



Formulation and Optimization of Bisoprolol Fumarate Orally Fast Dissolving Film with Combination of HPMC E15 and Maltodextrin as Matrix Polymers

Aristha N. Putri*, Rahmayanti Fitriah

Sekolah Tinggi Kesehatan (STIKES) Borneo Lestari Banjarbaru, Banjarbaru, Indonesia

Submitted 15 Oktober 2018; Revised 15 Desember 2018; Accepted 17 Januari 2019; Published 31 Maret 2019

*Corresponding author: aristhanovyra@gmail.com

Abstract

Bisoprolol fumarate is belong to selective β_1 adrenergic receptor blocker drug, a class medicines used primarily in cardiovascular diseases. The drug has 9-12 hrs half-life ($t_{1/2}$) and shows bioavailability of more than 80%. An orally fast dissolving film dosage form with drug in mouth are absorbed through buccal/oral mucosa in to systemic circulation avoiding first pass metabolism. The study aimed to make of orally fast dissolving film bisoprolol fumarate by solvent casting method with combination of HPMC E15 and maltodextrin as matrix. Factorial design 2^3 was applied to optimize the formula of orally fast dissolving film bisoprolol fumarate by varying level of polymer. The optimum formula was determined by superimposed contour plot from various parameters using Design Expert® program. The study result showed that physical properties of 8 formulas such as organoleptic test were transparent, homogeny, and smooth in both of side; thickness 0.062 – 0.132 mm; weight variation 50.85 – 70.60 mg; folding endurance 987 – 2012; surface pH 6.69 – 6.99; disintegration (drop method) 18.33 – 20.76 sec; disintegration (petridish method) 27.63 – 30.41 sec; *in vitro* dissolution for 300 sec was 94.35 – 98.99%; and swelling index up to 30 second was 146.63 – 173.34%. Based on superimposed contour plot, the optimum formula was obtained for the area in the range of HPMC E15 509.88 mg; Maltodextrin 108.63 mg; and PEG 400 50 mg (p -value < 0,05) with the value of desirability 0.519.

Keywords: bisoprolol fumarate, factorial design, orally fast dissolving film

Formulasi dan Optimasi Sediaan Film Cepat Larut Bisoprolol Fumarat dengan Kombinasi HPMC E15 dan Maltodextrin sebagai Polimer Matriks

Abstrak

Bisoprolol fumarate termasuk golongan obat β_1 adrenergik reseptor bloker selektif. Obat ini digunakan terutama dalam penyakit kardiovaskular dan memiliki waktu paruh 9-12 jam ($t_{1/2}$) serta menunjukkan bioavailabilitas lebih dari 80%. Bentuk sediaan film cepat larut secara oral dengan obat dalam mulut yang diserap melalui mukosa bukal/oral ke sirkulasi sistemik untuk menghindari *first pass metabolism*. Penelitian ini bertujuan untuk membuat sediaan film cepat larut bisoprolol fumarat dengan metode *casting solvent* dikombinasikan dengan HPMC E15 dan maltodekstrin sebagai matriks. Desain faktorial 2^3 diaplikasikan untuk mengoptimalkan formula film cepat larut bisoprolol fumarat dengan jumlah polimer yang divariasikan. Formula optimal ditentukan oleh plot kontur yang digabung dari berbagai parameter menggunakan program Design Expert®. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sifat fisik 8 formula seperti uji organoleptik transparan, homogen, dan halus pada kedua sisi; ketebalan 0,062 - 0,132 mm; variasi berat 50,85 - 70,60 mg; daya tahan lipat 987 - 2012; pH permukaan 6,69 - 6,99; disintegrasi *drop method* 18,33 - 20,76 detik; disintegrasi *petridish method* 27,63 - 30,41 detik; disolusi *in vitro* selama 300 detik adalah 94,35 - 98,99%; dan *swelling index* hingga 30 detik adalah 146,63 - 173,34%. Berdasarkan *contour plot superimposed* diperoleh formula optimum untuk area dalam kisaran HPMC E15 509,88 mg; Maltodekstrin 108,63 mg; dan PEG 400 50 mg (p -value < 0,05) dengan nilai *desirability* 0,519.

Kata kunci: bisoprolol fumarat, desain faktorial, *orally fast dissolving film*

1. Pendahuluan

Penyakit kardiovaskular merupakan jenis penyakit yang melibatkan jantung atau pembuluh darah, hal ini disebabkan karena adanya kelainan yang terjadi pada organ jantung dengan akibat terjadinya gangguan fungsional, anatomis, serta sistem hemodinamis. Bisoprolol fumarat adalah golongan obat beta bloker yang digunakan untuk pengobatan utama penyakit kardiovaskular. Selain itu juga masuk dalam tipe β_1 *adrenergic receptor blocker*. Bisoprolol fumarat memiliki waktu eliminasi selama 9 - 12 jam, dengan *initial dose* sebanyak 5 mg per hari dan *maintenance dose* sebanyak 5 – 20 mg per hari. Bioavailabilitas bisoprolol fumarat setelah pemberian dosis 10 mg sebesar 80%; konsentrasi plasma puncak didapatkan pada 2 – 4 jam setelah pemberian dosis oral; ikatan serum protein 30%; berat molekulnya sebesar 766,97; sangat larut dalam air; dan tidak tahan terhadap suasana asam. Bisoprolol fumarat dimetabolisme di liver dan di ekskresikan melalui urin. Berdasarkan profil data dari bisoprolol tersebut maka pengembangan sistem penghantaran yang cocok adalah *fast dissolving technology* menggunakan sistem *oral thin dissolving film*.

