



UNIVERSITAS INDONESIA

**FORMULASI FILM BUKAL MUKOADESIF DENGAN
PRAGELATINISASI PATI SINGKONG FTALAT
SEBAGAI POLIMER PEMBENTUK FILM**

SKRIPSI

**FUNGI GOTALIA
0806327824**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI FARMASI
DEPOK
JUNI 2012**



UNIVERSITAS INDONESIA

**FORMULASI FILM BUKAL MUKOADESIF DENGAN
PRAGELATINASI PATI SINGKONG FTALAT
SEBAGAI POLIMER PEMBENTUK FILM**

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi

**FUNGI GOTALIA
0806327824**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI FARMASI
DEPOK
JUNI 2012**

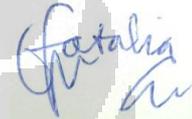
ii

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME

Saya yang bertanda tangan di bawah ini dengan sebenarnya menyatakan bahwa skripsi ini saya susun tanpa tindakan plagiarisme sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Indonesia.

Jika di kemudian hari ternyata saya melakukan plagiarisme, saya akan bertanggung jawab sepenuhnya dan menerima sanksi yang dijatuhkan oleh Universitas Indonesia kepada saya.

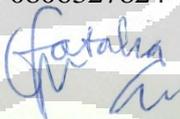
Depok, 28 Juni 2012



Fungi Gotalia

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri,
dari semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Fungi Gotalia
NPM : 0806327824
Tanda Tangan : 
Tanggal : 28 Juni 2012

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Fungi Gotalia
NPM : 0806327824
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Formulasi Film Bukal Mukoadesif dengan
Pragelatinisasi Pati Singkong Ftalat Sebagai
Polimer Pembentuk Film

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Dr. Silvia Surini, M.Pharm. Sc., Apt. ()

Penguji I : Prof. Dr. Effionora A., MS., Apt. ()

Penguji II : Dra. Maryati Kurniadi, MS., Apt. ()

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 28 Juni 2012

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

- (1) Ibu Prof. Dr. Yahdiana Harahap, MS., Apt. sebagai Kepala Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
- (2) Ibu Dr. Silvia Surini, M.Pharm. Sc., Apt. selaku pembimbing skripsi yang telah memberikan banyak bimbingan, saran, dukungan dan semangat, mulai dari awal masa perkuliahan sampai penulisan skripsi.
- (3) Seluruh dosen/staf pengajar di Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala ilmu dan didikan yang telah diberikan selama ini.
- (4) Seluruh laboran dan karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI atas seluruh waktu dan bantuannya selama masa pendidikan dan penelitian.
- (5) Distributor bahan – bahan kimia, khususnya PT. Kimia Farma, Tbk atas bantuan bahan yang diberikan.
- (6) Keluarga yang saya kasihi, Ayah, Ibu, atas dukungan, kasih sayang, perhatian, kesabaran, dan doa yang tak putus untuk menyelesaikan pendidikan dan penelitian di farmasi dengan sebaik mungkin.
- (7) Kakak-kakak dan adik-adik kelas pada umumnya dan keluarga asuh (Sherly, Vero, Iren, Febri, Hansen, Raja, Satrio, Billy) secara khusus, atas persaudaraan di farmasi, terima kasih atas segenap dukungan, bantuan,

pinjaman buku, dan diktat kuliah yang sangat membantu penulis dalam mengenyam pendidikan di farmasi.

- (8) Rekan seperjuangan dalam skripsi dan rekan seangkatan farmasi UI 2008 atas dukungan, bantuan, dan persahabatan bermakna selama menjalani masa perkuliahan serta penelitian, semoga selamanya persahabatan kita tetap terjalin.
- (9) Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah memberikan bantuan dan dukungan selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu penulis. Penulis menyadari bahwa penelitian dan penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu, penulis bersedia menerima kritik dan saran yang membangun demi pencapaian hasil yang terbaik. Akhir kata, penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan pada umumnya dan khususnya ilmu farmasi.

Penulis
2012

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

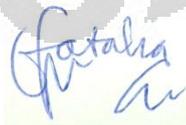
Nama : Fungi Gotalia
NPM : 0806327824
Program Studi : S1 Reguler
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis karya : Skripsi
demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

Formulasi Film Bukal Mukoadesif dengan Pragensinasi Pati Singkong Ftalat.
Sebagai Polimer Pembentuk Film

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok
Pada tanggal : 28 Juni 2012
Yang menyatakan



(Fungi Gotalia)

ABSTRAK

Nama : Fungi Gotalia
Program Studi : Farmasi
Judul : Formulasi Film Bukal Mukoadesif dengan Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat Sebagai Polimer Pembentuk Film

Film bukal merupakan alternatif sediaan konvensional yang membutuhkan polimer pembentuk film dengan sifat mekanik dan mukoadesif yang baik. Penelitian ini bertujuan mengetahui potensi hasil ftalatisasi pati singkong dan karakter film yang dihasilkan dari eksipien tersebut. Pembuatan eksipien dilakukan dengan memodifikasi pati singkong secara fisik dan kimia yaitu prigelatinisasi sempurna dan ftalatisasi pada kondisi berair dan basa (pH 8-10). Hasil modifikasi berupa serbuk prigelatinisasi pati singkong ftalat (PPSFt) dengan derajat substitusi $0,0541 \pm 0,0019$ dan menunjukkan perbedaan karakter fisik, kimia, dan fungsional dengan prigelatinisasi pati singkong (PPS). PPSFt digunakan sebagai eksipien dalam formulasi film bukal, dengan konsentrasi 4,5 dan 6% b/b. Hasil menunjukkan film F2 memiliki karakter waktu mukoadesi *ex vivo* ($57,1 \pm 20,3$ menit), kekuatan tensil ($0,84 \pm 0,02$ N/mm²), dan profil pelepasan obat lebih baik dibanding film F1 dan F4, serta memiliki kecenderungan perubahan fisik, ditinjau dari persen absorpsi ($139,37 \pm 5,55\%$) dan kehilangan lembab ($6,47 \pm 0,34\%$) yang cukup rendah. Dari hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa PPSFt dapat membentuk film bukal mukoadesif untuk tujuan pelepasan obat segera.

Kata Kunci : film bukal, modifikasi pati, mukoadesif, polimer pembentuk film, prigelatinisasi pati singkong ftalat.
xvii +128 halaman : 15 tabel; 23 gambar; 53 lampiran
Daftar Pustaka : 64 (1973-2012)

ABSTRACT

Name : Fungi Gotalia
Program Study : Pharmacy
Title : Formulation of Mucoadhesive Buccal Films Using
Pregelatinized Cassava Starch Phthalate as Film-Formed
Polymer

Buccal film is an alternative for conventional dosage form which needs film-forming polymer with good mechanic and mucoadhesive characteristic. The aim of the study was to observe the potential of cassava starch phthalatization and characteristics of produced films. Excipient was made by modifying starch physically and chemically, such as complete pregelatinization and phthalatization in aqueous medium with alkaline condition (pH 8-10) resulting in pregelatinized cassava starch phthalate (PCSPh) powder had 0.0541 ± 0.0019 as its substitution degree and showed to have different physical, chemical, and functional characters, compared to pregelatinized cassava starch (PCS). PCSPh was used as excipient for formulation of buccal films in 4.5 and 6% w/w concentration. Films F2 had *ex vivo* mucoadhesion time of 57.1 ± 20.3 minutes, tensile strength of 0.84 ± 0.02 N/mm², and better drug release profile than F1 and F4, and also low physical change tendency, observed from percentage moisture absorption ($139.37 \pm 5.55\%$) and moisture loss ($6.47 \pm 0.34\%$). Based on the results, we suggest that PCSPh could produce mucoadhesive buccal films for immediate drug release profiles.

