari 3 sampel film pada masing-masing formulasi yang dipilih secara acak ditimbang menggunakan timbangan digital (Semalty dkk., 2008). Kemudian dihitung rata-rata dan standar deviasi (El-maghraby dan Abdelzاهر, 2015).

d. Uji Ketahanan Lipat

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

e. Uji pH Permukaan

Pengujian pH pada permukaan film dilakukan dengan merendam film dalam cawan petri yang berisi 5 mL aquadest selama satu jam dalam suhu kamar, kemudian dilakukan pengukuran pada pH permukaan menggunakan pH meter (El-maghraby dan Abdelzاهر, 2015). pH sediaan buccal film dikatakan baik apabila dalam rentang pH yaitu 5,5-7 dengan melakukan tiga kali replikasi (Patel dkk., 2015).

3.4.4 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 cara menimbang 27,22 g dan dilarutkan di KH_2PO_4 dalam 1000 mL aquadestilata. Selanjutnya diambil sebanyak 250 mL larutan dan dimasukkan ke dalam labu ukur 1000 mL. Kemudian ditambahkan NaOH 0,2 M sebanyak 82 mL dan penambahan aquadestilata sampai tanda batas. Selanjutnya pengujian pH dilakukan menggunakan pH meter hingga pH 6,6 (El-Samaligy dkk., 2004). Jika pH yang didapatkan terlalu basa, maka ditambahkan HCl, dan apabila terlalu asam maka ditambahkan NaOH.

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

Penentuan panjang gelombang maksimum Diltiazem HCl dilakukan dengan menimbang sebanyak 100 mg. Kemudian 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 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 sekitar 237 nm (Moffat dkk., 2004).

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

Kurva baku diltiazem HCl ditimbang sebanyak 100 mg dalam labu ukur 100 mL. Kemudian ditambahkan dapar fosfat pH 6,6 sampai tanda batas sehingga diperoleh larutan baku induk 1000 ppm dan 3000 ppm. Larutan induk 1000 ppm dan 3000 ppm diencerkan hingga diperoleh lima titik konsentrasi yaitu 4, 6, 8, 10, 12 ppm. Masing-masing konsentrasi diamati serapannya

menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum. Kemudian dibuat kurva baku kadar diltiazem HCl terhadap serapan serta ditentukan persamaan regresi yang kemudian digunakan untuk menghitung kadar sampel (Patel, 2006).

d. Penentuan Kadar Diltiazem HCl dalam Sediaan Buccal Film

Sediaan film 25 mg diltiazem HCl dilarutkan dalam dapar fosfat pH 6,6. Larutan tersebut disaring dan dimasukkan ke labu ukur 50 mL. Kemudian ditambahkan dapar fosfat pH 6,6 sampai tanda batas dengan konsentrasi 500 ppm. Selanjutnya dilakukan pengenceran dengan memipet 0,5 mL (500 ppm) larutan kemudian dimasukkan dalam labu ukur 25 mL. Ditambahkan dapar fosfat pH 6,6 sampai tanda batas (10 ppm). Mengamati serapan menggunakan alat spektrofotometer UV dengan panjang gelombang maksimum. Larutan dapar fosfat pH 6,6 digunakan sebagai blanko. Pada pengujian recovery bahan aktif sediaan dengan konsentrasi analit 10 ppm memiliki syarat yaitu pada rentang 80-110 % dengan nilai CV < 7,3 % (Huber, 2007). Dilakukan tiga kali replikasi pada percobaan ini, kemudian dilakukan recovery diltiazem HCl dihitung dengan menggunakan persamaan sebagai berikut:

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

3.4.5 Uji Swelling Index

Media simulasi cairan saliva untuk pengujian *swelling index* menggunakan larutan dapar fosfat dengan pH 6,6. Menimbang berat film sebagai W_0 dan dimasukkan dalam cawan petri yang berisi larutan dapar fosfat pH 6,6 dan dibiarkan mengembang. Film diambil dengan hati-hati kemudian ditimbang sebagai berat akhir film (W_t) pada interval waktu 0,5; 1,0; 2,0 dan 4,0 jam (Tarai dkk., 2013). Peningkatan berat film ditentukan pada setiap interval waktu sampai berat konstan diamati. Tingkat pembengkakan dihitung menggunakan rumus: $S.I = (w_t - w_0) / w_0$ dimana S.I adalah indeks pembengkakan, berat film pada saat 't' dan w_0 adalah berat film pada saat 0.

3.4.6 Uji Kekuatan *Mucoadhesive In Vitro*

Dalam pengujian kekuatan *mucoadhesive film* digunakan *texture analyzer*. Alat ini dihubungkan dengan computer dan dijalankan dengan *XTRA Dimension Software*. Pengujian ini dilakukan pada jaringan buccal kambing dan digunakan dalam waktu 2 jam dari proses pengambilannya. Jaringan lemak *buccal* kambing dipisahkan dengan membran mukosa kemudian membran dicuci menggunakan air suling dan dapar fosfat pH 6,6. Kemudian membran mukosa buccal dipotong-potong dan dicuci kembali dengan dapar fosfat pH 6,6 (Pethe dan Salunkhe, 2014). Membran mukosa buccal disimpan pada medium dapar fosfat pH 6,6. Sediaan *buccal film* diltiazem yang telah dipotong sesuai ukuran probe dilekatkan pada ujung probe dengan pita perekat ganda (Skulason dkk., 2009). Jaringan mukosa *buccal* dilekatkan dengan lempeng yang tersedia pada alat. Kemudian meletakkan posisi mukosa menghadap ke luar. Selanjutnya alat dinyalakan dan probe diatur sehingga memberikan gaya 500gF dengan kecepatan 0,5 mm/detik. Sediaan buccal film dan mukosa dibiarkan kontak selama 75 detik serta dilakukan penambahan 100 µl dapar fosfat pH 6,6. Kemudian probe diangkat dengan kecepatan 1 mm/detik. Kurva antara waktu dengan besarnya gaya yang dibutuhkan sampai film terlepas dari jaringan akan direkam oleh alat dengan ditampilkan di komputer. Sehingga didapatkan hasil pengukuran dalam bentuk kekuatan *mucoadhesive* dalam satuan *gram force* (gF) (Peh dan Wong, 1999).

3.4.6 Uji Durasi *Mucoadhesive In Vitro*

Uji durasi *mucoadhesive* dilakukan dengan menempelkan *buccal film mucoadhesive* diltiazem pada mukosa *buccal* kambing. Buccal dibersihkan dan disimpan pada medium dapar fosfat pH 6,6. Jaringan *buccal* kambing direkatkan dengan perekat sinoakrilat 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 tanpa dilakukan penekanan. Gelas beaker 200 ml diisi dapar fosfat pH 6,6 sebagai medium. Kemudian disimpan pada suhu $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dan dilakukan pengadukan 50 rpm menggunakan pengaduk *magnetik*. Diamati selama 6 jam

serta mengukur waktu *mucoadhesive* dari waktu awal pelekatan sampai film terlepas dari jaringan *buccal* kambing (Patel dkk., 2015).

3.4.7 Analisis Data

Analisis data dilakukan untuk menentukan formula optimum yang menggunakan desain faktorial. Respon yang digunakan dalam penelitian ini adalah *swelling index*, waktu tinggal dan kekuatan *mucoadhesive in vitro* sediaan *buccal film* diltiazem. Persamaan yang dapat digunakan $Y = b_0 + b_a X_A + b_b X_B + b_{ab} X_A X_B$ dan dapat dihitung nilai b_0 , b_a , b_b , dan b_{ab} . Hasil dari perhitungan dapat digunakan untuk mendapatkan *contour plot swelling index*, durasi *mucoadhesive* dan kekuatan *mucoadhesive in vitro* dari sediaan *buccal film mucoadhesive* diltiazem HCl dengan menggunakan *software Design Expert 11*. Dari *contour plot* dapat diketahui komposisi optimum kombinasi antara polimer HPMC dan PVP terhadap *swelling index*, durasi *mucoadhesive* dan kekuatan *mucoadhesive in vitro* obat diltiazem HCl.

3.4.8 Verifikasi Formula Optimum

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

3.4.9 Karakterisasi

a. Uji Durasi *Mucoadhesive In Vitro*

Uji durasi *mucoadhesive* secara *in vitro* dilakukan seperti pada poin 3.4.6.

b. Uji Kekuatan *Mucoadhesive In Vitro*

Uji kekuatan *mucoadhesive in vitro* dilakukan seperti pada poin 3.4.7.

c. Pengujian *Swelling Index*

Uji kekuatan *swelling index* dilakukan seperti pada poin 3.4.5.

d. Uji FTIR (*Fourier Transform Infrared*) Spektroskopi

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

e. Uji Pelepasan Diltiazem In Vitro

Pelepasan obat diltiazem HCl dari film diukur menggunakan alat uji disolusi tipe dayung. Medium disolusi menggunakan dapar fosfat 500 mL dengan pH 6,6 dan uji ini dilakukan pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. Film yang mengandung 25 mg diltiazem HCl dilekatkan pada kaca objek/*slide glass* menggunakan perekat sinoakrilat pada satu sisi untuk memastikan pelepasan obat satu arah. Selanjutnya diambil sampel sebanyak 5 mL dengan interval waktu tertentu (15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360 menit) dilanjutkan penggantian medium disolusi sebanyak 5 mL. kemudian sampel disaring dan di analisis dengan spektrofotometer UV dengan panjang gelombang 237 nm. Dihitung jumlah obat terlepas pada interval waktu tertentu dan jumlah kumulatif obat yang terlepas dihitung sebagai fungsi waktu digunakan untuk penentuan kurva pelepasan obat (El-maghraby dan Abdelzاهر, 2015).