Orally Dissolving Films (ODF) adalah salah satu sistem penghantaran obat yang baru secara oral yang dibuat berdasarkan teknologi *transdermal patch*. Sistem penghantaran berbentuk strip oral yang sangat tipis yang mana dapat dengan mudah ditempatkan di dalam lidah pasien atau jaringan manapun dalam mukosa oral. Dengan demikian, secara cepat film akan terbasahi oleh cairan saliva. Oral film merupakan sediaan yang menggunakan polimer larut air (biasanya hidrokoloid berupa bioadhesif) yang memungkinkan sediaan dapat cepat terhidrasi, melekat, atau larut ketika ditempatkan di atas lidah atau rongga mulut (*buccal, palatal, gingival, lingual, atau sublingual*) untuk menyediakan efek lokal atau sistemik yang cepat¹. Selain itu, sistem ODF memberikan kenyamanan pemakaian pada pasien, meningkatkan bioavailabilitas zat aktif, serta mengurangi *first pass metabolisme*².

Pada penelitian ini bisoprolol fumarat

dibuat sediaan ODF menggunakan kombinasi polimer HPMC E15 dan Maltodextrin. HPMC E15 digunakan sebagai pengikat dalam selaput film dan sebagai matriks atau polimer *extended release*, dimana HPMC E15 ini memiliki viskositas 15 cps^{3,4}. Maltodextrin digunakan sebagai pembentuk film, dan biasanya digunakan konsentrasi 2 – 10%³.

Pada penelitian ini dilakukan optimasi formula dari formulasi sediaan *Orally Dissolving Film* Bisoprolol Fumarat, sehingga dapat diketahui masing-masing faktor, interaksinya untuk dapat ditentukan formula optimumnya. Komponen yang akan dioptimasi yaitu HPMC E15, Maltodextrin, dan Propilenglikol. Respon yang akan digunakan untuk optimasi adalah sifat alir, masa granul, sifat fisik tablet, dan kecepatan pelepasan pada sediaan ODF Bisoprolol Fumarat.

2. Metode

2.1. Alat

Spektrofotometer UV-Vis *Single Beam* (Shimadzu Corporation, Japan), *Dissolution apparatus* (Electrolab Ltd.), pH meter, Jangka sorong digital, neraca analitik

2.2. Bahan

Bisoprolol Fumarat, HPMC E15, Maltodextrin, PEG 400, Asam Sitrat, Menthol, Aspartam, dan Aquadest

2.3. Prosedur

2.3.1. Pembuatan *Fast Orally Dissolving Film Strips* Bisoprolol Fumarat

Fast Orally Dissolving Film Strips Bisoprolol Fumarat dibuat dengan menggunakan metode *solvent casting* dengan menggunakan HPMC E15 dan Maltodextrin. Larutan pertama yaitu campuran HPMC E15 dan Maltodextrin dibuat dengan melarutkan HPMC E15 dan Maltodextrin ke dalam aquadest. Bisoprolol fumarat ditambahkan ke dalam larutan asam sitrat, sehingga terbentuk larutan yang diikuti dengan penambahan aspartam dan PEG 400 sebagai *plasticizer*. Larutan yang telah jadi dituangkan pada alas penuangan (*petri dish*) dan dikeringkan dalam suhu ruang selama 24 jam. Kemudian

Tabel 1. Formulasi Sediaan *Orally Dissolving Film Strips* Bisoprolol Fumarat

Komposisi (mg)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Bisoprolol Fumarate	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5
HPMC E15	300	300	300	300	600	600	600	600
Maltodextrin	50	50	150	150	50	50	150	150
PEG 400	50	90	50	90	50	90	50	90
Asam Sitrat	18	18	18	18	18	18	18	18
Menthol	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs
Aspartam	50	50	50	50	50	50	50	50
Aquadest	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs

film strips dilepaskan dari permukaan alas dan dipotong sesuai dengan ukuran yang diinginkan yaitu (2 X 2 cm) yang ekivalen dengan dosis Bisoprolol Fumarat⁵.

2.3.2. Evaluasi Uji

a. Organoleptis

Diuji berdasarkan sifat karakteristik fisik sediaan yang meliputi warna, bau, dan rasa⁶.

b. Ketebalan

Diambil 10 film dan diukur ketebalannya menggunakan *digital screw gauge* dan diukur berdasarkan 5 titik⁷.

c. Keseragaman Bobot

20 film secara acak diambil dari tiap formulasi dan variasi bobot rata – rata ditentukan⁷.

d. *Folding Endurance*

Ketahanan lipatan ditentukan dengan melipat strip film ditempat yang sama sampai berulang kali sampai strip putus. Frekuensi film dilipat tanpa putus dihitung sebagai nilai daya tahan lipat^{8,9}.

e. Keseragaman Kadar Obat

Tiap film sebanyak 10 film diletakkan ke dalam gelas ukur 100 mL yang mengandung dapar fosfat pH 6,8 ad 50 mL dan disonifikasi selama ± 10 menit. Larutan tersebut di saring menggunakan Whatman filter No. 41. Diambil 1 mL filtrat kemudian diencerkan menggunakan buffer fosfat ad 100 mL. kemudian dilihat absorbansinya menggunakan spektrofotometri UV pada panjang gelombang 225 nm¹⁰. Batas keseragaman kandungan yaitu 85 – 115%.

f. pH Permukaan (*Surface pH*)

pH permukaan film diukur dengan mencampurkan film ke dalam 1 – 2 mL aquadest, kemudian pH di ukur menggunakan pH meter¹¹.