Keywords : buccal film, film-forming polymer, modification of starch, mucoadhesive, pregelatinized cassava starch phthalate.
xvii +128 pages : 15 tables; 23 pictures; 53 appendices
Bibliography : 64 (1973-2012)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
HALAMAN PENGESAHAN.....	v
KATA PENGANTAR	vi
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	viii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR RUMUS	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Hipotesis	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Pati	6
2.2 Pati Singkong	8
2.3 Posisi Reaktif pada Rantai Molekuler Pati	9
2.4 Modifikasi Pati	9
2.4.1 Gelatinisasi	10
2.4.2 Esterifikasi	11
2.5 Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat.....	13
2.6 Ftalat Anhidrida.....	16
2.7 Diltiazem HCl.....	17
2.8 Struktur Mukosa Oral.....	18
2.9 Sifat Fisikokimia Mukosa Oral.....	20
2.10 Mukus	21
2.11 Saliva.....	22
2.12 Penghantaran Obat Via Bukal	23
2.12.1 Karakteristik Ideal Sistem Bukoadesif	24
2.12.2 Keuntungan Penghantaran Obat Via Bukal.....	24
2.12.3 Kerugian Penghantaran Via Bukal	25
2.12.4 Kandidat Obat Ideal	26
2.13 Sifat Mukoadesif dari Film Bukal.....	26
2.13.1 Mukoadesi.....	26
2.13.2 Faktor yang Mempengaruhi Mukoadesi pada Rongga Mulut .	28

2.14	Metode Pembuatan Film	30
2.14.1	<i>Solvent Casting</i>	30
2.14.2	<i>Hot-Melt Extrusion</i>	31
2.14.3	<i>Solid Dispersion Extrusion</i>	31
2.14.4	<i>Rolling Method</i>	31
3.	METODE PENELITIAN.....	32
3.1	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	32
3.2	Alat	32
3.3	Bahan	33
3.4	Langkah Kerja	33
3.4.1	Pembuatan Pati Singkong Ftalat	33
3.4.2	Karakterisasi Pati Singkong Ftalat.....	34
3.4.2.1	Karakterisasi Kimia.....	34
3.4.2.2	Karakterisasi Fisik.....	35
3.4.2.3	Karakterisasi Fungsional	37
3.4.3	Formulasi Film Bukal Mukoadesif.....	38
3.4.4	Evaluasi Film Bukal Mukoadesif Diltiazem HCl.....	39
3.4.4.1	Organoleptis dan Morfologi Film	39
3.4.4.2	Bobot dan Ketebalan Film.....	39
3.4.4.3	pH Permukaan	40
3.4.4.4	Kadar air	40
3.4.4.5	Persentase Absorpsi Lembab	40
3.4.4.6	Persentase Kehilangan Lembab	40
3.4.4.7	Ketahanan Pelipatan.....	41
3.4.4.8	Kekuatan Peregangan Film	41
3.4.4.9	Indeks Mengembang	41
3.4.4.10	Waktu Mukoadesi <i>ex vivo</i>	42
3.4.4.11	Kekuatan Mukoadesif	42
3.4.4.12	Penetapan Jumlah Obat dalam Film.....	42
3.4.4.13	Uji Pelepasan <i>in vitro</i>	43
4.	HASIL DAN PEMBAHASAN	44
4.1	Pragelatinisasi Pati Singkong Ftalat.....	44
4.2	Karakterisasi Pragelatinisasi Pati Singkong Ftalat.....	46
4.2.1	Karakterisasi Kimia	
4.2.1.1	Derajat Substitusi	46
4.2.1.2	Analisis Gugus Fungsi	47
4.2.1.3	Derajat Keasaman (pH).....	49
4.2.2	Karakterisasi Fisik	
4.2.2.1	Penampilan	49
4.2.2.2	Bentuk dan Morfologi	50
4.2.2.3	Sifat Termal.....	51
4.2.2.4	Kelarutan	53

4.2.2.5	Kadar Air.....	54
4.2.2.6	Higroskopisitas.....	55
4.2.3	Karakterisasi Fungsional	
4.2.3.1	Indeks Mengembang	56
4.2.3.2	Viskositas	57
4.2.3.3	Adesivitas	59
4.3	Formulasi Film Bukal Mukoadesif	60
4.4	Evaluasi Film Bukal Mukoadesif.....	61
4.4.1.	Organoleptis dan Morfologi Film	61
4.4.2.	Bobot dan Ketebalan Film	64
4.4.3.	pH Permukaan.....	65
4.4.4.	Kadar Air Film	65
4.4.5.	Persentase Absorpsi dan Kehilangan Lembab.....	67
4.4.6.	Kekuatan Peregangan Film (Kekuatan Tensil dan Elongasi).....	67
4.4.7.	Indeks Mengembang Film	69
4.4.8.	Uji Mukoadesivitas	70
4.4.9.	Penetapan Jumlah Obat dalam Film dan Pelepasan Obat <i>in Vitro</i>	72
KESIMPULAN DAN SARAN		74
DAFTAR ACUAN		75
LAMPIRAN.....		84

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Karakteristik pati singkong	7
Tabel 2.2	Panjang gelombang serapan UV-Vis dan log koefisien ekstingsi ftalat anhidrida	17
Tabel 3.1	Formulasi film bukal mukoadesif diltiazem HCl	39
Tabel 4.1	Perbandingan karakter kimia PPSFt dan PPS	46
Tabel 4.2	Interpretasi spektrum inframerah PPSFt.....	47
Tabel 4.3	Perbandingan karakter fisik PPSFt dan PPS.....	50
Tabel 4.4	Interpretasi kurva DSC PPSFt, PPS dan pati singkong	52
Tabel 4.5	Kelarutan PPSFt dalam medium berbagai pH	54
Tabel 4.6	Perbandingan kadar air PPSFt, PPS, dan pati singkong	54
Tabel 4.7	Viskositas dispersi polimer PPSFt 4,5% b/b, 6% b/b, dan PPS 6% b/b.....	59
Tabel 4.8	Perbandingan adhesivitas film PPSFt 4,5 dan 6% b/b diukur dengan <i>texture analyzer</i>	60
Tabel 4.9	Perbandingan pH permukaan film	65
Tabel 4.10	Evaluasi film bukal mukoadesif	66
Tabel 4.11	Perbandingan uji mukoadesivitas <i>ex vivo</i> dan kekuatan mukoadesif film	71
Tabel 4.12	Jumlah obat per lembar film (n=3)	72

