

**STUDI PERBANDINGAN METODE UJI DISOLUSI SEDIAAN
FAST DISSOLVING FILM AMLODIPIN BESILAT
MENGUNAKAN APARATUS TIPE V DAN METODE FRANZ
*DIFFUSION CELL***

SKRIPSI

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



Oleh:

RISMA DIYANTI

08061181419011

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2019

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL

Judul Makalah Hasil : STUDI PERBANDINGAN METODE UJI DISOLUSI
SEDIAAN *FAST DISSOLVING FILM* AMLODIPIN
BESILAT MENGGUNAKAN APARATUS TIPE V DAN
METODE FRANZ *DIFFUSION CELL*

Nama Mahasiswa : RISMA DIYANTI

NIM : 08061181419011

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 25 September 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 30 Oktober 2018

Pembimbing:

1. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.

NIP. 195810261987032002

(..........)

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. Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.

NIK. 160302580192001

(..........)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI



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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : STUDI PERBANDINGAN METODE UJI DISOLUSI
SEDIAAN *FAST DISSOLVING FILM* AMLODIPIN
BESILAT MENGGUNAKAN APARATUS TIPE V DAN
METODE *FRANZ DIFFUSION CELL*

Nama Mahasiswa : RISMA DIYANTI
NIM : 08061181419011
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 09 Januari 2019 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 11 Januari 2019

Ketua:

1. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.
NIP. 195810261987032002

(.....)

Anggota:

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

(.....)

2. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

(.....)

3. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.
NIPUS. 19871127013012201

(.....)

4. Indah Solihah, M.Sc., Apt.
NIPUS. 198803082014082201

(.....)



HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Risma Diyanti

NIM : 08061181419011

Fakultas/Jurusan : 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, 19 Februari 2019
Penulis,



Risma Diyanti
NIM. 08061181419011

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

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

Nama Mahasiswa : Risma Diyanti
NIM : 08061181419011
Fakultas/Jurusan : 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: “Studi Perbandingan Metode Uji Disolusi Sediaan *Fast Dissolving Film* Amlodipin Besilat Menggunakan Aparatus Tipe V dan Metode Franz *Diffusion Cell*” 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, 19 Februari 2019
Penulis,



Risma Diyanti
NIM. 08061181419011

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

Skripsi ini saya persembahkan untuk Ayah, Mamak, Adik tercinta dan tersayang, keluarga besar, sahabat seperjuangan serta teman seangkatan Farmasi 2014

Motto:

“Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari sesuatu urusan), tetaplah berkerja keras (untuk urusan yang lain), dan hanya kepada Tuhanmulah engkau berharap”.

(QS. Al-Insyirah: 6 – 8)

“Belajarlah dari masa lalu, hiduplah di masa sekarang dan rencanakan untuk hari esok”.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis akhirnya dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Studi Perbandingan Metode Uji Disolusi Sediaan *Fast Dissolving Film* Amlodipin Besilat Menggunakan Aparatus Tipe V dan Metode Franz *Diffusion cell*”. Shalawat teriring salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi besar Muhammad Shallallahu ‘alaihi Wasallam. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Jurusan 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. Allah SWT. Tuhan yang Maha ESA.
2. Orangtua penulis, Sutiar dan Suparmi, Adikku, Ferdy Ansyah, terimakasih atas bantuan, dukungan, nasihat, perhatian serta kasih dan sayang yang telah diberikan selama masa perkuliahan sampai penyelesaian skripsi ini.
3. Rektor Universitas Sriwijaya, Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, serta Ketua Jurusan Farmasi yang telah menyediakan sarana dan prasana selama perkuliahan sampai penelitian selesai.
4. Ibu Dr. Budi Untari, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing pertama yang telah meluangkan waktu, serta memberikan ilmu, bimbingan, nasihat, 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 memberikan ilmu, semangat, motivasi, kepercayaan, doa, saran, dan nasihat kepada penulis selama masa penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
6. Ibu Indah Solihah, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan semangat, motivasi dan saran dari awal perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.

7. Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt., Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si., Nikita Surya Darma, M.Farm., Apt., Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt., Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., dan Bu Dr. Miksusanti, M.Si., Siselaku dosen penguji dan pembahas terimakasih atas masukan dan saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
8. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu, saran, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis sejak awal perkuliahan dan selama penyusunan skripsi ini.
9. Segenap staf (Kak Ria dan Kak Adi) dan analis laboratorium Jurusan Farmasi (Kak Hartawan, Kak Putri, Kak Isti, Kak Fitri, dan Kak Erwin) atas segala bantuan, dukungan, semangat, dan doa yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
10. Keluarga besar Ikatan Mahasiswa Muslim Sumatra Utara, Penghuni Bedeng Rizki, Linda, Peti, M. Ikhsan Lubis, M. Iqbal Limbong, Hutomo, Aldi, Reyhan, qodruddani, Tri wahyuni, Tin satya army, safira, yang telah membantu banyak hal, bersama suka dan duka, sejak awal kuliah hingga selesai, terimakasih banyak atas segalanya.
11. Teruntuk Geng Disolusi teman seperjuangan masa penelitian (Deli Agustina dan Hertia Aslamia), terimakasih selalu meluangkan waktu untuk saling menemani, memahami, mengerti, menyemangati, dan saling membantu satu sama lain dalam menjalani masa penelitian hingga akhir.
12. Teruntuk CPO (Dyah Ayu Setyarini, Adelia Oktarini dan Sonia Dea O), Raden Ajeng (nyai), Farah nisa, Hexes, Rahmayanti, Thio Gunawan J, terimakasih atas semua bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
13. terimakasih untuk semangat dan omelan selama melakukan tugas akhir hingga selesai.
14. Teruntuk Geng Bihits (Viola Mastura, Imas Diningrum, Febry dan Kartika) dan Geng Blush On (Agustin Mayang, Irma Anggrestina dan Ines Medyawati), terimakasih selalu meluangkan waktu untuk saling menemani,

memahami, mengerti, menyemangati, dan saling membantu satu sama lain dalam menjalani masa penelitian hingga akhir.