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

1. Faktor HPMC dapat meningkatkan nilai respon *swelling index* dan kekuatan *mucoadhesive*, dan *durasi mucoadhesive* pada sediaan *film*. Faktor PVP dapat meningkatkan nilai kekuatan dan *durasi mucoadhesive*, dan *swelling index* pada sediaan *film*. Interaksi antara faktor HPMC dan PVP meningkatkan nilai *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan *durasi mucoadhesive*.
2. Komposisi optimum HPMC dan PVP pada sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl masing-masing adalah sebesar 35 mg dan 15 mg. Nilai respon optimum yang didapatkan adalah *swelling index* 3,892; kekuatan *mucoadhesive* 42,03 gF; dan waktu tinggal *mucoadhesive* 330,33 menit.
3. Hasil pengujian karakterisasi sediaan *film* yaitu:
 - Pengujian FTIR didapatkan hasil tidak terjadi pergeseran pita secara tajam dari gugus fungsi diltiazem HCl dalam *mucoadhesive buccal film* yang menunjukkan tidak terjadi interaksi antara diltiazem HCl dengan bahan penyusun film.
 - Pelepasan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl mengikuti model kinetika pelepasan Higuchi dan orde nol dengan nilai persen pelepasan pada menit ke 360 adalah $97,847\% \pm 0,553$

5.2 Saran

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

DAFTAR PUSTAKA

- Alexander, A., D. K. Tripathi, T. Verma, J. Maurya, dan S. Patel. 2011. Review article mechanism responsible for mucoadhesion of mucoadhesive drug delivery system : a review. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*. 2(1):434–445.
- 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. *Majalah Obat Tradisional*. 17(3):39–46.
- B, R. M., V. S. N. Murthy, P. R. A, dan D. K. Gattu. 2013. Research Buccal Film Drug Delivery System-an Innovative and Emerging Technology. *Journal of Molecular Pharmaceutics & Organic Process* 1(3):1–6.
- Bolton, S. dan C. Bon. 2003. *Pharmaceutical Statistic Practical and Clinical Application Fourth Edition, Revised and Expanded*. New York: CRC Press.
- Byun, Y., A. Ward, dan S. Whiteside. 2012. Formation and Characterization of Shellac Hydroxypropyl Methylcellulose Composite Films. *Food Hydrocolloids*. 27(2):364–370.
- Chataut, J., R. K. Adhikari, dan N. P. Sinha. 2011. Prevalence and Risk Factors for Hypertension in Adults Living in Central Development Region of Nepal. *Kathmandu University Medical Journal*. 9(33):13–18.
- Deshmane, S. V, M. A. Channawar, A. V Chandewar, M. Unmesh, dan K. R. Biyani. 2009. Chitosan based sustained release mucoadhesive buccal patches containing verapamil hcl. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 1:216–229.
- DiPiro, J. T., B. G. Wells, C. W. DiPiro, dan T. L. Schwinghammer. 2015. *Pharmacotherapy Handbook*. Edisi 9th ed. New York: The Mc Graw Hill Education.
- El-maghraby, G. M. dan M. M. Abdelzaher. 2015. Formulation and evaluation of simvastatin buccal film. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 5(04):70–77.
- El-Samaligy, 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.
- Garg, S. dan G. Kumar. 2007. Development and Evaluation of a Buccal Bioadhesive System for Smoking Cessation Therapy. *Pharmazie*. 62(4):266–272.
- Giradkar, K. P., M. Channawar, A. Kajale, E. Sridhar, R. S. Kamble, B. Bakde, dan A. V Chandewar. 2010. Design, Development and In Vitro Evaluation of Bioadhesive Dosage Form for Buccal route. *International Journal of*

- Pharmaceutical Research & Development*. 2(6):1–20.
- Hagerstrom, H. 2003. *Polymer Gels as Pharmaceutical Dosage Forms*. Uppsala: Uppsala University.
- Harmita. 2004. *Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode Dan Cara Perhitungannya*. Jakarta: Departemen Farmasi FMIPA-UI. 2004. Halaman 117–135.
- Huber, L. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories Second Edition*. Boca Raton: CRC Press.
- Kathpalia, H., B. Sule, A. Gupte, H. Kathpalia, B. Sule, dan A. G. Development. 2013. Development and evaluation of orally disintegrating film of tramadol hydrochloride qr code for mobile users. 03(24):27–32.
- Kellaway, I. W., G. Ponchel, dan D. Duchêne. 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. Development of Mucoadhesive Buccal Patch Containing Aceclofenac. *International Journal of PharmTech Research*. 1(4):978–981.
- Moffat, A. ., M. D. Osselton, dan B. Widdop. 2004. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. LONDON: Pharmaceutical Press.
- Morales, J. O. dan J. T. McConville. 2011. Manufacture and Characterization of Mucoadhesive Buccal Films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 77(2):187–199.
- 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.
- 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)
- Patel, A. R., D. A. Patel, dan S. V Chaudhry. 2011. International Journal of Pharmacy & Life Sciences Mucoadhesive Buccal Drug Delivery System. 2(6):848–856.
- Patel, H. R. 2006. *Studies on Mucoadhesive Buccal Films Containing Diltiazem Hydrochloride*. Bangalore: Rajiv Gandhi University of Health Sciences.
- 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.

- Pethe, A. M. dan S. P. Salunkhe. 2014. Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Tablet of Simvastatin. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 5(3):55–79.
- Preis, M., C. Woertz, K. Schneider, J. Kukawka, J. Broscheit, N. Roewer, dan J. Breitzkreutz. 2014. Design and Evaluation of Bilayered Buccal Film Preparations for Local Administration of Lidocaine Hydrochloride. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 86(3):552–561.
- Rao, N. G. R., B. Shrivani, dan M. S. Reddy. 2013. Overview on buccal drug delivery systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 5(4):80–88.
- Rowe, R. C., P. J. Sheskey, dan S. C. Owen. 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Edisi fifth. London: Pharmaceutical Press. ChemTec Publishing.
- Salamat-miller, N., M. Chittchang, dan T. P. Johnston. 2005. The Use of Mucoadhesive Polymers in Buccal Drug Delivery b. 57:1666–1691.
- 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.
- Shojaei, A. H. 1998. Buccal Mucosa as a Route for Systemic Drug Delivery: a review. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 1(1):15–30.
- Skulason, S., M. S. Asgeirsdottir, J. P. Magnusson, dan T. Kristmundsdottir. 2009. Evaluation of Polymeric Films for Buccal Drug Delivery. Iceland: University of Iceland. 981(Table 1):197–201.
- Smart, J. D. 2005. The Basics and Underlying Mechanisms of Mucoadhesion b. 57:1556–1568.
- Son, R. R. 2000. Pharmaceutical Drug Delivery Via The Mucous Membranes Of The Oral Cavity. 81(1):1–10.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale Thirty-Sixth Edition*. 3. PPharmaceutical Press.
- Tarai, M., J. G. Meher, A. Patnaik, dan P. Mishra. 2013. Novel , Bucco-Compatible Simvastatin Buccal Film : An Integrative Study Of The Effect Of Formulation Variables. *Journal of Scientific and Innovative Research*. 2(131):903–913.
- Verma, S., M. Kaul, A. Rawat, dan S. Saini. 2011. An overview on buccal drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2(6):1303–1321.
- WHO. 2009. Global Health Risks: Mortality And Burden Of Disease Attributable To Selected Major Risks. *Bulletin of the World Health Organization*. 87:646–646.

Yan, X. Q., Z. G. Chen, R. L. Wang, J. Yang, F. Ai, Y. J. Pan, P. Y. Qiu, dan D. X. Wang. 2013. Pharmacokinetics Of Diltiazem Hydrochloride Delay-Onset Sustained-Release Pellet Capsules In Healthy Volunteers. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 49(1):29–38.



LAMPIRAN

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

Titik	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,029	0,029	0,029
Titik 2	0,029	0,029	0,029
Titik 3	0,029	0,029	0,03
Titik 4	0,029	0,028	0,029
Titik 5	0,029	0,029	0,029
Rata-rata ± SD	0,029 ± 0,0000	0,029 ± 0,0005	0,029 ± 0,0005
Total rata-rata ± SD	0,029 ± 3,3333x10 ⁻⁴		

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

Titik	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,036	0,036	0,036
Titik 2	0,036	0,036	0,036
Titik 3	0,036	0,035	0,036
Titik 4	0,036	0,036	0,036
Titik 5	0,035	0,036	0,036
Rata-rata ± SD	0,036 ± 0,0005	0,036 ± 0,0005	0,036 ± 0,0005
Total rata-rata ± SD	0,036 ± 0,0005		

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

Titik	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,033	0,033	0,033
Titik 2	0,033	0,032	0,033
Titik 3	0,033	0,033	0,033
Titik 4	0,033	0,033	0,033
Titik 5	0,033	0,033	0,033
Rata-rata ± SD	0,033 ± 0,0005	0,033 ± 0,0005	0,033 ± 0,0005
Total rata-rata ± SD	0,033 ± 0,0005		

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

Titik	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,044	0,044	0,44
Titik 2	0,044	0,044	0,44
Titik 3	0,044	0,044	0,44
Titik 4	0,044	0,044	0,44
Titik 5	0,044	0,044	0,44
Rata-rata ± SD	0,044 ± 0,0005	0,044 ± 0,0005	0,044 ± 0,0005
Total rata-rata ± SD	0,044 ± 0,0005		

Data Uji Normalitas ketebalan

Case Processing Summary

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

Descriptives

Ketebalan	Statistic	Std. Error	Statistic		Std. Error
			Mean	Std. Error	
Mean	,03550	,001658			
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	,03185			
	Upper Bound	,03915			
5% Trimmed Mean	,03539				
Median	,03450				
Variance	,000				
Std. Deviation	,005745				
Minimum	,029				
Maximum	,044				
Range	,015				
Interquartile Range	,012				
Skewness	,559	,637			
Kurtosis	-,975	1,232			

Tests of Normality

Ketebalan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Ketebalan	,215	12	,130	,850	12	,036

Case Processing Summary

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

Descriptives

Transform_ketebalan	Statistic	Std. Error	Statistic		Std. Error
			Mean	Std. Error	
Mean	,1879	,00434			
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	,1783			
	Upper Bound	,1974			
5% Trimmed Mean	,1876				
Median	,1857				
Variance	,000				
Std. Deviation	,01505				
Minimum	,17				
Maximum	,21				
Range	,04				
Interquartile Range	,03				
Skewness	,466	,637			
Kurtosis	-,1021	1,232			

Tests of Normality

Transform_ketebalan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Transform_ketebalan	,200	12	,198	,859	12	,048

a. Lilliefors Significance Correction

- Formula 1

Kruskal-Wallis Test

Ranks

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

Test Statistics^{a,b}

	ketebalan
Chi-Square	,000
df	2
Asymp. Sig.	1,000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:
Formula_1

- Formula A

Kruskal-Wallis Test

Ranks

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

Test Statistics^{a,b}

	ketebalan
Chi-Square	,000
df	2
Asymp. Sig.	1,000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:
Formula_A

- Formula B

Kruskal-Wallis Test**Ranks**

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

Test Statistics^{a,b}

	ketebalan
Chi-Square	,000
df	2
Asymp. Sig.	1,000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

Formula_B

- Formula AB

Kruskal-Wallis Test**Ranks**

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

Test Statistics^{a,b}

	ketebalan
Chi-Square	,000
df	2
Asymp. Sig.	1,000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

Formula_AB

B. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot

Replikasi	Bobot <i>film</i> (mg)			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	70,3	76,4	72,5	94,2
2	71,2	75,8	72,9	92,8
3	70,9	76,6	72,6	93,6
Rata-rata ± SD	70,8 ± 0,458	76,27 ± 0,416	72,67 ± 0,208	93,53 ± 0,702

- Data Uji Normalitas

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Keseragaman Bobot	12	100,0%	0	0,0%	12	100,0%

Descriptives

			Statistic	Std. Error
Keseragaman Bobot	Mean		78,3167	2,71689
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		72,3368	
	Upper Bound		84,2965	
5% Trimmed Mean			77,8796	
Median			74,3500	
Variance			88,578	
Std. Deviation			9,41158	
Minimum			70,30	
Maximum			94,20	
Range			23,90	
Interquartile Range			17,22	
Skewness			1,146	,637
Kurtosis			-,517	1,232