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Struktur amilosa	5
Gambar 2.2	Struktur amilopektin	6
Gambar 2.3	Reaksi esterifikasi pati singkong terpragelatinisasi dengan ftalat anhidrida	15
Gambar 2.4	Struktur ftalat anhidrida	16
Gambar 2.5	Struktur diltiazem HCl	18
Gambar 2.6	Daerah mukosa mulut	19
Gambar 2.7	Penampang melintang mukosa bukal	19
Gambar 2.8	Tahap kontak dan konsolidasi	28
Gambar 4.1	Reaksi esterifikasi yang terjadi antara pragelatinisasi pati singkong dengan ftalat anhidrida menghasilkan pragelatinisasi pati singkong ftalat, Na ftalat, dan air	45
Gambar 4.2	Perbandingan spektrum inframerah PPSFt dan PPS	48
Gambar 4.3	Serbuk PPSFt dan PPS	49
Gambar 4.4	Hasil pencitraan SEM Pati singkong, PPS, dan PPSFt	50
Gambar 4.5	<i>Overlay</i> kurva pembacaan DSC terhadap PPSFt, PPS, dan pati singkong yang dilakukan pada suhu 30 – 500°C	52
Gambar 4.6	Higroskopisitas PPSFt dan PPS dalam kondisi perlakuan uji pot terbuka, pot tertutup, pot terbuka dengan silika gel, dan pot tertutup dengan silika gel	56

Gambar	4.7	Perbandingan indeks mengembang PPSFt dan PPS dalam medium pH 6,8 dan 7,4 pada suhu 25°C	57
Gambar	4.8	Rheogram dispersi PPSFt 4,5% b/v, PPSFt 6% b/v, dan PPS 6% b/v dalam akuades	58
Gambar	4.9	Penampilan film bukal mukoadesif	61
Gambar	4.10	Hasil pencitraan SEM permukaan atas film pada perbesaran 2000 kali	62
Gambar	4.11	Hasil pencitraan SEM permukaan bawah film pada perbesaran 2000 kali	63
Gambar	4.12	Hasil pencitraan SEM penampang melintang film pada perbesaran 500 kali	64
Gambar	4.13	Perbandingan elongasi film.....	69
Gambar	4.14	Indeks mengembang film dalam medium dapar fosfat pH 6,8 pada kondisi suhu 25°C.....	70
Gambar	4.15	Profil pelepasan diltiazem HCl dari film dalam medium dapar fosfat pH 6,8; suhu 37 ± 0,5°C; kecepatan pengadukan 50 rpm.....	73

DAFTAR RUMUS

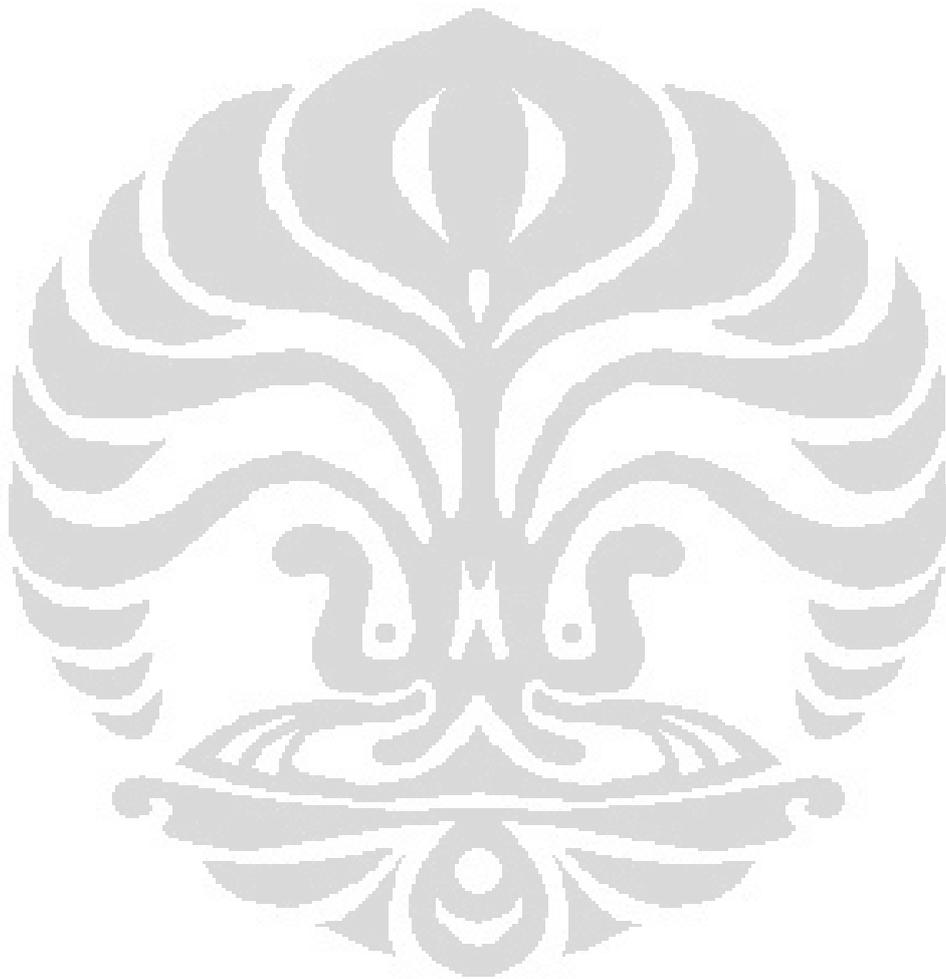
Rumus	3.1	Derajat substitusi PPSFt	34
Rumus	3.2	Densitas bulk	35
Rumus	3.3	Densitas mampat	35
Rumus	3.4	Indeks mengembang.....	37
Rumus	3.5	Persentase absorpsi lembab	40
Rumus	3.6	Persentase kehilangan lembab	40
Rumus	3.7	Kekuatan peregangan (<i>tensile strength</i>)	41
Rumus	3.8	Persen peregangan (% elongasi)	41
Rumus	3.9	Indeks mengembang film	41
Rumus	3.10	Perhitungan jumlah kumulatif obat yang terdisolusi	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	1	Data kurva kalibrasi KHP dalam larutan NaOH 1 N untuk perhitungan derajat substitusi PPSFt ($\lambda_{maks} = 271,8 \text{ nm}$).....	86
Lampiran	2	Data kurva kalibrasi KHP dalam etanol 50% v/v untuk deteksi ftalat pada pencucian hasil sintesis PPSFt ($\lambda_{maks} = 280 \text{ nm}$)	86
Lampiran	3	Data kurva kalibrasi KHP pada titik isobestik ($\lambda = 255 \text{ nm}$), digunakan untuk mengukur kelarutan pada berbagai pH.....	87
Lampiran	4	Data kurva kalibrasi diltiazem HCl dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 untuk perhitungan kadar dan pelepasan obat dari film ($\lambda_{maks} = 236 \text{ nm}$)	87