15. TTGA alias tekfar squad (Deli, hertia, Sonia, Puput, Ditri, Duha, Episep, Ayi, Ipik, Ikuk, Pidah, Ridho, Peo, Memes, Tiara, April, Iko, Risti, dan Eka) dan adik tingkat seperjuangan dwi rahmawati, tuti, desi, dea dan beta yang selalu menemani menghabiskan hari-hari dilab hingga malam pun tiba.
16. Kak Fera permatasari, S.Farm., Kak Kamilia Qudsiani, S.Farm., Apt. dan Kak Muhammad Herpi Akbar, S.Farm., Apt. yang selalu siap meluangkan waktu untuk menjawab segala pertanyaan terkait penelitian dan selalu membantu penulis selama masa penelitian hingga penyusunan skripsi ini.
17. Seluruh keluarga Farmasi Universitas Sriwijaya angkatan 2014 yang tak bisa disebutkan satu persatu, atas kebersamaan, semua bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, kepengurusan himpunan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
18. Seluruh mahasiswa farmasi angkatan 2011, 2012, 2013, 2015, 2016, 2017 dan 2018 yang disatukan dalam sebuah Himpunan Keluarga Mahasiswa Farmasi Universitas Sriwijaya, atas kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan, kepengurusan himpunan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
19. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Semoga Allah Subhanahu wa Ta'ala memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Hanya kepada Allah Subhanahu wa Ta'ala penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 19 Februari 2019
Penulis,



Risma Diyanti
NIM. 08061181419011

Comparative Study of Amlodipine Besilate *Fast Dissolving film* Dissolution Testing Method Using Type V Apparatus and Franz *Diffusion Cell* Method

**Risma Diyanti
08061181419011**

ABSTRACT

The research aimed to discover the comparative dissolution profile of dosage forms tested by two different methods by the similarity factor (f_1) and difference factor (f_2). Dissolution profile of fast amlodipine besilate fast dissolving film and the generic tablets were evaluated using type V apparatus and an alternative method using Franz diffusion cell. Analysis method validation against showed that the analysis method was accurate and precise because the parameters were well within the limits (% recovery of 100.2005 %, %RSD of 0.6096%, and the value of R was 0.9956) with LOD of 0.6727 ppm and LOQ of 2.2425 ppm. The results showed that amlodipine besilate fast dissolving film tested by type V apparatus method and amlodipine besilate fast dissolving film tested by Franz diffusion cell were resulting dimilar dissolution profile with f_1 and f_2 value of 13.5150 and 53.5018 ($f_1 < 15$ and $f_2 > 50$). The comparison of generic tablet amlodipine besilate tested by type V apparatus against generic amlodipine besilate tablet tested by Franz diffusion cell was not being evaluated because the method of Franz diffusion cell is used for transdermal preparations. Statistical analysis showed no significant difference in % release and % DE between preparations tested by apparatus method against the preparations tested by the method of Franz diffusion cell ($p > 0.05$). These results indicating that alternative methods of Franz diffusion cell method can gives similar dissolution profile with type V apparaatus so that this method of Franz diffusion cell can be used as an alternative simple dissolution testing takes to overcome the problem of tool limitations, especially for small scale testing like in students level.

Keyword(s): fast dissolving film, amlodipin besilat, disolusi, metode aparatus tipe V, metode Franz diffusion cell

**Studi Perbandingan Metode Uji Disolusi Sediaan *Fast Dissolving Film*
Amlodipin Besilat Menggunakan Aparatus Tipe V dan Metode Franz
*Diffusion Cell***

**Risma Diyanti
08061181419011**

ABSTRAK

Penelitian yang dilakukan bertujuan untuk mengetahui perbandingan profil disolusi sediaan yang diuji dengan dua metode yang berbeda melalui parameter *similarity factor* (f_1) dan *difference factor* (f_2). Profil disolusi sediaan *fast dissolving film* dan tablet generik amlodipin besilat dievaluasi menggunakan metode aparatus tipe V dan metode alternatif menggunakan Franz *diffusion cell*. Validasi terhadap metode analisis menunjukkan bahwa metode analisis ini akurat dan presisi karena telah memenuhi syarat (% *recovery* sebesar 100,2005%, % RSD sebesar 0,6096%, dan nilai R sebesar 0,9956) dengan LOD sebesar 0,6727 ppm dan LOQ sebesar 2,2425 ppm. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *fast dissolving film* amlodipin besilat yang diuji dengan metode aparatus tipe V terhadap *fast dissolving film* amlodipin besilat yang diuji dengan metode Franz *diffusion cell* menghasilkan profil disolusi yang serupa dengan nilai f_1 sebesar 13,5150 dan f_2 sebesar 53,5018 ($f_1 < 15$ dan $f_2 > 50$). Perbandingan tablet generik amlodipin besilat yang diuji menggunakan metode aparatus tipe V terhadap tablet generik amlodipin besilat yang diuji menggunakan metode Franz *diffusion cell* tidak dilakukan karena metode Franz *diffusion cell* digunakan untuk sediaan transdermal. Analisis statistika menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan pada % pelepasan dan % DE antara sediaan yang diuji menggunakan metode aparatus terhadap sediaan yang diuji dengan metode Franz *diffusion cell* ($p > 0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa metode alternatif yaitu metode Franz *diffusion cell* dapat menghasilkan profil disolusi yang serupa dengan pengujian menggunakan metode aparatus tipe V sehingga metode Franz *diffusion cell* ini dapat dijadikan salah satu alternatif pengujian disolusi sederhana untuk mengatasi masalah keterbatasan alat, terutama untuk pengujian skala kecil seperti pengujian tingkat mahasiswa.