2.3.3. *In Vitro Disintegration*

a. *Drop Method*

Dalam metode pertama ini 1 tetes aquadest dari pipet tetes di jatuhkan ke di atas permukaan ODF yang diletakkan pada kaca obyek. Diukur waktu sampai film terlarut yang menyebabkan lubang pada film¹².

b. *Petridish Method*

Dalam metode ini, 2 mL aquadest ditempatkan dalam cawan petri dan satu film di letakkan pada permukaan aquadest. Diukur waktu sampai ODF terlarut sempurna. *In vitro disintegration* ODF diuji berdasarkan dua metode ini¹².

2.3.4. *In Vitro Disolution*

Pelepasan obat dari ODF Bisoprolol Fumarat dilakukan dengan menggunakan *dissolution tester*. Masing-masing *batch* formula diletakkan ke dalam chamber disolusi, yaitu dengan ketentuan volume medium disolusi 900 mL, kecepatan 50 rpm, temperatur 37°C, medium buffer phosfat pH 6,8. Sampel diambil 5 mL pada interval waktu 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 240, dan 300 detik. Kemudian sampel disaring dan dianalisis konsentrasi obatnya dengan melihat absorbansi larutan menggunakan spektrofotometri pada panjang gelombang 225 nm. Dilakukan replikasi 3 kali^{13,14}.

Tabel 2. Hasil Evaluasi Uji Sifat Fisik Sediaan *Orally Dissolving Film* Bisoprolol Fumarat

Formula	Uji Organoleptis				Ketebalan (mm)	pH
	Warna	Bau	Rasa	Tekstur		
F1	Bening, transparan	Mint	+++	Homogen	Kedua sisi lembut	0,062 ± 0,001
F2	Bening, transparan	Mint	+++	Homogen	Kedua sisi lembut	0,077 ± 0,001
F3	Bening, transparan	Mint	+++	Homogen	Kedua sisi lembut	0,087 ± 0,002
F4	Bening, transparan	Mint	+++	Homogen	Kedua sisi lembut	0,097 ± 0,002
F5	Bening, transparan	Mint	+++	Homogen	Kedua sisi lembut	0,103 ± 0,002
F6	Bening, transparan	Mint	+++	Homogen	Kedua sisi lembut	0,112 ± 0,002
F7	Bening, transparan	Mint	+++	Homogen	Kedua sisi lembut	0,121 ± 0,002
F8	Bening, transparan	Mint	+++	Homogen	Kedua sisi lembut	0,133 ± 0,002

2.3.5. *Hidration Study (Water uptake/swelling study)*

Sampel film ditimbang dan diletakkan dalam *petridish* yang mengandung 20 ml aquadest. Meningkatnya berat pada film ditentukan dengan seiring bertambahnya waktu¹⁵. Rasio hidrasi pada film ditentukan dengan rumus: Rasio hidrasi = $(W_t - W_0)/W_0$

2.3.6. *Taste Acceptability*

Kenyamanan rasa diukur berdasarkan hasil survei panelis sebanyak 20 orang¹¹. Dengan kriteria sebagai berikut:

- + = sangat pahit
- ++ = sedang hingga pahit
- +++ = sedikit pahit setelah dicicip

3. Hasil

Pada penelitian ini difokuskan pada pengembangan sediaan oral dissolving film yang mengandung zat aktif bisoprolol fumarate. Metode pembuatan sediaan ini adalah *solvent casting*. Pembentuk film digunakan kombinasi polimer dari golongan polimer alami yaitu maltodextrin dan polimer sintesis yaitu HPMC E15 bertujuan untuk meningkatkan proses pembentukan pada film. Kontrol kualitas sediaan oral dissolving film bertujuan untuk memastikan bahwa sediaan yang telah dibuat sesuai dengan parameter – parameter fisik dan kimia yang telah ditentukan, sehingga dihasilkan sediaan yang bermutu.

Uji organoleptis pada sediaan *oral dissolving film* bisoprolol fumarat dilakukan berdasarkan pemeriksaan fisik sediaan film yang meliputi warna, rasa, dan bau. Berdasarkan tabel 2 menunjukkan bahwa dari keseluruhan formula yaitu F1 – F8 memiliki penampilan

uji organoleptis pada sediaan *oral dissolving film* bisoprolol fumarat dilakukan berdasarkan pemeriksaan fisik sediaan film yang meliputi warna, rasa, dan bau. Berdasarkan tabel 2 menunjukkan bahwa dari keseluruhan formula yaitu F1 – F8 memiliki penampilan fisik pada sediaan meliputi warna bening – transparan, bau *mint*. HPMC E15 merupakan polimer pembentuk film yang baik teksturnya dan tidak lengket, namun tidak memberikan tekstur yang halus dan transparan. Sehingga, dimodifikasi dengan polimer maltodextrin untuk menghasilkan film dengan tekstur yang halus, transparan, dan tidak lengket, hal ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Preis *et al* (2012)¹⁶.