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Keseragaman Bobot	,322	12	,001	,737	12	,002

a. Lilliefors Significance Correction

Case Processing Summary

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

Descriptives

			Statistic	Std. Error
Transform_Bobot	Mean		8,8357	,14962
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		8,5064	
	Upper Bound		9,1651	
5% Trimmed Mean			8,8125	
Median			8,6222	
Variance			,269	
Std. Deviation			,51829	
Minimum			8,38	
Maximum			9,71	
Range			1,32	
Interquartile Range			,96	
Skewness			1,125	,637
Kurtosis			-,544	1,232

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Transform_Bobot	,314	12	,002	,745	12	,002

- Formula 1

Kruskal-Wallis Test

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

Test Statistics^{a,b}

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

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

Formula_1

- Formula A

Kruskal-Wallis Test

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

Test Statistics^{a,b}

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

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

Formula_A

- Formula B

Kruskal-Wallis Test

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

Test Statistics^{a,b}

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

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

Formula_B

- Formula AB

Kruskal-Wallis Test

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

Test Statistics^{a,b}

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

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

Formula_AB

C. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Film*

Replikasi	pH Permukaan <i>Film</i>			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	5,9	5,94	5,92	6
2	5,91	5,94	5,94	6
3	5,9	5,96	5,92	5,99
Rata-rata ± SD	5,9 ±0,005	5,94±0,011	5,92±0,011	5,99±0,005

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

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

217	0,478	257	0,123	297	0,006	337	0,001	377	0,001
218	0,446	258	0,116	298	0,006	338	0,002	378	0,000
219	0,416	259	0,110	299	0,005	339	0,001	379	0,001
220	0,393	260	0,106	300	0,005	340	0,001	380	0,001
221	0,379	261	0,103	301	0,004	341	0,001	381	0,000
222	0,370	262	0,100	302	0,004	342	0,001	382	0,000
223	0,367	263	0,097	303	0,004	343	0,001	383	0,001
224	0,368	264	0,094	304	0,003	344	0,001	384	0,001
225	0,373	265	0,093	305	0,003	345	0,001	385	0,001
226	0,380	266	0,090	306	0,003	346	0,001	386	0,001
227	0,389	267	0,088	307	0,003	347	0,001	387	0,001
228	0,397	268	0,086	308	0,003	348	0,001	388	0,001
229	0,404	269	0,085	309	0,003	349	0,001	389	0,001
230	0,410	270	0,083	310	0,003	350	0,001	390	0,001
231	0,417	271	0,081	311	0,003	351	0,001	391	0,000
232	0,425	272	0,079	312	0,003	352	0,001	392	0,000
233	0,431	273	0,077	313	0,003	353	0,001	393	0,000
234	0,436	274	0,075	314	0,003	354	0,001	394	0,001
235	0,440	275	0,072	315	0,003	355	0,001	395	0,001
236	0,441	276	0,069	316	0,002	356	0,001	396	0,001
237	0,441	277	0,065	317	0,002	357	0,001	397	0,000
238	0,438	278	0,062	318	0,003	358	0,001	398	0,001
239	0,433	279	0,059	319	0,003	359	0,001	399	0,001
240	0,426	280	0,056	320	0,002	360	0,001	400	0,001

E. Serapan Larutan Baku Diltiazem HCl dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,6

Larutan Baku	Konsentrasi (ppm)	Absorbansi pada 237
1	4,128	0,216
2	6,002	0,322
3	8,256	0,445
4	10,320	0,574
5	12,004	0,669

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

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

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

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen Kadar (%)
1	0,582	10,512	104,794
2	0,582	10,512	104,836
3	0,588	10,616	105,704
Rata-rata ± SD			105,111 ± 0,513
CV			0,983

- **Kadar Diltiazem HCl secara Teoritis**

Replikasi 1

- Perhitungan

$$\frac{25,08 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times 1000 = 501,6 \text{ ppm}$$

50 mL

- Pengenceran : $\frac{0,5 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 501,6 \text{ ppm} = 10,032 \text{ ppm}$

Replikasi 2

- Perhitungan

$$\frac{25,07 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times 1000 = 501,4 \text{ ppm}$$

50 mL

- Pengenceran : $\frac{0,5 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 501,4 \text{ ppm} = 10,028 \text{ ppm}$

Replikasi 3

- Perhitungan

$$\frac{25,11 \text{ mg} \times 1000}{50 \text{ mL}} = 502,2 \text{ ppm}$$

- Pengenceran : $\frac{0,5 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 300,25 \text{ ppm} = 10,044 \text{ ppm}$

• **Perhitungan % Kadar**

- Replikasi 1

$$\% \text{kadar} = \frac{10,512 \text{ ppm}}{10,032 \text{ ppm}} \times 100\% = 104,794\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{kadar} = \frac{10,512 \text{ ppm}}{10,028 \text{ ppm}} \times 100\% = 104,836\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{kadar} = \frac{10,616 \text{ ppm}}{10,044 \text{ ppm}} \times 100\% = 105,704\%$$

$$\begin{aligned} \text{Rata-rata \%kadar} &= \frac{104,794 + 104,836 + 105,704}{3} \\ &= 105,112\% \end{aligned}$$

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

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen Kadar (%)
1	0,567	10,253	102,325
2	0,566	10,235	102,112
3	0,571	10,322	102,812
Rata-rata ± SD			102,416% ± 0,358
CV			0,349

• **Kadar Diltiazem HCl secara Teoritis**

Replikasi 1

- Perhitungan

$$\frac{25,05 \text{ mg} \times 1000}{50 \text{ mL}} = 501 \text{ ppm}$$

$$\text{- Pengenceran : } \frac{0,5 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 501 \text{ ppm} = 10,02 \text{ ppm}$$

Replikasi 2

- Perhitungan

$$\frac{25,06 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times 1000 = 501,2 \text{ ppm}$$

$$\text{- Pengenceran : } \frac{0,5 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 501,2 \text{ ppm} = 10,024 \text{ ppm}$$

Replikasi 3

- Perhitungan

$$\frac{25,1 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times 1000 = 502 \text{ ppm}$$

$$\text{- Pengenceran : } \frac{0,5 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 502 \text{ ppm} = 10,04 \text{ ppm}$$

-

• **Perhitungan % Kadar**

- Replikasi 1

$$\% \text{kadar} = \frac{10,253 \text{ ppm}}{10,02 \text{ ppm}} \times 100\% = 102,325 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{kadar} = \frac{10,235 \text{ ppm}}{10,024 \text{ ppm}} \times 100\% = 102,112\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{kadar} = \frac{10,322 \text{ ppm}}{10,04 \text{ ppm}} \times 100\% = 102,812\%$$

$$\begin{aligned} \text{Rata - rata \%kadar} &= \frac{102,325 + 102,112 + 99,256}{3} \\ &= 102,416\% \end{aligned}$$

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

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

- **Kadar Diltiazem HCl secara Teoritis**

Replikasi 1

- Perhitungan

$$\frac{25,08 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times 1000 = 501,6 \text{ ppm}$$

50 mL

- Pengenceran : $0,5 \text{ mL} \times 501,6 \text{ ppm} = 10,032 \text{ ppm}$

25 mL

Replikasi 2

- Perhitungan

$$\frac{25,05 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times 1000 = 501 \text{ ppm}$$

50 mL

- Pengenceran : $0,5 \text{ mL} \times 501 \text{ ppm} = 10,02 \text{ ppm}$

25 mL

Replikasi 3

- Perhitungan

$$\frac{25,01 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times 1000 = 500,2 \text{ ppm}$$

50 mL

- Pengenceran : $0,5 \text{ mL} \times 500,2 \text{ ppm} = 10,004 \text{ ppm}$

25 mL

- **Perhitungan % Kadar**

- Replikasi 1

$$\% \text{kadar} = \frac{10,391 \text{ ppm}}{10,032 \text{ ppm}} \times 100\% = 103,585\%$$

- Replikasi 2

$$\%kadar = \frac{10,443 \text{ ppm}}{10,02 \text{ ppm}} \times 100\% = 104,228\%$$

- Replikasi 3

$$\%kadar = \frac{10,512 \text{ ppm}}{10,004 \text{ ppm}} \times 100\% = 105,087\%$$

$$\begin{aligned} \text{Rata - rata \%kadar} &= \frac{103,585 + 104,228 + 105,087}{3} \\ &= 104,301\% \end{aligned}$$

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

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen Kadar (%)
1	0,554	10,027	100,037
2	0,552	9,993	99,971
3	0,562	10,166	101,299
Rata-rata±SD			100,435±0,748
CV			0,745

- **Kadar Diltiazem HCl secara Teoritis**

Replikasi 1

- Perhitungan

$$\frac{25,06 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times 1000 = 501,2 \text{ ppm}$$

50 mL

- Pengenceran : $\frac{0,5 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 501,2 \text{ ppm} = 10,024 \text{ ppm}$

25 mL

Replikasi 2

- Perhitungan

$$\frac{24,99 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times 1000 = 499,8 \text{ ppm}$$

50 mL

- Pengenceran : $\frac{0,5 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 499,8 \text{ ppm} = 9,996 \text{ ppm}$

25 mL

Replikasi 3

- Perhitungan

$$\frac{25,09 \text{ mg} \times 1000}{50 \text{ mL}} = 501,8 \text{ ppm}$$

- Pengenceran : $\frac{0,5 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 501,8 \text{ ppm} = 10,036 \text{ ppm}$

• **Perhitungan % Kadar**

- Replikasi 1

$$\% \text{kadar} = \frac{10,027 \text{ ppm}}{10,024 \text{ ppm}} \times 100\% = 100,037\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{kadar} = \frac{9,993 \text{ ppm}}{9,996 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,971\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{kadar} = \frac{10,166 \text{ ppm}}{10,036 \text{ ppm}} \times 100\% = 101,299\%$$

$$\begin{aligned} \text{Rata - rata \%kadar} &= \frac{100,037 + 99,971 + 101,299}{3} \\ &= 100,435\% \end{aligned}$$

H. Tabulasi Hasil Pengujian *Swelling Index*

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

Keterangan :

W_t = Berat *film* pada waktu ke-t

W_0 = Berat *film* awal

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

❖ Replikasi 1

$$W_0 = 0,0725$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,142-0,0725}{0,0725} = 0,958$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,194-0,0725}{0,0725} = 1,675$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,243-0,0725}{0,0725} = 2,351$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,291-0,0725}{0,0725} = 3,013$$

❖ Replikasi 2

$$W0 = 0,0724$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,141 - 0,0724}{0,0724} = 0,959$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,195 - 0,0724}{0,0724} = 1,693$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,246 - 0,0724}{0,0724} = 2,397$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,293 - 0,0724}{0,0724} = 3,046$$

