

**FORMULASI *FAST DISSOLVING FILM* AMLODIPIN
BESILAT SERTA OPTIMASI KOMPOSISI HPMC-E5 DAN
MALTODEKSTRIN DENGAN DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi
(S.Farm.) di bidang studi Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh:

FERA PERMATASARI

08121006051

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2017**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : FORMULASI *FAST DISSOLVING FILM*
AMLODIPIN BESILAT SERTA OPTIMASI
KOMPOSISI HPMC-E5 DAN MALTODEKSTRIN
DENGAN DESAIN FAKTORIAL
Nama Mahasiswa : FERA PERMATASARI
NIM : 08121006051
Program Studi : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 14 Maret 2017 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 29 Maret 2017

Pembimbing :

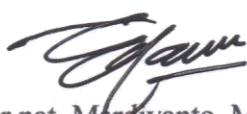
1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. (.....)
NIP. 197103101998021002
2. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt. (.....)
NIP. 198803252015042002

Pembahas :

1. Laida Neti Mulyani, M.Si. (.....)
NIP. 198504262015042002
2. Indah Solihah, M.Sc., Apt. (.....)
NIPUS. 198803082014082201
3. Annisa Amriani, M.Farm., Apt. (.....)
NIPUS. 198412292014082201

Mengetahui

Ketua Program Studi Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI


Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : FORMULASI *FAST DISSOLVING FILM*
AMLODIPIN BESILAT SERTA OPTIMASI
KOMPOSISI HPMC-E5 DAN MALTODEKSTRIN
DENGAN DESAIN FAKTORIAL

Nama Mahasiswa : FERA PERMATASARI

NIM : 08121006051

Program Studi : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 11 April 2017 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan panitia sidang.

Inderalaya, 18 April 2017

Ketua :

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.

NIP. 197103101998021002

Anggota :

1. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt. (.....)

NIP. 198803252015042002

2. Laida Neti Mulyani, M.Si. (.....)

NIP. 198504262015042002

3. Indah Solihah, M.Sc., Apt. (.....)

NIPUS. 198803082014082201

4. Annisa Amriani, M.Farm., Apt. (.....)

NIPUS. 198412292014082201

Mengetahui

Ketua Program Studi Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI


Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Fera Permatasari
NIM : 08121006027
Fakultas/Program Studi : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain.

Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, April 2017

Penulis,




Fera Permatasari
NIM. 08121006051

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Fera Permatasari
NIM : 08121006051
Fakultas/Program Studi : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Formulasi *Fast Dissolving Film* Amlodipin Besilat serta Optimasi Komposisi HPMC-E5 dan Maltodekstrin dengan Desain Faktorial” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, April 2017
Penulis,



Fera Permatasari
NIM. 08121006051

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

“Karena sesungguhnya, sesudah kesulitan itu ada kemudahan, sesungguhnya, sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari sesuatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain, dan hanya kepada Rabb-mulah hendaknya kamu berharap” (QS. Al-Insyirah : 5-8)

“Setiap orang di dunia ini berlari di perlombaannya sendiri-sendiri, jalurnya sendiri-sendiri, dalam waktunya masing-masing. Allah punya rencana berbeda untuk masing-masing orang. Zona waktu yang berbeda untuk setiap orang”

*Sebuah karya saya persembahkan untuk Bapak, Mamak tercinta,
adik-adikku Septa dan Tata tersayang,
serta para sahabat seperjuangan di Farmasi Unsri dan semua orang yang telah
mewarnai kehidupanku.*

*I asked Allah for strength and Allah gave me
difficulties to make me strong, I asked Allah for wisdom
and Allah gave me problems to solve, I asked Allah for courage
and Allah gave me obstacles to overcome, I asked Allah for love and
Allah gave me troubled people to help, I asked Allah for favours
and Allah gave me opportunities. Maybe I received nothing
I wanted, but I received everything I needed.*

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirabbil'alamin. Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Formulasi *Fast Dissolving Film* Amlodipin Besilat serta Optimasi Komposisi HPMC-E5 dan Maltodekstrin dengan Desain Faktorial”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada:

1. Bapak dan Mamak tercinta, Ir. Hamsir dan Yulita, yang telah sabar dan tak henti-hentinya memberikan doa, dukungan moral maupun materil kepada penulis dalam menyelesaikan perkuliahan hingga selesai.
2. Adik-adikku tersayang, Dayang Septa Sawitri dan Rismata Alhamdi yang selalu memberikan dukungan, keceriaan ditengah kerinduan penulis, sehingga penulis bisa menyelesaikan penulisan skripsi ini hingga selesai.
3. Rektor Universitas Sriwijaya, Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, serta Ketua Program Studi Farmasi yang telah menyediakan sarana dan prasana selama perkuliahan dan penelitian hingga selesai.
4. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing pertama yang telah meluangkan waktu, serta memberikan ilmu, bimbingan, dan saran kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.
5. Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu dan memberikan ilmu, motivasi, kepercayaan, doa, saran, dan nasihat kepada penulis selama penelitian hingga penyusunan skripsi ini selesai, terimakasih banyak bu atas semua tantangannya yang selalu diiringi kata-kata “BISA, PASTI BISA!”.
6. Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing akademik atas semua dukungan dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi selesai.

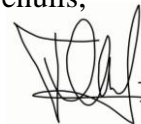
7. Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si., Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt., dan Ibu Annisa Amriani.S., M.Farm., Apt. selaku dosen penguji dan pembahas atas masukan dan saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
8. Seluruh dosen Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu, saran, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
9. Seluruh staf dan analis laboratorium Program Studi Farmasi atas segala bantuan, dukungan, semangat, dan doa yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
10. Teman satu tim bimbingan, penelitian, dan revisian Kamilia Qudsiani atas segala kesabaran, bantuan, saran, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis dari awal pengerjaan proposal, penelitian, seminar hasil, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
11. Sahabat seperjuangan dimasa kuliah, bimbingan, dan revisian Fitria Rosari dan Dian Purnama Sari atas segala canda, tawa, tangis, duka, bantuan, dukungan, dan saran yang telah diberikan kepada penulis hingga penyusunan skripsi ini selesai.
12. Sahabatku Hanum Puspa Pertiwi selalu memberikan dukungan, motivasi, semangat, nasihat, suka, duka, dan kebahagiaan selama masa perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
13. Sahabat-sahabatku dari SMA yang tersayang (Nova, Martha, Devi, Desti, Tri, Mega) yang selalu mengingatkan penulis untuk segera menyelesaikan skripsinya, memberi dukungan dan motivasi kepada penulis hingga penulisan skripsi ini selesai.
14. Sahabat-sahabatku tersayang GELAYOURS (Princes Hanum, Idan cantik, Chay kecil, Bunda Pabe, Adik Dila, Cicik Laila, Olak kebo, Anggik, mputs alay, Nyak, Elva cerewet, Uwak Yadin, Yasin(ta), Bang Je Ario, dan Tio Hasbul) yang selalu menemani suka dan duka kehidupan penulis selama ditanah rantau, tiada hari tanpa mereka selama 1 tahun terakhir ini membuat penulis sangat bersyukur telah diberikan orang-orang seperti mereka.