Keseragaman suatu sediaan digunakan untuk menjamin konsistensi suatu sediaan. Pada penelitian ini uji keseragaman menggunakan keseragaman bobot dan keseragaman kandungan karena dosis dari tiap film ukuran 2 x 2 cm adalah 5 mg. Berdasarkan tabel 3 bobot sediaan *oral dissolving film* bisoprolol fumarat F1 – F8 berkisar 50,85±1,02 - 70,60±0,78 mg, sedangkan keseragaman bobot pada



Gambar 1. Penampilan Fisik Sediaan *Oral Dissolving Film* Bisoprolol Fumarat

Tabel 3. Hasil Evaluasi Uji Sifat Fisik Sediaan *Orally Dissolving Film* Bisoprolol Fumarat

Formula	Keseragaman Sediaan			In Vitro Disintegration		Folding Endurance
	Bobot (mg)	Keseragaman bobot (%)	Keseragaman kandungan (%)	Drop Method (detik)	Petridish Method (detik)	
F1	50,85 ± 1,02	2,01	99,77 ± 0,12	20,76 ± 0,11	30,41 ± 0,17	987,67
F2	51,20 ± 1,36	2,66	99,60 ± 0,12	21,07 ± 0,12	30,88 ± 0,10	1021,33
F3	53,78 ± 1,94	3,61	99,38 ± 0,11	20,15 ± 0,12	30,15 ± 0,06	1121,67
F4	59,04 ± 1,08	1,82	99,77 ± 0,13	20,52 ± 0,07	30,21 ± 0,17	1312,33
F5	64,44 ± 1,44	2,23	99,77 ± 0,10	18,58 ± 0,17	29,54 ± 0,12	1513,67
F6	69,18 ± 1,64	2,37	99,43 ± 0,09	18,87 ± 0,09	29,88 ± 0,10	1644,33
F7	69,79 ± 1,36	1,95	99,66 ± 0,11	17,59 ± 0,13	27,48 ± 0,18	1812,33
F8	70,60 ± 0,78	1,11	99,32 ± 0,13	18,33 ± 0,11	27,63 ± 0,52	2012,33

keseluruhan formula menunjukkan angka persentase *coefficient variation* (%CV) ≤ 5%. Keseragaman kandungan zat aktif, dimana F1 – F8 berkisar 99,32 – 99,77%. Hal ini sesuai dengan syarat keseragaman kandungan pada sediaan yaitu berkisar pada rentang 85 – 115%^{6,15}. Ketebalan sediaan F1 – F8 berkisar antara 0,062±0,001 - 0,133±0,002 mm. Syarat ketebalan pada sediaan film yaitu pada rentang 5 – 200 µm atau 0,005 – 0,2 mm^{6,17}.

Uji *disintegration time* adalah waktu sediaan *oral dissolving film* mulai hancur ketika sediaan kontak dengan dengan air atau saliva³. Dalam uji *disintegration time* pada sediaan *oral dissolving film* terdapat dua metode, yaitu *drop method* dan *petridish method*. Pemeriksaan uji *in vitro disintegration* menggunakan *drop method* pada sediaan *oral dissolving film* bisoprolol fumarat dilakukan pendekatan dengan metode desain faktorial menunjukkan model yang signifikan (P<0,05) dengan nilai koefisien determinasi dari persamaan *in vitro disintegration drop method* sebesar 0,9939 (Adj. R² 0,9913; Pred.

R² 0,9863; dan *adequate Precision* 51,951), sehingga diperoleh Persamaan 1, yaitu sebagai berikut:

$$Y = 19,48 - 1,14A - 0,34B + 0,21C - 0,047AB + 0,045AC + 0,064BC + 0,050(A)(B)(C) \dots\dots\dots(1)$$

Keterangan:

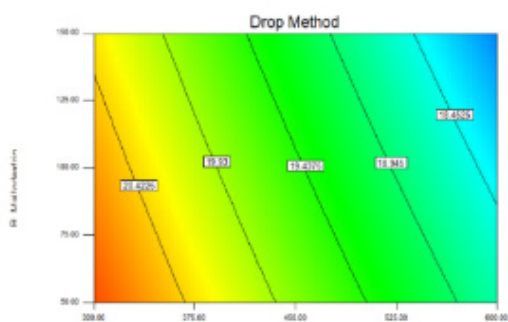
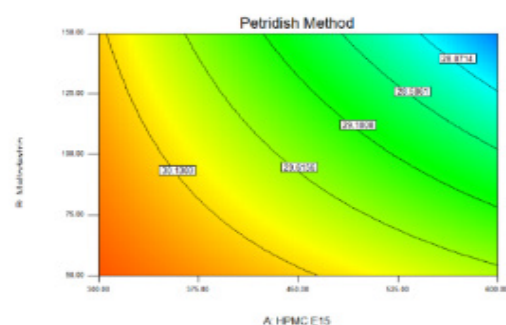
Y = *in vitro disintegration drop method* (detik); A = HPMC E15; B = Maltodextrin; C = PEG-400

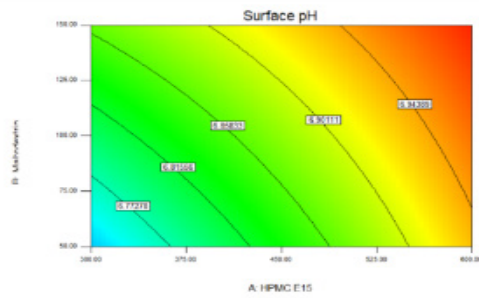
Pemeriksaan uji *in vitro disintegration petridish method* pada sediaan *oral dissolving film* bisoprolol fumarat dilakukan pendekatan dengan metode desain faktorial menunjukkan model yang signifikan (P<0,05) dengan nilai koefisien determinasi sebesar 0,9775 (Adj. R² 0,9677; Pred. R² 0,9495; dan *adequate Precision* 26,640), sehingga diperoleh Persamaan 2, yaitu sebagai berikut:

$$Y = 29,52 - 0,89A - 0,65B + 0,13C - 0,42AB - 5.10^{-3}AC - 0,076BC + 0,030(A)(B)(C) \dots\dots\dots(2)$$

