

## Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Polivinil Prolidon dalam Sediaan *Mucoadhesive Buccal Film* Diltiazem Hidroklorida

### (*Optimization of Hydroxypropyl Methylcellulose and Polyvinyl Pyrrolidone in Mucoadhesive Buccal Film Diltiazem Hydrochloride*)

Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, Septi Sudianingsih, Yudi Wicaksono  
Fakultas Farmasi Universitas Jember  
Jln. Kalimantan 37, Jember 68121  
e-mail korespondensi: oktora@unej.ac.id

#### **Abstract**

*Diltiazem HCl is a class of benzodiazepine calcium channel blockers used to treat angina pectoris, arrhythmias, and hypertension. Diltiazem HCl improves first-pass metabolism, a short half time of 3-5 hours, and bioavailability of diltiazem for oral administration of about 40%. Mucoadhesive buccal film diltiazem HCl releases the drug to the buccal mucosa, so the first pass metabolism can be avoided because of its absorption through the venous system that flows from the cheek. This study aimed to study HPMC polymers and polyvinyl pyrrolidone (PVP) polymers on swelling index, residence time, mucoadhesive strength of mucoadhesive buccal film diltiazem HCl, FTIR, and drug release. The prepared film was evaluated for swelling index, mucoadhesive strength, and mucoadhesive residence time. The optimal amount for HPMC was 35 mg, and PVP was 15 mg. The combination of polymers with this amount can produce a swelling index was 3,00, mucoadhesive strength was 41,87 gF, and mucoadhesive residence time was 330,66. FTIR test indicated that there was no interaction between active function clusters of Diltiazem HCl and other excipients. The release of the optimum formula in the 360th minute was about 97.847%, following in the zero-order release model and Higuchi.*

**Keywords:** *mucoadhesive buccal film, diltiazem HCl, HPMC, PVP*

#### **Abstrak**

Diltiazem HCl adalah golongan benzo Diazepin penghambat kanal kalsium (*calcium channel blocker*) yang digunakan dalam pengobatan angina pektoris, aritmia, dan hipertensi. Diltiazem HCl mengalami *first pass metabolism* di hati, waktu paruh yang pendek yakni 3-5 jam dan bioavailabilitas diltiazem pada pemberian oral sekitar 40%. Sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl melepaskan obat ke mukosa *buccal* sehingga dapat menghindari *first pass metabolism* karena absorpsinya melalui sistem vena yang mengalir dari pipi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh polimer polivinil pirolidon (PVP) dan kitosan terhadap *swelling index*, waktu tinggal dan kekuatan *mucoadhesive* diltiazem HCl dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl. Sediaan *film* dilakukan evaluasi *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive* dan waktu tinggal *mucoadhesive*. Selain itu diuji karakterisasi dengan uji FTIR dan pelepasan. Jumlah optimum untuk HPMC adalah 35 mg dan PVP sebesar 15 mg. Kombinasi polimer dengan jumlah tersebut dapat menghasilkan *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal *mucoadhesive* yaitu 3,00; 41,87 gF; dan 330,66 menit dan nilai *desirability* tertinggi yaitu 0,750. Pada uji FTIR tidak terjadi interaksi antara gugus fungsi aktif Diltiazem HCl dengan eksipien lainnya. Pelepasan formula optimum pada menit ke 360 menit dengan pelepasan 97,847% mengikuti model pelepasan orde nol dan *Higuchi*.

**Kata kunci:** *mucoadhesive buccal film, diltiazem HCl, HPMC, PVP*

## Pendahuluan

Hipertensi merupakan gangguan kardiovaskular dengan tingkat prevalensi yang tinggi [1]. 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 [2].

Diltiazem HCl adalah golongan benzodiazepin penghambat kanal kalsium (*calcium channel blocker*) yang digunakan dalam pengobatan angina pektoris, aritmia, dan hipertensi. Diltiazem HCl hampir sepenuhnya diserap di saluran pencernaan setelah dosis oral, tetapi mengalami *first pass metabolism* di hati. Diltiazem oral memiliki  $t_{1/2}$  yang singkat kurang dari 4 jam karena memiliki absorpsi yang cepat dan bioavailabilitas oral diltiazem 40-50% [3]. Untuk mengatasinya digunakan rute alternatif yaitu penghantaran obat melalui *buccal*. Kelebihan rute *buccal* yaitu dapat untuk penghantaran secara sistemik karena jaringannya tervascularisasi baik dan mukosanya relatif permeabel, sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat karena obat tidak terdegradasi dalam saluran cerna dan mengalami *first pass metabolism*. 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 [4].