15. Teman-temanku Anin, Mace, Randi, Prily, Dwi, Eki, Vicky, Cece, Fadillah, Mami, Alin, Niluh, Ditak, Deak, Mpit, Anis, Anton, Indra, Kakiki, Mbak Bunga, Mbak Tyas serta teman-teman FARMASI UNSRI 2012, terima kasih atas segala dukungan, semangat, motivasi, suka, dan duka yang telah kita lewati bersama selama 4,5 lebih tahun ini, semoga kita dipertemukan kembali dalam kesuksesan di masa depan.
16. Kakak-kakak Farmasi UNSRI 2011 dan adik-adik Farmasi UNSRI 2013, 2014, dan 2015 serta kakak-kakak analis dan admin jurusan (kak Tawan, kak Putri, kak Isti, kak Fitri, kak Ria, kak Adi, dan kak Erwin) yang telah memberikan ilmu dan semangat sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan ini dengan baik.
17. Untuk semua orang yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Semoga Allah SWT membalas segala kebaikan atas segala bantuan yang telah diberikan kepada penulis. Begitu banyak kekurangan yang penulis sadari, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi perbaikan dimasa depan. Harapan penulis, semoga skripsi ini telah bermanfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan dan ilmu kefarmasian pada khususnya.

Inderalaya, April 2017

Penulis,



Fera Permatasari
NIM. 08121006051

**Formulation and Optimization Fast Dissolving Film of Amlodipine Besylate
composed by HPMC-E5 and Maltodextrin Combination using Factorial Design**

Fera Permatasari

08121006051

ABSTRACT

Hypertension is one of disease attacked patients over 55 years with a prevalence of 68% . Single therapy that is often used is amlodipine besylate with a percentage of 52,3%. Formulation fast dissolving film of amlodipine besylate to enhance the acceptability because it's used easily and suitable to be consumed every day, espesially for patients over 55 years. The preparation of fast dissolving film amlodipine besylate formulated by HPMC-E5 and maltodextrin as polymer used Design-Expert[®]10 program with factorial design 3². Factorial design optimization method which is appropriate to study the effect of several factors and interaction between factors. This research aims to determine the influence of polymer composition to organoleptic, pH, weight, thickness, folding endurance, percent elongation, and disintegration time of film. Results were analyzed by Design-Expert[®]10, which then were employed to determine the optimum formula. Optimum formula consist of 115,67 mg HPMC-E5 and 100 mg maltodextrin. The optimum formula had RSD uniformity of weight values of 2,55±1,00%, thickness of 0,09±0,002 mm, folding endurance values of 154±3,595, percent elongation of 9,166±1,443%, and disintegration time of 184±28,58 seconds. Besides the optimum formula had a drug content of 98,935±0,243%, percent drug release values of 105,179±0,707% on 11 minutes of dissolution test, and the degree of similarity in texture is low compared the fast dissolving film that has been circulated in the market. Study of stability at 60°C for 6 hours to compared between of optimum formula and pure active substance amlodipine besylates stability show that preparation of fast dissolving film has not been able to improve the stability of amlodipine besylate. FTIR test results show that no chemical interaction between fast dissolving film of amlodipine besylate component, so amlodipine besylate can be formulated in fast dissolving film.

Keyword(s): Amlodipine besylate, fast dissolving film, HPMC-E5, maltodextrin, factorial design

**Formulasi *Fast Dissolving Film* Amlodipin Besilat serta Optimasi Komposisi
HPMC-E5 dan Maltodekstrin Dengan Desain Faktorial**

Fera Permatasari

08121006051

ABSTRAK

Hipertensi adalah salah satu penyakit yang banyak menyerang penderita di atas 55 tahun dengan prevalensi 68%. Terapi tunggal yang sering digunakan salah satunya adalah amlodipin besilat dengan persentase 52,3%. Formulasi sediaan *fast dissolving film* amlodipin besilat dibutuhkan untuk meningkatkan akseptabilitas dengan penggunaannya yang mudah dan cocok dikonsumsi setiap hari. Sediaan *fast dissolving film* amlodipin besilat diformulasi dengan polimer HPMC-E5 dan maltodekstrin menggunakan Design-Expert[®]10 dengan desain faktorial 3². Desain faktorial adalah metode optimasi yang tepat untuk mempelajari pengaruh beberapa faktor dan interaksi antar faktor. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh komposisi polimer terhadap organoleptis, pH, bobot, ketebalan, *folding endurance*, *percent elongation*, dan waktu disintegrasi film. Hasil pengujian dianalisis dengan Design-Expert[®]10 sehingga didapatkan formula optimum. Konsentrasi optimum HPMC-E5 dan maltodekstrin untuk formulasi *fast dissolving film* berturut-turut adalah 115,67 mg dan 100 mg. Formula optimal sediaan *fast dissolving film* amlodipin besilat memiliki nilai CV keseragaman bobot sebesar 2,55±1,00%, ketebalan sebesar 0,09±0,002 mm, *folding endurance* 154±3,595 lipatan, *percent elongation* 9,166±1,443%, dan waktu disintegrasi 184±28,58 detik. Selain itu formula optimal memiliki kadar sebesar 98,935±0,243%, pelepasan obat sebesar 105,179±0,707% pada menit ke-11 uji disolusi, dan tingkat kemiripan tekstur yang rendah dibandingkan dengan sediaan *fast dissolving film* yang telah beredar di pasaran. Pengujian kestabilan pada suhu 60°C selama 6 jam dilakukan terhadap formula optimal dibandingkan dengan zat aktif murni amlodipin besilat menunjukkan sediaan *fast dissolving film* dapat meningkatkan kestabilan amlodipin besilat namun tidak signifikan. Hasil uji FTIR menunjukkan tidak ada interaksi kimia antara zat aktif amlodipin besilat dengan polimer dan zat tambahan lain, sehingga amlodipin besilat dapat diformulasikan dalam sediaan *fast dissolving film*.

Kata Kunci: Amlodipin besilat, *fast dissolving film*, HPMC-E5, maltodekstrin, desain faktorial

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN MAKALAH HASIL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
<i>ABSTRACT</i>	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Amlodipin Besilat.....	7
2.1.1 Sifat Fisikokimia	7
2.1.2 Inkompatibilitas Amlodipin Besilat	8
2.1.3 Aksi Farmakologi	8
2.1.4 Farmakokinetik.....	8
2.1.5 Farmakodinamika	9
2.1.6 Sediaan, Dosis, Indikasi, dan Kontraindikasi	9
2.1.7 Efek Samping Amlodipin Besilat.....	10
2.1.8 Toksisitas	10
2.1.9 <i>Biopharmaceutical Classification System (BCS)</i> Amlodipin Besilat	11
2.2 <i>Fast Dissolving Film</i>	12
2.2.1 Kelebihan <i>Fast Dissolving Film</i>	12
2.2.2 Kekurangan <i>Fast Dissolving Film</i>	13
2.2.2 Komponen <i>Fast Dissolving Film</i>	13
2.3 Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC-E5)	17
2.4 Maltodekstrin.....	19
2.5 Metode Pembuatan <i>Fast Dissolving Film</i>	23
2.6 Evaluasi dan Karakterisasi <i>Fast Dissolving Film</i>	24
2.6.1 Uji Organoleptis	24
2.6.2 Keseragaman Bobot.....	24
2.6.3 Uji Ketebalan.....	24

