

Kode>Nama Rumpun Ilmu: 405/Farmasetika dan Teknologi Farmasi
Bidang Fokus : Pengembangan teknologi kesehatan dan obat

LAPORAN PENELITIAN



FORMULASI SEDIAAN *ORALLY DISSOLVING FILM* (ODF) PRORANOLOL HCI DAN DISPERSI PADAT KUERSETIN

TIM PENGUSUL

Dr. Febriyenti, S.Si, M.Si, Apt

NIDN. 0010027407

Dr. Syofyan, S.Si, M.Si, Apt

NIDN. 0323117102

Adhitya Jessica, M.Si., Apt

NIDN. 0004039005

Nurul Hasanah Assofiah

NIM. 1611013038

Diena Ade Novira

NIM. 1611011031

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS ANDALAS

Oktober 2020

HALAMAN PENGESAHAN

Judul Penelitian : Formulasi Sediaan *Orally Dissolving Film* (ODF)
Proranolol HCl dan Dispersi Padat Kuersetin

Ketua Peneliti

- a. Nama lengkap : Dr. Febriyenti, Apt
- b. NIDN : 0010027407
- c. Jabatan Fungsional : Lektor Kepala
- d. Nomor HP : 081261020160
- e. Alamat surel : febriyenti74@yahoo.com

Anggota Peneliti (1)

- a. Nama lengkap : Dr. Syofyan, Apt.
- b. NIDN : 0323117102

Anggota Peneliti (2)

- a. Nama : Adhitya Jessica, M.Si., Apt
- b. NIDN : 0004039005

Anggota Peneliti (3)

- a. Nama : Nurul Hasanah Assofiah
- b. NIM : 1611013038

Anggota Peneliti (4)

- a. Nama : Diena Ade Novira
- b. NIM : 1611011031

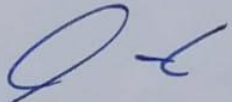
Lama penelitian keseluruhan : 1 (satu) tahun

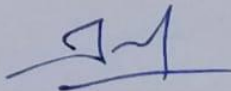
Biaya penelitian yang diusulkan : Rp. 25.000.000,-

Padang, 18 Agustus 2020


Mengetahui,
Kaprosdi S1 Fakultas Farmasi

Ketua Peneliti,


Lili Fitriani, M.Pharm.Sc, Apt.
NIP. 198507172009122003


Dr. Febriyenti, Apt.
NIP. 197402102005012001

Menyetujui,
Dekan Fakultas Farmasi Unand


Prof. Dr. Farma Sri Wahyuni, Apt
NIP. 197404132006042002

IDENTITAS DAN URAIAN UMUM

1. Judul Penelitian : Formulasi Sediaan *Orally Dissolving Film* (ODF) Proranolol HCl dan Dispersi Padat Kuersetin
2. Tim Peneliti :

| No. | Nama | Jabatan | Bidang keahlian | Instansi Asal | Alokasi waktu (jam/minggu) |
|-----|-----------------------------|------------------|-------------------|---------------------|----------------------------|
| 1. | Dr. Febriyenti, M.Si, Apt | Ketua pengusul | Teknologi Farmasi | Universitas Andalas | 10 |
| 2. | Dr. Syofyan, M.Si, Apt | Anggota pengusul | Teknologi Farmasi | Universitas Andalas | 10 |
| 3. | Adhitya Jessica, M.Si., Apt | Anggota pengusul | Teknologi Farmasi | Universitas Andalas | 10 |
| 4. | Nurul Hasanah Assofiah | Anggota pengusul | - | Universitas Andalas | 10 |
| 5. | Diena Ade Novira | Anggota pengusul | - | Universitas Andalas | 10 |

3. Objek Penelitian (jenis material yang akan diteliti dan segi penelitian):
Sediaan film oral yang mengandung bahan obat sintetis propranolol HCl dan bahan alam dispersi padat kuersetin
4. Masa Pelaksanaan
Mulai : bulan: April tahun: 2020
Berakhir : bulan: November tahun: 2020
5. Usulan Biaya : Rp 25.000.000
6. Lokasi Penelitian : Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang
7. Instansi lain yang terlibat (jika ada, dan uraikan apa kontribusinya)
8. Temuan yang ditargetkan (metode, teori, produk, atau masukan kebijakan)
Sediaan film oral yang mengandung bahan obat sintetis propranolol HCl dan bahan alam dispersi padat kuersetin
9. Kontribusi mendasar pada suatu bidang ilmu (uraikan tidak lebih dari 50 kata, tekankan pada gagasan orisinal yang akan mendukung pengembangan iptek) :
Formulasi sediaan *Orally Dissolving Film* propranolol HCl dan dispersi padat kuersetin serta melakukan *quality control* terhadap hasil penelitian. Penelitian ini memberi manfaat dalam bidang pengembangan teknologi sediaan farmasi sehingga diharapkan dapat menjadi inovasi terbaru dalam bentuk sediaan obat di pasaran Indonesia dan mengatasi permasalahan dalam kepatuhan pasien.
10. Jurnal ilmiah yang menjadi sasaran (tuliskan nama jurnal ilmiah internasional bereputasi atau nasional terakreditasi dan tahun rencana publikasi) :
Rasayan Journal of Chemistry
11. Rencana luaran HKI, buku, purwarupa atau luaran lainnya yang ditargetkan, tahun rencana perolehan atau penyelesaiannya :
Publikasi ilmiah dan pelulusan 2 orang sarjana farmasi tahun 2020

DAFTAR ISI

| | |
|--|-----------|
| HALAMAN PENGESAHAN..... | ii |
| IDENTITAS DAN URAIAN UMUM..... | ii |
| DAFTAR ISI..... | iv |
| RINGKASAN | vi |
| BAB 1 PENDAHULUAN | 7 |
| 1.1 Latar Belakang | 7 |
| 1.2 Perumusan Masalah..... | 8 |
| 1.3 Tujuan penelitian | 8 |
| 1.4 Urgensi penelitian..... | 8 |
| 1.5 Manfaat penelitian | 8 |
| 1.6 Gambaran Produk | 9 |
| BAB 2. RENSTRA DAN ROAD MAP PENELITIAN PERGURUAN TINGGI | 10 |
| BAB 3. TINJAUAN PUSTAKA..... | 11 |
| 3.1 Orally Dissolving Film (ODF) | 11 |
| 3.1.1 Definisi | 11 |
| 3.1.2 Kelebihan dan Kekurangan ODF..... | 11 |
| 3.2 Bahan Formulasi ODF | 11 |
| 3.2.1 Bahan Aktif..... | 11 |
| 3.2.2 Polimer Pembentuk Film | 12 |
| 3.2.3 Plastisizer | 12 |
| 3.2.4 Zat Penstimulasi Saliva | 12 |
| 3.2.5 Zat Pemanis | 12 |
| 3.3 Metode Pembuatan ODF | 13 |
| 3.4 Monografi Bahan..... | 14 |
| 3.4.1 Propranolol HCl..... | 14 |
| 3.4.2 Kuersetin..... | 15 |
| 3.4.3 Hidroksipropil metil selulosa (HPMC) | 15 |
| 3.4.4 Polietilen Glikol (PEG) | 16 |
| 3.4.5 Propilen Glikol | 16 |
| 3.4.6 Gliserin..... | 16 |

| | | |
|--|----------------|-----------|
| 3.4.7 | Nipagin..... | 16 |
| 3.4.8 | Sorbitol | 17 |
| 3.4.9 | Sukrosa | 17 |
| 3.4.10 | Stevia..... | 17 |
| BAB 4. METODE PENELITIAN..... | | 19 |
| 4.1 Alat dan Bahan..... | | 19 |
| 4.1.2 Alat..... | | 19 |
| 4.1.3 Bahan | | 19 |
| 4.2 Prosedur Kerja..... | | 19 |
| 4.2.1 Formulasi Sediaan ODF..... | | 19 |
| BAB 5. HASIL DAN PEMBAHASAN..... | | 24 |
| BAB 6. KESIMPULAN DAN SARAN | | 40 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | | 41 |

Error! Bookmark not defined.

RINGKASAN

Pada pasien dengan kondisi tertentu seperti pasien pediatrik, geriatrik dan pasien gangguan fungsional saluran pencernaan, mengalami kesulitan dalam mengonsumsi obat padat seperti tablet melalui rute oral. Kesulitan dalam mengonsumsi obat tentunya mempengaruhi aspek pengobatan terutama dalam hal kepatuhan pasien dan pencapaian efek terapi yang diinginkan. *Orally Dissolving Film* (ODF) adalah sediaan berbentuk film yang sangat tipis, ringan, dan fleksibel yang merupakan inovasi terbaru untuk mengatasi masalah kenyamanan aplikasi pada pasien dengan kondisi khusus seperti pasien geriatri dan pediatri. ODF mengandung zat aktif obat yang larut di rongga mulut tanpa dikunyah ataupun bantuan air. Penelitian dimaksudkan untuk mengembangkan bentuk sediaan obat propranolol konvensional serta mengembangkan formula bahan alam kuersetin sehingga dapat menjadi inovasi terbaru dalam bentuk sediaan obat di Indonesia. Tujuan penelitian yaitu merumuskan formula sediaan ODF propranolol HCl dan dispersi padat kuersetin, menentukan metode pembuatan yang sesuai, memformulasikan propranolol HCl dan dispersi padat kuersetin menjadi bentuk sediaan ODF serta melakukan *quality control* terhadap hasil penelitian.

Metode yang digunakan dalam penelitian ini yaitu *research and development* dimana dilakukan beberapa tahap penelitian mulai dari *study pendahuluan*, pengembangan formula serta pengujian formula sediaan ODF. Pada *studi pendahuluan* telah ditemukan beberapa contoh formulasi ODF menggunakan zat aktif yang berbeda, kemudian contoh formulasi tersebut dikembangkan sesuai dengan sifat fisiko kimia propranolol HCl dan dispersi padat kuersetin.

Penelitian ini memberi manfaat dalam bidang pengembangan teknologi sediaan farmasi sehingga diharapkan dapat menjadi inovasi terbaru dalam bentuk sediaan obat di pasaran Indonesia dan mengatasi permasalahan dalam kepatuhan pasien.

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sediaan solid yang diberikan melalui rute oral merupakan sediaan yang paling banyak berada di pasaran serta sering digunakan (1). Sediaan solid memiliki beragam kelebihan seperti memiliki stabilitas yang baik, bersifat tidak merusak jaringan, serta kemudahan dalam pembuatan dan penyimpanannya (2,3). Pada pasien dengan kondisi tertentu seperti pasien pediatri, geriatri dan pasien gangguan fungsional saluran pencernaan, mengalami kesulitan dalam mengonsumsi obat solid melalui rute oral. Kesulitan dalam mengonsumsi obat tentunya mempengaruhi aspek pengobatan terutama dalam hal kepatuhan pasien dan pencapaian efek terapi yang diinginkan (4,5).

Oral Fast Dissolving Delivery System (OFDDS) adalah inovasi terbaru sistem penghantaran obat untuk mengatasi kesulitan pasien dalam mengonsumsi obat secara oral. Dibanding dengan sediaan solid konvensional seperti tablet dan kapsul, OFDDS memiliki kelebihan yaitu cepat hancur dan mudah larut ketika kontak langsung dengan saliva tanpa bantuan air dengan waktu kurang dari 1 menit (6–8). Bentuk sediaan OFDDS yang paling diminati yaitu sediaan film atau disebut juga *Orally Dissolving Films* (ODF) karena memiliki bentuk yang tipis, lebih ringan, dan fleksibel sehingga dapat memberikan kemudahan kepada pasien untuk mengkonsumsinya. Film yang dihasilkan dapat cepat hancur dalam mulut, dan mempunyai sifat mekanik yang kuat dan lentur, namun tetap dapat terdisintegrasi dengan cepat (7).

Sediaan ODF tersusun dari komponen utama yaitu zat aktif, polimer pembentuk film serta plastisizer dan beberapa komponen tambahan. Zat aktif yang dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan ODF harus memenuhi beberapa kriteria yaitu absorpsi bagus di lambung, memiliki indeks terapi yang luas, memiliki dosis farmakologi yang rendah, dan zat aktif yang memiliki rasa pahit karena dapat ditutupi dengan penggunaan film(9). Berdasarkan kriteria zat aktif tersebut, Propranolol HCl dan Dispersi Padat Kuersetin dapat diformulasikan menjadi sediaan ODF. Propranolol HCl merupakan obat golongan β -bloker yang bekerja dengan memblokir beta-adenosceptor di jantung, pembuluh darah perifer, bronkus, pankreas, dan hati. Obat ini digunakan untuk beberapa masalah kardiovaskular seperti hipertensi, migrain, angina, dan aritmia jantung baik untuk pasien pediatrik maupun geriatrik (10–12). Bentuk sediaan ODF juga dapat dijadikan inovasi terbaru dalam formulasi bahan alam.