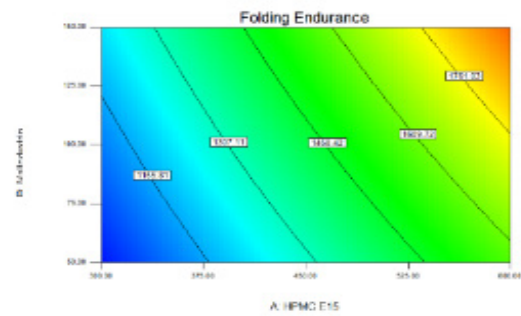
Keterangan:

Y = *in vitro disintegration petridish method* (detik); A = HPMC E15; B = Maltodextrin; C = PEG-400

**Gambar 2.** Contour plot *in vitro disintegration drop method***Gambar 3.** Contour plot *in vitro disintegration petridish method*



Gambar 4. Contour plot surface pH



Gambar 5. Contour plot folding endurance

Persamaan 1 dan Gambar 2 menunjukkan HPMC E15 dan Maltodextrin secara individu maupun interaksi kedua komponen dapat menurunkan waktu hancur menggunakan *drop method* yang mana pada persamaan tersebut ditunjukkan dengan nilai koefisien yang negatif. Sedangkan, persamaan 2 dan Gambar 3 menunjukkan HPMC E15 dan maltodextrin secara individu dan interaksi antar komponen juga menurunkan *in vitro disintegration petridish method* yang ditandai dengan nilai koefisien negatif. Artinya, semakin bertambahnya konsentrasi HPMC E15 dan Maltodextrin dapat mempercepat waktu hancur dari sediaan *oral dissolving film* bisoprolol fumarat baik itu menggunakan *drop method* maupun *petridish method*.

Uji pH permukaan pada sediaan *oral dissolving film* bisoprolol fumarat bertujuan untuk mengetahui apakah formula tersebut memenuhi rentang pH saliva atau tidak. Syarat rentang pH pada sediaan *oral dissolving film* bisoprolol fumarat adalah 6,5 – 6,9⁸. F1-F8 telah memenuhi syarat uji pH. Hasil pemeriksaan uji surface pH pada sediaan *oral dissolving film* bisoprolol fumarat dilakukan pendekatan dengan metode desain faktorial menunjukkan model yang signifikan ($P < 0,05$) dengan nilai koefisien determinasi sebesar 0,9197 (Adj. R^2 0,8846; Pred. R^2 0,8194; dan *adequate Precision* 14,479), sehingga diperoleh Persamaan 3, yaitu sebagai berikut:

$$Y = 6,88 + 0,082A + 0,046B + 0,024C - 0,020AB - 9,583.10^{-3}AC - 0,010BC - 4,167.10^{-4}(A)(B)(C).....(3)$$

Keterangan:

Y = Surface pH; A = HPMC E15; B = Maltodextrin; C = PEG-400

Berdasarkan Persamaan 3 dan Gambar 4 menunjukkan bahwa HPMC E15, maltodextrin, dan PEG 400 meningkatkan *surface pH*, sedangkan interaksi antartetiga komponen faktor dapat menurunkan respon *surface pH*. HPMC E15 memiliki pH 5 – 8, maltodextrin memiliki pH 4 – 7, sedangkan PEG 400 memiliki pH 4 – 7, sehingga hal ini sesuai dengan persamaan 5, semakin meningkatkan konsentrasi komponen faktor, maka *surface pH* yang dihasilkan juga akan mendekati nilai pH 7.

Uji *folding endurance* dilakukan untuk mengetahui kekuatan/daya tahan suatu film mengalami lipatan, dimana dilakukan dengan melipat berulang kali film tersebut ditempat

Tabel 4. Hasil Evaluasi Uji Swelling Sediaan Orally Dissolving Film Bisoprolol Fumarat

Formula	Waktu (detik)	Swelling Index (%)
F1	10	51,50 ± 1,83
	20	100,83 ± 2,68
	30	146,63 ± 4,31
F2	10	51,61 ± 1,16
	20	100,67 ± 2,79
	30	148,02 ± 1,19
F3	10	66,98 ± 0,64
	20	126,10 ± 1,14
	30	166,91 ± 1,53
F4	10	68,28 ± 1,86
	20	109,33 ± 3,82
	30	173,34 ± 2,75
F5	10	81,59 ± 1,24
	20	147,70 ± 2,46
	30	-
F6	10	85,52 ± 0,73
	20	158,85 ± 0,85
	30	-
F7	10	86,29 ± 0,74
	20	161,25 ± 0,38
	30	-
F8	10	86,66 ± 0,61
	20	173,19 ± 0,68
	30	-

lipatan yang sama sampai film tersebut rusak/retak^{6,18}. Berdasarkan Tabel 3 menunjukkan bahwa nilai rentang uji *folding endurance* F1 – F8 sebesar 987,67 – 2012,33 lipatan. Hasil pemeriksaan uji *folding endurance* pada sediaan *oral dissolving film* bisoprolol fumarat dilakukan pendekatan dengan metode desain faktorial menunjukkan model yang signifikan ($P < 0,05$) dengan nilai koefisien determinasi sebesar 0,9995 (Adj. R^2 0,9992; Pred. R^2 0,9988; dan *adequate Precision* 176,852), sehingga diperoleh Persamaan 4, yaitu sebagai berikut:

$$Y = 1428,21 + 317,46A + 136,46B + 69,37C + 30,21AB + 13,29AC + 28,29BC - 10,96(A)(B)(C) \dots (4)$$