❖ Replikasi 3

$$W0 = 0,0726$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,2101 - 0,0726}{0,0726} = 0,960$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,192 - 0,0726}{0,0726} = 1,644$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,244 - 0,0726}{0,0726} = 2,361$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,292 - 0,0726}{0,0726} = 3,022$$

t ke- (menit)	Swelling Index		
	R1	R2	R3
30	0,958	0,959	0,960
60	1,675	1,693	1,644
120	2,351	2,397	2,361
240	3,013	3,046	3,022

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

❖ Replikasi 1

$$W_0 = 0,0952$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,252 - 0,0952}{0,0952} = 1,647$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,352 - 0,0952}{0,0952} = 2,697$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,403 - 0,0952}{0,0952} = 3,233$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,443 - 0,0952}{0,0952} = 3,653$$

❖ Replikasi 2

$$W0 = 0,0949$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,258 - 0,0949}{0,0949} = 1,718$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,357 - 0,0949}{0,0949} = 2,761$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,402 - 0,0949}{0,0949} = 3,236$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,446 - 0,0949}{0,0949} = 3,699$$

❖ Replikasi 3

$$W0 = 0,0951$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,251 - 0,0951}{0,0951} = 1,639$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,352 - 0,0951}{0,0951} = 2,701$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,405 - 0,0951}{0,0951} = 3,258$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,445 - 0,0951}{0,0951} = 3,679$$

t ke- (menit)	<i>Swelling Index</i>		
	R1	R2	R3
30	1,647	1,718	1,639
60	2,697	2,761	2,701
120	3,233	3,236	3,258
240	3,653	3,699	3,679

Tabulasi Hasil Perhitungan *Swelling Index* Pada Formula B

❖ Replikasi 1

$$W_0 = 0,0870$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,182 - 0,0870}{0,0870} = 1,091$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,254 - 0,0870}{0,0870} = 1,919$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,315 - 0,0870}{0,0870} = 2,620$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,362 - 0,0870}{0,0870} = 3,160$$

❖ Replikasi 2

$$W_0 = 0,0872$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,185 - 0,0872}{0,0872} = 1,121$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,253 - 0,0872}{0,0872} = 1,901$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,316 - 0,0872}{0,0872} = 2,623$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,367 - 0,0872}{0,0872} = 3,208$$

❖ Replikasi 3

$$W_0 = 0,0875$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,183 - 0,0875}{0,0875} = 1,091$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,258 - 0,0875}{0,0875} = 1,948$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,312 - 0,0875}{0,0875} = 2,565$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,365 - 0,0875}{0,0875} = 3,171$$

t ke- (menit)	Swelling Index		
	R1	R2	R3
30	1,091	1,121	1,091
60	1,919	1,901	1,948
120	2,620	2,623	2,565
240	3,160	3,208	3,171

Tabulasi Hasil Perhitungan *Swelling Index* Formulasi AB

❖ Replikasi 1

$$W_0 = 0,1664$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,486 - 0,1664}{0,1664} = 1,920$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,657 - 0,1664}{0,1664} = 2,948$$

t menit ke-120

$$SI = \frac{0,754 - 0,1664}{0,1664} = 3,531$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,812 - 0,1664}{0,1664} = 3,879$$

❖ Replikasi 2

$$W_0 = 0,1666$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,486 - 0,1666}{0,1666} = 1,911$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,652 - 0,1666}{0,1666} = 2,913$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,752 - 0,1666}{0,1666} = 3,513$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,817 - 0,1666}{0,1666} = 3,903$$

❖ Replikasi 3

$$W_0 = 0,1663$$

- t menit ke-30

$$SI = \frac{0,482 - 0,1663}{0,1663} = 1,898$$

- t menit ke-60

$$SI = \frac{0,653 - 0,1663}{0,1663} = 2,926$$

- t menit ke-120

$$SI = \frac{0,758 - 0,1663}{0,1663} = 3,558$$

- t menit ke-240

$$SI = \frac{0,814 - 0,1663}{0,1663} = 3,894$$

t ke- (menit)	<i>Swelling Index</i>		
	R1	R2	R3
30	1,920	1,911	1,898
60	2,948	2,913	2,926
120	3,531	3,513	3,55
240	3,879	3,903	3,894

Replikasi	<i>Swelling Index Film</i>			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	3,013	3,653	3,160	3,879
2	3,046	3,699	3,208	3,903
3	3,022	3,679	3,171	3,894
Rata-rata ± SD	3,027±0,017	3,677±0,023	3,179±0,025	3,892±0,012
CV	0,561	0,688	0,786	0,308

H. Efek Faktor

H.1 Respon *Swelling Index*

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon <i>Swelling Index</i>
F1	-1	-1	-1	3,027
FA	+1	-1	-1	3,677
FB	-1	+1	+1	3,179
FAB	+1	+1	+1	3,892

$$\text{Efek faktor A} = \frac{3,677 + 3,892}{2} - \frac{3,027 + 3,179}{2} = +0,6815$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{3,179 + 3,892}{2} - \frac{3,027 + 3,677}{2} = +0,1835$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan faktor B} = \frac{3,027 + 3,892}{2} - \frac{3,677 + 3,179}{2} = 0,0315$$

H.2 Respon Kekuatan *Mucoadhesive*

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>
F1	-1	-1	-1	15,6
FA	+1	-1	-1	32,8
FB	-1	+1	+1	23,93
FAB	+1	+1	+1	42,03

$$\text{Efek faktor A} = \frac{32,8 + 42,03}{2} - \frac{15,6 + 23,93}{2} = +17,65$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{23,93 + 42,03}{2} - \frac{15,6 + 32,8}{2} = +8,78$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan faktor B} = \frac{15,6 + 42,03}{2} - \frac{32,8 + 23,93}{2} = +0,45$$

H.3 Respon Waktu Tinggal *Mucoadhesive*

Formula	Faktor (A)	Faktor (B)	Faktor (A&B)	Respon Waktu Tinggal <i>Mucoadhesive</i>
F1	-1	-1	-1	194,333
FA	+1	-1	-1	287,666
FB	-1	+1	+1	234,66
FAB	+1	+1	+1	330,33

$$\text{Efek faktor A} = \frac{287,66 + 330,33}{2} - \frac{194,33 + 234,66}{2} = +94,495$$

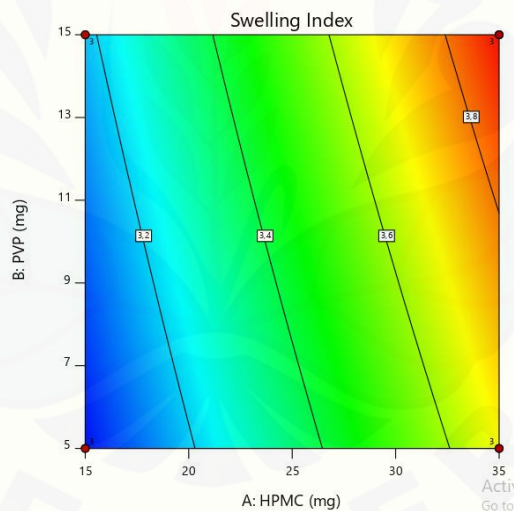
$$\text{Efek faktor B} = \frac{234,66 + 330,33}{2} - \frac{194,333 + 287,666}{2} = +41,496$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan B} = \frac{194,33 + 330,33}{2} - \frac{287,66 + 234,66}{2} = +1,17$$

Design-Expert® Software
Trial Version
Factor Coding: Actual

Swelling Index
● Design Points
3,01379  3,90396

X1 = A: HPMC
X2 = B: PVP



Design-Expert® Software
Trial Version
Factor Coding: Actual

Swelling Index

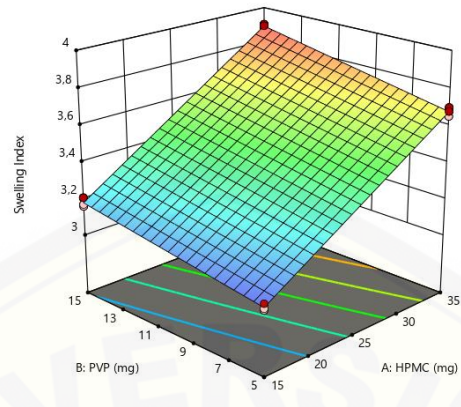
● Design points above predicted value

○ Design points below predicted value

3,01379  3,90396

X1 = A: HPMC

X2 = B: PVP



Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\begin{aligned} \text{Swelling Index} = & \\ & +3,44 \\ & +0,3406 A \\ & +0,0920 B \\ & +0,0157 AB \end{aligned}$$

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

Fit Statistics

Std. Dev.	0,0201	R²	0,9978
Mean	3,44	Adjusted R²	0,9970
C.V. %	0,5836	Predicted R²	0,9951
		Adeq Precision	74,5449

The **Predicted R²** of 0,9951 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0,9970; 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 74,545 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Model Comparison Statistics

PRESS	0,0073
-2 Log Likelihood	-64,58
BIC	-54,64
AICc	-50,86

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	3,44	1	0,0058	3,43	3,46	
A-HPMC	0,3406	1	0,0058	0,3272	0,3540	1,0000
B-PVP	0,0920	1	0,0058	0,0787	0,1054	1,0000
AB	0,0157	1	0,0058	0,0023	0,0290	1,0000

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

Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\begin{aligned}\text{Swelling Index} = & \\ & +3,44 \\ & +0,3406 A \\ & +0,0920 B \\ & +0,0157 AB\end{aligned}$$

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

Final Equation in Terms of Actual Factors

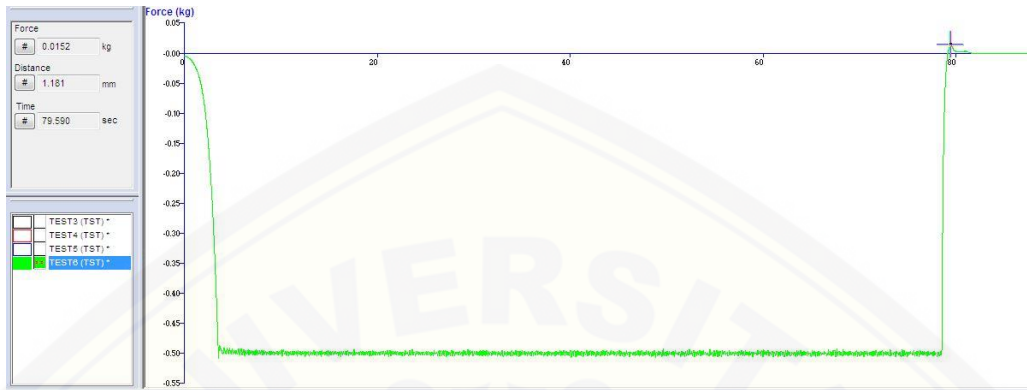
$$\begin{aligned}\text{Swelling Index} = & \\ & +2,48733 \\ & +0,030926 \text{ HPMC} \\ & +0,010577 \text{ PVP} \\ & +0,000313 \text{ HPMC} * \text{ PVP}\end{aligned}$$

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.