Kuersetin antioksidan kuat dari bahan alam yang memiliki kemampuan untuk mengikat radikal bebas dan ion logam transisi (13). Menurut studi, menunjukkan bahwa dispersi padat kuersetin dengan dosis oral 10 mg / kgBB per hari selama 4 minggu menunjukkan efek menguntungkan dalam pencegahan dan pengobatan disfungsi ginjal yang disebabkan oleh diabetes mellitus (14). Sifat sediaan ODF yang larut air menyebabkan sediaan mengalami proses disintegasi dan disolusi ketika kontak langsung dengan saliva sehingga zat aktif akan masuk ke dalam saluran pencernaan dalam bentuk siap di absorpsi (2,15). Hal ini mempercepat timbulnya efek farmakologis dari zat aktif yang diabsorpsi dengan baik di saluran pencernaan bagian atas.

Berdasarkan uraian diatas, penelitian ini bertujuan untuk mengatasi permasalahan dalam kepatuhan mengonsumsi obat pada pasien dengan kondisi tertentu serta menjadi inovasi terbaru dalam bentuk sediaan obat di Indonesia. Bentuk sediaan ODF yang belum tersedia di pasaran memiliki berbagai keunggulan sehingga dapat memberi sumbangan dalam hal kemajuan teknologi kesehatan dan pengobatan di Indonesia.

1.2 Perumusan Masalah

Bagaimana proses formulasi propranolol HCl dan dispersi padat kuersetin menjadi bentuk sediaan ODF serta quality control yang harus dipenuhi dalam penelitian

1.3 Tujuan penelitian

Memformulasikan propranolol HCl dan dispersi padat kuersetin menjadi bentuk sediaan ODF serta melakukan *quality control* terhadap hasil penelitian

1.4 Urgensi penelitian

Berdasarkan latar belakang masalah diatas maka dapat dikemukakan permasalahan utama bahwa tingkat kepatuhan pasien dalam mengonsumsi obat di pengaruhi oleh bentuk sediaan obat konvensional yang memberikan kesulitan dalam mengkonsumsinya. Formulasi sediaan dalam bentuk ODF mampu mengatasi masalah tersebut sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dan mencapai efek farmakologis yang optimal. Formulasi sediaan ODF juga sebagai inovasi terbaru dalam teknologi bentuk sediaan obat di Indonesia.

1.5 Manfaat penelitian

Formulasi bentuk sediaan ODF masih belum berkembang di Indonesia, sehingga penelitian ini memberikan kontribusi yang besar dalam pengembangan obat di Indonesia dan dapat menjadi acuan untuk peneliti selanjutnya dalam pengembangan bentuk sediaan obat

lainnya di Indonesia. Penelitian ini menggunakan 2 zat aktif yaitu sintetis dan bahan alam sehingga dapat menjadi acuan dalam mengembangkan kedua jenis zat aktif tersebut.

1.6 Gambaran Produk

Orally Dissolving Film (ODF) adalah sediaan berbentuk film yang sangat tipis, ringan, dan fleksibel yang merupakan inovasi terbaru untuk mengatasi masalah kenyamanan aplikasi pada pasien dengan kondisi khusus seperti pasien geriatri dan pediatri. Penelitian ini memformulasikan ODF yang mengandung zat aktif obat yaitu propranolol HCl yang memiliki aktivitas farmakologis pada gangguan kardiovaskular serta dispersi padat kuersetin yang memiliki aktivitas antioksidan kuat.

BAB 2. RENSTRA DAN ROAD MAP PENELITIAN PERGURUAN TINGGI

Penelitian ini memiliki tujuan yaitu sebagai Penelitian Dasar dan Terapan yang Inovatif untuk Menunjang Pembangunan dan Pengembangan IPTEK serta Meningkatkan Publikasi Ilmiah dan HAKI yang sejalan dengan rencana induk penelitian Universitas Andalas. Penelitian ini memberi Kontribusi pada IPTEK untuk produk obat berbahan alami, serta inovasi sains dalam pengembangan bentuk sediaan obat. Penelitian ini berfokus pada Pengembangan formulasi bahan baku sintetis dan alam, pengembangan teknologi sediaan obat, serta untuk mendukung produksi obat berbahan alami maupun bahan sintetis melalui tahap pemetaan penggunaan obat, kajian terkait sifat fisiko kimia obat dan sifat khusus lainnya, evaluasi sediaan, penerapan, pengembangan formula sediaan, inovasi formulasi, operasi dan/atau produksi obat. Luaran yang akan dicapai dalam penelitian ini yaitu Produk-produk akhir dengan inovasi bentuk sediaan, teknologi produksi, bisnis obat berbahan alami maupun sintetis yang berorientasi komersial dan publikasi ilmiah.

BAB 3. TINJAUAN PUSTAKA

3.1 Orally Dissolving Film (ODF)

3.1.1 Definisi

Orally Dissolving Film (ODF) merupakan bentuk sediaan yang ketika diletakkan diatas lidah akan terhidrasi segera dengan saliva dilanjutkan adanya disintegrasi dan / atau disolusi yang melepaskan suatu zat aktif obat. Dalam formulasinya, ODF biasanya menggunakan polimer hidrofilik sehingga memungkinkan pelepasan zat aktif dengan cepat saat kontak dengan saliva. *Oral Fast Dissolving Delivery System (OFDDS)* adalah salah satu contoh dari sistem penghantaran obat secara oral. Sistem ini dikembangkan pada akhir tahun 1970 sebagai alternatif dari suatu bentuk sediaan konvensional, misalnya tablet dan kapsul dengan lepas segera untuk pasien usia lanjut dan pasien anak-anak yang mengalami kesulitan dalam menelan obat dalam bentuk sediaan konvensional (2).

3.1.2 Kelebihan dan Kekurangan ODF

ODF memiliki beberapa kelebihan dan kekurangan. Beberapa kelebihan ODF antara lain adalah (2,15):

- 1) Mudah dibawa
- 2) Nyaman digunakan untuk pasien yang mengalami kesulitan dalam menelan tablet maupun kapsul biasa
- 3) Tidak perlu membutuhkan air saat mengonsumsinya
- 4) Mengurangi resiko tersedak
- 5) Meningkatkan stabilitas
- 6) Dapat meningkatkan kepatuhan pasien

Beberapa kekurangan ODF antara lain :

- 1) Ketidakmampuan dalam pemuatan dosis tinggi
- 2) Sensitif terhadap temperatur dan kelembapan
- 3) Memerlukan pengemasan khusus untuk menjaga keamanan dan stabilitas produk

3.2 Bahan Formulasi ODF

3.2.1 Bahan Aktif

Tipe khas dari sediaan ODF yaitu menggunakan komposisi bahan aktif yang berkisar antara 1-25% b/b dari berat sediaan. Berbagai bahan farmasi aktif dapat disediakan melalui bentuk sediaan ODF. Dosis obat yang kecil memiliki peluang lebih

besar untuk dijadikan bentuk ODF. Multivitamin hingga 10% b/b dari berat kering film diserap dalam film dengan waktu pelepasan kurang dari 60 detik. Bahan aktif yang memiliki ukuran mikro akan dapat meningkatkan tekstur film, mempercepat disolusi dan meningkatkan keseragaman bentuk sediaan ODF. Banyak zat aktif yang memiliki rasa pahit dalam formulasi ODF ini, hal tersebut tentunya tidak disukai oleh pasien pediatri. Untuk menutupi rasa pahit dari zat aktif tersebut, teknik yang digunakan yaitu mencampurkan atau melakukan *co-processing* bahan aktif dengan zat eksipien yang berfungsi memperbaiki rasa dalam sediaan ODF (16).

3.2.2 Polimer Pembentuk Film

Polimer merupakan bahan terpenting dalam sediaan ODF. Kekuatan film ditentukan oleh jumlah polimer yang ditambahkan untuk setiap produksinya. Pada umumnya digunakan 45% b/b polimer dari total berat film (17)

3.2.3 Plastisizer

Plastisizer merupakan salah satu bahan utama dalam pembuatan sediaan ODF. Plastisizer berperan dalam memperbaiki sifat mekanik dari suatu film, seperti kekuatan tarikan dan memanjangnya suatu film. Selain itu plastisizer juga dapat meminimalkan kerapuhan film. Pemilihan plastisizer juga harus diperhatikan. Plastisizer harus bersifat kompatibel dengan bahan aktif obat, polimer dan zat eksipien lainnya. Jenis-jenis plastisizer yang sering digunakan yaitu golongan polyol, monosakarida, oligosakarida dan turunan phthalate. Polyol merupakan jenis plastisizer yang banyak digunakan dalam formulasi ODF. Plastisizer golongan polyol yaitu gliserin, propilen glikol, dan polietilen glikol (16).

3.2.4 Zat Penstimulasi Saliva

Agen perangsang saliva digunakan untuk meningkatkan laju pembuatan air liur yang akan membantu lebih cepat dalam disintegrasi formulasi sediaan *Orally Dissolving Film* (ODF). Contoh stimulan saliva yang digunakan adalah asam sitrat, asam malat, asam laktat, asam askorbat dan asam tartarat (9).

3.2.5 Zat Pemanis

Zat pemanis digunakan untuk menutupi rasa pahit yang timbul akibat beberapa bahan aktif obat. Pada umumnya digunakan pemanis sebanyak 3-6% dari total sediaan. Zat pemanis yang digunakan dalam formulasi harus bersifat tidak toksik, larut, stabil dan

kompatibel dengan zat eksipien lainnya. Jumlah zat pemanis yang dibutuhkan untuk menutupi rasa tergantung pada jenis rasa dan kekuatannya (16,17).

3.3 Metode Pembuatan ODF

Satu atau kombinasi metode berikut dapat digunakan dalam pembuatan bentuk sediaan ODF (15,16,18,19), yaitu :

1) Metode *Solvent Casting*

Dalam metode ini, zat tambahan dilarutkan ke dalam air terlebih dahulu kemudian diaduk dengan kecepatan 1000 rpm dan dapat dipanaskan maksimal pada suhu 60°C, lalu tambahkan polimer ke dalam larutan dan aduk kembali, kemudian tambahkan zat aktif ke dalam larutan, homogenkan dan dinginkan. Larutan yang sudah disiapkan sebelum dituangkan ke dalam cetakan didiamkan beberapa waktu untuk menghilangkan gelembung udara, kemudian tuang larutan ke dalam cetakan. Keringkan pada suhu maksimal 60°C selama 24-48 jam tergantung pada sistem pelarut yang digunakan.

2) Metode *Semisolid Casting*

Dalam metode ini, larutan polimer pembentuk film larut air disiapkan, kemudian larutan tersebut dituangkan ke dalam larutan polimer tidak larut asam dengan rasio 1: 4 sehingga terbentuk larutan kental yang homogen. Massa gel yang diperoleh oleh penggabungan dari sejumlah plastisizer kemudian dimasukkan ke dalam film dengan menggunakan pemanasan yang dikontrol. Saat pengeringan diameter film sekitar 0,015 - 0,05 inci. Metode ini jarang digunakan.

3) *Hot Melt Extrusion*

Dalam metode ini pada dasarnya obat dicampur dengan pembawa dengan bahan dasar padatan, kemudian bahan granular yang dikeringkan dimasukkan ke dalam *extruder*. Kecepatan aduk yang digunakan yaitu kecepatan lambat yang berkisar sekitar 15 rpm selama kurang lebih 3-4 menit. Pengolahan harus berada pada suhu 80° C (zona 1), 115° C (zona 2), 100° C (zona 3) dan 65° C (zona 4). Ekstrudat yang dihasilkan dari suhu 65° C kemudian ditekan ke dalam suatu silinder untuk menghasilkan bentuk film.