Keterangan:

Y = *folding endurance*; A = HPMC E15; B = Maltodextrin; C = PEG-400

Berdasarkan persamaan 4 dan Gambar 5 menunjukkan HPMC E15, Maltodextrin, dan PEG 400. meningkatkan nilai *folding endurance*. HPMC E15 dan Maltodextrin merupakan polimer pembentuk film, sehingga semakin tinggi konsentrasi polimer tersebut formula maka ikatan pada pembentukan film tersebut semakin kuat yang menyebabkan tahanan lipatan pada film juga semakin kuat⁶. PEG-400 sebagai *plasticizer* mampu menurunkan suhu *glass transition* dengan meningkatkan mobilitas ikatan secara bergantian, sehingga dapat meningkatkan daya tahan lipatan/*folding endurance*¹⁹. Semakin tinggi konsentrasi PEG-400 sebagai *plasticizer*, maka dapat meningkatkan daya tahan lipatan suatu sediaan *oral dissolving film* bisoprolol fumarat¹⁹.

Swelling Index dilakukan untuk mengukur kemampuan pada sediaan dapat mengembang jika kontak dengan cairan. *Swelling index* diukur dari persentase pengurangan berat film yang mengembang karena hidrasi oleh cairan terhadap berat film mula – mula per waktu²⁰. Hasil pemeriksaan uji *swelling index* pada sediaan *oral dissolving film* bisoprolol fumarat dilakukan pendekatan dengan metode desain faktorial, sehingga diperoleh Persamaan 5, yaitu sebagai berikut:

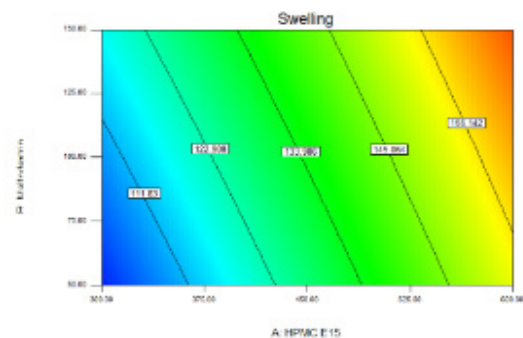
$$Y = 134,74 + 25,51A + 7,73B + 0,77C - 0,76AB + 5,00AC - 1,98BC + 2,17(A)(B)(C) \dots (5)$$

Keterangan:

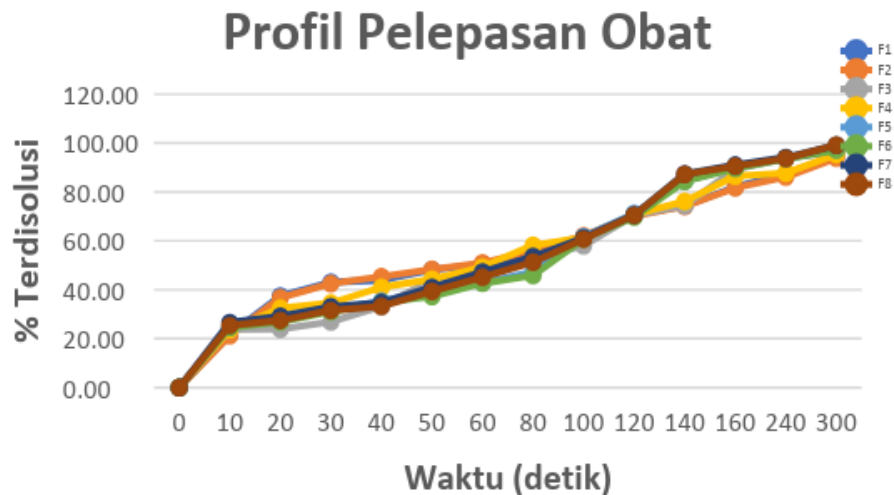
Y = *Swelling Index*; A = HPMC E15; B = Maltodextrin; C = PEG-400

Berdasarkan Persamaan 5 dan Gambar 6 bahwa *swelling index* bahwa HPMC E15, Maltodextrin, dan PEG 400 meningkatkan *swelling index*. HPMC E15 dan Maltodextrin merupakan polimer yang mudah larut dengan air, apabila kontak dengan air/cairan maka polimer yang terdapat di dalam sediaan film tersebut akan menarik air sehingga sediaan terhidrasi oleh cairan, kemudian mengembang. *Swelling index* juga berkaitan dengan disintegrasi dan disolusi sediaan. Saat kemampuan suatu sediaan untuk mengembang semakin besar maka waktu terdisintegrasi juga semakin besar, sehingga sediaan yang terdisolusi juga semakin cepat.