2.6.4	<i>Percent Elongation</i>	25
2.6.5	<i>Folding Endurance</i>	25
2.6.6	pH	25
2.6.7	Waktu Disintegrasi	26
2.6.8	Penetapan Kadar	26
2.6.9	Tekstur	26
2.6.10	Disolusi	27
2.6.11	Stabilitas	28
2.6.12	Studi Interaksi dengan FTIR	28
2.6.13	Analisis Farmakofor	29
2.7	Metode Desain Faktorial	30
BAB III	METODOLOGI PENELITIAN	32
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian	32
3.2	Alat dan Bahan	32
3.2.1	Alat	32
3.2.2	Bahan	32
3.3	Metode Penelitian	33
3.3.1	Perhitungan Dosis Amlodipin Besilat	33
3.3.2	Penentuan Formula	33
3.3.3	Pembuatan <i>Fast Dissolving Film</i>	33
3.4	Evaluasi Sediaan	34
3.4.1	Uji Organoleptis	34
3.4.2	Uji pH	35
3.4.3	Uji Ketebalan	35
3.4.4	Uji Bobot	35
3.4.5	<i>Folding Endurance</i>	35
3.4.6	<i>Percent Elongation</i>	36
3.4.7	Uji Disintegrasi	36
3.4.7.1	Pembuatan Larutan Saliva Buatan pH 6,8...	36
3.4.7.2	Pengujian Waktu Disintegrasi	36
3.4.8	Uji Kadar	37
3.4.8.1	Pembuatan Kurva Kalibrasi	37
3.4.8.2	Penetapan Kadar	37
3.4.9	Uji Disolusi	38
3.4.9.1	Pembuatan Kurva Kalibrasi	38
3.4.9.1	Pengukuran Laju Disolusi	38
3.4.10	Uji Tekstur	38
3.4.11	Uji Stabilitas	39
3.4.12	Studi Interaksi Zat Aktif dengan Eksiipien	39
3.4.13	Analisis Farmakofor	41
3.5	Analisis Data	41
3.7.1	Analisis Sembilan Formula	41
3.7.2	Penentuan Formula Optimal	42
3.7.3	Analisis Formula Optimal	42
3.7.4	Analisis Statistika	43
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	44
4.1	Preparasi <i>Fast Dissolving Film</i>	44
4.2	Analisis <i>Fast Dissolving Film</i>	45

4.2.1	Analisis Uji Organoleptis	45
4.2.2	Analisis Uji pH Permukaan	47
4.2.3	Analisis Uji Ketebalan.....	47
4.2.4	Analisis Uji % Bobot.....	50
4.2.5	Analisis Uji <i>Folding Endurance</i>	53
4.2.6	Analisis Uji <i>Percent Elongation</i>	56
4.2.7	Analisis Uji Waktu Disintegrasi.....	58
4.2.7	Analisis Korelasi	61
4.3	Penentuan Formula Optimal.....	63
4.4	Analisis Formula Optimal	65
4.4.1	Pengamatan Visual dan Karakteristik Formula Optimal.....	65
4.4.2	Analisis <i>Folding Endurance, Percent Elongation,</i> dan Waktu Disintegrasi Formula Optimal.....	66
4.4.3	Analisis Penentuan Kadar Fornula Optimal.....	67
4.4.4	Analisis Laju Disolusi Formula Optimal.....	69
4.4.5	Analisis Uji Tekstur Formula Optimal.....	72
4.4.6	Analisis Uji Stabilitas Formula Optimal terhadap Kadar.....	74
4.4.7	Analisis Studi Interaksi Kimia dengan FTIR	76
4.4.8	Hasil Analisis Farmakofor.....	78
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	81
5.1	Kesimpulan.....	81
5.2	Saran	82
DAFTAR PUSTAKA	83
LAMPIRAN	93
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	127

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Monografi eksipien <i>fast dissolving film</i> amlodipin besilat.....	21
Tabel 2. Interpretasi mekanisme pelepasan obat dari matriks polimer	28
Tabel 3. Rancangan percobaan desain faktorial dengan dua faktor dan tiga level	31
Tabel 4. Susunan level variabel bebas	34
Tabel 5. Formula <i>fast dissolving film</i> amlodipin besilat.....	35
Tabel 6. Hasil pengamatan organoleptis film.....	46
Tabel 7. Hasil pengujian ketebalan film	48
Tabel 8. Efek faktor HPMC-E5, maltodekstrin, dan interaksi keduanya terhadap respon ketebalan film.....	48
Tabel 9. Hasil uji keseragaman bobot film	51
Tabel 10. Efek faktor HPMC-E5, maltodekstrin, dan interaksi keduanya terhadap respon keseragaman bobot.....	51
Tabel 11. Hasil uji <i>folding endurance</i>	53
Tabel 12. Efek faktor HPMC-E5, maltodekstrin, dan interaksi keduanya terhadap respon <i>folding endurance</i>	54
Tabel 13. Hasil uji respon <i>percent elongation</i>	56
Tabel 14. Efek faktor HPMC-E5, maltodekstrin, dan interaksi keduanya terhadap respon <i>percent elongation</i>	57
Tabel 15. Hasil uji waktu disintegrasi	58
Tabel 16. Efek faktor HPMC-E5, maltodekstrin, dan interaksi keduanya terhadap respon waktu disintegrasi.....	59
Tabel 17. Hasil korelasi Pearson	63
Tabel 18. Perbandingan hasil prediksi dan penelitian	67
Tabel 19. Hasil analisis penentuan kadar formula optimal.....	70
Tabel 20. Laju dan mekanisme pelepasan formula optimal <i>fast dissolving film</i> amlodipin besilat	72
Tabel 21. Analisis hasil uji tekstur formula optimal.....	73
Tabel 22. Interpretasi spektrum IR zat murni amlodipin besilat dengan sediaan <i>fast dissolving film</i> amlodipin besilat	78

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur senyawa amlodipin besilat	7
Gambar 2. Sediaan <i>fast dissolving film</i>	12
Gambar 3. Struktur HPMC-E5.....	17
Gambar 4. Struktur maltodekstrin.....	19
Gambar 5. <i>Contour plot</i> (a); grafik interaksi ketebalan film (b).....	49
Gambar 6. <i>Contour plot</i> (a); grafik interaksi keseragaman bobot film (b)	52
Gambar 7. Ilustrasi gaya internal HPMC-E5 dan maltodekstrin (a); Ilustrasi ikatan PEG-400 dengan polimer (b)	54
Gambar 8. <i>Contour plot</i> (a); grafik interaksi <i>folding endurance</i> film (b)	55
Gambar 9. <i>Contour plot</i> (a); grafik interaksi <i>percent elongation</i> film (b)	58
Gambar 10. <i>Contour plot</i> (a); grafik interaksi waktu disintegrasi film (b)	59
Gambar 11. Mekanisme disintegrasi <i>fast dissolving film</i>	60
Gambar 12. Ilustrasi <i>crosslinking</i> antara HPMC-E5 dan maltodekstrin (a); ilustrasi matriks HPMC-E5 dan maltodekstrin berikatan dengan air dan mengalami <i>swelling</i>	61
Gambar 13. <i>Superimposed contour plot/overlay plot</i> sediaan <i>fast dissolving film</i>	65
Gambar 14. Organoleptis formula optimal	66
Gambar 15. Grafik laju pelepasan disolusi formula optimal	71
Gambar 16. Skema Pelepasan obat	73
Gambar 17. Grafik penurunan kadar pada uji stabilitas suhu 60°C	76
Gambar 18. Spektra IR	78
Gambar 19. Visualisasi ligan interction amlodipin besilat pada sisi aktif reseptor beta-2-adrenergik	79
Gambar 20. Farmakofor yang bertindak pada senyawa amlodipin besilat	80