4) *Solid Dispersion Extrusion*

Dalam metode ini, keberadaan bahan polimer hidrofilik amorf, satu atau lebih bahan aktif didispersikan dengan bahan pembawa dalam kondisi padatan. Bahan aktif farmasi dilarutkan dalam pelarut yang sesuai untuk mendapatkan suatu larutan. Larutan tersebut ditambahkan ke dalam lelehan polimer pada kondisi suhu dibawah 70° C tanpa melepaskan pelarut yang digunakan, dispersi padatan tersebut kemudian dicetak membentuk suatu film .

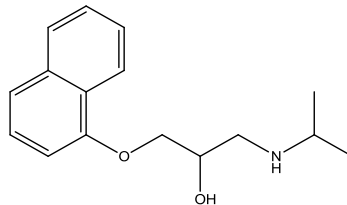
5) Metode *Rolling*

Pembuatan ODF dengan metode ini dengan cara larutan atau suspensi yang mengandung obat digulung ke dalam pembawa. Pelarut utamanya air serta campuran air dan alkohol. Film dikeringkan di atas penggulung dan dipotong sesuai bentuk dan ukuran yang diinginkan.

3.4 Monografi Bahan

3.4.1 Propranolol HCl

memiliki Nama kimia yaitu *1-(Isopropilamino)-3-(1-naftiloksi)2-propanol hidroklorida* dengan Rumus molekul C₁₆H₂₁NO₂HCl dan Berat molekul 295,81 Pemerian propanolol HCl berupa Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih; tidak berbau; rasa pahit. Zat ini larut dalam air dan dalam etanol; sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter (20).



Gambar 1. Struktur Kimia Propranolol HCl (20)

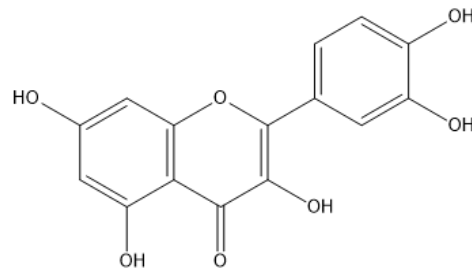
Propranolol HCl adalah *non-cardioselective beta blocker*. Propranolol HCl digunakan dalam manajemen hipertensi, phaeochromocytoma, angina Pectoris, infark miokard, dan aritmia jantung. Obat ini juga digunakan untuk penyakit hipertrofi kardiomiopati, manajemen gejala berlebihan hipertiroidisme, gangguan kegelisahan dan tremor. Indikasi lain termasuk profilaksis migrain dan perdarahan gastrointestinal bagian atas pada pasien dengan hipertensi portal (10).

Propranolol HCl mudah diserap pada saluran pencernaan dan memiliki bioavailabilitas 10-50%. Konsentrasi plasma puncak didapat sekitar 1-1,5 jam setelah pemberian peroral dengan

t_{1/2} yaitu 3-6 jam. Sediaan propranolol HCl harus di simpan pada suhu 20-25°C dan terhindari dari cahaya (21).

3.4.2 Kuersetin

Kuersetin memiliki nama kimia 3,3',4',5,7 – pentahydroxyflavone dengan rumus molekul C₁₅H₁₀O₇ dan berat molekul : 302,2. Kuersetin memiliki pemerian Senyawa berbentuk serbuk hablur, berwarna kuning pucat sampai kuning kehijauan pucat. kelarutan Kuersetin larut dalam pelarut organik seperti etanol, DMSO, dan dimetil formamida (DMF); praktis tidak larut dalam air (22).



Gambar 2. Struktur kimia kuersetin (23)

Kuersetin merupakan antioksidan kuat karena kemampuannya untuk mengikat radikal bebas dan mengikat ion logam transisi (13). Menurut studi, menunjukkan bahwa dispersi padat kuersetin dengan dosis oral 10 mg / kgBB per hari selama 4 minggu menunjukkan efek menguntungkan dalam pencegahan dan pengobatan disfungsi ginjal yang disebabkan oleh diabetes mellitus (14). Kombinasi penggunaan kuersetin (50 mg/kg BB) dengan obat kemoterapi cisplatin (4mg/kg BB) pada tikus uji (*Rat 1376 Mat B-III breast adenocarcinoma*) telah terbukti mencegah kerusakan ginjal yang disebabkan oleh cisplatin. Pada ginjal, kuersetin mencegah terjadinya kematian sel-sel tubulus ginjal (*tubular necrosis*) ataupun bunuh diri sel-sel tubulus secara terprogram (*tubular apoptosis*) yang biasa diinduksi oleh cisplatin. Pada penelitian ini, formulasi sediaan ODF Dispersi Padat Kuersetin-PVP K-30 digunakan sebagai nefroprotektor dengan dosis 75 mg.

3.4.3 Hidroksipropil metil selulosa (HPMC)

Hidroksipropil metil selulosa (HPMC) atau hipromelosa adalah O-metilasi dan O-(2-hidroksipropilasi). HPMC merupakan polimer pembentuk film dan memiliki penerimaan yang sangat baik. HPMC ini tersedia dengan variasi tingkatan viskositas yang berbeda. Pemerian HPMC ini adalah berbentuk serbuk, tidak berbau dan tidak berasa, berwarna putih sampai putih kekuningan. HPMC tidak memiliki bau dan rasa. HPMC larut dengan mudah dalam air panas, sangat sukar larut dalam eter, etanol atau aseton (20). HPMC merupakan

polimer pembentuk film dan memiliki penerimaan yang sangat baik. Sebagai komponen pembentuk film, HPMC digunakan dalam berbagai konsentrasi seperti 5% (25).

3.4.4 Polietilen Glikol (PEG)

PEG memiliki nama kimia *a-Hydro-o-hydroxypoly(oxy-1,2-ethanediyl)* dengan rumus molekul $H(OCH_2CH_2)_nOH$ dan berat molekul 380-420. Pemerianya berupa cairan kental jernih, tidak berwarna atau praktis tidak berwarna, bau khas lemah, agak higroskopik. PEG larut dalam air, dalam etanol (95%), dalam aseton, dalam glikol lain dan dalam hidrokarbon aromatik. Praktis tidak larut dalam eter dan dalam hidrokarbon alifatik (24).

PEG merupakan salah satu jenis bahan pembawa yang sering digunakan sebagai bahan tambahan dalam suatu formulasi untuk meningkatkan biokompatibilitas suatu campuran polimer. PEG 4.000, 6.000 dan 8.000 berbentuk serbuk putih dengan tekstur seperti lilin dan berwarna seperti parafin (24).

3.4.5 Propilen Glikol

Propilenglikol atau 1,2-Propanediol memiliki berat molekul 76,09 dengan rumus molekul $C_3H_8O_2$. Pemerian berupa cairan kental jernih, tidak berwarna atau praktis tidak berwarna, tidak berbau, rasa manis dan bersifat higroskopik. Propilenglikol dapat bercampur dengan aseton, kloroform, etanol 96%, gliserin dan air; larut 6 bagian eter; tidak bercampur dengan minyak mineral, tetapi akan melarutkan beberapa minyak esensial (24).

Propilen glikol dalam formulasi membran coating digunakan sebagai plasticizer. Propilen glikol juga digunakan secara luas dalam makanan dan kosmetik. Propilen glikol cepat diserap di saluran pencernaan (24).

3.4.6 Gliserin

Memiliki nama kimia *Propane-1,2,3-triol* dengan rumus molekul $C_3H_8O_3$ dan berat molekul 94,09. Memiliki Pemerian yaitu cairan; jernih seperti sirup; tidak berwarna; rasa manis; berbau khas lemah (tajam atau tidak enak); Higroskopik; netral terhadap lakmus. Dapat bercampur dengan air dan dengan etanol; tidak larut dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak dan dalam minyak menguap (24). Gliserin juga digunakan sebagai plasticizer dan pelapis film. konsentrasi gliserin sebagai plasticizer bervariasi pada tiap formula (24).

3.4.7 Nipagin

Nipagin atau *methyl-4-hydroxybenzoate* memiliki pemerian kristal berwarna atau serbuk kristalin putih dan tidak berbau. Kelarutannya mudah larut dalam etanol, eter dan

propilenglikol. Sedikit larut pada air, praktis tidak larut dalam mineral minyak. Pada formulasi sediaan, nipagin sering digunakan sebagai pengawet. Paraben efektif pada kisaran pH yang luas dan bekerja pada spektrum luas sebagai antimikroba. Nipagin sering digunakan dalam bentuk kombinasi dengan nipasol : 0,18% nipagin dan 0,02% nipasol (24).

3.4.8 Sorbitol

Sorbitol atau D-glucitol merupakan alkohol heksahidrik yang berkaitan dengan mannosa dan memiliki isomer dengan mannitol. Sorbitol memiliki rasa yang menyenangkan, dingin, rasa manis dan memiliki konsentrasi kemanisan 50-60% dari sukrosa. Sorbitol mengandung tidak kurang dari 91,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_6H_{14}O_6$ dihitung terhadap zat anhidrat (26). Sorbitol digunakan dalam formulasi tablet kunyah sebagai pemanis karena rasanya yang menyenangkan, manis, memberikan sensasi pendinginan serta memiliki konsentrasi 50-60% dari sukrosa. Sorbitol secara kimia relatif inert dan kompatibel dengan sebagian besar eksipien. Stabil di udara tanpa adanya katalis dan dingin, asam encer dan alkali. Sorbitol tidak menjadi gelap atau terurai pada suhu tinggi. tidak mudah terbakar, tidak korosif, dan tidak mudah menguap serta tahan terhadap fermentasi oleh sebagian besar mikroorganisme (24).

3.4.9 Sukrosa

Sukrosa merupakan gula yang diperoleh dari *Saccharum officinarum* Linn (Familia *Gramineae*), *Beta vulgaris* Linn (Familia *Chenopodiaceae*) dan sumber-sumber lain. Gula pasir atau sukrosa adalah jenis gula terbanyak di alam, diperoleh dari ekstraksi batang tebu, umbi, nira palem dan nira pohon maple (*Acer Saccharum*) yang banyak terdapat di Canada dan Amerika Serikat. Jenis gula ini banyak digunakan oleh rumah tangga, rumah makan, catering dan sebagainya. Sebuah molekul sukrosa terdiri dari 2 molekul gula yaitu molekul glukosa dan molekul fruktosa. Sukrosa merupakan salah satu pemanis yang umum dikonsumsi oleh masyarakat pada makanan atau minuman (27). Sukrosa digolongkan disakarida yang paling manis. Rasa manis sukrosa bersifat murni, karena tidak ada *aftertaste* (28).

3.4.10 Stevia

Stevia merupakan pemanis alam yang berasal dari tanaman *Stevia rebusiana* (Bertoni) dan telah digunakan oleh beberapa negara sebagai pemanis alami pengganti gula. Kandungan utama daun *stevia* adalah derivat *steviol* terutama *steviosid* (4-15%), *rebausid* A (2-4%) dan C (1-2%) serta dulkosida A (0,4-0,7%)(30). Tingkat kemanisan yang dimiliki oleh pemanis *stevia* lebih tinggi dibandingkan sukrosa. Beberapa keunggulan dari pemanis *stevia* yaitu

bersifat non karsinogenik, memiliki nilai kalori rendah yang cocok bagi penderita diabetes, memiliki sifat antimikroba dan antidiabetik, serta memiliki senyawa fitokimia yang berpotensi sebagai antioksidan (30).

Pemanis stevia merupakan zat pemanis pengganti yang bisa digunakan oleh masyarakat khususnya bagi penderita diabetes mellitus, dengan dosis maksimum 3 mg/kgbb/hr (29). Berdasarkan penelitian oleh Tezar (2008), penambahan stevia dengan konsentrasi melebihi 4% tidak disarankan, karena adanya deteksi *aftertaste* yang disebabkan oleh kandungan alkaloid dan tanin pada daun stevia (31).

BAB 4. METODE PENELITIAN

4.1 Alat dan Bahan

4.1.2 Alat

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer UV (Shimadzu, Jepang), neraca analitik (Boeco, Jerman), alat uji pH meter (Eutech, US), jangka sorong, pipet volume (Pyrex, Jerman), mat pipet (Pyrex, Jerman), aluminium foil, mikrometer sekrup, gunting, gelas ukur (Pyrex, Jerman), texture analyzer, cawan petri, kaca arloji, batang pengaduk, corong, spatula, *stopwatch*, kertas saring dan perkamen.