Lampiran 5	Data kurva kalibrasi KHP dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 (maks = 272,2 nm)	88
Lampiran 6	Uji derajat substitusi PPSFt.....	88
Lampiran 7	Perbandingan pH PPSFt dan PPS	88
Lampiran 8	Kelarutan PPSFt pada medium berbagai pH pada suhu ruang	89
Lampiran 9	Kadar air PPSFt, PPS, dan pati singkong.....	90
Lampiran 10	Higroskopisitas PPSFt dan PPS yang dilakukan pada desikator ber-RH 70% dan suhu ruang.....	90
Lampiran 11	Indeks mengembang tablet PPSFt dalam medium berbagai pH (suhu 25°C) (n=3).....	91
Lampiran 12	Data viskositas polimer PPSFt 4,5% b/v yang diukur dengan viskometer <i>Brookfield</i>	92
Lampiran 13	Data viskositas polimer PPSFt 6% b/v yang diukur dengan viskometer <i>Brookfield</i>	93
Lampiran 14	Data viskositas polimer PPS 6% b/v yang diukur dengan viskometer <i>Brookfield</i>	94
Lampiran 15	Adesivitas film PPSFt 4,5% b/b dan 6% b/b terhadap mukosa kambing, diuji dengan alat <i>texture analyzer</i>	95
Lampiran 16	Bobot dan ketebalan film	96
Lampiran 17	pH permukaan film	97
Lampiran 18	Perbandingan waktu mukoadesif <i>ex vivo</i> film (satuan menit) dalam simulasi kondisi seperti rongga bukal manusia (suhu 37°C, 200 ml dapar fosfat pH 6,8, kecepatan pengadukan 50 rpm).....	97
Lampiran 19	Kadar air film	98
Lampiran 20	Perbandingan persentase absorpsi lembab film (RH 70%, 25°C, perlakuan selama 3 hari)	99
Lampiran 21	Perbandingan persentase kehilangan lembab film (RH 2%, 25°C, perlakuan selama 3 hari)	100
Lampiran 22	Perhitungan indeks mengembang film F1 dalam medium dapar fosfat pH 6,8.....	101
Lampiran 23	Perhitungan indeks mengembang film F2 dalam medium dapar fosfat pH 6,8.....	102
Lampiran 24	Perhitungan indeks mengembang film F3 dalam medium dapar fosfat pH 6,8.....	103
Lampiran 25	Perhitungan indeks mengembang film F4 dalam medium dapar fosfat pH 6,8.....	104
Lampiran 26	Perbandingan indeks mengembang film F1-F4 pada menit ke 15, 30, 45, 60, 120, dan 240	105
Lampiran 27	Perbandingan kekuatan tensil dan elongasi film PPSFt 4,5% tanpa <i>plasticizer</i> dengan film F1-F4	106
Lampiran 28	Uji kekuatan mukoadesif film dengan alat <i>texture analyzer</i>	107
Lampiran 29	Perhitungan nilai daya serap tiap komponen dalam multikomponen (digunakan pada perhitungan penetapan kadar dan disolusi film).....	107
Lampiran 30	Penetapan kadar diltiazem HCl dalam film	108

Lampiran 31	Pelepasan diltiazem HCl dari film dengan disolusi modifikasi (medium dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 250 ml, suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, kecepatan pengadukan 50 rpm).....	109
Lampiran 32	Perbandingan persen pelepasan diltiazem HCl dari film F1 – F4 (n=3)	112
Lampiran 33	Kurva kalibrasi KHP dalam larutan NaOH 1 N untuk perhitungan derajat substitusi PPSFt ($\lambda_{\text{maks}} = 271,8 \text{ nm}$)	114
Lampiran 34	Kurva kalibrasi KHP dalam etanol 50% v/v untuk deteksi ftalat pada pencucian hasil sintesis PPSFt ($\lambda_{\text{maks}} = 280 \text{ nm}$).....	114
Lampiran 35	Kurva kalibrasi KHP pada titik isobestik ($\lambda = 255 \text{ nm}$), digunakan untuk mengukur kelarutan pada berbagai pH.....	115
Lampiran 36	Kurva kalibrasi diltiazem HCl dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 untuk perhitungan kadar dan pelepasan obat dari film ($\lambda_{\text{maks}} = 236 \text{ nm}$)	115
Lampiran 37	Kurva kalibrasi KHP dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 ($\lambda_{\text{maks}} = 272,2 \text{ nm}$)	116
Lampiran 38	Kurva endotermik PPSFt hasil scanning dengan DSC	117
Lampiran 39	Kurva endotermik PPS hasil scanning dengan DSC	118
Lampiran 40	Kurva endotermik pati singkong hasil scanning dengan DSC Lampiran 43. Foto hasil pengeringan prigelatinisasi pati singkong dengan drum dryer (sebelum dihaluskan dengan <i>disc mill</i>)	118
Lampiran 41	Spektrum inframerah prigelatinisasi pati singkong.....	119
Lampiran 42	Spektrum inframerah prigelatinisasi pati singkong ftalat.....	120
Lampiran 43	Foto hasil pengeringan prigelatinisasi pati singkong dengan drum dryer (sebelum dihaluskan dengan <i>disc mill</i>)	121
Lampiran 44	Foto uji indeks mengembang PPSFt, (A) tampak atas (B) tampak samping tablet pada menit ke-480 pada medium ber-pH 7,4 dan suhu 25°C	121
Lampiran 45	Foto uji higroskopisitas PPSFt dan PPS, berurutan dari kiri atas hingga kanan bawah : PPSFt perlakuan 1 – 4 dan PPS perlakuan 1 – 4 (sebelum dikondisikan dalam desikator ber-RH 70%, suhu 25°C) pada $t = 0$ hari.....	122
Lampiran 46	Foto film F2 (A) tampak miring (B) tampak samping.....	122
Lampiran 47	Foto hasil pengamatan uji indeks mengembang pada film (A) F2 dan (B) F3 pada menit ke-45.....	122
Lampiran 48	Foto uji pelepasan obat dari film (medium dapar fosfat pH 6,8, suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, kecepatan 50 rpm, dilakukan secara triplo).....	123
Lampiran 49	Foto uji waktu mukoadesi <i>ex vivo</i> menggunakan mukosa bukal kambing dalam medium dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 200 ml, suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, kecepatan pengadukan 50 rpm; tampak samping (A) F2, (B) F3; tampak atas (C) F2, (D) F3	124
Lampiran 50	Sertifikat analisis ftalat anhidrida.....	125
Lampiran 51	Sertifikat analisis diltiazem hidroklorida	126
Lampiran 52	Sertifikat analisis aspartam	127
Lampiran 53	Sertifikat analisis propilenglikol	128



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penghantaran obat secara oral merupakan rute umum dan digemari masyarakat. Namun, rute ini masih memiliki keterbatasan yaitu dapat mengurangi efektivitas obat jika zat aktif obat mengalami metabolisme lintas pertama atau terdegradasi karena paparan cairan atau enzim dalam saluran cerna (Mohamed, Haider, & Ali, 2011). Untuk mengatasi hal ini, digunakan rute alternatif yaitu penghantaran obat melalui bukal. Kelebihan rute bukal yaitu dapat digunakan untuk penghantaran obat sistemik karena jaringannya terdistribusikan baik dan mukosanya relatif permeabel, dapat meningkatkan bioavailabilitas obat karena obat tidak terdegradasi dalam saluran cerna dan mengalami metabolisme lintas pertama, onset cepat, mudah diakses, serta dapat diterapkan pada pasien yang tidak kooperatif saat terapi dibutuhkan (Repka, Chen, & Chan, 2011).