Kata kunci: *fast dissolving film*, amlodipin besilat, disolusi, metode aparatus tipe V, metode Franz *diffusion cell*

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIK.....	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
DAFTAR SINGKATAN	xviii
DAFTAR ISTILAH	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Monografi Amlodipin Besilat	6
2.1.1 Sifat Fisikokimia.....	6
2.1.2 Inkompatibilitas Amlodipin Besilat.....	7
2.1.3 Aksi Farmakologi	7
2.1.4 Farmakokinetika dan Farmakodinamika	7
2.1.5 <i>Biopharmaceutical Classification System</i> (BCS).....	8
2.2 <i>Fast Dissolving Film</i>	8
2.2.1 Kelebihan dan Kekurangan.....	8
2.3 Disolusi	9
2.3.1 Faktor Pengaruh Laju disolusi	11
2.3.1.1 Pengadukan.....	11
2.3.1.2 Suhu	12
2.3.1.3 Medium Kelarutan	12
2.3.1.4 Formulasi Sediaan	12
2.3.2 Pengujian Disolusi Metode Aparatus tipe V	13
2.3.2 Pengujian Disolusi Metode Franz <i>Diffusion Cell</i>	14
2.4 Spektrofotometer	16
2.5 Penafsiran Hasil Disolusi	17
2.5.1 Analisis Data Uji Disolusi <i>In Vitro</i>	17
2.5.2 Kinetika Pelepasan Obat.....	17
2.5.3 Perbandingan Profil Pelepasan	20

2.6	Analisisa Metode Validasi.....	20
2.6.1	Linieritas	21
2.6.2	Batas Deteksi dan Batas Kuantifikasi.....	22
2.6.3	Kecermatan (<i>Accuracy</i>)	23
2.6.4	Keseksamaan (<i>Precision</i>)	24
BAB III METODOLOGI PENELITIAN		26
3.1	Waktu dan Tempat	26
3.2	Alat dan Bahan	26
3.2.1	Alat	26
3.2.2	Bahan	26
3.3	Metode Penelitian.....	27
3.3.1	Pembuatan <i>Fast Dissolving Film</i>	27
3.3.2	Pembuatan Media Saliva Buatan	28
3.3.3	Pembuatan Kurva Kalibrasi Disolusi dan Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Amlodipin Besilat dalam SSF pH 6,8	28
3.3.4	Penetapan Kadar Obat	29
3.3.4.1	Pembuatan Kurva Kalibrasi serta Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Amlodipin Besilat dalam Metanol	29
3.3.4.2	Pengukuran Kadar Obat.....	29
3.4	Uji Disolusi.....	30
3.4.1	Pembuatan Kurva Kalibrasi	30
3.4.2	Metode Aparatus tipe V	30
3.4.3	Metode Franz <i>Diffusi Cell</i>	31
3.5	Validasi Metode.....	31
3.5.1	Linearitas	31
3.5.2	Akurasi.....	31
3.5.3	Presisi.....	32
3.5.4	<i>Limit of Detection and Limit of Quantification</i>	32
3.6	Analisis Data	33
3.6.1	Analisis Data Uji Disolusi <i>In Vitro</i>	33
3.6.2	Analisis Data Kinetika Disolusi Obat.....	33
3.6.3	Perbandingan Profil Pelepasan	34
3.6.4	Analisis Statistika	35
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		36
4.1	Pemilihan Sediaan <i>Fast Dissolving Film</i>	36
4.2	Preparasi <i>Fast Dissolving Film</i> Amlodipin Besilat	37
4.3	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dalam Metanol....	38
4.4	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dalam SSF pH 6,8	39
4.5	Kurva Kalibrasi <i>Drug Content</i> dan Disolusi Amlodipin Besilat	40
4.6	Penentuan Kadar Amlodipin Besilat	42
4.7	Validasi Metode Analisis	43
4.7.1	Akurasi	43
4.7.2	Presisi (<i>Repeatability</i>)	45
4.7.3	Linearitas	47
4.7.4	<i>Limit of Detection</i> dan <i>Limit of Quantification</i>	48
4.6	Disolusi <i>In Vitro</i>	49

4.7 Analisis Data Laju Disolusi Obat	52
4.8 Analisis Data Kinetika dan Model Disolusi Obat	55
4.9 Perbandingan Profil Pelepasan	60
4.10 Analisis Statistika	61
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	63
5.1 Kesimpulan.....	63
5.2 Saran	63
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN	71
RIWAYAT HIDUP.....	92

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Rumus pelepasan obat	11
Tabel 2. Interpretasi mekanisme pelepasan obat dari matriks polimer	11
Tabel 3. Model kinetika pelepasan obat	18
Tabel 4. Interpretasi mekanisme pelepasan obat dari film polimer.....	19
Tabel 5. Nilai % <i>recovery</i> berdasarkan jumlah analit pada matrik sampel	24
Tabel 6. Formula <i>fast dissolving film</i>	28
Tabel 7. Persamaan model disolusi obat	34
Tabel 8. Hasil pembacaan absorbansi larutan kurva kalibrasi <i>drug content</i> .	41
Tabel 9. Hasil pembacaan absorbansi larutan kurva kalibrasi disolusi	42
Tabel 10. Persen perolehan kembali sediaan FDF amlodipin besilat.....	42
Tabel 11. Hasil pengujian parameter validasi.....	43
Tabel 12. % <i>Recovery</i> larutan standar amlodipin besilat 55, 100, dan 120 %..	44
Tabel 13. %RSD larutan standar amlodipin besilat 55, 100, dan 120 %.....	46
Tabel 14. Nilai absorbansi larutan amlodipin besilat	48
Tabel 15. Rata-rata % pelepasan FDF amlodipin besilat	52
Tabel 16. Rata-rata % pelepasan tablet generik amlodipin besilat	53

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur senyawa amlodipin besilat	6
Gambar 2. Aparatus tipe V (<i>paddle over disc</i>)	14
Gambar 3. Franz <i>diffusion cell</i>	16
Gambar 4. Hasil pengukuran parameter akurasi	45
Gambar 5. Ilustrasi parameter akurasi dan presisi	47
Gambar 6. Linearitas hasil pengujian.....	48
Gambar 7. Pengujian disolusi dengan aparatus tipe V (1) dan metode Franz <i>diffusion cell</i> (2)	51
Gambar 8. Profil disolusi FDF dan tablet generik amlodipin besilat.....	54
Gambar 9. Skema pelepasan obat	56