Disolusi atau pelarutan didefinisikan sebagai proses melarutnya suatu obat dari sediaan dalam medium tertentu²¹. Disolusi pada sediaan sangat penting dilakukan sebagai jaminan pelepasan obat dan ketersediaan hayatinya. Uji disolusi dilakukan dengan interval waktu 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 240, dan 300 detik. Pelepasan obat yang paling besar ditunjukkan pada F8 yaitu 99,13%. Berdasarkan Gambar 7 menunjukkan bahwa pelepasan obat meningkat seiring bertambahnya waktu. Perbandingan profil disolusi pada sediaan *oral dissolving film* bisoprolol fumarat dapat dilihat dari nilai *Dissolution Efficiency* (DE). DE menunjukkan jumlah obat yang dilepaskan. DE_{300} merupakan perbandingan antara daerah di bawah kurva disolusi/AUC (*area under curve*) dengan luas total persentase dari jumlah obat total yang terdisolusi sampai detik 300. Hasil uji ANOVA pada DE_{300} menunjukkan



Gambar 6. Contour plot swelling index



Gambar 7. Grafik pelepasan obat pada sediaan *oral dissolving film* bisoprolol fumarat

model yang signifikan ($P < 0,05$) dengan nilai koefisien determinasi sebesar 0,9950 (Adj. R^2 0,9928; Pred. R^2 0,9887; dan *adequate Precision* 61,075). Hasil pemeriksaan DE_{300} pada sediaan *oral dissolving film* bisoprolol fumarat dilakukan pendekatan dengan metode desain faktorial, sehingga diperoleh Persamaan 6, yaitu sebagai berikut:

$$Y = 76,17 + 1,10A + 0,57B + 0,25C + 0,11AB + 0,09AC + 2,083.10 - 3BC + 0,033(A)(B)(C) \dots\dots\dots (6)$$

Keterangan:

$Y = DE_{300}$; A = HPMC E15; B = Maltodextrin; C = PEG-400

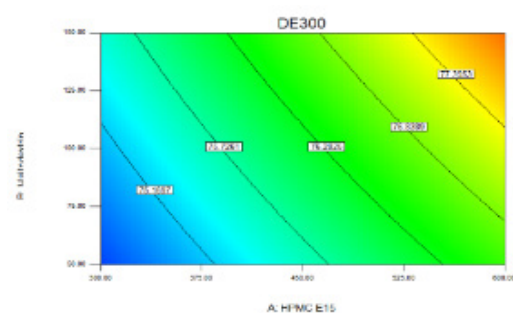
Berdasarkan persamaan 6 dan Gambar 8 HPMC E15, Maltodextrin, dan PEG 400 dapat meningkatkan DE_{300} ditandai dengan nilai koefisien yang positif, yang artinya dapat meningkatkan pelepasan obat dari sediaan *oral dissolving film* bisoprolol fumarat. HPMC E15 merupakan polimer sintesis yang memiliki kemampuan menarik air yang tinggi, sehingga saat kontak dengan cairan akan menghidrasi di seluruh bagian sediaan, sehingga sediaan akan mengembang namun tidak begitu signifikan yang menyebabkan sediaan cepat dilepaskan karena memiliki viskositas yang cukup rendah. Maltodextrin juga berfungsi sebagai pelarut karena memiliki bobot jenis yang rendah, sehingga mampu melarutkan film dengan cepat jika kontak dengan cairan, yang juga akan meningkatkan kemampuan HPMC E15 untuk melarut yang membuat pelepasan obat juga semakin cepat. PEG400 merupakan polimer yang berperan

sebagai *plasticizer* pembentuk elastisitas pada sediaan film yang larut air, sehingga jika kontak dengan air juga akan meningkatkan kelarutan sediaan yang membuat pelepasan obat semakin cepat.

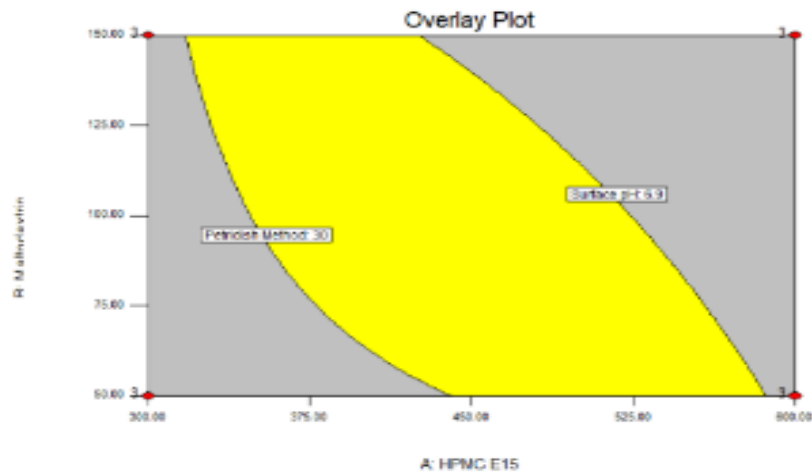
Taste Acceptability adalah pengujian untuk menguji rasa/kenyamanan dari sediaan *oral dissolving film* bisoprolol fumarat terhadap beberapa panelis. Hasil pengujian menunjukkan 98% panelis memilih rasa sedikit pahit setelah dicicip (+++). Sehingga dapat disimpulkan bahwa penambahan sorbitol dalam formula sediaan *oral dissolving film* bisoprolol fumarat masih kurang.