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Perhitungan Dosis Amlodipin Besilat pada Sediaan <i>Fast Dissolving Film</i>	93
Lampiran 2. Skema Umum Penelitian	94
Lampiran 3. Skema Pembuatan <i>Fast Dissolving Film</i>	95
Lampiran 4. <i>Certificate of Analysis</i> Amlodipin Besilat	96
Lampiran 5. <i>Certificate of Analysis</i> HPMC-E5	97
Lampiran 6. <i>Certificate of Analysis</i> Maltodekstrin	98
Lampiran 7. Penentuan Panjang Gelombang Amlodipin Besilat.....	99
Lampiran 8. Hasil Analisis <i>Fast Dissolving Film</i> Amlodipin Besilat.....	100
Lampiran 9. Hasil Analisis ANOVA <i>Fast Dissolving Film</i> dengan Design Expert [®] 10.....	103
Lampiran 10. Hasil Kurva Kalibrasi Penetapan Kadar Amlodipin Besilat.....	106
Lampiran 11. Analisis Formula Optimal	107
Lampiran 12. Analisis Data Stabilitas Suhu 60°C dengan SPSS [®] 23 dan Minitab [®] 17	111
Lampiran 13. Hasil Analisis Korelasi Uji 9 Formula	113
Lampiran 14. Spektrum FTIR	117
Lampiran 15. Perhitungan Nilai Efek dan Interaksi	118
Lampiran 16. Contoh Perhitungan Manual ANOVA	121
Lampiran 16. Preparasi <i>Fast Dissolving Film</i>	123
Lampiran 17. Evaluasi Sediaan <i>Fast Dissolving Film</i>	124

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hipertensi didefinisikan sebagai suatu kondisi medis yang ditandai dengan meningkatnya kontraksi pembuluh darah arteri sehingga terjadi resistensi aliran darah yang meningkatkan tekanan darah terhadap dinding pembuluh darah (Junaedi dkk., 2013). Hipertensi kronik sistolik ataupun diastolik dapat menyebabkan gagal jantung kongestif, infark miokard, kerusakan ginjal, dan cedera serebrovaskular (Mycek *et al.*, 2001). *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2013 menyatakan penyakit kardiovaskular telah menyebabkan 17 juta kematian tiap tahun akibat komplikasi hipertensi yaitu sekitar 9,4 juta tiap tahun di seluruh dunia, dengan prevalensi di Indonesia sebesar 25,8% pada tahun 2013 (InfoDATIN, 2014).

Terapi tunggal yang paling banyak diberikan untuk penderita hipertensi salah satunya adalah amlodipin dengan persentase 52,3% dibandingkan dengan furosemid (4,7%), dan captopril (3,1%) (Srikartika dkk., 2014). Amlodipin merupakan salah satu terapi *first line* yang banyak dipakai pada pasien dengan hipertensi esensial, hipertensi renovaskular, hipertensi dengan diabetes mellitus, asma bronkhial, dan hipertrofi ventrikel kiri (Aziza, 2007), selain itu karena pemakaian yang praktis yaitu sehari sekali. Amlodipin merupakan antagonis kalsium golongan dihidropiridin memiliki waktu paruh yang cukup lama sehingga cocok untuk pemakaian sehari sekali bagi penderita hipertensi dan angina (Frishman *et al.*, 2005). Sediaan tablet konvensional amlodipin memiliki 2 bentuk molekul, yaitu basa dan garamnya (amlodipin besilat) (IAI, 2012). Penderita

hipertensi di atas 55 tahun memiliki persentase yang cukup besar, yaitu 68% (Meylisa, 2015), yang sebagian besar tidak nyaman menggunakan tablet konvensional rutin setiap hari. Sifat amlodipin besilat yang mudah larut air dapat dibuat bentuk alternatif sediaan lain, salah satunya *fast dissolving film* untuk meningkatkan akseptabilitas penggunaannya.

Fast Dissolving Film (FDF) adalah sediaan padat dengan sistem penghantaran oral yang cepat larut dalam waktu singkat ketika ditempatkan di atas lidah tanpa air atau minum. Sistem penghantaran ini terdiri dari film tipis, diletakkan di atas lidah pasien atau jaringan mukosa yang langsung basah oleh air liur sehingga film larut dengan cepat untuk melepaskan obat lalu diserap oleh mukosa mulut. Keuntungan sediaan *fast dissolving film* diantaranya cocok untuk obat dengan dosis kecil dan sediaan yang dikonsumsi setiap hari (Patil and Shrivastava, 2012; Thakur *et al.*, 2013).

Pembuatan *fast dissolving film* memerlukan polimer pembentuk film sebanyak 40% ^b/_b dari komposisi film. Polimer yang larut air umumnya digunakan untuk mencapai disintegrasi yang cepat seperti hidroksipropil metiselulosa (HPMC), gelatin, pektin, poli etilen glikol (PEG), poli vinil pirolidon (PVP), poli vinil alkohol (PVA), hidroksi propil selulosa (HPC), pullulan, karagenan gum, maltodekstrin, rosin, kitosan dan natrium alginat (Phatare *et al.*, 2013). Kombinasi antara polimer pullulan, guar, xanthan, dan karagenan gum menghasilkan film yang paling baik dengan waktu disintegrasi 19 detik (Varun *et al.*, 2011). Menurut Vijayalakshmi *et al.* (2013) *fast dissolving film* glimepirid menggunakan polimer HPMC-E5 dan maltodekstrin dengan komposisi masing-masing 36% setara 900 mg dalam 25 mL air menunjukkan waktu disintegrasi tercepat yaitu 12±2,1 detik

dan waktu disolusi tercepat dibanding dengan 3 formula lain pada kurva profil disolusi.