4.1.3 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah propranolol HCl, dispersi padat kuersetin, *Hidroxyproyl methylcellulose* (HPMC) (PT. Metiska Farma, Indonesia), sorbitol (PT. Tatarasa Primatama, Tangerang), nipagin (Baratachem, Indonesia), stevia (PT. Tatarasa Primatama, Tangerang), sukrosa (PT. Tatarasa Primatama, Tangerang), gliserin (Baratachem, Indonesia), propilen glikol (Baratachem, Indonesia), dapar fosfat (Baratachem, Indonesia), polietilen glikol (Baratachem, Indonesia), etanol (Baratachem, Indonesia) dan Akuades (Baratachem, Indonesia)

4.2 Prosedur Kerja

4.2.1 Formulasi Sediaan ODF

Tabel 1. Formula sediaan ODF Propranolol HCl dalam 1 cetakan

| Bahan | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 |
|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Propranolol HCl (mg) | 163 | 163 | 163 | 163 | 163 | 163 |
| HPMC E3 (mg) | 600 | 600 | 600 | 600 | 600 | 600 |
| Gliserin (mg) | 60 | 180 | - | - | - | - |
| PG (mg) | - | - | 60 | 180 | - | - |
| PEG 400 (mg) | - | - | - | - | 60 | 180 |
| Sorbitol (mg) | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 |
| Nipagin (mg) | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Akuades (g) | Ad 10 | Ad 10 | Ad 10 | Ad 10 | Ad 10 | Ad 10 |

Film disiapkan dengan metode *solvent casting*, propranolol HCl, sorbitol dan nipagin dilarutkan dalam akuades kemudian polimer dikembangkan menggunakan larutan tersebut selama 10 menit. Plastisizer ditambahkan ke dalam larutan sambil diaduk hingga homogen. Campuran kemudian didiamkan pada suhu ruang untuk menghilangkan gelembung udara. Setelah gelembung udara tidak ada, film dituang ke dalam cetakan dengan permukaan datar. Kemudian film dikeringkan dengan suhu maksimal 60°C selama 24 jam. Setelah kering, film

dikeluarkan dari cetakan dengan hati-hati dan film dipotong dengan ukuran 2x2 cm² yang mengandung 10 mg propranolol HCl.

Tabel 2. Formula sediaan ODF dispersi padat kuersetin untuk 1 cetakan

| Bahan | F1 | F2 | F3 |
|--|-------|-------|-------|
| Dispersi Padat Kuersetin-PVP K-30 1: 2 (mg) | 407 | 407 | 407 |
| HPMC (mg) | 300 | 300 | 300 |
| Propilen glikol (mg) | 30 | 30 | 30 |
| Stevia (mg) | 30 | - | - |
| Sorbitol (mg) | - | 300 | - |
| Sukrosa (mg) | - | - | 210 |
| Nipagin (mg) | 10 | 10 | 10 |
| Aquades (g) | ad 10 | ad 10 | ad 10 |

Film disiapkan dengan metode *solvent casting*. Sejumlah nipagin dan stevia (F1), sorbitol(F2) dan sukrosa (F3) dilarutkan dalam akuades, kemudian polimer HPMC dikembangkan ke dalam campuran tersebut hingga homogen dan diaduk selama 10 menit agar mengembang. Propilenglikol ditambahkan ke dalam larutan sambil diaduk hingga homogen. Tambahkan dispersi padat kuersetin-PVP K-30 yang sudah dilarutkan dalam etanol 50%, aduk hingga homogen. Campuran kemudian didiamkan selama 10 menit untuk menghilangkan gelembung udara.

Jika gelembung udara sudah tidak ada, film dapat dituang ke dalam cetakan dengan permukaan datar. Kemudian film dikeringkan dengan oven pada suhu 40°C selama 24 jam. Setelah kering, film dikeluarkan dari cetakan dengan hati-hati dan film dipotong dengan ukuran 2x2 cm² yang mengandung 100 mg dispersi padat kuersetin-PVP K-30.

4.2.2 Evaluasi Sediaan ODF

4.2.2.1 Organoleptik

Karakteristik organoleptik sediaan ODF ditentukan melalui pengamatan secara visual meliputi homogenitas, warna, bau, tekstur dan rasa (32).

4.2.2.2 Pengukuran Bobot Dan Ketebalan Film

Evaluasi bobot film dilakukan dengan menimbang satu per satu film yang dipilih secara acak sebanyak enam film setiap formula. Berat setiap film tidak boleh menyimpang secara signifikan dari bobot rata-rata (33). Evaluasi ketebalan film dilakukan dengan mengukur ketebalan film pada bagian tengah dan keempat sudutnya menggunakan mikrometer digital terhadap enam film setiap formula. Nilai rata-rata ketebalan film dihitung dan standar deviasi harus kurang dari 5% (17).

4.2.2.3 Daya Renggang

Pengukuran daya regang dilakukan dengan memberikan tekanan tertentu sampai ODF pecah. Evaluasi ini menggunakan alat *tensile testing*. Daya regang dapat dihitung dengan rumus (15) :

$$\text{Daya regang} = \frac{\text{gaya kuat tarik maksimum (N)}}{\text{luas penampang melintang (mm}^2\text{)}}$$

4.2.2.4 Persen Pemanjangan Film

Pengukuran persen pemanjangan film dapat dilakukan dengan memberi tekanan pada film dan menghitung perubahan panjang film. Persen pemanjangan didapatkan dari perubahan panjang setelah diberi tekanan dibagi dengan panjang film awal, atau dengan rumus (15) :

$$\text{Persen pemanjangan} = \frac{\text{perubahan panjang film} \times 100}{\text{panjang awal film}}$$

4.2.2.5 Modulus Young

Pengukuran modulus young dilakukan dengan perbandingan antara daya renggang dengan perpanjangan. Dapat dihitung dengan rumus (15) :

$$\text{Modulus Young} = \frac{\text{daya renggang}}{\% \text{perpanjangan}}$$

4.2.2.6 Daya Mengembang

Sebuah film ditimbang dan dicatat bobotnya sebagai W_0 . Film dibiarkan mengembang di dalam 15 mL medium dapar fosfat pH 6,8 pada cawan petri selama 15 detik. ODF diambil dari cawan petri dan dihilangkan airnya dengan kertas saring, kemudian ditimbang. Perendaman diulang hingga diperoleh bobot konstan sebagai W_t . Indeks mengembang dihitung dengan persamaan berikut :

$$\text{Indeks mengembang (\%)} = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100\%$$

Keterangan:

wt : berat film pada waktu t

wo : berat film pada waktu 0 (34)

4.2.2.7 Penentuan Kadar Zat Aktif dalam Film

- 1) 20 buah ODF dipotong-potong menjadi bagian kecil-kecil lalu ditimbang setara dengan 50 mg ZA dilarutkan dengan pelarut dalam labu ukur 50 ml, kemudian cukupkan dengan pelarut sampai tanda batas, sonikasi selama lebih kurang 15 menit. Dari larutan ini, dipipet 5 ml masukkan ke dalam labu 50 ml, encerkan dengan pelarut sampai tanda batas, kocok homogen. Setelah itu, pipet kembali sebanyak 1,4 ml masukan ke dalam labu ukur 10 ml cukupkan dengan pelarut sampai tanda batas dan kocok homogen sehingga didapat konsentrasi 14 $\mu\text{g/ml}$. Ukur absorban pada panjang gelombang 289 nm dengan spektrofotometer UV-Vis. Tentukan kadar berdasarkan persamaan regresi linear (20,35).
- 2) 20 lembar sediaan ODF dispersi padat kuersetin dipotong-potong menjadi bagian kecil-kecil, lalu ditimbang setara 50 mg dilarutkan dengan etanol 50% dalam labu ukur 50 mL, kemudian cukupkan sampai tanda batas, sonikasi selama lebih kurang 15 menit. Dari larutan ini, dipipet 5 ml masukkan ke dalam labu 50 ml, encerkan dengan pelarut etanol 50% sampai tanda batas, kocok homogen. Setelah itu, pipet kembali sebanyak 1 mL masukan ke dalam labu ukur 10 ml cukupkan dengan pelarut sampai tanda batas dan kocok homogen sehingga didapat konsentrasi 10 $\mu\text{g/ml}$. Ukur absorban dan luas daerah di bawah kurva pada panjang gelombang 374 nm dengan spektrofotometer UV-Vis. Tentukan kadar dispersi padat kuersetin-PVP K-30 berdasarkan persamaan regresi linear dispersi padat kuersetin-PVP K-30

4.2.2.8 Pengukuran pH Sediaan

Penentuan pH sediaan ODF dilakukan dengan menggunakan alat pH meter yang terlebih dahulu dikalibrasi dengan menggunakan larutan dapar standar netral (pH 7,01) dan larutan dapar pH asam (pH 4,01), kemudian elektroda dicuci dengan akuades, lalu dikeringkan dengan tisu. Sebuah film diletakkan dalam beaker gelas, kemudian film dibasahkan menggunakan akuades, kemudian pH diukur dengan menyentuh permukaan film menggunakan elektroda. Dibiarkan alat menunjukkan

nilai pH sampai konstan. Angka yang ditunjukkan pH meter merupakan pH sediaan. Pengukuran dilakukan terhadap enam film setiap formula (32).

4.2.2.9 Waktu Hancur

1) Slide frame method

Satu tetes aquades diteteskan dengan pipet pada film 2x2 cm² yang dijepit dengan bingkai slide yang diletakkan dengan posisi datar pada cawan petri. Waktu hancur diamati sampai film larut dan membentuk sebuah lubang, lalu diukur (17).

2) Petri dish method

Film diletakan pada petri dish yang berisi 2 ml air destilat. Waktu hancur diamati sampai film terlarut sempurna (17).

BAB 5. HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Pemeriksaan Bahan Baku

Pemeriksaan bahan baku sediaan merupakan langkah pertama dalam proses formulasi. Pemeriksaan bahan baku dilakukan untuk memastikan keaslian dari bahan yang digunakan. Pemeriksaan bahan baku meliputi pemeriksaan organoleptis lalu membandingkannya dengan standar yang tertera pada literatur. Pengamatan organoleptis dilakukan dengan mengamati warna, bentuk, dan masing-masing bahan baku sedangkan pemeriksaan kelarutan dilakukan dengan melarutkan bahan baku dengan pelarut yang digunakan dalam proses formulasi. Hasil pemeriksaan bahan baku dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil pemeriksaan bahan baku

| Bahan baku | Pemeriksaan | Pengamatan | Persyaratan |
|-------------------|-------------|----------------|---------------------|
| Propranolol HCl | Warna | Putih | Putih (20) |
| | Bentuk | Serbuk | Serbuk (20) |
| | Bau | Khas | Khas (20) |
| HPMC E3 | Warna | Putih | Putih |
| | Bentuk | Serbuk | Serbuk |
| | Bau | Tidak berbau | Tidak berbau |
| Gliserin | Warna | Tidak berwarna | Tidak berwarna (24) |
| | Bentuk | Cairan kental | Cair (24) |
| | Bau | Khas | Khas (24) |
| Propilen glikol | Warna | Tidak berwarna | Tidak berwarna (24) |
| | Bentuk | Cairan kental | Cairan kental (24) |
| | Bau | Tidak berbau | Tidak berbau (24) |
| Polietilen glikol | Warna | Tidak berwarna | Tidak berwarna (24) |
| | Bentuk | Cairan kental | Cairan kental (24) |
| | Bau | Tidak berbau | Tidak berbau (24) |
| Sorbitol | Warna | Putih | Putih (24) |
| | Bentuk | Serbuk | Serbuk (24) |
| | Bau | Khas | Khas (24) |
| Nipagin | Warna | Putih | Putih (24) |

| | | | |
|--|--------|--------|-------------|
| | Bentuk | Serbuk | Serbuk (24) |
| | Bau | Khas | Khas (24) |

Pemeriksaan organoleptis bahan baku yang akan digunakan dalam formulasi sediaan ODF propranolol HCl memberikan hasil yang tidak berbeda dengan standar masing-masing bahan baku yang tertera pada literatur. Hal ini menunjukkan bahwa bahan baku yang digunakan sesuai dengan standar.

5.2 Pemilihan Basis Film

Pemilihan basis film dilakukan untuk menentukan jenis pembawa yang akan digunakan dalam formulasi. Pemilihan basis dilakukan dengan memformulasikan ODF tanpa zat aktif (plasebo/ F0) dengan variasi jenis dan konsentrasi zat pembawa. Polimer yang digunakan yaitu hidroksipropil metil selulosa (HPMC) K4M dan hidroksipropil metil selulosa (HPMC) E3 dengan konsentrasi masing-masing yaitu 3%, 6%, dan 9%. Jenis plastisizer yang digunakan dalam pemilihan basis yaitu gliserin, propilen glikol (PG), dan polietilen glikol (PEG) 400 dengan konsentrasi 50% dari jumlah polimer. Pemilihan basis dilakukan dengan melihat karakteristik film meliputi sifat fisik dan waktu hancur film.