4. Pembahasan

Penentuan formula optimum sediaan *oral dissolving film* bisoprolol fumarat digunakan parameter antara lain *folding endurance*, *surface pH*, *in vitro disintegration drop method*, *in vitro disintegration petridish method*, *swelling index*, dan DE_{300} . Optimasi



Gambar 8. Contour plot DE_{300}



Gambar 9. *Superimposed contour plot* persamaan parameter optimum sediaan oral dissolving film bisoprolol fumarat

dilakukan untuk mendapatkan respon yang sesuai dengan yang diinginkan (*desirability*). *Desirability* menyatakan besarnya nilai yang sesuai dengan yang dikehendaki, rendahnya *desirability* dikarenakan *goal* dari setiap parameter saling bertentangan, sebaliknya tingginya *desirability* karena *goal* dari setiap parameter saling mendukung. Hasil dari analisis tersebut dihasilkan *superimposed* dari respon *folding endurance*, *surface pH*, *in vitro disintegration drop method*, *in vitro disintegration petridish method*, *swelling index*, dan DE_{300} yang terlihat pada Gambar 9. *Superimposed* yang diperoleh menunjukkan daerah yang berwarna kuning yang memberikan respon optimum. Berdasarkan hasil optimasi yang ditunjukkan pada Gambar 9, komposisi formula optimum yang diperoleh adalah HPMC E15 509,88 mg; Maltodextrin 108,63 mg; dan PEG 400 50 mg.

Daftar Pustaka

1. Jyoti A, Gurpreet S, Seema S, Rana A.C. 2011. Fast Dissolving Films: A Novel Approach To Oral Drug Delivery. *International Research Journal of Pharmacy*. Vol 2 (12), Hal 69 - 74
2. Zhang, H., Zhang, J., Streisand, J., B., 2002, Oral Mucosal Drug Delivery: Clinical Pharmacokinetics and Therapeutic Applications, *ClinPharmacokinet.*, 41(9):661-680
3. Rowe. 2009. *Handbook of excipients*-4th edition;pg no.306
4. Patel R, Shardul N, Patel J, Baria A. *Arch Pharm Sci & Res* 2009;1(2):212 – 217
5. Poonam, PA., Phasate PP., 2015. Formulation and Evaluation Of Fast Dissolving Oral Film Of Bisoprolol Fumarate. *International Journal of Pharma Sciences And Research (IJPSR)*. Vol 6 (01): 135-142
6. Bala R, Pawar P, Khanna S, Arora S. 2013. Orally Dissolving Strips: A New Approach to Oral Drug Delivery System. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. Vol 3 (2): 67 – 76
7. Ali MS, Vijendr C, Sudheer KD, Krishnaveni J. 2016. Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Oral Film of Diazepam. *Journal of Pharmacovigilance*. Vol 4(3) : 1 – 5
8. Bhyan B, Sarita J (2012) Formulation and evaluation of fast dissolving sublingual films of Rizatriptan Benzoate. *International Journal of Drug development and Research* 4: 133-143
9. Karen HD, Patel DM, Jasakiya AR, Patel CN (2013) Development of oral strip for Loratadine and in vitro evaluation. *International Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2: 125-130
10. Padamwar, PA., Phasate PP., 2015. Formulation and Evaluation Of Fast Dissolving Oral Film Of Bisoprolol Fumarate. *International Journal of*

-
- Pharma Sciences And Research (IJPSR). Vol 6 (01): 135-142.
11. Bawane S, Telrandhe R, Pande SD. 2018. Formulation and Evaluation of Oral Fast Dissolving Film of Bisoprolol Fumarate. *International Journal of Pharmaceutics & Drug Analysis*. Vol 6 (2) : 105 – 115.
 12. Nalluri BN, Sravani B, Anusha VS, Sribramhini R, Maheswari KM. 2013. Development and Evaluation of Mouth Dissolving Film of Sumatriptan Succinate for Better Therapeutic Efficacy. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. Vol 3 (08): 161 -166
 13. Dixit RP, Puthli SP (2009) Oral strip technology: overview and future potential. *J Control Release* 139: 94-107.
 14. Cilurzo F, Cupone IE, Minghetti P, Selmin F, Montanari L (2008) Fast dissolving films made of maltodextrins. *Eur J Pharm Biopharm* 70: 895-900
 15. Sharma R, Parikh RK, Gohel MC, Soniwala MM. Development of taste masked film of valdecoxib for oral use. *Ind J Pharm Sci*. 2007:320-23
 16. Preis M, Pein M, Breitzkreutz. 2012. Development of a Taste – Masked Orodispersible Film Containing Dimenhydrinate. *Pharmaceutics*. Vol 4 : 551 - 562
 17. Sani S, Nanda A, Hooda M, Komal. 2011. Fast dissolving films (FDF): Innovative drug delivery system. *Pharmacologyonline*. Vol 2: 919-28.
 18. Kalyan S, Bansal S. 2012. Recent trends in the development of oral dissolving film. *Int J PharmTech Res*. Vol 4: 725-733
 19. Pawar SV, Junagade MS. 2015. Formulation and Evaluation of Mouth Dissolving Film of Risperidone. *International Journal of PharmTech Research*. Vol 8 (6) : 218 – 230
 20. Reveny J, Tanuwijaya J, Remalya A. 2017. Formulation of Orally Dissolving Film (ODF) Metoclorpramide Using HydroxyPropylMethylCellulosa and Poliviny Alcohol with Solvent Casting Method. *International Journal of ChemTech Research*. Vol 10 (1): 316 – 321
 21. Sinko, P.J. (2011). *Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika Martin*. Edisi Kelima. Jakarta: EGC. Halaman 423-441