Absorpsi yang optimal diperlukan dalam penghantaran secara bukal agar jumlah zat aktif yang masuk ke sirkulasi sistemik berada pada dosis terapi. Hal ini dapat dicapai bila sediaan obat yang akan dihantarkan memiliki waktu kontak yang baik dengan mukosa bukal, yakni dengan cara memformulasikan obat menjadi bentuk sediaan yang bersifat mukoadesif. Bentuk sediaan mukoadesif selain film masih memiliki keterbatasan yaitu rasa tidak nyaman yang dialami pasien. Oleh karena itu, dibuat film bukal mukoadesif yang diharapkan dapat mengatasi masalah ketidaknyamanan aplikasi pada pasien karena bentuknya yang tipis, lebih ringan, dan lebih fleksibel dibandingkan bentuk tablet (Mohamed, Haider, & Ali, 2011).

Untuk menghasilkan film bukal mukoadesif yang baik, diperlukan eksipien yang bersifat mukoadesif dan memiliki sifat mekanik yang baik (kuat dan lentur). Contoh polimer tersebut adalah kitosan, Na-alginat, eudragit, polisakarida, dan derivat selulosa (Majid, 2009). Salah satu contoh polisakarida adalah pati. Pati merupakan polimer yang bermanfaat untuk menghasilkan bahan biodegradabel termoplastik karena harganya yang murah dan ketersediaannya di alam berlimpah. Namun, pati memiliki keterbatasan yaitu rendahnya ketahanan

terhadap air, kemampuan diproses rendah (viskositas tinggi), sangat rapuh, dan inkompatibel dengan beberapa polimer hidrofobik (BeMiller, J. dan Whistler, R., 2009).

Hingga saat ini, penggunaan pati alami terbatas sebagai eksipien dalam produksi tablet yaitu sebagai pengisi dan disintegan (Wade dan Weller, 2000). Pati yang dimanfaatkan sebagai eksipien dalam sediaan farmasi membutuhkan sifat spesifik yang tidak dimiliki oleh pati asal. Sifat spesifik ini dapat diperoleh dengan memodifikasi pati secara fisika, kimia, maupun enzimatis. Modifikasi pati secara fisika dan / atau kimia bertujuan memperbaiki karakter pati. Hal umum yang membatasi pati alami adalah viskositasnya yang tinggi pada konsentrasi kecil sehingga sulit dalam penanganan, mudah mengalami retrogradasi, serta toleransi proses yang rendah. Dengan modifikasi yang tepat, diharapkan terjadi perubahan satu atau lebih sifat berikut, yaitu daya mengembang dalam air dingin, pembentukan film, kelarutan dalam air, kestabilan dalam lingkungan tinggi kadar garam, dan ketahanan film terhadap air (Huber dan BeMiller, 2010).

Salah satu modifikasi pati secara fisika adalah prigelatinisasi. Pati terprigelatinisasi, baik sempurna maupun parsial, dapat larut dalam air tanpa pemanasan dan membentuk dispersi koloid, sehingga memudahkan penggunaannya (Cui, Xie, & Liu, 2005; BeMiller, 2009). Sejumlah modifikasi kimia terhadap pati juga telah diteliti. Reaksi esterifikasi merupakan yang paling banyak diteliti dibanding modifikasi kimia lain seperti reaksi oksidasi, sambung-silang, eterifikasi, dan kationisasi. Esterifikasi pati telah terbukti meningkatkan sifat termoplastik, stabilitas termal, hidrofobitas, dan sifat pembentukan filmnya sehingga memungkinkan untuk dimanfaatkan dalam sediaan film bukal (Thakore, Desai, Sarawade, & Devi, 2001). Penelitian terkait esterifikasi pati singkong antara lain pati singkong yang diasilasi asetat, propionat, dan butirir dapat menghasilkan pati dengan sifat mekanik dan pembentukan film yang lebih baik (Jerachaimongkol, Chonhenchob, Naivikul, & Poovarodom, 2006), asilasi prigel pati singkong dengan asam propionat dapat dimanfaatkan sebagai granul mukoadesif bila dikombinasi dengan etil selulosa (8:2) (Anwar, Surini, dan Hayun, 2007), prigelatinisasi pati singkong suksinat dengan derajat substitusi 0,1 dapat dimanfaatkan sebagai eksipien pembentuk mikrosfer mukoadesif (Surini,

Universitas Indonesia

Anggriani, & Anwar, 2009). Dari berbagai penelitian ini, diketahui bahwa hasil modifikasi pati singkong memiliki sifat mukoadesif dan pembentukan film yang lebih baik. Modifikasi pati kentang dengan ftalat anhidrida dalam pelarut organik diketahui dapat meningkatkan hidrofobisitas, kekuatan tensil, dan elongasi pati. Hingga saat ini, aplikasi pati ftalat terbatas dalam pembuatan plastik biodegradabel dan belum digunakan sebagai eksipien farmasetika (Thakore, Desai, Sarawade, & Devi, 2001).

Pati singkong memiliki kelebihan dibanding pati jagung dan kentang, yaitu dalam hal menghasilkan sol pati yang lebih jernih dan saat mengental pada pendinginan, tidak membentuk gel yang keruh (Wurzberg, 1989). Modifikasi pati singkong melalui proses prigelatinisasi dan ftalatisasi diharapkan dapat meningkatkan sifat mekanik serta mengubah sifat hidrofilitasnya sehingga dapat memperluas pemanfaatan pati singkong sebagai bahan pembentuk film bukal. Dengan demikian, eksipien baru ini diharapkan dapat menggantikan penggunaan eksipien impor lain yang harganya lebih mahal. Lebih lanjut, pemanfaatan pati singkong ini dapat memberdayakan hasil kekayaan alam Indonesia.

Diltiazem HCl dipilih sebagai model zat aktif obat. Diltiazem HCl merupakan kalsium *channel bloker* yang sering digunakan sebagai antihipertensi, antiangina, dan antiaritmia. Obat ini diabsorpsi cepat dalam saluran cerna dan mengalami metabolisme lintas pertama di hati sehingga bioavailabilitasnya rendah yaitu 30 – 40% (Moffat, Osselton, & Widdop, 2005). Waktu paruh diltiazem HCl pendek yaitu sekitar 3 – 5 jam (Sweetman, 2009). Maka dari itu, pemberian diltiazem HCl melalui rute bukal memungkinkan obat lebih efektif dalam penyampaian obat ke reseptor. Hal ini, memungkinkan ketersediaan hayati obat yang mencapai reseptor lebih banyak dibandingkan dengan obat yang melalui proses metabolisme di hati.