Film yang diformulasikan menggunakan polimer HPMC K4M pada ketiga konsentrasi (3%, 6%, dan 9%) memberikan hasil film yang tebal, kaku, transparan dan memiliki waktu hancur lebih dari 1 menit. Film yang diformulasikan menggunakan HPMC E3 konsentrasi 3% memberikan tekstur yang sangat rapuh, transparan dan memiliki waktu hancur kurang dari 1 menit. Polimer HPMC E3 konsentrasi 9% membentuk film yang tebal dan memiliki waktu hancur lebih dari 1 menit. HPMC E3 dengan konsentrasi 6% memberikan hasil terbaik yaitu film yang tidak rapuh, transparan dan memiliki waktu hancur kurang dari 1 menit.

Perbedaan hasil film dikarenakan adanya perbedaan gugus hidrofobik pada masing-masing polimer (24,36). Polimer E3 memiliki gugus hidrofobik lebih banyak dibandingkan dengan HPMC K4M. Hal ini menyebabkan interaksi polimer dengan molekul air lebih sedikit terjadi pada film yang menggunakan polimer HPMC E3 (37). Interaksi gugus hidroksi pada polimer dengan molekul air mengakibatkan film yang terbentuk memiliki penambahan bobot dan tebal (36). Perbedaan berat molekul pada polimer juga memengaruhi bobot dan ketebalan film. Polimer HPMC K4M memiliki berat molekul lebih besar yaitu 400000 dibandingkan dengan polimer HPMC E3 yang memiliki berat molekul sebesar 20000 (36). Hal ini

mengakibatkan bobot dan tebal film yang menggunakan polimer HPMC K4M lebih besar dibandingkan dengan HPMC E3. Ketebalan film mempengaruhi waktu hancur film, semakin tebal suatu film maka waktu hancur film akan semakin lama (2,33).

Penggunaan plastisizer dengan konsentrasi 50% dari jumlah polimer memberikan hasil film yang lengket dan basah. Plastisizer dapat meningkatkan ruang bebas antar monomer pada polimer dengan membentuk ikatan hidrogen. Hal ini mengakibatkan jumlah molekul air yang mehidrasi polimer meningkat (21). Gugus hidroksi pada plastisizer golongan poliol juga dapat berinteraksi dengan molekul air sehingga film bersifat lebih basah dan lengket (23). Berdasarkan hasil pengujian basis tersebut, konsentrasi plastisizer yang digunakan dalam formulasi yaitu kurang dari 50% jumlah polimer (10% dan 30%) dengan HPMC E3 6% sebagai polimer pembentuk film.

5.3 Formulasi Sediaan ODF Propranolol HCl

Formulasi Sediaan ODF propranolol HCl ini menggunakan HPMC E3 sebagai polimer pembentuk film dan tiga macam plastisizer golongan poliol dengan menggunakan 2 variasi konsentrasi yaitu 0,6% dan 1,8%. Formula 1 menggunakan plastisizer gliserin dengan konsentrasi 0,6%, Formula 2 menggunakan plastisizer gliserin dengan konsentrasi 1,8%, Formula 3 menggunakan plastisizer PG dengan konsentrasi 0,6%, Formula 4 menggunakan plastisizer PG dengan konsentrasi 1,8%, Formula 5 menggunakan plastisizer PEG 400 dengan konsentrasi 0,6%, dan Formula 6 menggunakan plastisizer PEG 400 dengan konsentrasi 1,8%. Hasil pengamatan awal pada formulasi sediaan ODF propranolol HCl dapat dilihat pada Tabel 4. Formulasi ODF propranolol HCl menggunakan metode solvent casting dengan pelarut akuades.

Tabel 4. Hasil pengamatan awal sediaan ODF propranolol HCl

| No | Formula | Plastisizer | Sifat fisik |
|----|---------|---------------|--|
| 1. | F1 | Gliserin 0,6% | Sangat rapuh, tidak terbentuk film, tidak dapat dilepas dari cetakan |
| 2. | F2 | Gliserin 1,8% | Basah, lengket, terbentuk film, mudah dilepas dari cetakan |
| 3. | F3 | PG 0,6% | Rapuh, terbentuk film, tidak dapat dilepas dari cetakan |
| 4. | F4 | PG 1,8% | Mudah dilepas dari cetakan, terbentuk film |

| | | | |
|----|----|--------------|---|
| 5. | F5 | PEG 400 0,6% | Mudah dilepas dari cetakan, terbentuk film. |
| 6. | F6 | PEG 400 1,8% | Mudah dilepas dari cetakan, terbentuk film, film terlepas sendiri dari cetakan jika didiamkan selama 1 hari setelah mengering |

Hasil formulasi dari F1 dan F2 memberikan hasil yang sangat berbeda. Pada F1 tidak terbentuk film dan lengket pada cetakan sedangkan pada F2 terbentuk film yang mudah dilepas dari cetakan, basah dan lengket. Perbedaan hasil pembentukan film juga didapatkan pada F3 dan F4 yang menggunakan PG sebagai plastisizer. F3 membentuk film yang rapuh dan lengket pada cetakan sehingga menyulitkan secara teknis ketika film dikeluarkan sedangkan F4 memberikan hasil yaitu terbentuk film yang mudah dikeluarkan dari cetakan.

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Aditya (2012) pada formulasi sediaan ODF menggunakan plastisizer gliserin, peningkatan konsentrasi plastisizer berbanding lurus dengan kualitas film yang terbentuk (23). Gliserin memberikan hasil yang lebih basah dibandingkan dengan plastisizer lainnya karena bersifat lebih higroskopis dibanding plastisizer lainnya (24). Sifat higroskopis pada gliserin mengakibatkan film bersifat rapuh pada konsentrasi lebih rendah (23). Pada F5 dan F6 memberikan hasil yang baik yaitu terbentuknya film yang tidak rapuh dan mudah dilepas dari cetakan. Berdasarkan hasil yang didapat dari pengamatan awal formulasi sediaan ODF propranolol HCl maka F1 dan F3 tidak dapat dilanjutkan ke tahap evaluasi sediaan.

5.4 Evaluasi Sediaan ODF

5.4.1 Hasil Evaluasi Organoleptik

Evaluasi organoleptik sediaan ODF propranolol HCl dilakukan dengan pengamatan secara visual sediaan meliputi bau, homogenitas, warna, rasa, dan tekstur terhadap 4 formula yaitu F2, F4, F5, dan F6. Hasil evaluasi organoleptik ODF propranolol HCl dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil evaluasi organoleptik ODF propranolol HCl

| Kategori | F2 | F4 | F5 | F6 |
|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Bau | Tidak berbau | Tidak berbau | Tidak berbau | Tidak berbau |
| Homogenitas | Homogen | Homogen | Homogen | Homogen |
| Warna | Putih | Putih | Putih | Putih |
| Rasa | Pahit | Pahit | Pahit | Pahit |

| | | | | |
|---------|--|---|--|--|
| Tekstur | Halus, lengket, tidak transparan, rapuh, fleksibel | Halus, tidak lengket, tidak transparan, fleksibel | Halus, tidak lengket, tidak transparan, keras, Fleksibel | Halus, tidak lengket, tidak transparan, keras, fleksibel |
|---------|--|---|--|--|

Keterangan :

F2 = HPMC E3 6% + gliserin 1,8%

F4 = HPMC E3 6% + PG 1,8%

F5 = HPMC E3 6% + PEG 400 0,6%

F6 = HPMC E3 6% + PEG 400 1,8%

Berdasarkan hasil pengamatan organoleptik pada kategori bau, homogenitas, warna, dan rasa terhadap semua formula tidak menunjukkan adanya perbedaan. Semua formula memberikan hasil yang tidak berbau, homogen, berwarna putih, dan memiliki rasa yang pahit, hal ini menunjukkan bahwa penggunaan sorbitol 3% belum menutupi rasa pahit dari propranolol HCl. Hasil pengamatan tekstur film menunjukkan adanya perbedaan antara F2 dengan F4, F5, dan F6. Pada formulasi ODF menggunakan gliserin didapatkan hasil film yang lengket dan rapuh sedangkan film yang dihasilkan oleh plastisizer PG memiliki tekstur yang tidak lengket dan PEG 400 memberikan tekstur yang tidak lengket serta keras.

Perbedaan fisik film yang dihasilkan sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Witold (2015) yang membandingkan hasil evaluasi fisik ODF prednisolon menggunakan plastisizer gliserin dan PEG 400, ODF yang menggunakan gliserin sebagai plastisizer memberikan hasil yang lebih rapuh dibandingkan dengan ODF menggunakan PEG 400 (24).

Tabel 6. Hasil pengamatan awal sediaan ODF Dispersi Padat Kuersetin-PVP K-30

| No | Formula | Sifat fisik | Pengamatan visual |
|----|---------|---|--|
| 1 | F1 | Mudah dilepas dari cetakan, terbentuk film | Warna kuning, homogen, buram |
| 2 | F2 | Mudah dilepas dari cetakan, terbentuk film | Warna kuning, homogen, buram |
| 3 | F3 | Film bisa dilepas dari cetakan, terbentuk film, lengket | Warna kuning, homogen, permukaan film lunak, buram |

Keterangan:

F1 : Stevia

F2 : Sukrosa

F3 : Sorbitol

Hasil pemeriksaan organoleptif ODF Dispersi Padat Kuersetin-PVP K-30 dapat dilihat pada Tabel 6. F1 dan F2 hasilnya baik sedangkan film F3 hasilnya kurang memuaskan.

5.4.2 Hasil Evaluasi Keseragaman Bobot dan Tebal Film

Evaluasi terhadap bobot dan ketebalan film merupakan hal yang penting untuk melihat keseragaman bobot dan tebal sediaan karena evaluasi ini berpengaruh secara langsung terhadap ketepatan dosis sediaan (2,27). Evaluasi bobot dan ketebalan dilakukan dengan menggunakan 6 buah film dan dihitung rata-ratanya, pada pengukuran ketebalan dilakukan pengukuran pada tiga titik film. Rata-rata hasil evaluasi bobot dan ketebalan ODF dapat dilihat pada Tabel 7.

Tabel 7. Hasil evaluasi keseragaman bobot dan tebal film

| Formula | Rata-rata bobot \pm SD (g) | Rata-rata tebal \pm SD (mm) |
|---------|------------------------------|-------------------------------|
| F2 | 0,075 \pm 0,004 | 0,157 \pm 0,015 |
| F4 | 0,069 \pm 0,004 | 0,117 \pm 0,002 |
| F5 | 0,077 \pm 0,001 | 0,166 \pm 0,015 |
| F6 | 0,082 \pm 0,008 | 0,181 \pm 0,009 |

Keterangan :

Pengulangan (n) = 6

F2 = HPMC E3 6% + gliserin 1,8%

F4 = HPMC E3 6% + PG 1,8%

F5 = HPMC E3 6% + PEG 400 0,6%

F6 = HPMC E3 6% + PEG 400 1,8%

Tabel 7 menunjukkan hasil dari uji keseragaman bobot dan ketebalan film dari masing-masing formula. Hasil evaluasi bobot film dilihat dari simpangan baku masing-masing formula menunjukkan bahwa bobot setiap film tidak menyimpang secara signifikan dari bobot rata-rata film. Hasil uji ketebalan film memenuhi persyaratan dengan tebal dalam rentang 5-200 μ m (33,34). Simpangan baku menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan setiap tebal film dengan rata-rata tebal film dari masing-masing formula.

Bobot dan tebal film dapat dipengaruhi oleh berbagai macam faktor diantaranya yaitu jumlah bahan/konsentrasi yang digunakan dan berat molekul bahan baku (38). Pada formulasi ini, variasi jenis dan konsentrasi plastisizer memengaruhi bobot dan tebal film. peningkatan konsentrasi plastisizer seperti pada F5 dan F6 menghasilkan peningkatan bobot dan tebal film. Penggunaan jenis plastisizer juga memengaruhi bobot dan tebal film. pada F2, F4 dan F6 pada konsentrasi plastisizer yang sama, bobot dan tebal film mengalami perbedaan yang

signifikan. Hal ini dikarenakan perbedaan berat molekul pada masing-masing plastisizer (24). PEG 400 memiliki berat molekul terbesar yaitu 380-420; gliserin memiliki berat molekul 92,09; dan PG memiliki berat molekul terkecil yaitu 76,10. Berat molekul berbanding lurus dengan bobot film, semakin besar berat molekul bahan baku maka bobot film akan semakin meningkat (38).