Pada penelitian ini dilakukan pemilihan dan optimasi polimer Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) dan Polivinil Piroolidin (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 [5]. HPMC merupakan *bioadhesive agent* yang memiliki kapasitas mengabsorpsi air yang baik dan tidak mudah tererosi oleh air ludah [6]. Sedangkan PVP memiliki fungsi sebagai polimer yang dapat mengontrol pelepasan zat aktif, meningkatkan elastisitas, mempunyai sifat *mucoadhesive* dan dapat membentuk lapisan *film* [3]. Berdasarkan penelitian sebelumnya, kombinasi HPMC dan PVP dipilih karena berpengaruh terhadap ketahanan pelipatan, pelepasan obat, indeks *swelling*, dan sifat *mucoadhesive* sediaan *film* [3].

Berdasarkan pemaparan diatas, maka perlu dilakukan penelitian untuk mendapatkan formula optimum dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem hidroklorida pada kombinasi HPMC dan PVP. Setiap formula akan

dibandingkan untuk melihat pengaruh HPMC dan PVP dengan variasi jumlah terhadap *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan durasi *mucoadhesive* serta analisis menggunakan FTIR, dan pelepasan obat.

## Metode Penelitian

### Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat-alat gelas, neraca analitik (*Adventurer™ Ohaus, USA*), oven (Mettler Germany), pH meter, desikator, mortir, stamper, *hot plate*, mikrometer sekrup, alat uji disolusi tipe dayung, *TA.XT plus Texture Analyzer*, spektrofotometer FTIR *Alpha Bruker*, spektrofotometer (*Genesys 10S, Thermo Scientific, USA*), dan *software Design Expert expert trial* versi 11.0.0

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Diltiazem HCl (Supriya Lifescience Ltd.-India), PVP K-30 (BrataChem), HPMC (BrataChem), Propilen Glikol (BrataChem), Aquadestilata, mukosa kambing jantan usia 3-4 tahun dari tempat penjagalan.

### Pembuatan serbuk untuk tablet *floating-mucoadhesive simetidin*

HPMC dikembangkan dengan aquades dan didiamkan semalam. PVP dilarutkan dengan aquades kemudian dicampur dengan larutan HPMC 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 stirer* 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. Susunan formula film untuk satu film dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Susunan Formula

Bahan	Jumlah Bahan			
	F1	FA	FB	FAB
Diltiazem HCl	25 mg	25 mg	25 mg	25 mg
HPMC	15 mg	35 mg	15 mg	35 mg
PVP	5 mg	5 mg	15 mg	15 mg

PG	0,0393 ml	0,0393 ml	0,0393 ml	0,0393 ml
Aquadest	1,258 ml	1,258 ml	1,258 ml	1,258 ml

### Evaluasi *Buccal Film* Diltiazem HCL

#### Pengujian organoleptis

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

#### Pengujian Keseragaman Ketebalan Film

Pengujian ini dilakukan dengan cara mengambil 3 film secara acak, masing-masing ketebalan diukur pada 5 titik yang berbeda menggunakan mikrometer sekrup.

#### Pengujian Keseragaman Bobot Film

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

#### Pengujian Ketahanan Lipat

Daya tahan lipat dari film ditentukan dengan melipat satu film berulang kali di tempat yang sama sampai rusak atau dilipat hingga 200 kali secara manual [7].

#### Pengujian pH Permukaan

Pengujian ini dilakukan dengan cara merendam satu film dengan 10 mL *aquades* dalam cawan petri selama 1 jam pada suhu kamar, kemudian pH diukur menggunakan pH meter [7].

#### Penentuan Recovery Diltiazem HCl

Penentuan keseragaman kadar diltiazem HCl dilakukan dengan menentukan panjang gelombang dengan konsentrasi 8 µg/mL dalam dapar fosfat pH 6,6. Kemudian kurva baku baku diltiazem HCl dibuat dengan konsentrasi 4,6,8,10, dan 12 ppm. Keseragaman kadar ditentuka dengan film yang ukuran 2x1 cm diekstraksi menggunakan larutan dapar fosfat pH 6,6 dengan bantuan *magnetic stirer* selama 1 jam dan diencerkan hingga diperoleh larutan dengan kadar 6 ppm. Keseragaman kandungan diltiazem HCl dihitung dengan menggunakan persamaan sebagai berikut:

#### Uji Swelling Index

Pengujian ini dilakukan dengan menimbang film yang dipilih ( $W_0$ ) kemudian film diletakkan di cawan petri yang berisi 5 mL larutan dapar fosfat pH 6,6 dan dibiarkan membengkak. Setiap interval waktu 0,5, 1,0, 2,0 dan 4,0 jam, film diambil dengan hati-hati dan ditimbang kembali

(Wt). Tingkat pembengkakan dihitung menggunakan rumus:

$$S.I = (wt-w_0) / w_0$$

#### Uji Kekuatan *Mucoadhesive*

Uji kekuatan *mucoadhesive* film dilakukan menggunakan alat *Texture Analyzer* yang dihubungkan dengan komputer dan dijalankan dengan XTRA Dimension Software. Jaringan *buccal* kambing ditempelkan di lempeng alat dengan posisi mukosa menghadap ke arah luar. Alat dinyalakan dan probe diatur untuk memberikan gaya sebesar 500 gF dengan kecepatan 0,5 mm/detik di atas jaringan tersebut. Film dan mukosa dibiarkan kontak 30 detik, dan kemudian probe diangkat dengan kecepatan 1 mm/detik [8].

#### Uji Waktu Tinggal *Mucoadhesive*

Film dilekatkan pada jaringan *buccal* kambing dan kemudian diletakkan pada *object glass* di bagian tengah menggunakan perekat sianokrilat dan ditempatkan di tepi *beaker glass* 500 mL. Salah satu sisi film dibasahi dengan medium dapar fosfat pH 6,6 dan dilekatkan di jaringan *buccal* kambing dengan bantuan ujung jari selama 30 detik tanpa penekanan. Beaker glass diisi 250 mL medium dapar fosfat pH 6,6 dan disimpan pada suhu  $37^\circ \pm 0,5^\circ\text{C}$  disertai pengadukan dengan *magnetic stirer* dengan kecepatan 50 rpm dan diamati selama 6 jam [10].

#### Analisis Data

Hasil pengujian *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive* dan waktu tinggal diltiazem HCl diperoleh nilai untuk setiap respon, sehingga didapatkan persamaan umum desain faktorial  $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_3X_A X_B$  menggunakan *software design expert* versi 11.

#### Verifikasi

Respon hasil percobaan ditentukan lagi dari uji *swelling index*, waktu tinggal *mucoadhesive*, dan kekuatan *mucoadhesive*. Prediksi respon desain faktorial dengan dengan respon hasil percobaan tersebut dibandingkan secara statistik dengan uji-t (*One Sample T-test*) dengan derajat kepercayaan 95%. Tingkat signifikansi  $p > 0,05$  maka dinyatakan tidak signifikan [10].

#### Uji Pelepasan Diltiazem HCl

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 [11].

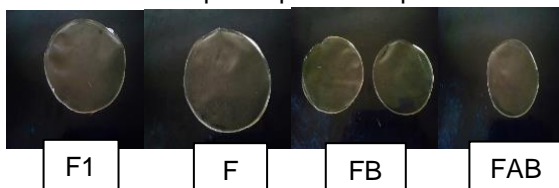
**Uji FTIR**

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<sup>-1</sup> 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 [11].

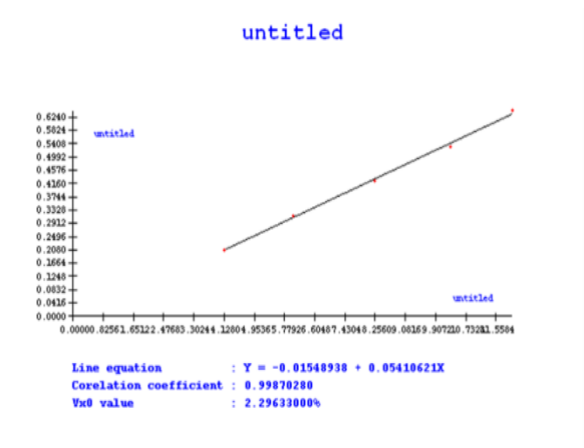
**Hasil Penelitian**

Hasil penelitian menunjukkan bahwa keempat formula memiliki tekstur lentur, tidak beraroma, tidak berwarna dan transparan, memiliki permukaan kering dan halus serta rasa manis. FAB memiliki ketebalan paling besar dan F1 memiliki ketebalan paling kecil, dengan nilai ketebalan FAB>FB>FA>F1. Hasil pengujian keseragaman bobot *film* adalah FAB>FB>FA>F1, serta nilai ketahanan lipat *film* pada keempat formula memiliki nilai yang lebih dari 200 kali lipatan.