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum.....	71
Lampiran 2. <i>Certificate of Analysis</i> Amlodipin Besilat.....	72
Lampiran 3. Spektrum	73
Lampiran 4. Alat Uji Disolusi.....	74
Lampiran 5. Sediaan <i>Fast Dissolving Film</i> Amlodipin Besilat	76
Lampiran 6. Grafik Kurva Kalibrasi Amlodipin Besilat.....	77
Lampiran 7. Perhitungan % <i>Drug Content</i> Amlodipin Besilat.....	78
Lampiran 8. Perhitungan Parameter Validasi	79
Lampiran 9. Perhitungan % Pelepasan Amlodipin Besilat Dan AUC.....	82
Lampiran 10. Perbandingan Profil Disolusi FDF dan Tablet Generik Amlodipin Besilat yang Diuji dengan Aparatus V Terhadap <i>Frnaz Diffusion Cell</i>	82
Lampiran 11. Hasil Analisis Statistik SPSS® 20 Terhadap Perbedaan Hasil Disolusi FDF dan Tablet Generik Amlodipin Besilat Meng- gunakan Aparatus V dan Franz <i>Diffusion Cell</i>	89

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>analysis of variance</i>
AOAC	: <i>association of analytical chemists</i>
AUC	: <i>area under curve</i>
BCS	: <i>biopharmaceutical classification system</i>
BP	: <i>british pharmacopeia</i>
BPOM	: badan pengawas obat dan makanan
C	: <i>celcius</i>
Cm	: <i>centimeter</i>
CoA	: <i>certificate of analysis</i>
CV	: <i>coefficient of variance</i>
DE	: <i>dissolution efficiency</i>
depkes	: departemen kesehatan
dll	: dan lain-lain
F ₁	: <i>difference faktor</i>
F ₂	: <i>similarity faktor</i>
FaSSIF	: <i>fasted state simulated intestinal fluid</i>
FDA	: <i>food and drug administration</i>
FDF	: <i>fast dissolving film</i>
FDC	: <i>Franz diffusion cell</i>
g	: <i>gram</i>
HPLC	: <i>high performance liquid chromatography</i>
HPMC E5	: hidroksi propil metil selulosa
ICH	: International Conference on Harmonisation
IVRT	: <i>in vitro release testing</i>
KH ₂ PO ₄	: kalium dihidrogen fosfat
LOD	: <i>limit of detection</i>
log P	: koefisien partisi oktanol-air
LOQ	: <i>limit of quantification</i>
mg	: <i>miligram</i>
mL	: <i>mililiter</i>
mm	: <i>milimeter</i>
NaCl	: natrium klorida
Na ₂ HPO ₄	: natrium fosfat
p.a	: <i>pro analysis</i>
PEG	: polietilen glikol
pH	: <i>power of hydrogen</i>
ppb	: <i>part per billion</i>
ppm	: <i>part per million</i>
p-value	: <i>probability-value</i>
R	: koefisien korelasi
rpm	: <i>rotation per minute</i>
RSD	: <i>relative standard deviation</i>
SSF	: <i>simulated saliva fluid</i>
SD	: <i>standard deviation</i>
SPSS®	: <i>statistical product and service solution</i>

UNODCV : *united nations office on drugs and crime* Vienna xix
USP : *United States pharmacopeia*
UV-Vis : *ultraviolet visible*
WHO : *World Health Organization*
 λ_{maks} : panjang gelombang maksimum
 μg : mikrogram
 μL : mikroliter

DAFTAR ISTILAH

Absorbansi	: banyaknya cahaya atau energi yang diserap oleh partikel-partikel dalam larutan
Absorpsi	: proses penyerapan ke dalam organ tertentu
Agitasi	: gerakan pengadukan
Akurasi	: kedekatan hasil pengujian dengan hasil yang sebenarnya
Aliquot	: bagian dari keseluruhan
Analit	: zat kimia yang diuji pada sampel
Anhidrat	: suatu substansi yang tidak mengandung air
Antihipertensi	: memiliki fungsi mengendalikan tekanan darah
<i>Area under curve</i>	: menunjukkan konsentrasi obat dalam plasma darah terhadap waktu
Auksokrom	: suatu gugus fungsional bersifat jenuh yang jika terikat pada suatu gugus kromofor maka akan menyebabkan timbulnya pergeseran puncak serapan gugus kromofor tersebut ke panjang gelombang yang lebih besar dan juga mempertinggi intensitasnya
Batas deteksi	: parameter uji batas terkecil yang dimiliki oleh suatu alat
Batas kuantifikasi	: konsentrasi atau jumlah terendah dari analit yang masih dapat ditentukan dan memenuhi kriteria akurasi dan presisi
Bioavailabilitas	: jumlah obat yang diserap ke dalam sirkulasi setelah pemberian dosis tertentu
Bioekivalensi	: obat yang memiliki efek yang sama pada tubuh dengan obat lain
Blangko	: larutan yang tidak berisi analit
<i>crosslinking</i>	: ikatan silang yang terjadi antara polimer
Desintegrasi	: pecahnya tablet menjadi partikel kecil
<i>Difference factor</i>	: menghitung persen perbedaan antara 2 profil disolusi tiap titik waktu serta mengukur <i>error</i> relatif antara 2 kurva formula uji dan pembandingan pada semua titik waktu
Difusi	: proses pasif di mana partikel dalam larutan bergerak dari daerah berkonsentrasi tinggi ke yang berkonsentrasi lebih rendah
Disolusi	: proses pelepasan senyawa obat dari sediaan dan melarut dalam media pelarut
Dispersi	: penyebaran atau pemisahan; kondisi yang tersebar
Film	: suatu lapisan tipis yang mengadsorpsi atau menjerap suatu fluida, cairan maupun gas, terikat kepada suatu padatan atau cairan (adsorben) pada permukaannya
<i>First pass effect</i>	: fenomena metabolisme obat dimana konsentrasi obat berkurang cukup signifikan sebelum mencapai sirkulasi sistemik
Fisiologis	: berhubungan dengan berlangsungnya sistem kehidupan
Hidrokarbon	: suatu senyawa yang mengandung atom C dan H