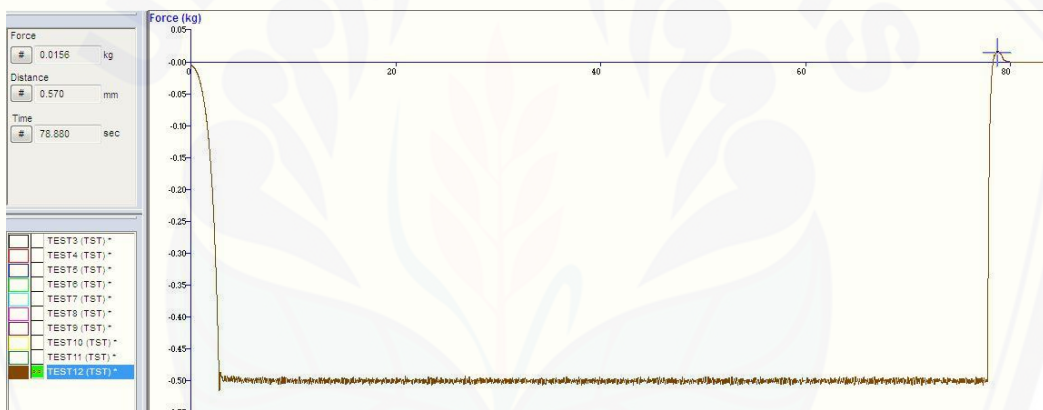
I. Hasil Uji Kekuatan Mucoadhesive Buccal Film Diltiazem HCl