Nilai pH sediaan yang didapatkan adalah berkisar 5,90-5,99. Persamaan regresi hasil pengukuran kurva baku diltiazem HCl didapatkan hasil yang linier yaitu  $y = 0,0577x - 0,0246$  dengan nilai  $r = 0,99985$ , sedangkan nilai  $Vx_0 = 2,2963$  dan nilai  $Xp = 1,4069$ . Kurva baku diltiazem HCl dalam larutan dapat dilihat pada Gambar 2



Gambar 1. Sediaan *Mucoadhesive Buccal Film* Diltiazem HCl



Gambar 2. Kurva Baku Diltiazem HCl dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,6

Kandungan kadar diltiazem HCl pada sediaan *film* diperoleh berkisar antara 100,435%-115,112%; sehingga pada keempat formula telah memenuhi rentang yang dipersyaratkan yaitu 85-115%. Hasil pengujian *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal *mucoadhesive* dapat dilihat pada Tabel 2.

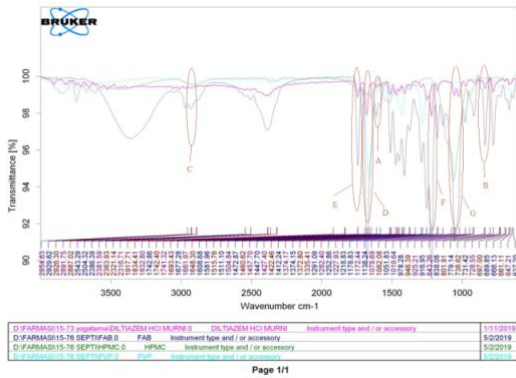
Tabel 2. Hasil pengujian *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal *mucoadhesive*

	Swelling Index	Kekuatan Mucoadhesive (gF)	Waktu Tinggal (menit)
F 1	3,027±0,017	15,60 ± 0,503	194,333 ± 0,577
F 2	3,677±0,023	32,80 ± 0,781	287,666 ± 1,527
F 3	3,179±0,025	23,93 ± 0,814	234,66 ± 1,154
F 4	3,892±0,012	42,03 ± 0,568	330,33 ± 2,516

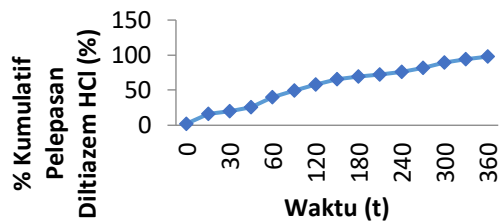
Keterangan : Data disajikan dalam rerata ± SD (n=3).

Hasil analisis data, formula optimum yang didapatkan mempunyai nilai prediksi *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal *mucoadhesive* yaitu 3,00; 41,87 gF; dan 330,66 menit dan nilai *desirability* tertinggi yaitu 0,750 dengan jumlah HPMC sebesar 35 mg dan PVP sebesar 15 mg. hasil verifikasi formula optimum didapatkan nilai tingkat signifikansi >0,05 yang berarti data tidak berbeda secara bermakna.

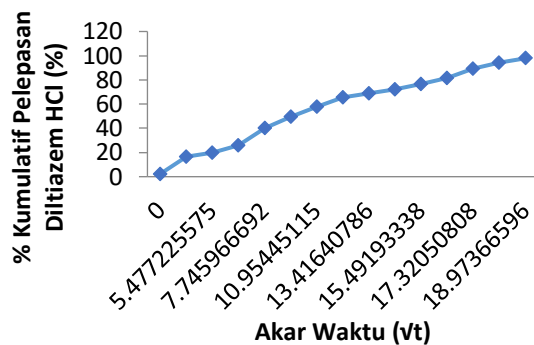
Hasil FTIR antara formula optimum (FAB), Diltiazem HCl, HPMC dan PVP dapat dilihat pada Gambar 3. Sedangkan model pelepasan diltiazem HCl dapat dilihat pada Gambar 4 dan Gambar 5.



Gambar 3. FTIR Diltiazem HCl, HPMC, PVP dan Sediaan Film FAB



Gambar 4. Profil Kinetika Pelepasan Orde Nol



Gambar 5. Profil Kinetika Pelepasan Model Higuchi

Berdasarkan hasil analisis kinetika pelepasan didapatkan pelepasan dari formula optimum sediaan *mucoadhesive buccal film* Diltiazem HCl mengikuti model kinetika pelepasan Orde Nol dan Higuchi koefisien korelasi sebesar 0,9721 dengan persen pelepasan sebesar 97,874%.