Pada penelitian ini, pati singkong akan dipragelatinisasi sempurna lalu diesterifikasi dengan ftalat anhidrida dalam suasana basa. Prigelatinisasi pati singkong ftalat (PPSFt) lalu dikarakterisasi dan digunakan sebagai bahan pembentuk film bukal dengan menggunakan diltiazem HCl sebagai model obat. Evaluasi sediaan film akan dilakukan untuk membuktikan pemanfaatan PPSFt sebagai eksipien pembentuk film.

Universitas Indonesia

1.2 Perumusan Masalah

1. Pemanfaatan pati singkong di bidang farmasi masih terbatas sebagai bahan pengisi dan penghancur tablet.
2. Pati singkong yang dimodifikasi kimia yaitu dengan cara esterifikasi menggunakan medium pelarut organik (piridin / formamida) menyisakan residu toksik sehingga penggunaan sebagai eksipien masih terbatas.
3. Sediaan film bukal memerlukan eksipien yang mampu membentuk film dan bersifat mukoadesif agar dapat memperpanjang waktu absorpsi obat.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Memperoleh prigelatinisasi pati singkong ftalat (PPSFt) dari hasil modifikasi pati singkong dengan cara fisik (gelatinisasi) dan kimia (ftalatisasi) serta mengkarakterisasi sifat fisika, kimia, dan fungsional PPSFt hasil sintesis.
2. Memformulasikan PPSFt menjadi sediaan film bukal mukoadesif dan mengkarakterisasi film tersebut.

1.4 Hipotesis

1. Prigelatinisasi pati singkong ftalat dapat dilakukan dalam medium berair dan menghasilkan derajat substitusi yang rendah
2. Hasil ftalatisasi prigelatinisasi pati singkong diprediksi memiliki sifat mukoadesif dan pembentukan film yang baik
3. Sediaan film bukal memiliki waktu kontak dan profil pelepasan obat yang baik

1.5 Manfaat Penelitian

1. Memberdayakan sumber daya alam Indonesia yang berlimpah untuk menghasilkan eksipien pembentuk film yang bersifat mukoadesif baru yang lebih ekonomis sehingga dapat mengurangi penggunaan eksipien impor.
2. Mengembangkan cara esterifikasi yang menghasilkan hasil sintesis yang aman untuk eksipien farmasi.

Universitas Indonesia

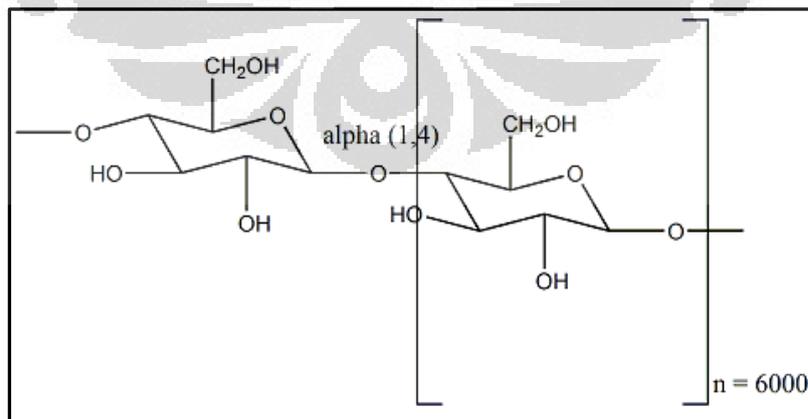
BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pati

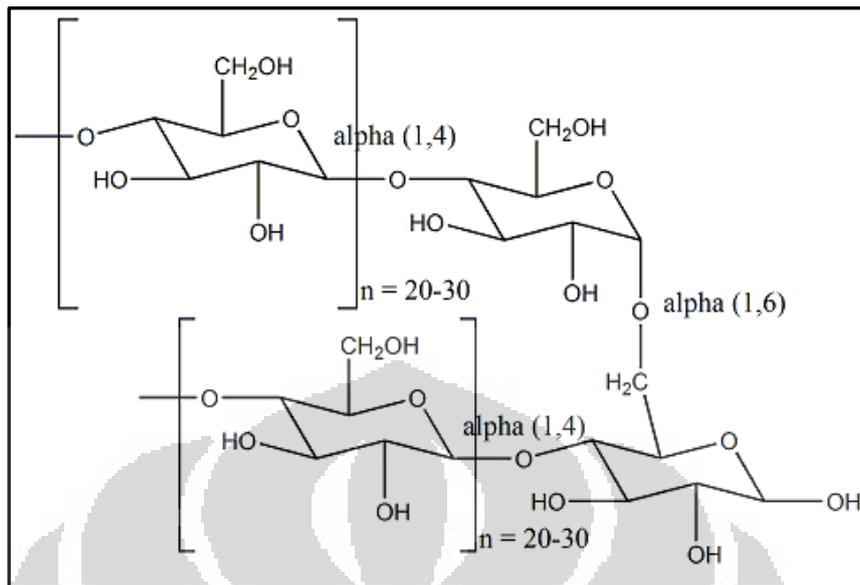
Pati merupakan polisakarida yang berbentuk granul yang tersimpan dalam akar, umbi, batang, daun, biji, dan buah dari tanaman dan tidak larut dalam air dingin. Diameter pati berkisar antara 2-100 μm . Pati berperan penting dalam metabolisme sebagian besar tanaman karena fungsinya sebagai penyedia makanan pada tanaman (Swinkels, 1985). Pati adalah karbohidrat yang terdiri atas amilosa dan amilopektin. Amilosa merupakan rantai polimer linier dengan ikatan α -(1 \rightarrow 4) glikosidik yang terdiri dari 500 – 6000 unit glukosa, tergantung pada sumber pati. Amilopektin merupakan rantai polimer bercabang dengan ikatan α -(1 \rightarrow 4) dan α -(1 \rightarrow 6) glikosidik. Amilopektin memiliki berat molekul yang besar yaitu 10^6 hingga 10^9 g/mol, tergantung pada asal tanaman, fraksinasi pati, dan metode yang digunakan untuk penentuan berat molekul. Umumnya, amilopektin memiliki titik percabangan setiap 20 – 30 unit glukosa (Cui, 2005).

Amilosa dan amilopektin memiliki sifat yang berbeda. Amilosa memiliki kecenderungan yang besar untuk mengalami retrogradasi dan menghasilkan gel keras dan film yang kuat, sedangkan amilopektin dalam dispersi medium air, lebih stabil dan menghasilkan gel lembut dan film yang lemah (BeMiller, J. dan Whistler, R., 2009). Ketika dipanaskan dalam air, amilopektin akan membentuk lapisan yang transparan dan berviskositas tinggi.