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

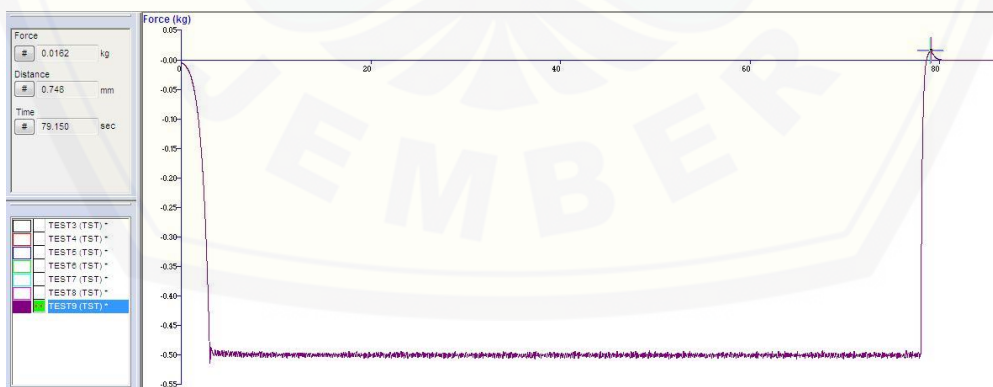
• Replikasi 1



• Replikasi 2

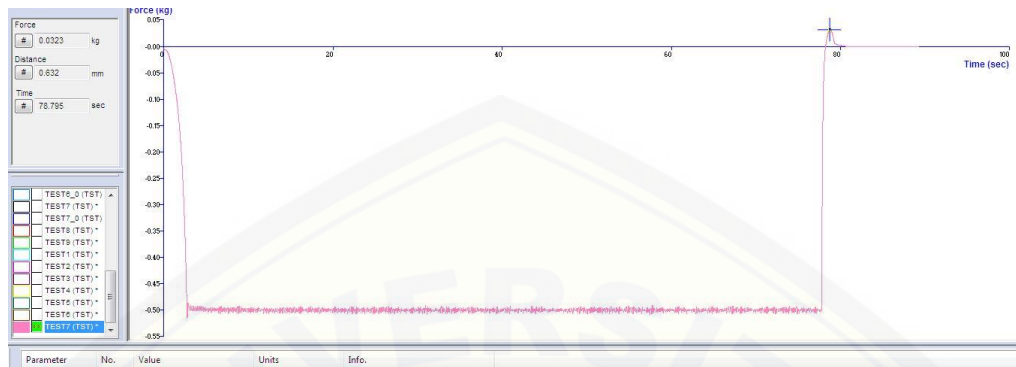


• Replikasi 3

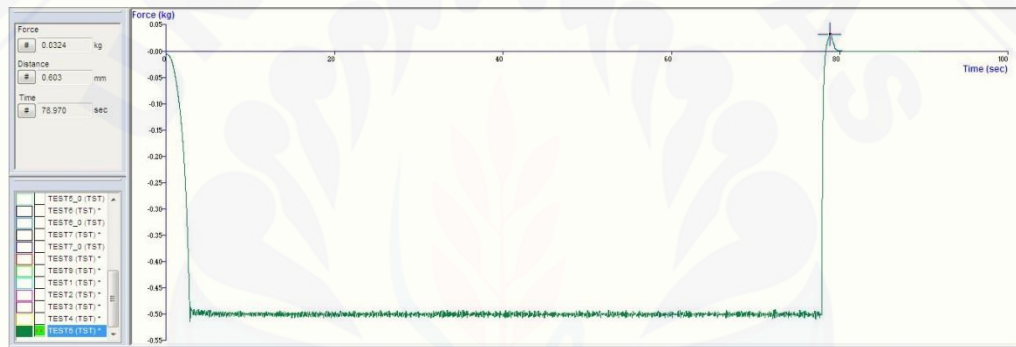


H.2 Hasil Uji Kekuatan *Mucoadhesive Buccal Film* Diltiazem HCl FA

- Replikasi 1



- Replikasi 2

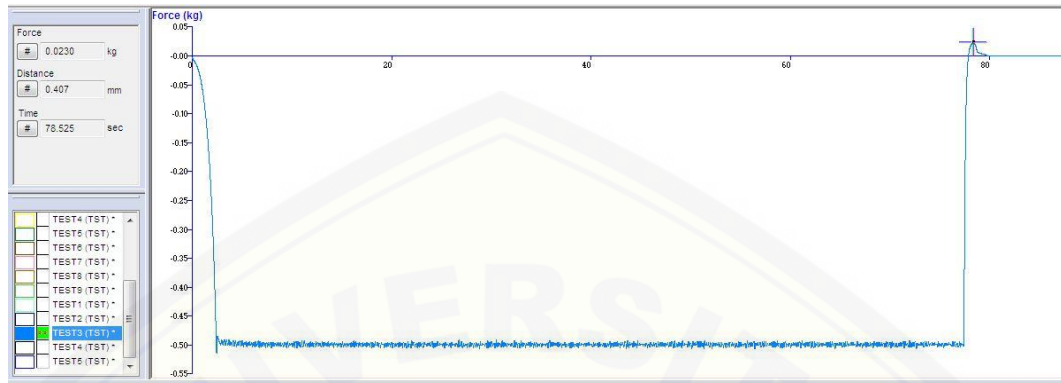


- Replikasi 3

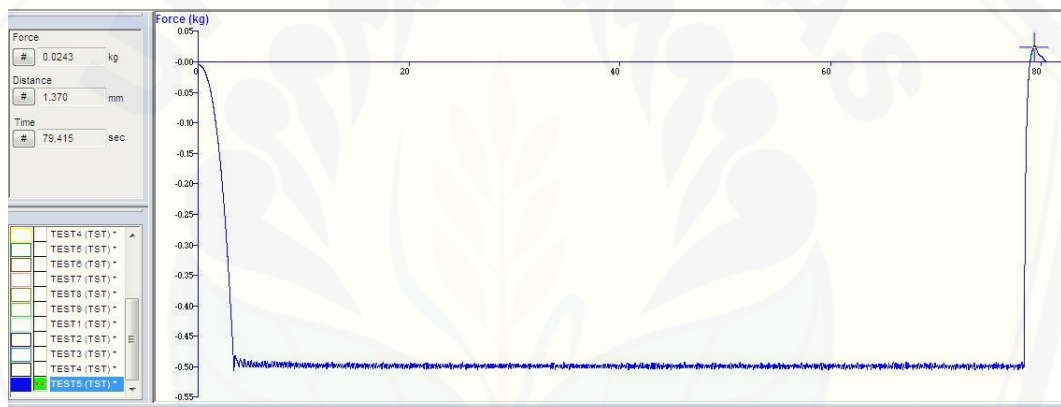


H.3 Hasil Uji Kekuatan *Mucoadhesive Buccal Film* Diltiazem HCl FB

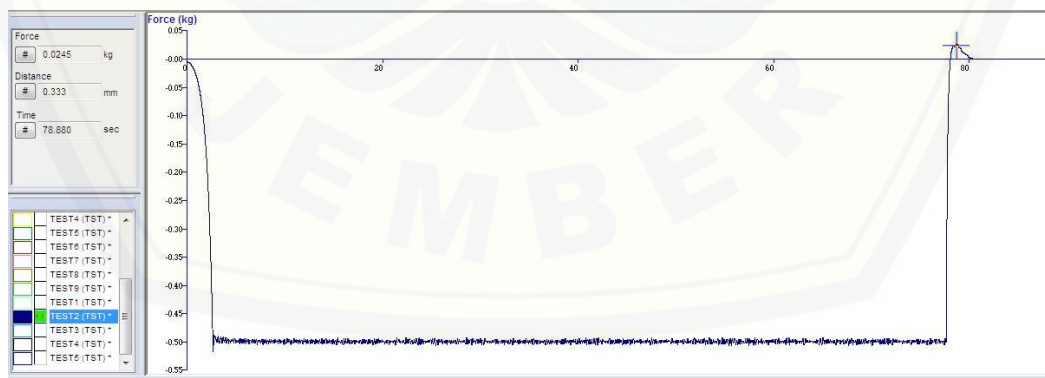
- Replikasi 1



- Replikasi 2

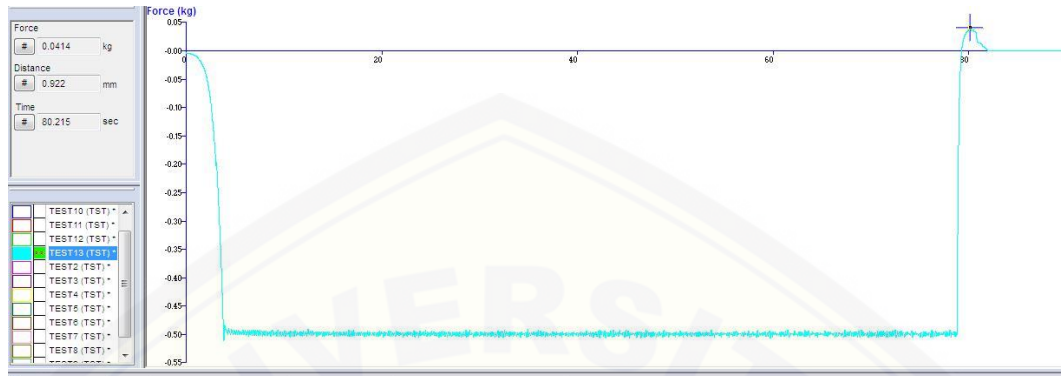


- Replikasi 3

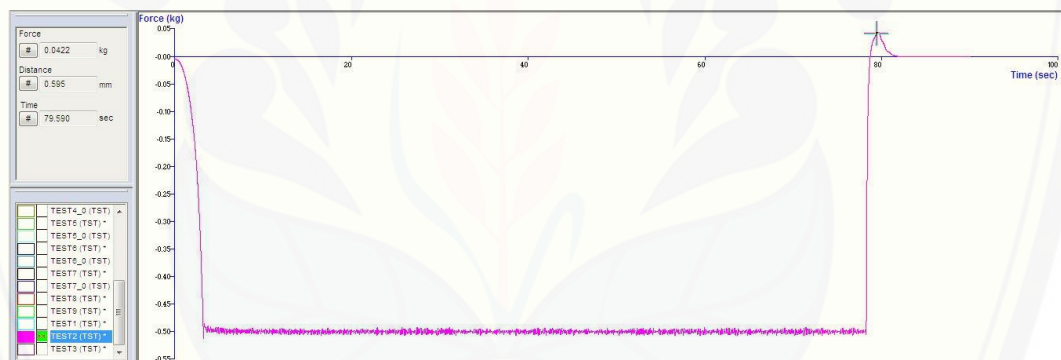


H.4 Hasil Uji Kekuatan *Mucoadhesive Buccal Film* Diltiazem HCl FAB

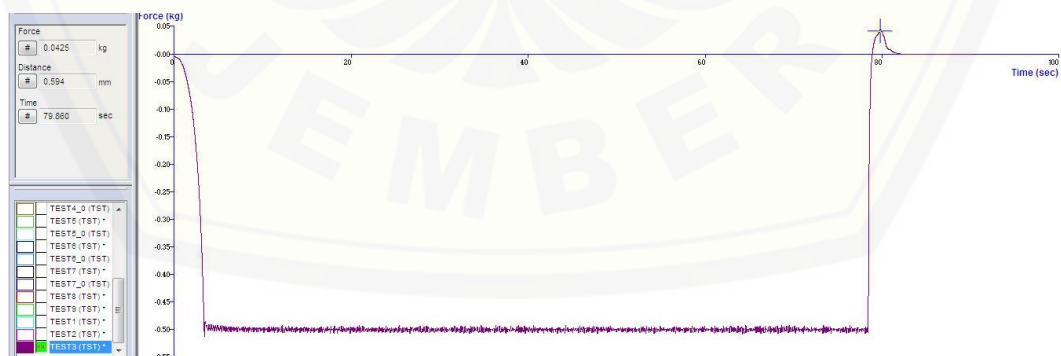
- Replikasi 1

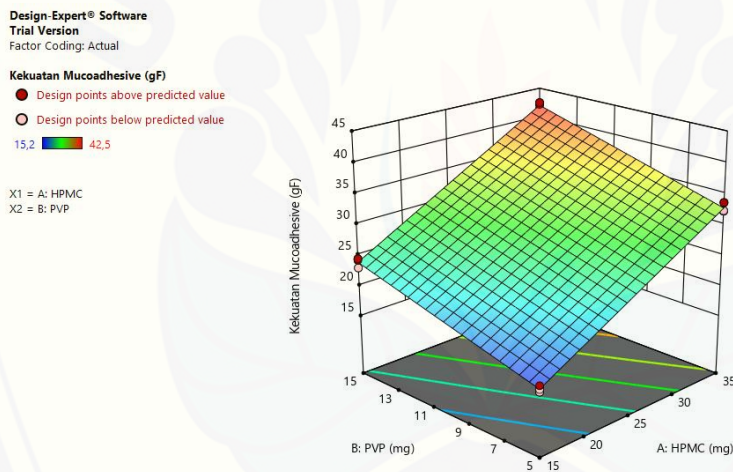
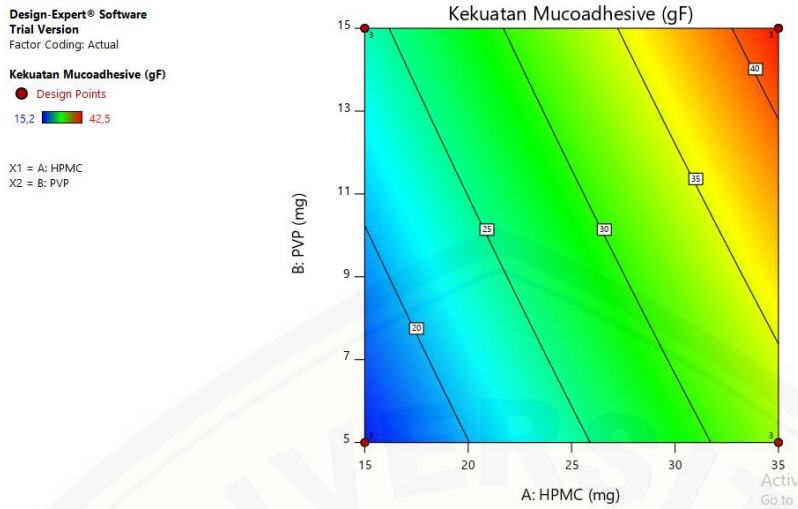


- Replikasi 2



- Replikasi 3





ANOVA for selected factorial model

Response 2: Kekuatan Mucoadhesive

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
Model	1161,43	3	387,14	837,07	< 0.0001 significant
A-HPMC	931,04	1	931,04	2013,06	< 0.0001
B-PVP	229,69	1	229,69	496,62	< 0.0001
AB	0,7008	1	0,7008	1,52	0,2533
Pure Error	3,70	8	0,4625		
Cor Total	1165,13	11			

Factor coding is **Coded**.

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

The **Model F-value** of 837,07 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

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

Fit Statistics

Std. Dev.	0,6801	R²	0,9968
Mean	28,61	Adjusted R²	0,9956
C.V. %	2,38	Predicted R²	0,9929
		Adeq Precision	67,1522

The **Predicted R²** of 0,9929 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0,9956; 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 67,152 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Model Comparison Statistics

PRESS	8,33
-2 Log Likelihood	19,94
BIC	29,88
AICc	33,65

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	28,61	1	0,1963	28,16	29,06	
A-HPMC	8,81	1	0,1963	8,36	9,26	1,0000
B-PVP	4,37	1	0,1963	3,92	4,83	1,0000
AB	0,2417	1	0,1963	-0,2110	0,6944	1,0000

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

Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\begin{aligned} \text{Kekuatan Mucoadhesive} = & \\ & +28,61 \\ & +8,81 A \\ & +4,37 B \\ & +0,2417 AB \end{aligned}$$

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

Final Equation in Terms of Actual Factors

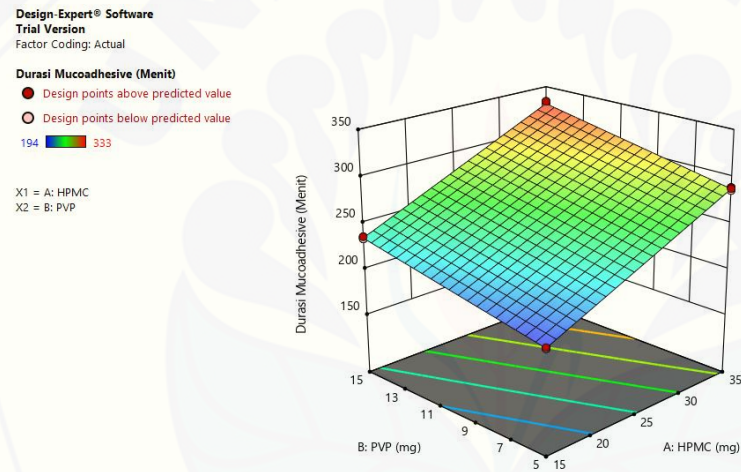
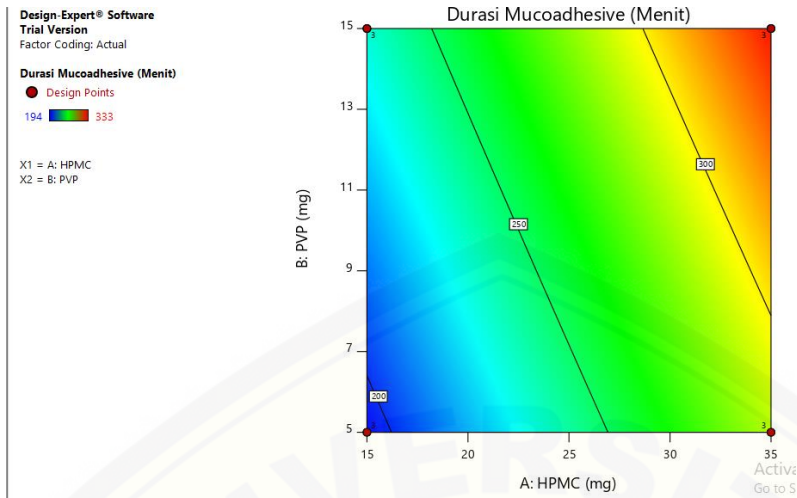
Kekuatan Mucoadhesive =

$$\begin{aligned}
 & -0,954167 \\
 & +0,832500 \text{ HPMC} \\
 & +0,754167 \text{ PVP} \\
 & +0,004833 \text{ HPMC} * \text{ PVP}
 \end{aligned}$$

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.

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

Replikasi	Waktu Tinggal <i>Mucoadhesive Film</i> (menit)			
	Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
1	195	286	236	330
2	194	289	234	328
3	194	288	234	333
Rata-rata ±	194,333 ± 0,577	287,666 ±	234,66 ± 1,154	330,33 ±
SD		1,527		2,516
CV	0,297	0,531	0,491	0,762



ANOVA for selected factorial model

Response 3: Durasi Mucoadhesive

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
Model	31961,58	3	10653,86	4124,08	< 0.0001 significant
A-HPMC	26790,75	1	26790,75	10370,61	< 0.0001
B-PVP	5166,75	1	5166,75	2000,03	< 0.0001
AB	4,08	1	4,08	1,58	0,2441
Pure Error	20,67	8	2,58		
Cor Total	31982,25	11			

Factor coding is **Coded**.

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

The **Model F-value** of 4124,08 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

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

Fit Statistics

Std. Dev.	1,61	R²	0,9994
Mean	261,75	Adjusted R²	0,9991
C.V. %	0,6140	Predicted R²	0,9985
		Adeq Precision	146,5579

The **Predicted R²** of 0,9985 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** 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 146,558 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Model Comparison Statistics

PRESS	46,50
-2 Log Likelihood	40,58
BIC	50,52
AICc	54,29

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	261,75	1	0,4640	260,68	262,82	
A-HPMC	47,25	1	0,4640	46,18	48,32	1,0000
B-PVP	20,75	1	0,4640	19,68	21,82	1,0000
AB	0,5833	1	0,4640	-0,4866	1,65	1,0000

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

Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\begin{aligned} \text{Durasi Mucoadhesive} = & \\ & +261,75 \\ & +47,25 A \\ & +20,75 B \\ & +0,5833 AB \end{aligned}$$

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

Final Equation in Terms of Actual Factors

Durasi Mucoadhesive =

$$\begin{aligned}
 &+105,04167 \\
 &+4,60833 \text{ HPMC} \\
 &+3,85833 \text{ PVP} \\
 &+0,011667 \text{ HPMC} * \text{PVP}
 \end{aligned}$$

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.