Polimer yang digunakan dalam formulasi ini adalah HPMC-E5 dan maltodekstrin. HPMC-E5 memiliki keuntungan yaitu waktu disintegrasi yang lebih cepat dibandingkan HPMC-E50, HPMC-E15, dan HPMC-K4M, selain itu HPMC-E5 menghasilkan bentuk film yang lebih baik (tidak lengket, fleksibel, dan transparan) dibandingkan dengan HPMC-E15 (Hirpara *et al.*, 2014; Kaza *et al.*, 2014). Polimer lain yang akan digunakan yaitu maltodekstrin memiliki keuntungan dapat meningkatkan *tensile strength* dan rasa enak di dalam mulut (Parikh *et al.*, 2014), sedangkan menurut Bansal *et al.* (2013) maltodekstrin yang digunakan sebagai polimer *fast dissolving film* mampu menunjukkan waktu disintegrasi tercepat yaitu 24 detik, serta pelepasan obat *in vitro* sebesar 78,62% dalam waktu 4 menit. Pernyataan tersebut mengindikasikan bahwa HPMC-E5 dan maltodekstrin dapat dikombinasikan sebagai polimer *fast dissolving film* yang dapat meningkatkan waktu onset dari amlodipin besilat.

Optimasi formula dilakukan dengan desain faktorial 3^2 pada Design Expert^{®7} untuk mendapatkan formula optimal dengan melihat rumusan sistematis yang dapat menggambarkan respon. Desain faktorial digunakan karena kelebihanannya yaitu dapat melihat pengaruh faktor terhadap lebih dari satu respon dalam satu kali percobaan serta dapat melihat pengaruh interaksi faktor terhadap respon (Bolton and Bon, 2004). Selain itu, desain faktorial dapat mengevaluasi karakteristik untuk mendapatkan formula optimal melalui data statistik (ANOVA). Pemilihan HPMC-E5 dan maltodekstrin sebelumnya telah dilakukan uji pendahuluan dan dihasilkan bentuk film yang baik. Optimasi formula pada

penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh HPMC-E5 dan maltodekstrin terhadap berbagai konsentrasi terhadap sifat fisik (organoleptis, ketebalan, pH, % *elongation, folding endurance*), keseragaman kadar, stabilitas, disolusi, dan disintegrasi film. Penelitian ini menghasilkan formula optimal *fast dissolving film* amlodipin besilat dengan polimer HPMC-E5 dan maltodekstrin.

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang yang telah dijabarkan dapat dirumuskan suatu permasalahan, yaitu:

1. Bagaimana efek perbedaan konsentrasi HPMC-E5 dan maltodekstrin terhadap sifat fisik, pH, dan waktu disintegrasi sediaan *fast dissolving film* amlodipin besilat?
2. Berapakah konsentrasi polimer HPMC-E5 dan maltodekstrin yang menghasilkan formula optimal *fast dissolving film* amlodipin besilat?
3. Bagaimana hasil kadar dan laju disolusi formula optimal *fast dissolving film* amlodipin besilat ?
4. Bagaimana interaksi antara amlodipin besilat dengan polimer dan zat tambahan lainnya dalam sediaan *fast dissolving film* amlodipin besilat?
5. Bagaimana kestabilan kadar formula optimal *fast dissolving film* amlodipin besilat dibandingkan dengan kestabilan zat murni amlodipin besilat terhadap uji kestabilan pada suhu 60°C serta tekstur sediaan dibandingkan dengan sediaan *fast dissolving film* yang beredar di pasaran ?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui efek perbedaan konsentrasi HPMC-E5 dan maltodekstrin terhadap sifat fisik, dan waktu disintegrasi sediaan *fast dissolving film* amlodipin besilat.
2. Mengetahui konsentrasi yang menghasilkan formula optimal *fast dissolving film* amlodipin besilat dengan polimer HPMC-E5 dan maltodekstrin.
3. Mengetahui hasil kadar dan laju disolusi pada formula optimal *fast dissolving film* amlodipin besilat.
4. Mengetahui apakah ada interaksi antara amlodipin besilat dengan polimer dan zat tambahan lainnya dalam formula optimal *fast dissolving film* amlodipin besilat.
5. Mengetahui kestabilan kadar formula optimal pada suhu 60°C dibandingkan dengan kestabilan zat aktif murni amlodipin besilat, serta tekstur formula optimal *fast dissolving film* amlodipin besilat dibandingkan dengan sediaan yang beredar di pasaran.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian diharapkan dapat memberikan manfaat bagi penulis dan pembaca, yaitu memberikan informasi mengenai pengaruh HPMC-E5 dan maltodekstrin terhadap karakteristik, kestabilan, interaksi dengan FTIR, laju disolusi serta persentase kadar obat formula optimal *fast dissolving film* amlodipin besilat. Menghasilkan sediaan *fast dissolving film* amlodipin besilat dengan waktu onset yang lebih cepat dibandingkan sediaan konvensional yang telah beredar. Menjadi referensi dalam penentuan formulasi serta metode pembuatan sediaan *fast dissolving film* dengan polimer HPMC-E5 dan maltodekstrin untuk bahan baku obat antihipertensi lainnya, serta diharapkan dapat menjadi sediaan baru (*fast dissolving film*) untuk zat aktif amlodipin besilat.

DAFTAR PUSTAKA

- Acinopharma. 2015, Oral dispersibles, diakses pada tanggal 19 Mei 2016, <<http://www.acino-pharma.com/html/index.php?id=555&L=1&type=98>>.
- Aggarwal, G., Heer, D. & Kumar, S.L.H. 2014, Development of fast dissolving oral films and tablets of cinnarizine: effect of the superdisintegrants, *IJPPS*, **6(2)**:186-191.
- Akhgari, A., Abbaspour, M.R., Rezaee, S. & Kuchak, A. 2011, Evaluation of the swelling, erosion and drug release from polysaccharide matrix tablets based on pectin and inulin, *JJNPP*, **6(1)**:51-58.
- Alegantina, S. & Isnawati, A. 2015, Profil disolusi tablet amlodipin dan perbandingan kadar dua produk generik dengan produk innovator, *JKI*, **5(1)**:11-18.
- Aliki, M.S., Ahmad, U. & Suyatma, N.E. 2012, Karakterisasi edible film dari pectin hasil ekstraksi kulit pisang, *JTEP*, **26(1)**:39-46.
- American Cancer Society. 2014, Aspartame, diakses pada tanggal 14 Mei 2016, <<http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/othercarcinogens/athome/ap>>.
- Amjad, M., Ehteshamuddin, M., Chand, S., Hanifa, Sabreesh, M., Asia, R. & Kumar, G.S. 2011, Formulation and evaluation of transdermal patches of atenolol, *ARPB*, **1(2)**:109-119.
- Armstrong, N.A. 2006, *Pharmaceutical experimental design and interpretation*, 2nd edition, Taylor & Francis Group, University of Cardiff, UK.
- Aziza, L. 2007, *Hipertensi : The Silent Killer*, Ikatan Dokter Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Bansal, S., Bansal, M. & Garg, G. 2013, Formulation and evaluation of fast dissolving film of an antihypertensive drug, *IJPCBS*, **3(4)**:1097-1108.
- Bertuzzi, M.A., Vidaurre, E.F.C., Armada, M. & Gottifredi, J.C. 2007, Water vapor permeability of edible starch based films, *JFE*, **80**:972-978
- Bharate, S.S., Bharate, S.B. & Bajaj, A.N. 2010, Interaction and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review, *JEFC*, **1(3)**:3-26.
- Bhura, N., Sanghvi, K., Patel, U., Parmar, B. & Patel, D. 2012, A review on fast dissolving film, *IJPRS*, **1(3)**:66-89.
- Bhyan, B., Jangra, S., Kaur, M. & Singh, H. 2011, Orally fast dissolving films: innovations in formulation and technology, *IJPSR*, **9(2)**:50-53.