Hipersensitif	: reaksi berlebihan, tidak diinginkan karena terlalu sensitifnya respon imun (merusak, menghasilkan ketidaknyamanan, dan terkadang berakibat fatal)
Hipotensi	: keadaan ketika tekanan darah di dalam arteri lebih rendah dibandingkan normal
<i>In vitro</i>	: mengacu pada penelitian yang dilakukan dalam tabung uji atau media kultur di laboratorium
<i>In vivo</i>	: mengacu pada penelitian yang dilakukan menggunakan subjek manusia atau hewan
Inert	: menggambarkan bahwa suatu senyawa atau zat tahan terhadap reaksi kimia
Intersep	: suatu titik perpotongan antara suatu garis dengan sumbu y pada diagram
Kalibrasi	: proses penyesuaian output dari suatu perangkat pengukuran agar sesuai dengan besaran dari standar yang digunakan
Kelarutan	: banyaknya zat yang melarut dalam suatu kuantitas tertentu pelarut untuk menghasilkan larutan jenuh
Kinetika	: studi tentang kekuatan-kekuatan yang menghasilkan gerakan
Koefisien korelasi	: nilai yang menunjukkan kuat/tidaknya hubungan linier antar dua variabel
Koefisien variasi	: suatu ukuran variansi yang dapat digunakan untuk membandingkan suatu distribusi data
Komposit	: material yang terbuat dari dua bahan atau lebih yang tetap terpisah dan berbeda dalam level makroskopik selagi membentuk komponen tunggal
Kromofor	: bagian suatu molekul zat organik yang menentukan warna zat itu
<i>Lag time</i>	: tenggang waktu antara saat pemberian obat dengan munculnya kadar obat di sirkulasi sistemik
<i>Linearitas</i>	: sifat hubungan antar variabel dimana setiap perubahan yang terjadi pada satu variabel akan diikuti perubahan dengan besaran yang sejajar pada variabel lainnya
Matriks	: substansi antarselular pada suatu jaringan
Motilitas	: kemampuan untuk bergerak
Mukosa	: permukaan lapisan mulut di mana sel-sel menyerap nutrisi
Oksidator	: zat yang mengoksidasi zat lain dalam suatu reaksi redoks
Optimasi	: suatu proses untuk mendapatkan formula yang paling optimal
Orde	: banyaknya faktor konsentrasi zat reaktan yang mempengaruhi kecepatan reaksi
Paddle	: alat uji disolusi yang berbentuk seperti dayung
<i>Patch</i>	: cara penghantaran obat secara topikal dalam bentuk semisolid yang dapat memberikan efek sistemik yang terkontrol
Penetrasi	: proses masuknya partikel obat
Perifer	: terletak di tepi atau jauh dari pusat

Permeabilitas	: kemampuan yang dimiliki oleh suatu zat/membran untuk meloloskan sejumlah partikel yang menembus atau melaluinya
<i>Plasticizer</i>	: digunakan untuk meningkatkan sifat mekanik seperti daya tarik dan elongasi dari film.
Presisi	: seberapa dekat perbedaan nilai pada saat dilakukan pengulangan pengukuran
<i>Recovery</i>	: parameter untuk menilai keakuratan dari suatu data
Regresi linear	: statistika yang dipergunakan untuk mengetahui pengaruh antara satu atau beberapa variabel terhadap satu buah variabel
<i>Repeatability</i>	: menyatakan keterulangan suatu metode
Replikasi	: pelipatgandaan atau pengulangan
<i>Reproducible</i>	: kemampuan sebuah hasil uji atau eksperimen untuk berulang secara akurat pada uji atau eksperimen serupa yang dilakukan oleh orang lain di tempat lain
Scanning UV-Vis	: penentuan panjang gelombang maksimum suatu senyawa pada gelombang UV-Vis
Sentral	: dianggap sebagai pusat, berada di tengah-tengah
<i>Similarity factor</i>	: suatu kriteria penilaian dari kemiripan profil disolusi in vitro antar formula uji dan pembanding pada setiap titik waktu
Sink	: kondisi volume media setidaknya lebih besar 3x dari yang dibutuhkan untuk membentuk larutan jenuh substansi obat
Sintesis	: pembentukan senyawa kimia dari unsur-unsur atau senyawa prekursor
<i>Slope</i>	: nilai yang menunjukkan seberapa besar kontribusi yang diberikan suatu variabel X terhadap variabel Y
Sonikasi	: suatu teknologi yang memanfaatkan gelombang ultrasonik
Spheris	: berbentuk bulat
Standar deviasi	: rata-rata jarak penyimpangan titik-titik data diukur dari nilai rata-rata data tersebut
Surfaktan	: suatu zat yang mempunyai kemampuan untuk menurunkan tegangan permukaan suatu medium dan menurunkan tegangan antarmuka antar dua fase yang berbeda derajat polaritasnya
<i>Swelling</i>	: penambahan pertambahan volume dan berat maksimum (mengembang)
Takikardi	: denyut jantung yang lebih cepat dari pada denyut jantung normal
Toksik	: zat yang bila dapat memasuki tubuh dalam keadaan cukup dan secara konsisten dapat menyebabkan fungsi tubuh menjadi tidak normal
Transdermal	: salah satu bentuk sistem penghantaran obat dengan cara ditempel melalui kulit
Vasodilatasi	: Pelebaran diameter pembuluh darah yang terjadi ketika otot-otot di dinding pembuluh darah rileks

Viskositas : pengukuran dari ketahanan fluida yang diubah baik dengan tekanan maupun tegangan

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Uji disolusi memiliki peran penting dalam pengembangan formulasi obat dan kontrol kualitas. Disolusi didefinisikan sebagai proses suatu zat padat masuk ke dalam pelarut menghasilkan suatu larutan. Secara sederhana, disolusi adalah proses zat padat melarut. Proses ini dikendalikan oleh afinitas antara zat padat dan pelarut (Syukri, 2002). Disolusi merupakan salah satu kontrol kualitas yang dapat digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas, dan dalam beberapa kasus dapat sebagai pengganti uji klinik untuk menilai bioekivalen (*bioequivalence*) (Sulaiman, 2007). Penentuan kecepatan disolusi dari bentuk sediaan padat terlibat berbagai macam proses disolusi yang melibatkan zat murni. Karakteristik fisik sediaan, proses pembasahan sediaan, kemampuan penetrasi media disolusi ke dalam sediaan, proses pengembangan, proses disintegrasi dan deagregasi sediaan merupakan faktor yang mempengaruhi karakteristik disolusi obat sediaan (Syukri, 2002).