K. Analisa Data Menggunakan *Design Expert* Versi 11

J.1 Solusitions

Number	HPMC	PVP	Swelling Index	Kekuatan Mucoadhesive	Durasi Mucoadhesive	Desirability
1	35,000	15,000	3,893	42,033	330,333	0,750 Selected
2	34,852	15,000	3,888	41,899	329,625	0,747
3	35,000	13,593	3,863	40,735	324,332	0,726

L. Verifikasi Formula Optimum

K.1 Verifikasi Formula Optimum

- Respon Kekuatan *Mucoadhesive*

```
T-TEST
/TESTVAL=42.033
/MISSING=ANALYSIS
/VARIABLES=VAR00001
/CRITERIA=CI (.95).
```

→ T-Test

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	3	41,8667	1,33167	,76884

One-Sample Test

	Test Value = 42.033					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
VAR00001	-.216	2	,849	-.16633	-3,4744	3,1417

- Respon Durasi *Mucoadhesive*

```
T-TEST
/TESTVAL=330.33
/MISSING=ANALYSIS
/VARIABLES=VAR00001
/CRITERIA=CI (.95).
```

→ T-Test

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	3	330,6667	1,15470	,66667

One-Sample Test

	Test Value = 330.33					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
VAR00001	,505	2	,664	,33667	-2,5318	3,2051

- Respon Swelling Index

```
T-TEST
/TESTVAL=3.893
/MISSING=ANALYSIS
/VARIABLES=VAR00001
/CRITERIA=CI (.95).
```

→ T-Test

[DataSet1]

One-Sample Statistics

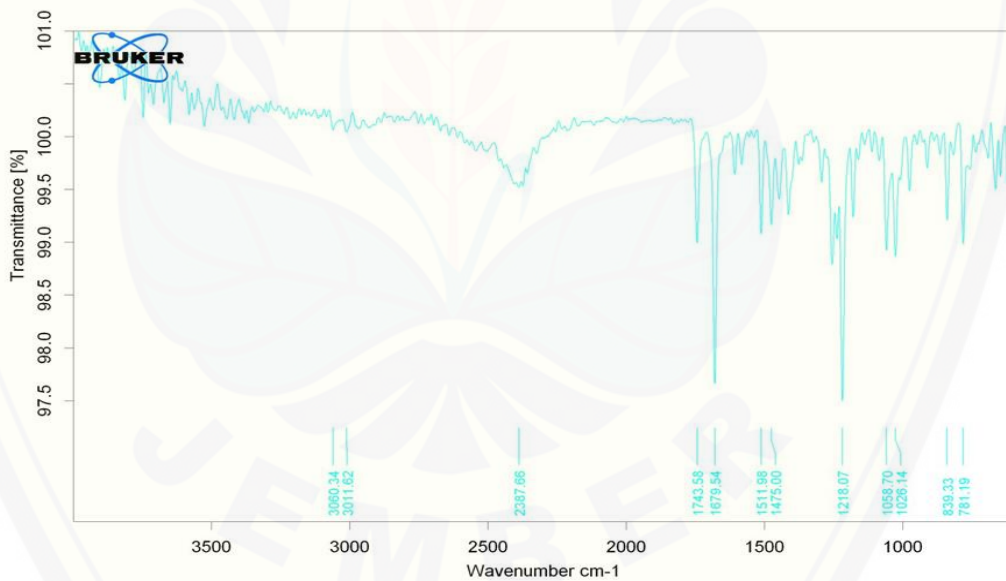
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	3	3.8948	.00307	.00177

One-Sample Test

	Test Value = 3.893					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
VAR00001	.997	2	.424	.00177	-.0059	.0094

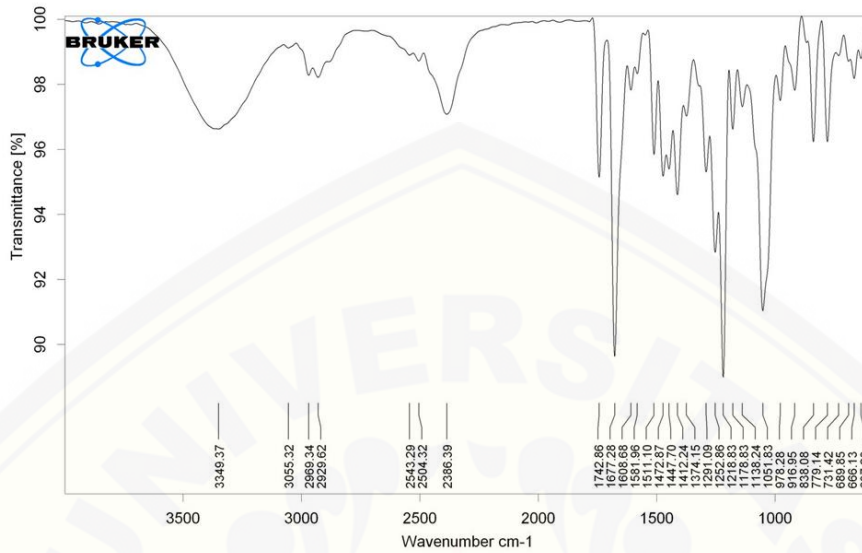
L. Hasil FTIR

L.1 Spektra Diltiazem HCl



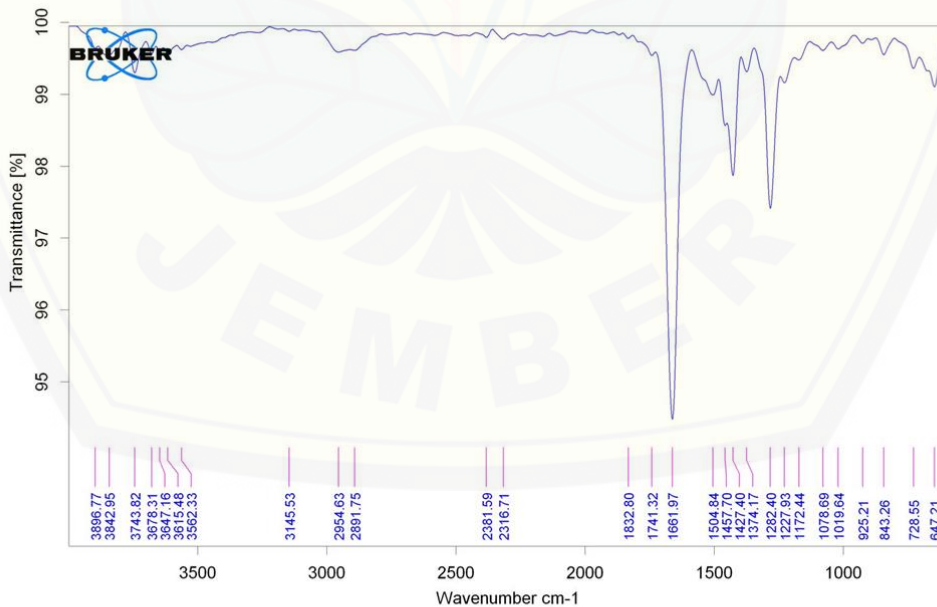
D:\FARMASI\15-73 yogatama\DILTIAZEM HCl MURNI.0 DILTIAZEM HCl MURNI Instrument type and / or accessory 1/11/2019

L.2 Spektra Film Formula AB



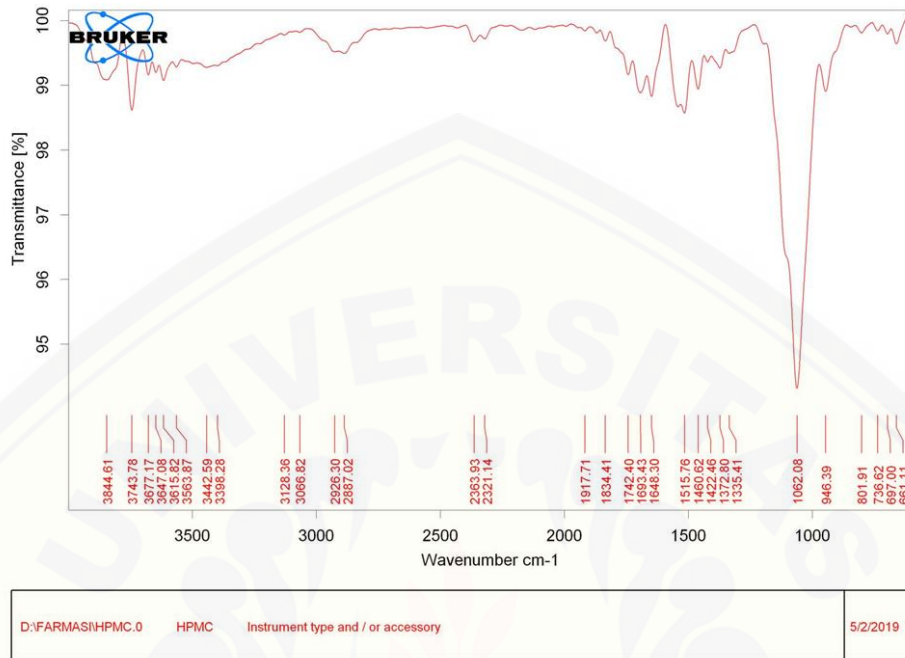
D:\FARMASI\FAB.0	FAB	Instrument type and / or accessory	5/2/2019
------------------	-----	------------------------------------	----------

L.3. Spektra PVP



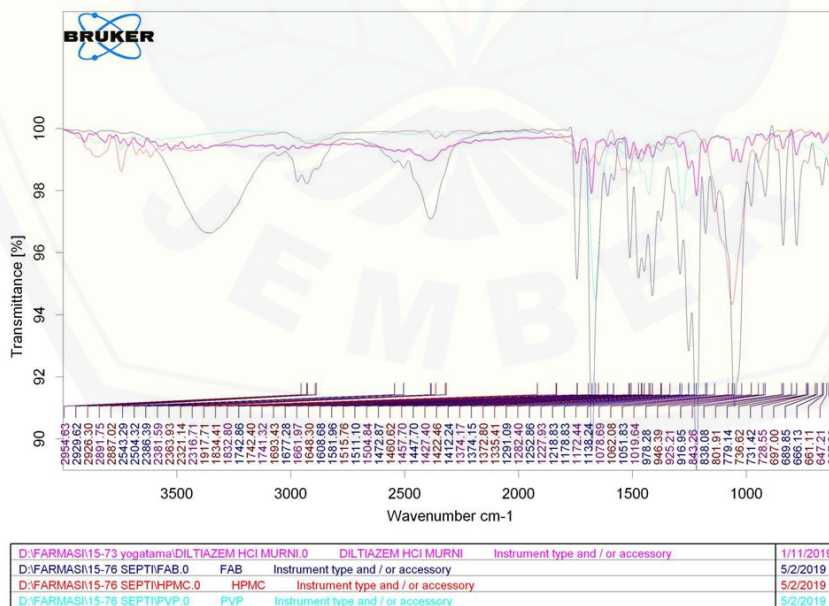
D:\FARMASI\PVP.0	PVP	Instrument type and / or accessory	5/2/2019
------------------	-----	------------------------------------	----------