- Bolton, S. & Bon, C. 2004, *Pharmaceutical statistic practical and clinical applications*, 4th Edition, Marcel Dekker, Inc., New York, USA.
- Brookfield, 2005, *Texture analyzer*, Brookfield engineering laboratories, Inc. Middleboro, USA.
- Chandrika, K.M., Kumar, T.P. & Raju, P.N. 2014, Formulation and evaluation of Amlodipine besylate orally disintegrating films, *TPIJ*, **3(1)**:23-32.
- Chemicaland21. 2016, Amlodipine besylate, diakses pada tanggal 12 Februari 2016, <<http://www.chemicaland21.com/lifescience/phar/AMLODIPINE%20BESYLATE.htm>>.
- Chiappin, S., Antonelli, G., Gatti, R., Elio, F. & Palo, D. 2007, Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation, *CCA*, **383**:30-40.
- Choudhary, D.R., Vishnu, P. Harsha, P. & Aliasgar, J.K. 2011, Exploration of film forming properties of film formers used in the formulation of rapid dissolving films, *IJCR*, **3(2)**:531:533.
- Choudhury, A. 2009, Polyaniline/silver nanocomposites: dielectric properties and ethanol vapour sensitivity. *Sensor Actuat B-Chem*, **138(1)**:318-325.
- Coates, J, 2000, *Interpretation of Infrared Spectra: A Practical Approach*, John Wiley & Son, USA.
- Deepthi, K.S., Firoz, S., Chandramouli, Y., Vardhan, R.V., Vikram, A. & Aruna, U. 2012, Formulation and characterization of atenolol fast dissolving films, *IJPSR*, **2(2)**:58-62.
- Deepthi, P.R. & Kumar, K.S. 2016, Formulation and evaluation of amlodipine besylate oral thin films, *IJPSR*, **7(1)**:199-205.
- DrugBank. 2005^a, *Identification aspartame DB00168*, diakses pada tanggal 13 Mei 2016, <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00168>>.
- DrugBank. 2005^b, *Identification menthol DB00825*, diakses pada tanggal 13 Mei 2016, <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00825>>.
- DrugBank. 2014, *Identification amlodipine DB00381*, diakses pada tanggal 12 Februari 2016, <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00381>>.
- Frishman, W.H., Angela, C.L. & James, N. 2005, *Current Cardiovascular Drug*, Fourth Edition, Edwards Brothers, diakses pada 9 Februari 2016, <<https://books.google.co.id/books?id=zP7jBwAAQBAJ>>.

- Galgatte, C.U., Khanchandani, S.S., Jadhav, Y.G. & Chaudhari, P.D. 2013, Investigation of different polymers, plasticizers and disintegrating agent alone and in combination for use in the formulation of fast dissolving oral film, *IJPR.*, **5(4)**:1465-1472.
- Ganesh, R.K. & Moreshwar, P.P. 2014, Design and in vitro evaluation of mouth dissolving film containing amlodipine besylate, *WJPPS*, **3(10)**:925-945.
- Ghorwade, V., Patil, A., Patil, S. & Srikonda, K. 2011, Development and evaluation of fast dissolving film of montelukast sodium, *WJMPBS*, **1(1)**: 6-12.
- Ginting, D. 2014, 'Formulasi patch natrium diklofenak berbasis polimer hidroksi propil metil selulosa (HPMC) dan natrium karboksi metil selulosa (NaCMC) sebagai antiinflamasi lokal pada penyakit periodontal', *Skripsi*, S. Farm, FKIK, Farmasi, Universitas UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.
- GlaxoSmithKline. 2014, Safety Data Sheet, diakses pada tanggal 18 Mei 2016, <<https://www.google.co.id/urlgsk.com>>.
- Gohel, M.C., Parikh, R.K., Brahmabhatt, B.K. & Shah, A.R. 2007, Preparation and assessment of novel coprocessed superdisintegrant consisting of crospovidone and sodium starch glycolate: A Technical Note, *AAPS PharmSciTech*, **8(1)**:1-7.
- Gotalia, F. 2012, 'Formulasi bukal mukoadesif dengan prigelatinisasi pati singkong ftalat sebagai polimer pembentuk film', *Skripsi*, S. Farm, MIPA, Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Hariyadi, R., Sulaiman, T.N.S. & Kusuma, A.P. 2012, Pengaruh *sodium starch glycolate* (SSG) sebagai pembawa terhadap peningkatan disolusi ibuprofen menggunakan metode *freeze drying*, *Majalah Farmaseutik*, **8(2)**:163-169
- Herma, P.D. 2007, 'Optimasi komposisi polietilen glikol 400 dan gliserol sebagai *humectant* dalam formula krim anti *hair loss* ekstrak saw palmetto (*Serenoa repens*): Aplikasi desain faktorial', *Skripsi*, S. Farm, Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Surabaya, Indonesia.
- Hirpara, F., Debnath, S.K. & Saisivam, S. 2014, Optimization & screening of different film forming polymers and plasticizers in fast dissolving sublingual film, *IJPPS*, **6(6)**:41-42.
- Hirpara, N., Jain, S., Gupta, A. & Intern, S.D. 2015, Interpreting research findings with confidence interval, *JOE*, **1(1)**:1-4.

- Honary, S., Ebrahimi, P. & Emrani, N. 2010, The effect of plasticizer molecular weights and concentrations on water vapor permeability og hidroxy propyl methyl cellulose films, *IJPBS*, **1(2)**:1-8.
- Huichao, W., Shouying, D., Yang, L., Ying, L. & Di, W. 2014, The application of biomedical polymer material hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC) in pharmaceutical preparations, *ICPR*, **6(5)**:155-160.
- InfoDATIN. 2014, *Hipertensi*, Pusat data dan informasi kementrian kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Ikatan Apoteker Indonesia. 2012, *ISO Indonesia*, Volume 47, ISFI Penerbitan, Jakarta, Indonesia.
- Istyastono, E.P. 2011, Peran Komputer dalam Penemuan Obat, diakses tanggal 23 Oktober 2016, <<http://www.komputasi.lipi.go.id/utama.cgi?artikel&1324087835/>>.
- Jain, M., Tiwari, S., Mishra, V.K., Shukla, S. & Sheikh, S. 2010, Simulataneous estimation of amlodipine besylate and nebivolol hydrochloride in combined dosage form by RP-HPLC, *IJPLS*, **1(7)**:428-432.
- Junaedi, E., Yuliati, S. & Rinata, M.G. 2013, *Hipertensi kandas berkat herbal*, Fmedia, diakses pada tanggal 11 Juni 2016, <<https://books.google.co.id/books?id=JTIAwAAQBAJ&pg=PT9&dq=pengertian+hipertensi+menurut+who&hl=en&sa=X&ved=0ahUKEwie1eep3Z>>.
- Kaul, M., Verma, S., Rawat, A. & Saini, S. 2011, An overview on buccal drug delivery system, *IJPSR*, **2(6)**:1303-1321.
- Kaynak, M.S., Bogacz, A., Stelmasinski, M. & Sahin, S. 2011, bioavaibility file: amlodipine, *Fabad J. Pharm. Sci*, **36(1)**: 207-222.
- Kaza, R., Yalavarthi, P.R. & Ravouru, N. 2014, Design ad characterization of fast dissolving films of valsartan, *TJPS*, **11(2)**: 175-184.
- Khanusiya, A.Q., Charyulu, R.N., Prabhu,P., Bhatt, S. & Shastry, C.S. 2012, Formulation and evaluation of fast dissolving film of loratadine for sublingual use, *IRJP*, **3(7)**: 157-161.
- Krisna, D.D.A, 2011, 'Pengaruh regelatinasi dan modifikasi hidrotermal terhadap sifat fisik pada pembuatan edible film dari pati kacang merah (*Vigna angularis* sp.), Tesis, M.T, Teknik Kimia, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.