Tabel 8. Data hasil penimbangan bobot film

| Sampel | Bobot film | | | | | |
|-----------|------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | F1 | F2 | F3 | F1 A | F1 B | F1 C |
| 1 | 0.059 | 0.073 | 0.076 | 0.056 | 0.059 | 0.065 |
| 2 | 0.061 | 0.071 | 0.078 | 0.060 | 0.061 | 0.056 |
| 3 | 0.064 | 0.075 | 0.080 | 0.055 | 0.064 | 0.060 |
| 4 | 0.055 | 0.074 | 0.076 | 0.060 | 0.055 | 0.062 |
| 5 | 0.057 | 0.074 | 0.076 | 0.061 | 0.057 | 0.058 |
| 6 | 0.056 | 0.075 | 0.081 | 0.056 | 0.056 | 0.055 |
| Rata-rata | 0.0587 | 0.0737 | 0.0778 | 0.0580 | 0.0587 | 0.0593 |
| SD | 0.0034 | 0.0015 | 0.0022 | 0.0026 | 0.0034 | 0.0038 |
| %KV | 5.8% | 2.0% | 2.9% | 4.5% | 5.8% | 6.4% |

Keterangan: F1 A : Stevia 1,5% ; F1 B : Stevia 2,5% ; F1 C : Stevia 3,5%

Tabel 9. Data hasil pengukuran tebal film

| Hasil Pengukuran | Tebal Film (mm) | | | | | |
|------------------|-----------------|------------|------------|--------|--------|--------|
| | F1 | F2 | F3 | F1A | F1B | F1C |
| Rata-rata | 0.098 6 | 0.112 1 | 0.116 2 | 0.0984 | 0.0986 | 0.0988 |
| SD | 0.0062 | 0.0070 | 0.0072 | 0.0052 | 0.0062 | 0.0064 |
| %KV | 6% | 6% | 6% | 5% | 6% | 6% |

Keterangan:

F1 : Stevia

F2 : Sukrosa

F3 : Sorbitol

F1A : Stevia 1,5%

F1B : Stevia 2,5%

F1C : Stevia 3,5%

5.4.3 Hasil Evaluasi pH Permukaan Sediaan

Evaluasi pH permukaan sediaan dilakukan untuk mengetahui pH sediaan yang diharapkan mempunyai pH mendekati netral untuk menghindari terjadinya iritasi pada mukosa oral yang disebabkan oleh pH asam atau basa (27). Pengukuran pH permukaan sediaan dilakukan dengan bantuan akuades untuk membasahi film terlebih dahulu kemudian

menempelkan elektroda pH meter pada permukaan film (9,27). pH permukaan film didapatkan dengan menghitung pH pada sediaan yang terlarut setelah dibasahi oleh akuades dengan pH netral. Pengukuran pH digambarkan sebagai proses permukaan film ketika berkontak langsung dengan saliva yang memiliki pH 6,8-7,2. Film mengalami hidrasi sehingga bagian permukaan film larut terlebih dahulu. Jika pH film yang terlarut dalam media sangat asam atau sangat basa maka akan mengiritasi mukosa oral (9,27).

Hasil evaluasi pH permukaan sediaan menunjukkan bahwa semua formula memiliki pH permukaan sediaan yang mendekati netral yaitu pada kisaran 7,10–7,15 sehingga sediaan ODF propranolol HCl berkemungkinan sangat kecil untuk mengiritasi mukosa oral. Rata-rata hasil evaluasi pH permukaan sediaan dapat dilihat pada Tabel 10.

Tabel 10. Hasil evaluasi pH permukaan film

| No. | Formula | Rata-rata pH permukaan film \pm SD |
|-----|---------|--------------------------------------|
| 1. | F2 | 7,15 \pm 0,138 |
| 2. | F4 | 7,12 \pm 0,075 |
| 3. | F5 | 7,10 \pm 0,089 |
| 4. | F6 | 7,15 \pm 0,105 |

Keterangan :

Pengulangan (n) = 6

F2 = HPMC E3 6% + gliserin 1,8%

F4 = HPMC E3 6% + PG 1,8%

F5 = HPMC E3 6% + PEG 400 0,6%

F6 = HPMC E3 6% + PEG 400 1,8%

Tabel 11. Data hasil pengujian pH permukaan sediaan

| Sampel | pH | | | | | |
|--------|------|------|------|------|------|------|
| | F1 | F2 | F3 | F1A | F1B | F1C |
| 1 | 6.8 | 6.8 | 6.9 | 6.8 | 6.8 | 6.8 |
| 2 | 6.9 | 6.9 | 6.9 | 6.9 | 6.9 | 6.9 |
| 3 | 6.9 | 6.9 | 7.0 | 7.0 | 6.9 | 6.9 |
| 4 | 6.9 | 6.9 | 6.8 | 6.9 | 6.9 | 6.9 |
| 5 | 6.8 | 6.8 | 7.0 | 7.0 | 6.8 | 6.8 |
| 6 | 6.9 | 6.8 | 6.9 | 6.9 | 6.8 | 6.9 |
| Rata2 | 6.87 | 6.85 | 6.92 | 6.92 | 6.85 | 6.87 |
| SD | 0.05 | 0.05 | 0.08 | 0.08 | 0.05 | 0.05 |
| %KV | 1 | 0.80 | 1.09 | 1 | 0.80 | 0.75 |

5.4.4 Hasil Evaluasi Kandungan Lembab Film

Kandungan lembab film merupakan salah satu evaluasi penting untuk sediaan film. Kandungan lembab dapat mempengaruhi sifat mekanik sediaan seperti daya renggang, adhesi, serta sifat kimia seperti disolusi dan waktu hancur. Persen kandungan lembab yang kecil dapat memberi pengaruh terhadap stabilitas film dalam penyimpanan (34,39). Akan tetapi kandungan lembab yang terlalu kecil dapat menyebabkan film rapuh dan mudah pecah (40). Rata-rata hasil evaluasi kandungan lembab film dapat dilihat pada Tabel 12.

Tabel 12. Hasil evaluasi kadar lembab film

| No. | Formula | Rata-rata kadar lembab film \pm SD (%) |
|-----|---------|--|
| 1. | F2 | 8,82 \pm 0,66 |
| 2. | F4 | 5,81 \pm 0,58 |
| 3. | F5 | 7,35 \pm 0,38 |
| 4. | F6 | 14,12 \pm 0,14 |

Keterangan :

Pengulangan (n) = 3

F2 = HPMC E3 6% + gliserin 1,8%

F4 = HPMC E3 6% + PG 1,8%

F5 = HPMC E3 6% + PEG 400 0,6%

F6 = HPMC E3 6% + PEG 400 1,8%

Evaluasi kandungan lembab sediaan ODF propranolol HCl memberikan hasil kandungan lembab terbesar berturut-turut yaitu F6, F2, F5 dan F4. Masing-masing plastisizer memberikan perbedaan terhadap kandungan lembab film secara signifikan. Hal ini disebabkan PEG 400 memiliki gugus hidrofilik yang lebih banyak dibandingkan dengan gliserin dan PG sehingga PEG 400 memiliki kemampuan mengikat air lebih besar (41). Pada F5 dan F6 dengan penggunaan jenis plastisizer yang sama yaitu PEG 400 memberikan hasil yang jauh berbeda. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Fridayanti (2010) bahwa semakin tinggi konsentrasi PEG 400 yang digunakan maka kadar lembab film akan semakin meningkat (42).

Tabel 13. Data hasil pengujian kandungan lembab

| Sampel | %kadar lembab | | | | | | |
|--------|---------------|------|-------|------|------|------|------------|
| | F1 | F2 | F3 | F1A | F1B | F1C | Pembanding |
| 1 | 7.02 | 7.53 | 10.50 | 7.89 | 7.02 | 7.84 | 10.87 |
| 2 | 7.32 | 7.32 | 9.09 | 7.45 | 7.32 | 7.32 | 10.20 |
| 3 | 6.69 | 7.84 | 9.83 | 8.32 | 6.69 | 7.22 | 10.87 |

| | | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Rata2 | 7.01 | 8 | 9.81 | 7.89 | 7.01 | 7.46 | 10.65 |
| SD | 0.003 | 0.003 | 0.007 | 0.004 | 0.003 | 0.003 | 0.004 |
| %KV | 4.50 | 3.46 | 7.19 | 5.52 | 4.50 | 4.46 | 3.63 |

5.4.5 Hasil Evaluasi Daya Mengembang

Daya mengembang penting untuk memprediksi pelepasan obat. Pelepasan obat akan terjadi lebih cepat bila polimer lebih cepat terhidrasi, mengalami *swelling* kemudian larut. Daya mengembang digambarkan sebagai kemampuan film dalam menyerap air atau mengalami hidrasi. Daya mengembang memiliki keterkaitan dengan sifat *bioadhesive* dari polimer pembentuk film, ikatan adhesi antara polimer dan mukosa dimulai setelah film mengembang dengan ikatan yang tidak terlalu kuat. Ikatan adhesi mengalami peningkatan bersamaan dengan meningkatnya daya mengembang dan berakhir ketika film mengalami *overhydrating* (hancur). Suatu film diharapkan tidak terlalu lama di mulut untuk menghindari rasa yang tidak nyaman (43).

Daya mengembang ditentukan dengan menghitung besarnya peningkatan massa film yang dibiarkan mengembang dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 selama interval waktu tertentu. Peningkatan massa dari film menunjukkan jumlah air yang diserap atau peningkatan hidrasi. Semakin banyak jumlah air yang diserap, maka semakin baik daya mengembangnya (44). Rata-rata hasil evaluasi daya mengembang dapat dilihat pada Tabel 14.

ODF mengalami daya mengembang terbesar secara berurutan adalah F4, F2, F5, dan F6. Daya mengembang F2, F4 dan F5 setelah detik ke-20 tidak dapat dihitung karena film mengalami kehancuran secara fisik sehingga memberi kesulitan dalam perhitungan bobot akhir film. Daya mengembang suatu film merupakan gambaran dari kemampuan polimer untuk mengalami hidrasi. Pada formulasi ini, perbedaan plastisizer memberikan pengaruh terhadap kemampuan polimer untuk mengalami hidrasi. Plastisizer PEG 400 memberikan daya mengembang lebih kecil dibanding dengan plastisizer lainnya. Hal ini dikarenakan polimer yang menggunakan plastisizer PEG 400 mengalami hidrasi lebih besar ketika proses formulasi sehingga pada pengujian daya mengembang, ruang bebas pada polimer sudah berkurang.

Rata-rata film mengalami *swelling* dalam waktu kurang dari 30 detik sehingga pelepasan film diprediksi memerlukan waktu yang singkat. Proses *swelling* ODF memerlukan waktu yang singkat, hal ini berarti pelekatan antara film dengan mukosa mulut berlangsung dalam waktu yang singkat dan dapat menghindari rasa tidak nyaman oleh pasien (43).