### Pembahasan

Hasil uji *Swelling Index* kombinasi polimer HPMC pada *level* tinggi dan PVP pada *level* tinggi memberikan hasil hidrasi *film* yang baik sehingga memberikan respon *swelling index* paling baik. PVP dan HPMC merupakan polimer hidrofilik yang dapat meningkatkan keterbasahan permukaan dan mengakibatkan penetrasi air didalam matriks, sehingga terjadi pembengkakan pada *film*. Hidrasi dibutuhkan oleh polimer

*mucoadhesive* untuk pengembangan polimer yang cukup dan menginduksi mobilitas rantai dari polimer sehingga meningkatkan proses interpenetrasi antara polimer dengan musin. Pembengkakan polimer meningkatkan ikatan mekanik dengan pembukaan *mucoadhesive site* untuk ikatan hidrogen atau interaksi elektrostatis antara polimer dan jaringan musin.

Hasil uji kekuatan *mucoadhesive buccal film* FAB memiliki nilai kekuatan *mucoadhesive* paling tinggi dengan jumlah HPMC dan PVP *level* tinggi. HPMC memiliki gugus hidroksil sehingga dapat berikatan dengan membran mukosa membentuk ikatan hidrogen dan memberikan sifat *mucoadhesive* yang baik [12]. Polimer PVP dapat meningkatkan kekuatan *mucoadhesive* dari sediaan film. Jumlah polimer merupakan faktor yang mempengaruhi kekuatan *mucoadhesive buccal film*. *Film* dengan jumlah polimer yang terlalu sedikit dapat mengurangi jumlah rantai polimer per unit yang berpenetrasi. Peningkatan jumlah polimer akan meningkatkan durasi waktu penetrasi polimer ke *mucus* dan dapat meningkatkan kekuatan *mucoadhesive* [13].

Durasi paling lama dihasilkan oleh FAB dikarenakan memiliki nilai kekuatan *mucoadhesive* paling tinggi sehingga memberikan ikatan *adhesi* yang kuat dengan mukosa. Waktu tinggal *mucoadhesive* berkaitan dengan kekuatan *mucoadhesive*. Semakin besar kekuatan *mucoadhesive* maka membutuhkan waktu yang lebih lama untuk terlepas dari mukosa *buccal* [14]. HPMC dan PVP memberikan nilai *mucoadhesive* yang tinggi dikarenakan adanya ikatan hidrogen antara polimer hidrofilik dengan membran mukosa, sehingga menghasilkan kekuatan *mucoadhesive* yang besar. Adanya interaksi tersebut membutuhkan waktu yang cukup lama untuk melepaskan *film* dari membran mukosa dan dapat memberikan waktu tinggal yang baik selama 330,33 menit

Analisis data yang menghasilkan formula optimum dengan jumlah HPMC sebesar 35 mg dan PVP sebesar 15 mg. Formula optimum yang didapatkan mempunyai nilai prediksi *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, durasi *mucoadhesive* yaitu 3,00; 41,87 gF; dan 330,66 menit dan nilai *desirability* tertinggi yaitu 0,750. Hasil percobaan pada ketiga respon formula optimum dilakukan verifikasi, kemudian dibandingkan dengan prediksi respon dari desain factorial secara statistik menggunakan uji-t (*One Sample T-test*) dengan taraf kepercayaan 95%. Nilai tingkat signifikansi yang didapat >0,05 yang berarti data tidak berbeda secara bermakna, sehingga dapat disimpulkan persamaan yang dihasilkan dari desain dapat memprediksi dengan baik.

Gugus fungsi aktif tersusun dari gugus fungsi C=O amida. C=O amida akan bervibrasi pada rentang bilangan gelombang 1630 – 1680  $\text{cm}^{-1}$  ketika dianalisis menggunakan Spektroskopi FTIR. Dari hasil formula optimum yang telah dilakukan analisis dengan Spektroskopi FTIR di dapatkan gugus fungsi C=O amida pada bilangan gelombang 1677,28  $\text{cm}^{-1}$ . Hal ini menandakan tidak terdapat adanya interaksi dari metabolit aktif dari Diltiazem HCl dengan eksipien lainnya yang ditandai dengan tidak terjadinya pergeseran pita serapan yang tajam pada bilangan gelombang gugus fungsi C=O amida yang dihasilkan, sehingga pembuatan *buccal film* pada formula optimum tidak mempengaruhi efek terapi yang dihasilkan dari Diltiazem HCl.