- Kusumastuti, D.R. 2007, 'Optimasi formula krim anti hair loss ekstrak saw palmetto (*Serenoa repens*) dengan propilen glikol dan gliserol sebagai humectant: aplikasi desain faktorial', *Skripsi*, S.Farm, Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, Indonesia.
- Lakshmi, P.K., Lavanya, D. & Ali, M.M.H. 2014, Effect of synthetic super disintegrants and natural polymers in the preparation of donepezil hydrochloride fast disintegration films, *ICPJ*, **3(3)**:243-246.
- Lindriati, T. & Arbiantara, H. 2011, Pengembangan proses compression molding dalam pembuatan edible film dari tepung koro pedang (*Canavalia ensiformis L.*), *Jurusan Teknologi dan Industri Pangan*, **1**:53-57
- Loco, J.V., Elskens, M., Croux, C. & Beemaert, H. 2002, Linearity of calibration curves: use and misuse of the correlation coefficient, Springer-Verlag, 7: 281 – 286.
- Lokhandwala, H., Deshpande, A.& Deshpande, S. 2013, Kinetic modeling and dissolution profiles comparison: an overview, *IJPBS*, **4(1)**:728-737.
- Loong, N.C., Basri, M., Fang, L.F., Masoumi, H.R.F., Tripathy, M., Karjiban, R.A. & Malek, E.A. 2014, Comparison of Box–Behnken and central composite designs in optimization of fullerene loaded palm-based nano-emulsions for cosmeceutical application, *Ind Crop Prod*, **59**:309-317.
- Marlinna, 2007, 'Optimasi komposisi propilen glikol dan sorbitol sebagai *humectant* dalam formula krim anti *hair loss* ekstrak saw palmetto (*Serenoa repens*): Aplikasi desain faktorial', *Skripsi*, S. Farm, Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Surabaya, Indonesia.
- Marques, M.R.C., Loebenberg, R. & Almukainzi, M. 2011, Simulated biological fluids with possible application in dissolution testing, *Dissolution Technologies*, **1**:15-28.
- Mediseti, L. & Suma, D. 2016, Formulation development and evaluation of oral dissolving films of aprepitant, *JGTPS*, **7(2)**:3200-3207.
- Merchant, H.A., Shoaib, H.M., Tazeen, J. & Yousuf, R.I. 2006, Once-daily tablet formulation and in vitro release evaluation of cefpodoxime using hydroxypropyl methylcellulose: a technical note, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **7(3)**:1-6
- Meylisa. 2015, 'Karakteristik penderita hipertensi pada poliklinik rawat jalan di RS universitas hasanuddin, makassar periode kunjungan januari-juni 2015', *Skripsi*, S. Ked, Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.

- Moin, P. 2010, *Fundamentals of engineering numerical analysis*, Cambridge university press, New York, USA.
- Mycek, M.J., Harvey, R.A. & Champee, P.C. 2001. *Farmakologi Ulasan Bergambar*, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Azwar Agoes. Edisi 2, Widya Medika, Jakarta, Indonesia.
- Nagendrakumar, D., Keshavshetti, G.G., Mogale, P., Swami, S. & Swami, H. 2015, Formulation and evaluation of fast dissolving oral films of metoprolol succinate, *IJEAS*, **6(4)**:28-38.
- Nalluri, B.N., Sravani B., Maheswari, M.K., Srianusha & Bramhini, R.S. 2013^a, Development and evaluation of mouth dissolving films of salbutamol sulfate, *J Che Pharm*, **5(3)**:53-60.
- Nalluri, B.N., Sravani, B., Amusha, V.S., Sribramhini, R. & Maheswari, K.M. 2013^b, Development and evaluation of mouth dissolving films of sumatriptan succinate for better therapeutic efficacy, *JAPS*, **3(8)**:161-166.
- Nayler, W.N. 1993, *Amlodipine*, Springer Verlag, Heidelberg, Jerman.
- Niazi, S.K. 2007, *Handbook of bioequivalence testing*, Informa healthcare, Illinois, USA.
- Nurhidayat, O. 2014, 'Optimasi kondisi hidrogenasi etanol-natrium untuk meningkatkan kadar mentol pada minyak permen *mentha piperita*' Skripsi, S.Pd, FKIP, Universitas Pendidikan Indonesia, Bandung, Indonesia.
- Oktaviana, W. 2015, 'Karakterisasi mikropartikel natrium alginate yang mengandung getah pepaya (*Carica papaya L.*) yang dipeparasi dengan metode gelas ionik', *Skripsi*, S.Farm, Farmasi, UIN Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.
- Orisakwe, O.E., Chilaka, K.C., Afonne, O.J., Obi, E. & Ilondu, N. 2000, Evaluation of the developmental toxicity of amlodipine besylate in mice, *JHS*, **46(1)**:42-45.
- Padamwar, P.A. & Phasate, P.P. 2015, Formulation and evaluation of fast dissolving oral film of bisoprolol fumarate, *IJPSR*, **1(6)**:135-142.
- Pant, T., Mishra, K. & Subedi, R.K. 2013, In vitro studies of amlodipine besylate tablet and comparison with foreign leader in nepal, *IJPSR*, **4(10)**:3958-3964.
- Parikh, A., Siddharth A. & Kirtesh, R. 2014, A review on applications of maltodextrin in pharmaceutical industry, *IJPBS*, **4(4)**:67-74.