Pengujian disolusi dapat digunakan untuk mengevaluasi sistem penghantaran obat yang sedang berkembang yaitu *fast dissolving film*. Pengaruh bentuk sediaan pada laju disolusi tergantung pada kecepatan pelepasan bahan aktif yang terkandung di dalamnya. Sifat-sifat fisikokimia dari obat yang mempengaruhi laju disolusi meliputi kelarutan, bentuk kristal, bentuk hidrat solvasi dan kompleksasi serta ukuran partikel. Medium larutan yang biasa dipakai pada pengujian disolusi antara lain seperti cairan lambung yang diencerkan, HCl 0,1 N, dapar fosfat, cairan lambung tiruan, air dan cairan usus tiruan tergantung sifat-sifat

lokasi obat akan larut dengan suhu yang konstan dan tidak jenuh (Lachman *et al.*, 1994)

Pengujian disolusi biasanya menggunakan beberapa metode tergantung pada jenis sediaan seperti metode aparatus tipe V yang biasa digunakan untuk uji pelepasan sediaan seperti transdermal. Metode aparatus tipe V atau *paddle over disc* yaitu bejana perakitan dari aparatus tipe II dengan penambahan piring rakitan yang dirancang untuk menahan sistem transdermal di bagian bawah bejana. Piring perakitan memegang sistem datar dan ditempatkan sejajar dengan bagian bawah pisau dayung. Piring rakitan yang digunakan bertujuan untuk mencegah terjadinya evaporasi pada sediaan (Uddin *et al.*, 2011).

Kekurangan metode aparatus tipe V yaitu sangat peka terhadap kemiringan dayung sehingga posisi dan kesejajaran dayung ditetapkan dalam Farmakope Indonesia agar tidak mempengaruhi hasil sampel yang akan dilakukan pengukuran. Kelebihan dari aparatus tipe V yaitu sediaan akan tertahan di dalam piring rakitan sehingga dapat menggambarkan pelepasan film yang menempel dilidah tidak seperti pada aparatus tipe II yaitu sediaan akan mengapung dan akan berputar mengikuti perputaran dayung. Keutungan alat ini yaitu sistem penggunaannya lebih mudah dibandingkan dengan menggunakan Franz *diffusion cell* yang sering terjadi kebocoran apabila tidak tepat saat melakukan pemasangan. Volume media yang digunakan pada aparatus tipe V terlalu banyak dibandingkan dengan menggunakan Franz *diffusion cell* sehingga aparatus tipe V kurang efektif untuk menggambarkan pelepasan *fast dissolving film* pada mukosa mulut.

Alat disolusi sederhana yang akan digunakan untuk pembandingan *paddle over disc* yaitu Franz *diffusion cell* yang merupakan alat yang terdapat membran yang

memisahkan kompartemen donor yang berisi hasil tes dari kompartemen reseptor yang diisi dengan media. Keuntungan menggunakan Franz *diffusion cell* yaitu volume kompartemen donor yang digunakan lebih kecil yaitu sebanyak 30 mL sehingga lebih efektif karena sesuai dengan kondisi pelepasannya dilarutan saliva yang terdapat di dalam mulut dan dapat mensimulasikan penetrasi obat secara *in vitro* dibandingkan dengan aparatus tipe V.

Kerugian penggunaan Franz *diffusion cell* yaitu tidak adanya pengadukan di kompartemen donor dan pengadukan di kompartemen reseptor kadang-kadang kurang homogen. Tidak adanya pengadukan pada alat ini maka sistem kerja dari alat ini yaitu disintegrasi dengan cara polimer akan mengikat air yang ada disekitarnya yang akan mengakibatkan sediaan akan mengalami *swelling* dan pada akhirnya sediaan akan pecah dan zat aktifnya akan terlarut ke dalam media saliva buatan (Setyawan *et al.*, 2006).

Tujuan pengembangan metode disolusi untuk mendapatkan hasil yang lebih valid antara metode aparatus tipe V dengan metode Franz *diffusion cell* sehingga dapat digunakan sebagai acuan untuk pengujian disolusi dalam pengembangan formulasi untuk kedepannya. Penelitian ini akan dilakukan suatu uji validasi yang dilakukan dengan tujuan untuk mendapatkan hasil analisis yang baik. Uji disolusi secara *in vitro* memiliki peranan penting dalam pengembangan formulasi obat dan kontrol kualitas, serta dapat digunakan untuk memonitor konsistensi dan stabilitas produk obat. Langkah awal untuk menentukan bioekivalensi suatu produk obat baru adalah memastikan apakah metode analisis pada uji disolusi yang digunakan sudah sesuai. Validasi metode analisis memegang peranan penting untuk mencapai tujuan tersebut karena hasil dari metode analisis yang tervalidasi dapat digunakan untuk

menentukan kualitas dan konsistensi hasil analisis. Validasi metode uji disolusi meliputi penentuan linieritas, presisi, akurasi, deteksi, dan kuantifikasi.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang didapat berdasarkan latar belakang, yaitu:

1. Berapakah nilai linieritas, akurasi, presisi, *limit of detection* dan *limit of quantification* yang dihasilkan pada pengujian validasi *fast dissolving film* amlodipin besilat dengan menggunakan metode Franz *diffusion cell* dan aparatus tipe V?
2. Bagaimana laju disolusi dan model pelepasan dari *fast dissolving film* amlodipin besilat yang diuji dengan metode aparatus tipe V dan Franz *diffusion cell*?
3. Berapakah nilai *similarity* dan *difference factor* yang dihasilkan dari metode Franz *diffusion cell* dan aparatus tipe V pada hasil pengujian disolusi sediaan *fast dissolving film* amlodipin besilat?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Menentukan nilai linearitas, akurasi, presisi, *limit of detection* dan *limit of quantification* dari hasil validasi terhadap metode disolusi sediaan *fast dissolving film* amlodipin besilat.
2. Menentukan nilai laju disolusi dan model pelepasan dari *fast dissolving film* amlodipin besilat dengan menggunakan metode uji disolusi aparatus tipe V dan Franz *diffusion cell*.