[Sumber : Kalia, S., dan Averous, L., 2011]

Gambar 2.1. Struktur amilosa (telah diolah kembali)



[Sumber : Kalia, Susheel, dan Averous, Luc, 2011]

Gambar 2.2. Struktur amilopektin (telah diolah kembali)

2.2 Pati Singkong

Pati singkong memiliki sebutan lain yaitu tapioka, *cassava starch*, dan amilum manihot. Pati singkong adalah pati yang banyak dihasilkan di Brazil, Thailand, Malaysia, Indonesia, dan Nigeria. Pati singkong adalah pati yang diperoleh dari umbi akar *Manihot utilissima* Pohl dari famili *Euphorbiaceae*, yang diambil patinya melalui proses penggilingan umbi singkong, dekantasi, pemisahan ampas dengan konsentrat, pengendapan, dan pengeringan. Pati singkong berwujud serbuk putih yang sangat halus dengan profil kelarutan praktis tidak larut dalam air dingin dan dalam etanol. Pemerian mikroskopik pati singkong yaitu berupa butir tunggal, agak bulat, atau bersegi banyak; butir kecil diameter 5 – 10 μm , butir besar bergaris tengah 20 - 35 μm ; hilus di tengah berupa titik, garis lurus atau bercabang tiga; lamella tidak jelas, konsentris; butir majemuk sedikit, terdiri dari 2 atau 3 butir tunggal yang tidak sama bentuknya (Departemen Kesehatan RI, 1995).

Spesifikasi pati singkong yang dijual secara komersial adalah pati tidak kurang dari 85 % berat, kelembaban tidak melebihi 13 % berat, debu tidak lebih dari 0,20 % berat, serat tidak lebih dari 0,2 cm^3 per 50 gram pati, pH antara 4,5 –

Universitas Indonesia

7,0, dan pati harus dapat melalui pengayak 150 μ m, tidak kurang dari 95% berat (Techajaroenkit, 2008).

Pati singkong memiliki kelebihan dibanding pati lainnya seperti pati jagung dan kentang dalam hal menghasilkan sol pati yang lebih jernih dan saat mengental pada pendinginan, tidak membentuk gel yang keruh (Wurzburg, 1989). Hal lain yang menjadi pembeda pati singkong dengan pati lain adalah dalam hal rendahnya materi residu (lemak, protein, debu), lebih rendahnya kandungan amilosa dibanding kandungan amilosa pati lain, dan tingginya berat molekul amilosa dan amilopektin. Sedikit jumlah fosfor pada pati singkong dapat dihilangkan sehingga tidak berikatan sebagai ester fosfat seperti pada pati kentang. Kandungan protein dan lipid yang bernilai nol umum ditemukan. Sangat rendahnya kandungan protein dan lipid merupakan faktor penting yang membedakan pati singkong dengan pati sereal lainnya (BeMiller dan Whistler, 2009).

Tabel 2.1 Karakteristik pati singkong

Diameter granul = 4 – 35 μ m	Fosfor = 0,01%
Diameter rata-rata = 15	Debu = 0,2%
Kandungan amilosa = 17%	Protein = 0,1%
Derajat polimerisasi rata-rata amilosa = 3000	Lipid = 0,1%
Suhu gelatinisasi = 52 – 64°C	

Apabila dilakukan pendinginan, dispersi pati mengalami retrogradasi untuk menghasilkan suatu gel yang halus. Pati singkong dapat digunakan pada industri pangan dan industri non-pangan. Pati singkong digunakan sebagian besar dalam bentuk pati modifikasinya atau turunannya. Pati singkong alami terbatas penggunaannya sebagai disintegran dan pengisi pada produk tablet dan pada produk *bakery* saja. Adapun apabila pati singkong sudah dimodifikasi, maka dapat digunakan dengan berbagai fungsi, seperti bahan pengisi, pengikat, penyalut, pembentuk tekstur, stabiliser, dan sebagainya.

2.3 Posisi Reaktif pada Rantai Molekuler Pati

Reaktivitas kimia pati diatur oleh reaktivitas residu glukosa. Gambar berikut menunjukkan struktur molekul dan sisi reaktif amilosa dan amilopektin. Pada setiap residu glukosa, terdapat 6 atom karbon (disebut C1 hingga C6). Umumnya, terdapat dua ujung gugus hidroksil pada akhir rantai molekul pada C1 dan C4. Pada setiap residu glukosa amilosa, terdapat 2 gugus hidroksil sekunder pada C2 dan C3, dan juga 1 gugus hidroksil primer pada C6. Pada amilopektin, setiap titik cabang menurunkan jumlah gugus hidroksil primer (Lin, 2010).

Gugus hidroksil (OH) yang terdapat pada pati, baik pada bagian amilosa maupun amilopektin, dapat disubstitusi dengan gugus lain untuk mengubah sifat pati. Satu *anhydroglucose unit* (AGU) terdapat empat gugus OH yang dapat disubstitusi dengan gugus lain, yaitu gugus OH yang terdapat pada C-2, C-3 dan C-4 (gugus OH sekunder) dan C-6 yang merupakan gugus OH primer. Gugus OH sekunder, terutama gugus OH C-2 lebih reaktif dibandingkan gugus OH primer. Kereaktifan OH C-2 ini sekitar 60-65%, gugus OH C-3 adalah 20% dan gugus OH C-6 adalah 15-20% (Van de Burg et al., 2000).

Semua gugus hidroksil amilosa dan amilopektin dapat mengalami oksidasi dan reduksi, karena pembentukan ikatan hidrogen. Gugus hidroksil ini akan membentuk garam dan berperan pada pembentukan eter dan ester. Ester pati dapat dibentuk dari asam organik. Struktur makromolekul pati juga mempengaruhi reaktivitasnya. Ikatan hidrogen inter- dan intramolekuler menurunkan kelarutan bahan dan membatasi aksesibilitas reagen ke sisi reaktif potensial. Belitan rantai amilosa dan amilopektin juga menjadi salah satu faktor. Oleh karena itu, pemilihan reagen dan kondisi reaksi yang tepat diperlukan. Karakter granul juga mempengaruhi reaktivitas pati. Tergantung dari kemampuan penetrasi reagen, reaksi pati terjadi pada permukaan atau dalam granul pati. Kapilaritas antara granul dan karakter polar permukaan granul, membuat pati menjadi absorben yang baik (Lin, 2010).

2.4 Modifikasi Pati

Pati dimodifikasi secara kimia atau fisika atau gabungan keduanya dengan tujuan meningkatkan karakteristik positif yang diinginkan, menghilangkan sifat yang tidak diharapkan, atau menambah sifat baru pada pati. Hal umum yang membatasi pati alami adalah viskositasnya yang tinggi pada konsentrasi kecil sehingga sulit dalam penanganan, mudah mengalami retrogradasi (pengeruhan gel, sineresis, dan rendahnya kestabilan *freeze-thaw*, serta toleransi proses yang rendah. Dengan modifikasi yang tepat, perubahan diharapkan dapat terjadi pada satu atau lebih dari sifat berikut, yaitu kemampuan sebagai agen pengemulsi, agen penstabil emulsi, agen peng-enkapsulasi, muatan molekul pati, daya mengembang dalam air dingin, karakter dalam pemasakan (energi pemecahan, suhu gelatinasi / pasting, viskositas *hot-paste*), kemampuan untuk didigesti, pembentukan film, sifat alir, interaksi dengan substansi lain, karakter pasta dan gel (sifat adhesif, kejernihan, kekuatan gel, laju sineresis, kestabilan retrogradasi, viskoelastisitas, viskositas), toleransi proses (toleransi pH, tekanan geser, dan suhu), kelarutan dalam air panas dan dingin, kestabilan dalam lingkungan tinggi kadar garam, dan ketahanan film terhadap air/kapasitas penahanan air. (Huber dan BeMiller, 2010).