- Parsy, K.S., Ravi, G.A., Fakhar, Z.K., Karsra, S.P. & Eamon, K. 1999, Instant pharmacology, John Willey & Sons Ltd, diakses pada tanggal 5 Maret 2016, <https://books.google.co.id/books?id=F4IdTewurIC&printsec=frontcover&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false>.
- Patil, P. & Shrivastava, S.K. 2012, Fast dissolving oral film : An innovative drug delivery system, *IJSR*, **3(7)**:2088-2093.
- Patil, P. & Shrivastava, S.K. 2014, Formulation evaluation and optimization of fast dissolving oral film of selective antihypertensive drug, *WJPPS*, **3(8)**:996-1060.
- Pfizer. 2008, Material safety data sheet of amlodipine besylate, *Pfizer Inc*: 1-9.
- Phadtare, D., Phadtare, G., Nilesh, B. & Asawat, M. 2014, Hypromellose : a choice of polymer in extended release tablet formulation, *WJPPS*, **3(9)**:551-566.
- Pranowo, H.D. 2009, *Peran Kimia Komputasi dalam Desain Molekul Obat*, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia.
- Pubchem Chemistry Database. 2016, *Amlodipine besylate* CID 60496, diakses pada tanggal 17 Februari 2016, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/amlodipine_besylate#section=Top>.
- Putra, A.M.J. 2014, Penambatan Molekul (Molecular Docking) dengan Metode Komputasi, diakses pada 23 Oktober 2016, <<http://www.komputasi.lipi.go.id/utama.cgi?artikel&1392438295>>.
- Raut, K.S., Kondawar, M.S., Kamble, K.G. & Maharshi, K.H. 2011, UV spectrophotometric estimation of amlodipine besylate and telmisartan in bulk drug and dosage form by multiwavelength analysis, *IJCR*, **3(3)**:1274-1278.
- Rawat, S., Derle, D.V., Fukte, S.R. & Shinde, P.R. 2014, Superdisintegrants: an overview, *WJPPS*, **3(5)**:263-278.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. (eds). 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition*, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, Washington DC, USA.
- Sabar, M.H. 2013, Formulation and in-vitro evaluation of fast dissolving film containing amlodipine besylate solid dispersion, *IJPPS*, **5(4)**:419-428.
- Santoso, H. 2009, 'Analisis korelasi berdasarkan koefisien kontigensi menurut Cramer dan simulasinya', *Skripsi*, S.Si, FMIPA, Universitas Negeri Semarang, Semarang, Indonesia.

- Sari, M. 2011, 'Identifikasi protein menggunakan fourier transform infrared (FTIR)', *Skripsi*, S.T, Teknik Kimia, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Shaikh, M.T.M., Atul, A.G., Kiskor, S.S. & Chaudhari, S.R. 2013, Formulation development & evaluation of fast dissolving oral film of amlodipine besylate by solvent casting technique, *IJUPBS*, **2(3)**: 534-544.
- Shohin, E.I., Ramenskaya, G.V., Vasilenko, G.F. & Malashenko, E.A. 2010, In vitro dissolution kinetics of amlodipine tablets marketed in rusia under biowaiver conditions, *Dissolution Technologies*, **3(4)**:20-22.
- Sindhu, J., Kishore, B., Kaza, R. & Ranganayakulu, D. 2015, Design and charaterization of fast dissolving films of telmisartan solid dispersion, *IJRPNS*, **4(3)**:140-152.
- Singh, S., Gangwar, S., Garg, G., Garg, V. & Sharma, P.K. 2010, Formulation and evaluation of rapidly disintegrating filmof levocetizine hydrochloride, *SRL*, **2(2)**:434-439.
- Singhvi, G. & Sigh, M. 2011, Review:in vitro drug release characterization models, *IJPSR*, **1(2)**:77-84.
- Sinurat, E. & Murniyati. 2014, Pengaruh waktu dan pengeringan terhadap kualitas permen jeli, *JPBP*, **9(2)**:133-142.
- Siddiqui, M.H.N., Ganma, G. & Pramod, K.S. 2011, A short review on a novel: Approach in oral fast dissolving drug delivery system and their patents, *ABR*, **5(6)**:291-303.
- Srikartika, V.M., Intannia, D. & Nulely. 2014, Prevalensi karakterisasi pasien dan profil terapi hipertensi pada pasien penyakit ginjal kronik stadium akhir di RSUD ratu zalecha martapura kalimantan selatan, *Jurnal Pharmascience*, **1(1)**:47-54.
- Stat-ease. 2016, *Handbook for experimenters*, Stat-ease, Inc, Minneapolis, USA.
- Sultana, F., Arafat, M. & Pathan, S.I. 2013, Preaparation and evaluation of fast dissolving oral thin film of caffeine, *RAPS*, **3(1)**:153-161.
- Suyatma, N.E., Tighzert, L. & Copinet, A. 2005, Effect of hydrophilic plasticizers on mechanical, thermal, and surfaceproperties of chitosan films, *J AFC*, **53(10)**:3950-3957
- Taksande, J.B., Murade, S.S. & Umekar, M.J. 2013, Formulation and characterization of lornoxicam fast dissolving tablet using natural superdisintegrants, *IJRPBS*, **4(2)**:459-464.

- Tarantino, L.M. 2006, *Notification of Determination of Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) as being Generally Recognized as Safe*, Keller and Heckman LLP, Washington D.C., New York.
- Thakur, N., Bansal, M., Sharma, N., Yadav, G. & Khare, P. 2013, Overview a novel approach of fast dissolving films and their patents, *ABR*, **7(2)**:50-58.
- Triola, M.F. 2015, *Essentials of statistic*, 5th edition, Pearson Education, New Jersey, USA.
- Ulfa, R.M. 2015, 'Optimasi *hydroxypropyl methylcellulose* dan *chitosan* pada tablet *floating-mucoadhesive gliclazide* metode desain faktorial', *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Farmasi, Universitas Jember, Jember, Indonesia
- United Nations Office on Drugs and Crime. 2009, *World drug report*, United Nations, New York, USA.
- United States Pharmacopoeil Convention. 2007, *The United States Pharmacopeia*. Edition 30th, United States of America.
- Varun, R., Senthil, V., Lavanya, K. & Ritu, H. 2011, A brief review on oral film technology, *IJRAP*, **2(4)**:1138-1147.
- Veerababu, K., Gopinath, H., Bhowmik, D. & Khirwadkar, P. 2015, Formulation and evaluation of fast dissolving films containing rizatriptan benzoate, *IJRPB*, **3(1)**:37-42
- Vijayalakshmi, P., Surender, E., Pragna, B., Askary, Z., Borubhadra, L., Balamurugan, A.J. & Joshi, H. 2013, Formulation development and in vitro – in vivo characterization of oral fast disintegrating films of a drug meant for chronic disease, *IJPSR*, **4(1)**:287-295.
- Vujanović, I.K., Jelić, D., Antunović, V., Stojanović, B.J. & Ivanović, D. 2014, Stability study of amlodipine besylate and bisoprolol fumarate in aqueous solutions, *Original scientific papers*, **2(2)**:212-221.
- Widyaningrum, R.U. 2015, 'Formulasi dan evaluasi fisik fast dissolving tablet aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller)', *Skripsi*, S.Farm, Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia.
- Winarti, L. 2015, 'Optimasi kombinasi HPMC dan CMC Na sebagai bahan pembentuk film oral serta pengaruh nanonisasi terhadap pelepasan piroksikam dari sediaan film oral', *Penelitian Dosen Pemula*, Farmasi, Universitas Jember, Jember, Indonesia.
- World Health Organization. 2013, *A global brief on hypertension*, MEO design, Geneva, Switzerland.

Xu, Q.A. & Madden, T.L. 2011. Analytical methods for therapeutic drug monitoring and toxicology, A john wiley & son publication, diakses pada tanggal 10 januari 2016, <<https://books.google.co.id/books?id=TJeIXZhk-4kC&pg=PA446&dq=analytical+method+xu+and+madden+2011>>.