3. Menentukan nilai *similarity* dan *difference* yang dihasilkan pada pengujian metode aparatus tipe V dengan metode Franz *diffusion cell* yang dihasilkan dari pengujian disolusi *fast dissolving film* amlodipin besilat.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi penulis dan pembaca, yaitu memberikan informasi tentang perbandingan hasil uji disolusi dengan dua metode yang berbeda untuk mengetahui kesetaraan antara dua metode tersebut. Metode pengujian disolusi sederhana yaitu menggunakan metode Franz *diffusion cell* diharapkan dapat menjadi salah satu alternatif solusi untuk mempermudah pengujian disolusi dan mengatasi permasalahan keterbatasan alat, terutama untuk pengujian skala kecil seperti pengujian tingkat mahasiswa.

DAFTAR PUSTAKA

- Association of Analytical Chemists International. 2012, *Official methods of analysis of aoac international: Guidelines for standard method performance requirements appendix f*, AOAC International, USA.
- Aswad, M., Fatmawaty, A., Nursamsiar. & Rahmawati. 2011, Validasi metode spektrofotometri sinar tampak untuk analisis formalin dalam tahu, *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, **15(1)**: 26 – 29.
- Aziza, L. 2007, *Hipertensi: The silent killer*, Ikatan Dokter Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Badan POM. 2006, *Pedoman cara pembuatan obat yang baik*, 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.
- British Pharmacopoeia. 2009, *Medicines and healthcare products regulatory agency (MHRA)*, Volume I & II, London.
- Burgess, C. 2000, *Valid analytical methods and procedures*, Cambridge: The royal society of chemistry, London.
- Careda, M.P., Henrique, C.M., Oliveira, M.A., Ferraz, M.V. & Vincentini, N.M. 2000, Characterization of edible film of cassava starch by electron microscopy, *BJFT*, India, **3(1)**: 91 – 95.
- Cecilia, C. 2011, 'Preparasi dan karakterisasi kitosan suksinat sebagai polimer dalam sediaan mikrosfer mukoadhesif', *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Chemicaland21. 2016, *Amlodipine besylate*, diakses pada tanggal 12 Juni 2017, <<http://www.chemicaland21.com/lifescience/phar/AMLODIPINE%20BESYLATE.htm>>.
- Costa, P. & Lobo, J.S. 2001, Modeling and comparison of dissolution profiles, *Eur J Pharm Sci*, **1(3)**: 123 – 133.
- Dash, S., Murthy, P.N., Nath, L. & Chowdhury, P. 2010, Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems, *Acta Poloniae Pharmaceutics-Drug Research*, **67(3)**: 217 – 223.
- Dey, S., Kalyani, K., Samyuktha, B., Sahoo, S.K., Subhasis, M.S., Murthy P.N., *et al.* 2010, Development and validation of a uv-vis spectrophotometric method for the estimation and degradation monitoring of cefadroxil in bulk and pharmaceutical dosage forms, *International Journal of Chemistry Research*, **1(1)**: 29 – 34.

- Dirjen POM Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-4, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia
- DrugBank. 2014, *Identification amlodipine DB00381*, diakses pada tanggal 12 Juni 2017, <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00381>>.
- Ermer, J. & Miller, J.H.M.B. 2005, *Method validation in pharmaceutical analysis*, A Guide to Best Practice, Weinheim: Wiley-VchVerlag GmbH & Co, KgaA, Halaman 253.
- Frishman, W.H., Angela, C.L. & James, N. 2005, *Current cardiovascular drug*, Fourth Edition, Edwards Brothers, diakses pada 9 Juni 2017, <<https://books.google.co.id/books?id=zP7jBwAAQBAJ>>.
- Harmita. 2004, Petunjuk pelaksanaan validasi metode dan cara perhitungannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, **1(3)**: 117 – 135.
- Higuchi, T. 1963, Mechanism of sustained release medication: Theoretical analysis of rate of release of solid drugs disperse in solid matrices, *J Pharm Sci*, **5(1)**: 1145 – 1149.
- 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.
- Ikatan Apoteker Indonesia. 2012, *ISO Indonesia*, Volume 47, ISFI Penerbitan, Jakarta, Indonesia.
- International Conference on Harmonisation. 2005, *Validation of analytical procedures: Text and Methodology Q2 (R1)*, European Union, Japan and USA.
- 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.
- Koester, L.S., Ortega, G.G., Mayorga, P. & Bassani V.L. 2004, Mathematical evaluation of in vitro release profiles of hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets containg carbamazepine associated to beta-cyclodextrin, *Eur J Pharm Biopharm*, **58(1)**: 177 – 179.
- Lachman, L., Lieber, H.A., & Kanig, J.L. 1994, *Teori dan praktek industri farmasi II*, Diterjemahkan oleh Siti Suyatmi dan Iis Aisyah, edisi ke-3, Universitas Indonesia Press, Jakarta.