Tabel 14. Hasil evaluasi daya mengembang film

| Waktu (detik) | Rata-rata indeks mengembang \pm SD (%) | | | |
|---------------|--|--------------------|--------------------|--------------------|
| | F2 | F4 | F5 | F6 |
| 5 | 100,89 \pm 48,77 | 127,57 \pm 37,88 | 85,46 \pm 12,33 | 86,91 \pm 39,26 |
| 10 | 132,67 \pm 44,11 | 177,23 \pm 29,46 | 126,66 \pm 19,98 | 108,89 \pm 24,73 |
| 15 | 149,28 \pm 39,44 | 179,18 \pm 31,62 | 138,34 \pm 17,19 | 116,20 \pm 18,77 |
| 20 | SL | SL | SL | 113,25 \pm 12,56 |

Keterangan :

Pengulangan (n) = 3

SL = Sudah Larut

F2 = HPMC E3 6% + gliserin 1,8%

F4 = HPMC E3 6% + PG 1,8%

F5 = HPMC E3 6% + PEG 400 0,6%

F6 = HPMC E3 6% + PEG 400 1,8%

Tabel 15. Hasil pengujian daya mengembang film

Formula 1A (stevia 1,5%)

| Pengujian | Detik ke- | Wo (g) | Wt (g) | Wt (g) - Wo (g) | IM (%) |
|-----------|-----------|--------|--------|-----------------|--------|
| 1 | 5 | 0.056 | 0.109 | 0.053 | 94.60% |
| | 10 | 0.056 | 0.126 | 0.070 | 125% |
| | 15 | 0.056 | 0.132 | 0.076 | 135% |
| | 20 | 0.056 | SL | 0 | 0 |
| 2 | 5 | 0.053 | 0.121 | 0.068 | 128% |
| | 10 | 0.053 | 0.129 | 0.076 | 135% |
| | 15 | 0.053 | 0.131 | 0.078 | 147% |
| | 20 | 0.053 | SL | 0 | 0 |
| 3 | 5 | 0.050 | 0.093 | 0.043 | 86% |
| | 10 | 0.050 | 0.105 | 0.055 | 110% |
| | 15 | 0.050 | 0.114 | 0.064 | 128% |
| | 20 | 0.050 | SL | 0 | 0 |

Formula 1B (stevia 2,5%)

| Pengujian | Detik ke- | Wo (g) | Wt (g) | Wt (g) - Wo (g) | IM (%) |
|-----------|-----------|--------|--------|-----------------|---------|
| 1 | 5 | 0.051 | 0.109 | 0.058 | 113.00% |
| | 10 | 0.051 | 0.116 | 0.065 | 127% |
| | 15 | 0.051 | 0.119 | 0.068 | 133% |
| | 20 | 0.056 | SL | 0 | 0 |
| 2 | 5 | 0.049 | 0.099 | 0.05 | 102% |
| | 10 | 0.049 | 0.106 | 0.057 | 116% |
| | 15 | 0.049 | 0.113 | 0.064 | 131% |
| | 20 | 0.049 | SL | 0 | 0 |

| | | | | | |
|---|----|-------|-------|-------|------|
| 3 | 5 | 0.050 | 0.096 | 0.046 | 92% |
| | 10 | 0.050 | 0.104 | 0.054 | 108% |
| | 15 | 0.050 | 0.114 | 0.064 | 128% |
| | 20 | 0.050 | SL | 0 | 0 |

Formula 1C (stevia 3,5%)

| Pengujian | Detik ke- | Wo (g) | Wt (g) | Wt (g) - Wo (g) | IM (%) |
|-----------|-----------|--------|--------|-----------------|---------|
| 1 | 5 | 0.055 | 0.119 | 0.064 | 116.00% |
| | 10 | 0.055 | 0.131 | 0.076 | 138% |
| | 15 | 0.055 | 0.131 | 0.076 | 138% |
| | 20 | 0.055 | SL | 0 | 0 |
| 2 | 5 | 0.060 | 0.122 | 0.062 | 103% |
| | 10 | 0.060 | 0.130 | 0.07 | 116% |
| | 15 | 0.060 | 0.134 | 0.074 | 123% |
| | 20 | 0.060 | SL | 0 | 0 |
| 3 | 5 | 0.058 | 0.119 | 0.061 | 105% |
| | 10 | 0.058 | 0.130 | 0.072 | 124% |
| | 15 | 0.058 | 0.144 | 0.086 | 148% |
| | 20 | 0.058 | SL | 0 | 0 |

Formula 2 (sukrosa)

| Pengujian | Detik ke- | Wo (g) | Wt (g) | Wt (g) - Wo (g) | IM (%) |
|-----------|-----------|--------|--------|-----------------|--------|
| 1 | 5 | 0.074 | 0.151 | 0.077 | 103% |
| | 10 | 0.074 | 0.163 | 0.089 | 120% |
| | 15 | 0.074 | 0.173 | 0.099 | 134% |
| | 20 | 0.074 | SL | 0 | 0 |
| 2 | 5 | 0.074 | 0.162 | 0.088 | 119% |
| | 10 | 0.074 | 0.164 | 0.090 | 122% |
| | 15 | 0.074 | 0.169 | 0.095 | 128% |
| | 20 | 0.060 | SL | 0 | 0 |
| 3 | 5 | 0.071 | 0.154 | 0.083 | 117% |
| | 10 | 0.071 | 0.167 | 0.096 | 135% |
| | 15 | 0.071 | 0.172 | 0.101 | 142% |
| | 20 | 0.071 | SL | 0 | 0 |

Formula 3 (sorbitol)

| Pengujian | Detik ke- | Wo (g) | Wt (g) | Wt (g) - Wo (g) | IM (%) |
|-----------|-----------|--------|--------|-----------------|--------|
| 1 | 5 | 0.076 | 0.187 | 0.111 | 146% |
| | 10 | 0.076 | 0.198 | 0.122 | 161% |
| | 15 | 0.076 | 0.198 | 0.122 | 161% |
| | 20 | 0.076 | SL | 0 | 0 |
| 2 | 5 | 0.080 | 0.192 | 0.112 | 140% |
| | 10 | 0.080 | 0.199 | 0.119 | 148% |
| | 15 | 0.080 | 0.200 | 0.122 | 153% |

| | | | | | |
|---|----|-------|-------|-------|------|
| | 20 | 0.060 | SL | 0 | 0 |
| 3 | 5 | 0.078 | 0.193 | 0.115 | 147% |
| | 10 | 0.078 | 0.201 | 0.123 | 158% |
| | 15 | 0.078 | 0.213 | 0.135 | 173% |
| | 20 | 0.071 | SL | 0 | 0 |

5.4.6 Hasil Evaluasi Waktu Hancur

European Pharmacopoeia 7.4 (2012) menyebutkan bahwa sediaan ODF harus hancur dengan cepat ketika diletakkan di mulut namun nilai maksimum waktu hancur tidak disebutkan (45). Meskipun belum ada pedoman resmi untuk uji waktu hancur sediaan ODF namun penelitian-penelitian sebelumnya menyebutkan ODF merupakan sediaan yang cepat larut dan hancur dalam waktu kurang dari 1 menit (6,7,46). Evaluasi waktu hancur sediaan diharapkan dapat memberi gambaran waktu sediaan ODF mengalami disintegrasi dan menjadi ciri utama dari sediaan ODF.

Pada pengujian waktu hancur sediaan ODF digunakan 2 metode pengujian yaitu *petri dish method* dan *slide frame method*. *Petri dish method* dilakukan dengan cara meletakkan film pada cawan petri lalu larutan dapar fosfat 6,8 ditambahkan ke dalam cawan petri kemudian cawan petri digoyangkan secara konstan, waktu hancur dihitung sampai film hancur secara sempurna, metode ini digunakan untuk menguji waktu hancur film ketika kontak langsung dengan saliva dengan bantuan gerakan lidah. Metode *slide frame method* dilakukan dengan meletakkan film pada cawan petri dengan posisi horizontal dan meneteskan dapar fosfat 6,8 kemudian waktu hancur dihitung sampai larutan tersebut membentuk lubang pada film, metode ini digunakan untuk menguji waktu hancur dan pembasahan sediaan ODF oleh saliva tanpa bantuan gerakan lidah (24,34,47). Rata-rata hasil uji waktu hancur sediaan ODF propranolol HCl dapat dilihat pada Tabel 16.

Tabel 16. Hasil uji waktu hancur film

| Formula | Rata-rata waktu hancur <i>petri dish method</i> ± SD | Rata-rata waktu hancur <i>slide frame method</i> ± SD |
|---------|--|---|
| F2 | 47,83 ± 1,92 | 60,07 ± 2,35 |
| F4 | 57,92 ± 0,54 | 62,85 ± 2,69 |
| F5 | 42,64 ± 2,25 | 46,03 ± 0,57 |
| F6 | 49,76 ± 2,07 | 51,96 ± 3,64 |

Keterangan :

Pengulangan (n) = 3

F2 = HPMC E3 6% + gliserin 1,8%

F4 = HPMC E3 6% + PG 1,8%

F5 = HPMC E3 6% + PEG 400 0,6%

F6 = HPMC E3 6% + PEG 400 1,8%

Hasil evaluasi waktu hancur sediaan dengan *petri dish method* memberikan hasil kecepatan berturut-turut yaitu F5, F2, F6 dan F4. Sedangkan pada pengujian *slide frame method* didapatkan hasil kecepatan hancur berturut-turut yaitu F5, F6, F2 dan F4. Formula F5 yang menggunakan PEG 400 sebagai plastisizer dengan konsentrasi 0,6% memiliki waktu hancur yang lebih cepat dibandingkan dengan formula lainnya. Proses hidrasi pada film menggunakan plastisizer PEG 400 membutuhkan waktu yang singkat dengan jumlah air yang sedikit sehingga mempercepat waktu hancur sediaan.

Tabel 17. Data hasil uji waktu hancur

| Metode | Waktu Hancur(detik) | | | |
|--------------------|---------------------|-------|-------|------------|
| | F1 | F2 | F3 | Pembanding |
| Petridish method | 51.99 | 60.21 | 60.23 | 60.25 |
| | 51.02 | 60.11 | 60.18 | 59.98 |
| | 52.34 | 60.05 | 60.35 | 60.54 |
| rata-rata | 51.78 | 60.12 | 60.25 | 60.26 |
| SD | 0.68 | 0.08 | 0.09 | 0.28 |
| %KV | 1.32% | 0.13% | 0.15% | 0.46% |
| Slide frame method | 44.23 | 60.05 | 59.8 | 48.52 |
| | 43.78 | 58.15 | 60.01 | 48.15 |
| | 44.45 | 59.33 | 60.02 | 48.22 |
| rata-rata | 44.15 | 59.18 | 59.94 | 48.30 |
| SD | 0.34 | 0.96 | 0.12 | 0.20 |
| %KV | 0.77% | 1.62% | 0.21% | 0.41% |

5.4.7 Hasil Evaluasi Keseragaman Kandungan

Evaluasi keseragaman kandungan dilakukan untuk mengetahui keseragaman zat aktif dalam sediaan. Keseragaman kandungan merupakan salah satu bentuk uji keseragaman sediaan. Keseragaman kandungan dilakukan apabila kadar zat aktif kurang dari 25% atau 25 mg sediaan. Pengujian keseragaman kandungan dilakukan menggunakan 10 buah sediaan. Keseragaman kandungan dinyatakan memenuhi syarat apabila nilai penerimaan kurang dari 15 (20). Pengujian keseragaman kandungan sediaan menggunakan spektrofotometri Uv-Vis dengan mengukur absorbansi sediaan pada panjang gelombang 289 nm. Rata-rata hasil evaluasi keseragaman kandungan dapat dilihat pada Tabel 18.

Tabel 18. Hasil evaluasi keseragaman kandungan

| Formula | Rata-rata kadar \pm SD | NP |
|---------|--------------------------|-------|
| F2 | 93,40 \pm 3,13 | 12,62 |
| F4 | 90,79 \pm 2,57 | 13,87 |
| F5 | 95,38 \pm 1,95 | 7,79 |
| F6 | 96,21 \pm 2,26 | 7,72 |

Keterangan:

Pengulangan (n) = 10

NP = Nilai Penerimaan

F2 = HPMC E3 6% + gliserin 1,8%

F4 = HPMC E3 6% + PG 1,8%

F5 = HPMC E3 6% + PEG 400 0,6%

F6 = HPMC E3 6% + PEG 400 1,8%

Hasil perhitungan rata-rata keseragaman kandungan berkisar 90,79-96,21% sehingga berdasarkan Farmakope Indonesia edisi V kandungan sediaan sudah memenuhi syarat yaitu antara 90-110%. Berdasarkan hasil nilai penerimaan yang didapat, keseragaman kandungan sediaan ODF propranolol HCl memenuhi persyaratan dengan nilai penerimaan kurang dari 15 (20).