L.4 Spektra HPMC



Page 1/1

L.5 Spektra PVP, HPMC, FAB dan Diltiazem HCl



Page 1/1

M. Tabulasi Hasil Uji Pelepasan *Film*

Uji Disolusi Formula Optimum FB			
t (menit)	% pelepasan		
	R1	R2	R3
0	2,475	2,38786	2,30263
15	15,644	17,2995	16,7543
30	18,778	21,4174	19,761
45	27,480	25,7825	24,5273
60	42,751	37,2245	41,1053
90	51,440	47,9318	49,8088
120	59,444	55,7836	57,6834
150	65,331	63,9399	67,017
180	69,771	68,0196	69,2822
210	73,441	71,211	72,2561
240	77,602	76,2735	75,5994
270	83,184	80,3416	81,393
300	89,886	87,9385	89,6382
330	95,056	92,2238	94,8072
360	97,499	97,582	98,4612

- Contoh perhitungan % pelepasan pada formula optimum replikasi

1

- ❖ T = 0 menit

Absorbansi = 0,004

Kandungan Diltiazem HCl dalam 1 *film* = 25,032 mg

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

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

$$X = 0,496 \text{ ppm}$$

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

$$Q = \frac{0,496 \mu\text{g/ml} \times 500 \text{ ml} \times 10 \text{ ml}}{4 \text{ ml}}$$

$$= 620 \mu\text{g}$$

$$= 0,62 \text{ mg}$$

- Fk = 0

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

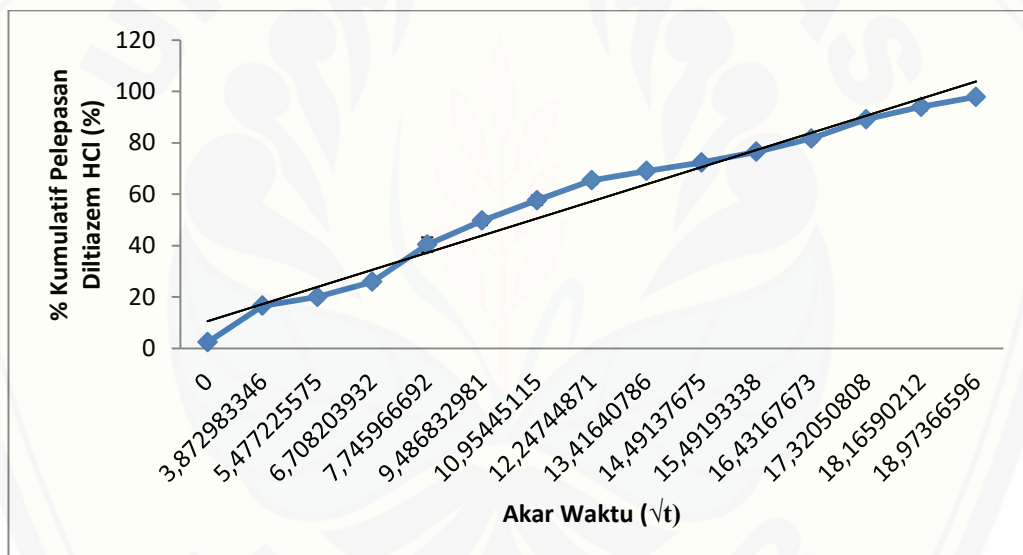
$$Q_{tot} = 0,62 \text{ mg} + 0$$

$$= 0,62 \text{ mg}$$

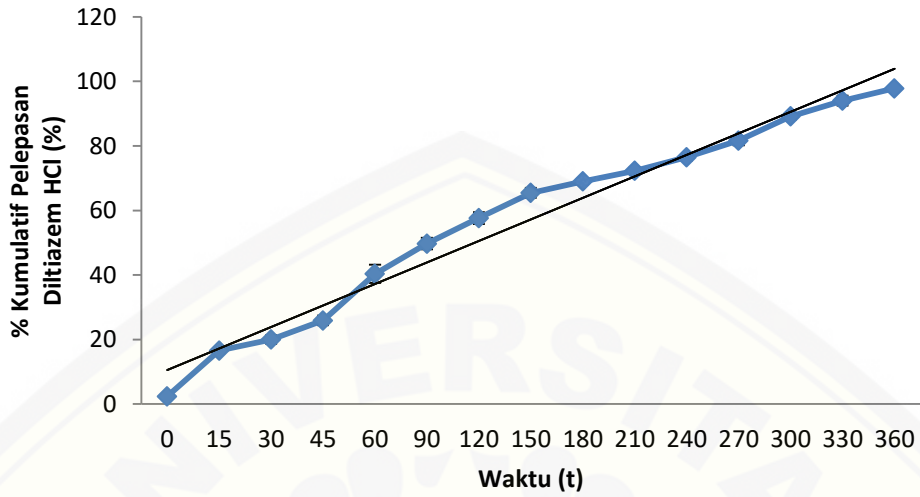
$$\% \text{ Pelepasan} = \frac{0,62 \text{ mg}}{25,032 \text{ mg}} \times 100 \% = 2,475\%$$

N. Kurva Pelepasan Diltiazem HCl

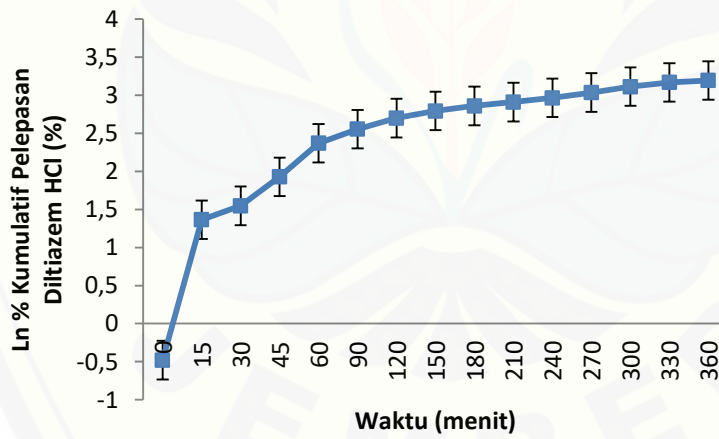
N.1 Kurva Pelepasan Model Higuchi



N.2 Kurva Pelepasan Model Orde Nol



N.3 Kurva Pelepasan Model orde satu



DOKUMENTASI

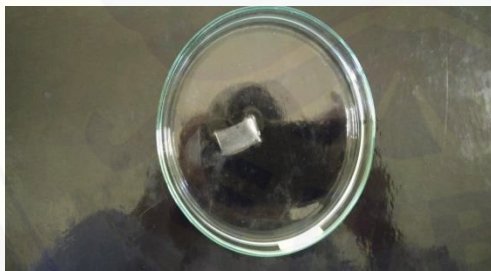
O.1 Uji Ketebalan



O.2 Uji Ketahanan Lipat



O.3 Uji Swelling Index



O.4 Uji pH Permukaan



O.5 Uji Kekuatan *Mucoadhesive*



O.6 Uji Durasi *Mucoadhesive*



O.7 Uji Disolusi



O.8 Sertifikat Analisis Diltiazem HCl

CERTIFICATE OF ANALYSIS

PRODUCT : DILTIAZEM HCl		COMPENDIA : USP-36
BATCH NO. : DLJM-13718		QUANTITY : 188 Kg
MFG. DATE : JULY 2018		EXP. DATE : JUNE 2020
QC A.R. No. : FP71682013		
TESTS	RESULTS	SPECIFICATION
1. DESCRIPTION	White, odorless crystalline powder. Melts at 212°C with decomposition.	White, odorless, crystalline powder or small crystals. Melts at 205-210°C with decomposition.
2. SOLUBILITY	Freely soluble in water, in formic acid, in methanol and in chloroform. Sparingly soluble in dehydrated alcohol. Insoluble in ether.	Freely soluble in water, in formic acid, in methanol and in chloroform. Sparingly soluble in dehydrated alcohol. Insoluble in ether.
3. IDENTIFICATION		
A. IR Absorption	Concordant with working standard.	The IR of the test sample is concordant with that of the working standard/Reference standard.
B. HPLC	Conforms	The retention time of the Diltiazem Hydrochloride peak in the chromatogram of the assay preparation corresponds to that of the chromatogram of the standard preparation, obtained under assay test.
C. Chlorides	Positive	Gives positive test for chloride
4. SPECIFIC ROTATION	+114°	Between +110° to +118°
5. LOSS ON DRYING	0.20%	Not more than 0.50% w/w
6. RESIDUE ON IGNITION	0.04%	Not more than 0.10% w/w
7. HEAVY METALS	Less than 20 ppm	Not more than 20 ppm
8. RELATED COMPOUNDS (By HPLC)		
1. Desacetyl Diltiazem HCl	0.07%	Not more than 0.30%
2. Unknown individual impurity	0.01%	Not more than 0.10%
3. Total impurities	0.08%	Not more than 0.50%
9. RESIDUAL SOLVENTS (By GC-MS)		
CLASS - 2. Residual Solvents		
a) Toluene	388 ppm	Not more than 750 ppm
b) Methanol	240 ppm	Not more than 500 ppm
CLASS - 3. Residual Solvents		
a) Isopropyl Alcohol	5 ppm	Not more than 1000 ppm
b) Ethyl Acetate	2 ppm	Not more than 500 ppm
10. ASSAY (By HPLC)	99.9%	Not less than 98.0% w/w and Not more than 102.0% w/w of C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂ S.HCl

Remarks: The product conforms to USP-36 specifications.

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



Corporate office : 207/208, Udyog Bhavan, Sonawala Road, Goregaon (East), Mumbai - 400 063, Maharashtra, India.
Tel : +91 22 40332727 / 66942507 Fax : +91 22 26880011
E-mail : supriya@supriyalifescience.com Website : www.supriyalifescience.com
Factory : Plot No. A-5/2, Late Parsuram Industrial Area, M.I.D.C., Tal. - Khed, Dist. - Ratnagiri, Pin : 415 722, Maharashtra, India.
Tel : +91 2336 272299 Fax : +91 2336 272176
E-mail : factory@supriyalifescience.com

GOVT. RECOGNISED EXPORT HOUSE