Hasil analisis kinetika pelepasan didapatkan pelepasan dari formula optimum sediaan *mucoadhesive buccal film* Diltiazem HCl mengikuti model kinetika pelepasan Orde Nol dan *Higuchi* dengan koefisien korelasi sebesar 0,9721. Kinetika pelepasan Orde Nol dimana jumlah kumulatif pelepasan obat berbanding lurus dengan waktu, dimana permukaan obat terlarut selama proses disolusi. Sedangkan untuk pelepasan kinetika model *Higuchi* pelepasan obat berbanding lurus dengan akar waktu berdasarkan mekanisme difusi Fickian. Salah satu faktor yang mempengaruhi pelepasan bahan aktif dari sediaan *buccal film* yaitu laju dan luasnya hidrasi. *Film* yang memiliki sifat hidrasi yang baik akan menghasilkan *swelling index* yang baik. Proses hidrasi yang baik akan meningkatkan proses penetrasi air kedalam *film* sehingga proses difusi obat untuk terlepas dari *film* akan meningkat (Kumria dkk., 2014).

### Simpulan dan Saran

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa faktor HPMC, PVP dan interaksi keduanya dapat meningkatkan nilai respon *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan durasi *mucoadhesive* pada sediaan *film*. Komposisi optimum HPMC dan PVP pada sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl masing-masing adalah sebesar 35 mg dan 15 mg. 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  $97,847\% \pm 0,553$ .

Beberapa saran dari penelitian ini yaitu 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. Perlu

dilakukan pengujian stabilitas untuk mengetahui stabilitas fisika kimia sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl.

### Daftar Pustaka

- [1] WHO. 2009. Global Health Risks: Mortality And Burden Of Disease Attributable To Selected Major Risks. Bulletin of the World Health Organization. 87:646–646.
- [2] Chataut J, Adhikar iRK, dan Sinha NP. 2011. Prevalence and Risk Factors for Hypertension in Adults Living in Central Development Region of Nepal. *Kathmandu University Medical Journal*. 9(33):13–18.
- [3] Patel N, Dubey A, Prabhu P, dan Kamath JV. 2015. Design And Evaluation Of Buccal Patches Containing Combination Of Hydrochlorothiazide and Atenolol. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 5(4)
- [4] Preis M, Woertz C, Schneider K, Kukawka J, 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.
- [5] Byun Y, Ward A, dan Whiteside S. 2012. Formation and Characterization of Shellac Hydroxypropyl Methylcellulose Composite Films. *Food Hydrocolloids*. 27(2):364–370.
- [6] Garg S. dan Kumar G. 2007. Development and Evaluation of a Buccal Bioadhesive System for Smoking Cessation Therapy. *Pharmazie*. 62(4):266–272.
- [7] Deshmane SV, Channawar MA, Chandewar AV, Unmesh M, dan Biyani KR. 2009. Chitosan based sustained release mucoadhesive buccal patches containing verapamil hcl. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 1:216–229.
- [8] Semalty M, Semalty A, Kumar G, dan Juyal V. 2008. Development of Mucoadhesive Buccal Films of Glipizide. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*. 1(2):184–190.
- [9] Patel HR. 2006. Studies on Mucoadhesive Buccal Films Containing Diltiazem Hydrochloride. Bangalore: Rajiv Gandhi University of Health Sciences.

- [10] Smart JD. 2005. The Basics and Underlying Mechanisms of Mucoadhesion b. 57:1556–1568.
- [11] El-maghraby GM. dan Abdelzaher MM. 2015. Formulation and evaluation of simvastatin buccal film. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 5(04):70–77.
- [12] Moffat A. OsseltonMD, dan Widdop B. 2004. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. LONDON: Pharmaceutical Press.
- [13] Salamat-miller N, Chittchang M, dan Johnston TP. 2005. The Use of Mucoadhesive Polymers in Buccal Drug Delivery b. 57:1666–1691.
- [14] Rao NGR, Shravani B, dan Reddy MS. 2013. Overview on buccal drug delivery systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 5(4):80–88.
- [15] Sweetman SC. 2009. *Martindale Thirty-Sixth Edition*. 3. PPharmaceutical Press.
- [16] Kellaway IW, Ponchel G, dan Duchêne D. 2003. *Oral Mucosal Drug Delivery*. Dalam Modified Release Drug Delivery Technology. Editor M. Dekker. New York, Basel.