Tabel 19. Hasil pengujian Daya Regang dan Persen Pemanjangan Film

| Formula | Tebal (mm) | Daya Regang (N/mm ²) | Persen Pemanjangan (%) | Modulus Young | |
|------------------|--------------|----------------------------------|------------------------|---------------|------|
| F2 | 1 | 0.08 | 10.06 | 2.48 | 4.05 |
| | 2 | 0.09 | 10.86 | 2.96 | 3.67 |
| | 3 | 0.10 | 7.78 | 2.34 | 3.33 |
| | 4 | 0.10 | 10.80 | 3.04 | 3.55 |
| | 5 | 0.11 | 8.44 | 2.38 | 3.54 |
| | 6 | 0.11 | 8.42 | 2.26 | 3.73 |
| Rata-rata | 0.098 | 9.39 | 2.58 | 3.64 | |
| SD | 0.012 | 1.34 | 0.34 | 0.24 | |
| F4 | 1 | 0.12 | 4.09 | 2.08 | 1.97 |
| | 2 | 0.11 | 3.31 | 1.89 | 1.75 |
| | 3 | 0.11 | 5.06 | 3.36 | 1.51 |
| | 4 | 0.10 | 4.83 | 3.25 | 1.49 |
| | 5 | 0.12 | 4.99 | 4.03 | 1.24 |
| | 6 | 0.12 | 5.36 | 5.06 | 1.06 |
| Rata-rata | 0.113 | 4.61 | 3.28 | 1.50 | |

| | | | | | |
|-----------|---|-------|------|------|------|
| SD | | 0.008 | 0.76 | 1.19 | 0.33 |
| F5 | 1 | 0.14 | 6.07 | 1.39 | 4.37 |
| | 2 | 0.16 | 5.10 | 1.27 | 4.00 |
| | 3 | 0.15 | 4.48 | 0.93 | 4.81 |
| | 4 | 0.16 | 7.65 | 2.19 | 3.49 |
| | 5 | 0.14 | 6.71 | 2.19 | 3.06 |
| | 6 | 0.16 | 6.53 | 1.63 | 4.00 |
| Rata-rata | | 0.152 | 6.09 | 1.60 | 3.96 |
| SD | | 0.010 | 1.15 | 0.51 | 0.62 |
| F6 | 1 | 0.11 | 5.52 | 2.41 | 2.29 |
| | 2 | 0.12 | 5.04 | 1.87 | 2.70 |
| | 3 | 0.11 | 4.69 | 1.91 | 2.46 |
| | 4 | 0.11 | 5.53 | 2.69 | 2.06 |
| | 5 | 0.12 | 5.22 | 3.07 | 1.70 |
| | 6 | 0.11 | 4.68 | 2.23 | 2.10 |
| Rata-rata | | 0.113 | 5.11 | 2.36 | 2.22 |
| SD | | 0.005 | 0.38 | 0.46 | 0.35 |

5.4.8 Hasil Uji Statistik

Hasil uji statistik dengan uji Oneway ANOVA dengan nilai α 5% pada kedua jenis evaluasi waktu hancur diperoleh signifikansi (p) = 0,000 ($< 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa H_0 ditolak sehingga perbedaan jenis dan konsentrasi plastisizer memberikan pengaruh perbedaan yang signifikan terhadap waktu hancur ODF propranolol HCl. Kemudian untuk melihat perbedaan nyata antar formula digunakan uji lanjutan yaitu uji *Tukey*. Pada *petri dish method* didapatkan bahwa terdapat perbedaan waktu hancur yang bermakna antara F5 dan formula lainnya, F2 dan F6 tidak memiliki perbedaan yang signifikan, dan F4 memiliki perbedaan yang bermakna dengan formula lainnya. Pada *slide frame method* didapatkan bahwa antara F5 dan F6 tidak ada perbedaan yang nyata, serta F2 dan F4 juga tidak memiliki perbedaan yang signifikan.

BAB 6. KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Formulasi ODF Propranolol HCl menggunakan hidroksipropil metil selulosa (HPMC) E3 sebagai polimer pembentuk film dan polietilen glikol (PEG) 400 konsentrasi 0,6% (F5) sebagai plastisizer memberikan hasil terbaik dengan karakteristik film yang dapat diterima dan waktu hancur kurang dari 60 detik yaitu $42,64 \pm 2,25$ detik pada *petri dish method* dan $46,03 \pm 0,57$ detik pada *slide frame method*.

6.2 Saran

Penelitian selanjutnya disarankan untuk melakukan uji stabilitas sediaan dan pemilihan pemanis yang sesuai untuk ODF propranolol HCl dengan menggunakan plastisizer PEG 400 konsentrasi 0,6%.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bhyan B, Jangra S, Kaur M, Singh H. Orally Fast Dissolving Films: Innovations in Formulation and Technology. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2015;9(2):50–7.
2. Irfan M, Rabel S, Bukhtar Q, Imran M, Jabeen F, Khan A. Orally disintegrating films : A modern expansion in drug delivery system. *Saudi Pharm J*. 2016;24(5):537–46.
3. Jyoti A, Gurpreet S, Seema S, Rana AC. ISSN 2230 – 8407 Review Article Fast Dissolving Films : A Novel Approach To Oral Drug Delivery. *Int Res J Pharm*. 2011;2(12):69–74.
4. Schiele JT, Quinzler R, Klimm H. Difficulties swallowing solid oral dosage forms in a general practice population : prevalence , causes , and relationship to dosage forms. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:937–48.
5. Drumond N, Riet-Nales DA van, Karapinar-Çarki F, Stegemann S. Patients' appropriateness, acceptability, usability and preferences for pharmaceutical preparations: Results from a literature review on clinical evidence. *Int J Pharm*. 2017;
6. Slavkova M, Breitkreutz J. Orodispersible drug formulations for children and elderly. *Eur J Pharm Sci*. 2015;3198.
7. Han X, Yan J, Ren L, Xue M, Yuan Z, Wang T, et al. Preparation and evaluation of orally disintegrating film containing donepezil for Alzheimer disease. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2019;19:1–40.
8. Pimparade MB, Vo A, Maurya AS, Bae J, Joseph T, Feng X, et al. Development and Evaluation of an Oral Fast Disintegrating Anti-allergic Film Using Hot-melt Extrusion Technology. *Eur J Pharm Biopharm*. 2017;
9. Panda BP, Dey NS, Rao MEB. Development of Innovative Orally Fast Disintegrating Film Dosage Forms : A Review. *Disintegrating Film Dos Forms A Rev Int J Pharm Sci Nanotechnol*. 2012;5(2):1666–74.
10. Sweetman SC. *Martindale: The Complete Drug Reference*, 36th Edition. London: Pharmaceutical Press; 2009.
11. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *BNF for Children*. London: Pharmaceutical Press; 2014.
12. *BBMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. BNF 68*. London: Pharmaceutical Press; 2014.
13. Baghel S, Cathcart H, Reilly NJO. Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. *J Pharm Sci [Internet]*. 2016;1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.xphs.2015.10.008>
14. Lucida H. The Assay of Quercetin Solid Dispersion as a Potential Nephron-protector in Acute Renal Failure Induced Mice. 2018.
15. Arya A, Chandra A, Sharma V, Pathak K. Fast Dissolving Oral Films : An Innovative Drug Delivery System and Dosage Form. 2010;(November 2014).
16. Prabhjot K, Rajeev G. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* Oral dissolving film : present and future aspects. 2018;8(6):373–7.
17. Asija R, Sharma M, Gupta A, Bhatt S. Orodispersible Film : A Novel Approach for Patient Compliance. *Int J Med Pharm Res*. 2013;1(4):386–92.
18. Sharma D, Kaur D, Verma S, Singh D, Singh M, Singh G. Fast Dissolving Oral Films Technology : A Recent Trend For An Innovative Oral Drug Delivery System. *Int J Drug Deliv*. 2015;7(2):60–75.
19. Colony R, Pradesh A. Formulation And Evaluation Of Oral Fast Dissolving Films Of

- Montelukast Sodium. *IJPSR*. 2014;5(5):1780–7.
20. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2014.
 21. American Society of Health-System Pharmacists. *AHFS Drug Information Essentials*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2011.
 22. Cai X, Fang Z, Dou J, Yu A, Zhai G. Bioavailability of Quercetin: Problems and Promises. *Curr Med Chem*. 2013;20(20):2572–82.
 23. Sweetman MS. *Martindale 36th*. 2009;
 24. Raymond C Rowe, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. In: 6th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
 25. Chin W, Mei Y, Gokhale R, Yung S. A novel unit-dose approach for the pharmaceutical compounding of an orodispersible film. *Int J Pharm*. 2018;539(1–2):165–74.
 26. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakope Indonesia edisi IV*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat Dan Makanan; 1995.
 27. Suwarno, Ratnani RD, Hartati I. Proses Pembuatan Gula Invert dari Sukrosa dengan Katalis Asam Sitrat, Asam Tartat dan Asam Klorida. *Momentum*. 2015;11(2):99–103.
 28. Chattopadhyay S, Raychaudhuri U, Chakraborty R. Artificial Sweeteners – a Review. *J Food Sci Technol*. 2014;51(4):611–21.
 29. Raini, M dan Isnawati A. Kajian: Khasiat dan Keamanan Stevia Sebagai Pemanis Pengganti Gula. *Media Litbang Kesehat*. 2011;21(4):145–56.
 30. Djajadi. Pengembangan Tanaman Pemanis Stevia rebaudiana (Bertoni) Di Indonesia. *Perspektif*. 2014;13(1):25–33.
 31. R. T, Aminah S, Bain A. Optimasi Pemanfaatan Stevia Sebagai Pemanis Alami Pada Sari Buah Belimbing Manis. *AGRIPLUS*. 2008;18(03):179–86.
 32. Kalyan S, Bansal M. Recent Trends in the Development of Oral dissolving Film. 2012;4(2):725–33.
 33. Jadhav YG, Chaudhari PD. Investigation Of Different Polymers , Plasticizers And Superdisintegrating Agents Alone And In Combination For Use In The Formulation Of Fast Dissolving Oral Films. *Int J PharmTech Res*. 2016;5(4):1465–72.
 34. Reddy BV. Formulation and Evaluation of Buccal Mucoadhesive Tablets of Glipizide. *World J Pharm Pharm Sci*. 2015;4(07):1804–21.
 35. Chandra B, Rivai H, Apriansyah E. Pengembangan Dan Validasi Metode Analisis Propanolol Hidroklorida Tablet Dengan Metode Absorbansi Dan Luas Daerah. *J Farm Higea*. 2017;9(1):20–9.
 36. Yang Y, Bi V, Durig T. The impact of hydroxypropyl methylcellulose and methylcellulose molecular weight and degree of substitution on crystallization inhibition of felodipine in aqueous media. *Pharm Technol Rep*. 2016;4:1–5.
 37. Majumder T, Biswas GR, Majee SB. Hydroxy Propyl Methyl Cellulose : Different aspect in drug delivery. *J Pharm Pharmacol*. 2016;4:381–5.
 38. Zhang Y, Han JH. Mechanical and Thermal Characteristics of Pea Starch Films Plasticized with Monosaccharides and Polyols. *Food Eng Phys Prop*. 2006;71(2):109–18.
 39. Nirmala D, Nandhini S, Sudhakar M. Design and evaluation of fast dissolving oral films of Zolpidem by solvent casting method. *Asian J Pharm Res*. 2016;6(2):67–71.
 40. Sim KY-I, Liew K Bin, Janakiraman AK. effect of polymers and processing method on physical characterization of orally disintegrating film. *Int Res J Pharm*. 2018;9(10):33–8.
 41. Sitompul AJWS, Zubaedah E. Pengaruh jenis dan konsentrasi plastisizer terhadap fisik edible film kolang kaling (Arenga pinnata). *J Pangan dan Agroindustri*. 2017;5(1):13–

- 25.
42. Fridayanti A, Hendradi E, Isnaeni. pengaruh kadar polietilen glikol (PEG) 400 terhadap pelepasan natrium diklofenak dari sediaan transdermal patch type matriks. *J Trop Pharm Chem*. 2010;1(1):1–7.
 43. Peh KK, Wong CF. Polymeric Films as Vehicle for Buccal Delivery : Swelling , Mechanical , and Bioadhesive Properties . *J Pharm Pharm Sci*. 1999;2(2):53–61.
 44. Semalty M, Semalty A, Kumar G. Formulation and Characterization of Mucoadhesive Buccal Films of Glipizide. *Indian J Pharm Sci*. 2008;70(February):43–8.
 45. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Oromucosal 803 preparations. European Pharmacopoeia Commission in European 804 Pharmacopoeia, 7.4 ed. Strasbourg: EDQM; 2012.
 46. Cilurzo F, Cupone IE, Minghetti P, Selmin F, Montanari L. Fast dissolving films made of maltodextrins. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008;70(3):895–900.
 47. Preis M, Woertz C, Schneider K, Kukawka J, Broscheit J, Roewer N, et al. Design and evaluation of bilayered buccal film preparations for local administration of lidocaine hydrochloride. *Eur J Pharm Biopharm*. 2014;86(3):552–61.