- Loco, J.V., Elskens, M., Croux, C. & Beemaert, H. 2002, Linearity of calibration curves: use and misuse of the correlation coefficient, *Springer-Verlag*, **7(1)**: 281 – 286.
- Marques, M.R.C., Loebenberg, R. & Almukainzi, M. 2011, Simulated biological fluids with possible application in dissolution testing, *Dissolution Technologies*, **1(1)**: 15 – 28.
- 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.
- Moore, J.W. & Flanner, H.H. 1996, Mathematical comparison of dissolution profiles, *Pharm Tech*, **20(3)**: 64 – 74.
- Mouzam, I., Dehgan, M.H.G., Asif, S., Sahuji, T. & Chudiwal, P. 2011, Development of a novel floating ring capsule-type dosage form for stomach specific delivery, *Saudi Pharm J*, **19(2)**: 85 – 93,
- Mulye, N.V. & Turco, S.J. 1995, A simple model based on first order kinetics to explain release of highly water soluble drugs from porous dicalciumphosphate dihydrate matrices, *Drug Dev Ind Pharm*, **21(2)**: 843–953.
- Nalluri, B.N., Sravani, B., Amusha, V.S., Sribramhini, R. & Maheswari, K.M. 2013, Development and evaluation of mouth dissolving films of sumatriptan succinate for better therapeutic efficacy, *JAPS*, **3(8)**: 161 – 166.
- Nemutlu, E. & Kir, S. 2004, Validated determination of meloxicam in tablets by using UV spectrophotometry, *Journal of Faculty of Pharmacy Hacettepe University*, **24(1)**: 13 – 24.
- Niazi, S.K. 2007, *Handbook of bioequivalence testing*, Informa healthcare, Illinois, USA.
- Oktaviana, W. 2015, 'Karakterisasi mikropartikel natrium alginate yang mengandung getah pepaya (*Carica papaya L.*) yang dipeparasi dengan metode gelasi ionik', *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Universitas Islam Negeri Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.
- 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.
- Parashar, T., Soniya, Singh, V., Singh, G., Tyagi, S., Patel, C., *et al.* 2013, Novel oral sustained release technology, *Int J Res Dev Pharm Life Sci*, **2(2)**: 262 – 269.
- 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 Juni 2017, <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.
- Permatasari, F. 2017, 'Formulasi fast dissolving film amlodipin besilat serta optimasi komposisi hpmc-e5 dan maltodekstrin dengan desain faktorial', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.
- Pfizer. 2008, Material safety data sheet of amlodipine besylate, *Pfizer Inc*, **2(2)**: 1 – 9, New York, Amerika Serikat.
- Pubchem Chemistry Database. 2016, *Amlodipine besylate* CID 60496, diakses pada tanggal 17 Juni 2017, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/amlodipine_besylate#section=Top>.
- Putri, R.A. 2016, 'Uji disolusi dan uji difusi (in vitro) dan penetapan kadar tablet ranitidin generik dan generik bermerek', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Negeri Islam Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.
- 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.
- Ravichandran, V., Shalini, S., Sundram, K.M. & Rajak, H. 2010, Validation of analytical methods: strategies & importance, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **2(3)**: 18 – 22.
- Rohman, A. 2009, *Kromatografi untuk analisis obat*, Graha Ilmu, Yogyakarta, Indonesia.
- Setyawan, E.I., Pratama, P.Y.A. & Budiputra, D.K. 2010, 'Optimasi formula matriks patch ketoprofen transdermal menggunakan kombinasi asam oleat dan minyak atsiri bunga cempaka putih (*Michelia alba*) sebagai permeation enhancer', *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, Bali, Indonesia.
- Siepmann, J. & Peppas, N.A. 2001, Modeling of drug release from delivery system based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), *Adv Drug Deliv Riev*, **48(1)**: 139 – 157.
- Shargel, L., Pong, S.W. & Yu, A.B.C. 2004, *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*, 5th edition, McGraw-Hill Companies, New York, USA.

- Shohin, E.I., Ramenskaya, G.V., Vasilenko, G.F. & Malashenko, E.A. 2010, In vitro dissolution kinetics of amlodipine tablets marketed in russia under biowaiver conditions, *Dissolution Technologies*, **3(4)**: 20 – 22.
- Siepmann, J. & Peppas, N.A. 2001, Modeling of drug release from delivery system based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), *Adv Drug Deliv Riev*, **48(2)**: 139 – 157.
- Singhvi, G. & Sigh, M. 2011, Review: in vitro drug release characterization models, *IJPSR*, **1(2)**: 77 – 84.
- Sinko, P.J. 2006, *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences: physical chemical and biopharmaceutical principles in the pharmaceutical sciences*, 5th edition, Williams and Wilkins, Piscataway, New Jersey, Amerika Serikat.
- Sothornvit, R.C.W., Olsen, T.H., McHugh & Krochta, J.M. 2003. Formations conditions, water vapor permeability and solubility of compression-molded whey protein films, *J. Food Science*. **68(6)**: 1985 – 1989.
- Sulaiman, T.N.S. 2007, *Teknologi & formulasi sediaan tablet*, Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia.
- Sultana, F., Arafat, M. & Pathan, S.I. 2013, Preaparation and evaluation of fast dissolving oral thin film of caffeine, *RAPS*, **3(1)**: 153 – 161.
- Syukri. 2002, *Biofarmasetika*, Universitas Islam Indonesia Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Tan, Y., Si, X., Zhong, L., Feng, X., Yang, X., Huang, M., *et al.* 2016, Development and validation of dissolution testings in acidic media for rabeprazole sodium delayed release capsules, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Taylor & Francis Group, **42(10)**: 1669 – 1677.
- Thakur, N., Bansal, M., Sharma, N., Yadav, G. & Khare, P. 2013, Overview a novel approach of fast dissolving films and their pateints, *ABR*, **7(2)**: 50 – 58.
- Uddin, R., Saffon, N. & Sutradhar, K.B. 2011, Dissolution and dissolution apparatus: a review, *Int J Cur Biomed Phar Res*, **1(4)**: 201 – 207.
- Ulfa, R.M. 2015, *Optimasi Hydroxypropyl Methylcellulose Dan Chitosan Pada Tablet Floating-Mucoadhesive Gliclazide Metode Desain Faktorial*, Universitas 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*, 30th edition, United States of America.

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.

Wicaksono, Y., Hendradi, E. & Radjaram, A. 2005, *Analisis proses lepas lambat na diklofenak dari tablet matrik berbasis etilselulosa-polivinilpirolidon k 30*, Jakarta, Indonesia.