Penggunaan pati secara alami masih memiliki beberapa keterbatasan untuk dapat diaplikasikan secara langsung untuk produk baik pangan maupun non pangan. Untuk meningkatkan nilai tambah pati, dapat dilakukan modifikasi sifat-sifatnya. Salah satu produk pati termodifikasi komersial yaitu pati ester (Herawati, Widiassa, dan Permanasari, 2010).

Sejumlah modifikasi terhadap pati telah dilakukan untuk memperbaiki sifat alami pati sehingga dapat digunakan secara luas dalam industri makanan dan industri farmasi. Jenis modifikasi pati yang telah diteliti antara lain sebagai berikut (Cui et al., 2005):

1. Modifikasi Fisika

Modifikasi fisika yang dilakukan terhadap pati antara lain meliputi proses pragelatinisasi, pemanasan, dan ekstrusi. Melalui modifikasi dengan cara fisika, misalnya dengan pragelatinisasi, pati menjadi mudah terhidrasi dan mengembang dalam air pada suhu ruang.

2. Modifikasi Kimia

Modifikasi kimia dilakukan melalui reaksi oksidasi, esterifikasi, eterifikasi, sambung-silang, dan kationisasi. Modifikasi pati secara kimia dapat dilakukan terhadap pati dalam keadaan kering, dalam bentuk suspensi pati dalam air, atau dalam bentuk pasta pati. Modifikasi kimia dari pati ini akan mengubah sifat kelarutan pati, hidrofilisitas, dan ketahanannya terhadap suasana asam dan basa fisiologis tubuh.

Reaksi oksidasi dapat dilakukan dengan pereaksi hipoklorit. Sementara itu, sodium tripolifosfat, fosforil klorida dan sodium metafosfat merupakan pereaksi yang dapat digunakan pada reaksi sambung-silang pati dengan gugus fosfat.

Pati asetat, propionat, dan suksinat merupakan contoh hasil esterifikasi pati menggunakan pereaksi asam anhidrida. Penggunaan pelarut organik (formamid atau piridin) dalam reaksi esterifikasi ini dapat menghasilkan pati termodifikasi dengan derajat substitusi yang tinggi. Namun penggunaan pelarut organik sangat beresiko bagi kesehatan pasien jika sisa reaksinya tidak terbuang seluruhnya setelah proses sintesis.

3. Modifikasi Enzimatis

Hidrolisis pati dapat dilakukan secara enzimatis. Maltodekstrin dengan berbagai nilai *dextrose equivalen* (DE) merupakan contoh hasil hidrolisis pati. Pemanfaatan maltodekstrin dalam industri makanan dan farmasi juga sudah sangat luas.

Terhadap pati dapat dilakukan satu atau lebih modifikasi, seperti modifikasi fisika dan kimia, atau modifikasi fisika dan enzimatis.

2.4.1. Gelatinisasi

Amilosa dan amilopektin pada granul pati dihubungkan dengan ikatan hidrogen. Apabila granul pati dipanaskan di dalam air, maka energi panas ini menyebabkan ikatan hidrogen pada granul pati pecah dan air masuk ke dalam granul. Dengan adanya molekul air yang berdifusi ke dalam granul pati, molekul air membentuk ikatan hidrogen dengan amilosa dan amilopektin (McWilliams, 2001). Proses pertama yang terjadi adalah melelehnya bagian kristal pada pati.

Semakin tinggi energi panas, kristal yang meleleh akan menjadi rusak dan melarutkan bagian amilosa dan amilopektin. Kelarutan amilosa pada bagian kristal mengakibatkan bagian amorf menjadi rusak / tidak stabil (Belitz, Grosch, Schieberle, 2009). Akibatnya ikatan hidrogen di antara amilosa dan amilopektin menjadi rusak. Kondisi di atas menyebabkan molekul air yang terus menerus masuk ke dalam granul pati membuat ikatan hidrogen dengan amilosa maupun amilopektin pada bagian amorf maupun kristal. Granul pati menjadi membengkak dan sejalan dengan itu meningkat pula ukuran granulnya sampai batas tertentu sebelum granulnya pecah. Inilah yang disebut gelatinisasi. Pada waktu granul pati pecah, bagian amilosa dan amilopektin berdifusi keluar granul (McWilliams, 2001).

Pragelatinasi pati dilakukan agar terjadi pemecahan seluruh atau sebagian granul pati dengan adanya air dan setelah itu dikeringkan. Senyawa yang terdapat dalam granul pati seperti amilosa dan amilopektin keluar dari seluruh atau sebagian granul saat granul pecah. Ada dua macam pragelatinasi pati, yaitu pragelatinasi sempurna dan sebagian/parsial (Anwar, Khotimah, dan Yanuar, 2006).

2.4.2. Esterifikasi

Dalam kimia, ester adalah senyawa organik yang terbentuk melalui penggantian satu atau lebih atom hidrogen pada gugus hidroksil dengan suatu gugus organik (bisa dilambangkan dengan R'). Terdapat beberapa bahan kimia baik yang memiliki rantai panjang maupun pendek untuk menghasilkan pati ester. Beberapa bahan kimia yang memiliki rantai pendek diantaranya yaitu asam asetat, asam suksinat, maleat, butirat, propionat, dan lain sebagainya. Sedangkan yang memiliki rantai lebih panjang seperti dari asam laurat maupun palmitat (Herawati, 2009).

Studi terdahulu menunjukkan bahwa suhu dekomposisi meningkat setelah esterifikasi. Kestabilan termal yang lebih besar ini disebabkan pengurangan jumlah gugus hidroksil pasca esterifikasi. Studi menunjukkan bahwa mekanisme utama dekomposisi termal pati adalah dehidrasi pada gugus hidroksil pada molekul pati. Plastisasi internal karena gugus samping *bulky* yang fleksibel

mempengaruhi sifat mekanik pati ester. Hubungan sifat pati ester dan panjang rantai samping dan derajat substitusi diteliti. Pati ester bersifat hidrofobik dan termoplastik dibanding pati alami. Pati ester dengan derajat substitusi tinggi akan memiliki sifat termoplastis, menunjukkan kekuatan tensil dan elongasi besar. Panjang rantai samping dan derajat substitusi berperan penting dalam hal tersebut. Peningkatan derajat substitusi dan panjang rantai samping diiringi dengan penurunan kekuatan tensil dan peningkatan elongasi (Lin, 2010).

Berdasarkan hasil penelitian, terdapat faktor yang cukup mempengaruhi karakteristik pati ester diantaranya yaitu nilai DS (derajat substitusi). Penggunaan bahan baku, bahan kimia dan konsentrasinya, penggunaan enzim, metode pengolahan maupun kombinasi proses pengolahan sangat mempengaruhi nilai DS pati ester (Herawati, Widiasta, dan Permanasari, 2010).

Derajat substitusi adalah jumlah rata-rata gugus per anhidroglukosa unit yang disubstitusikan oleh gugus lain. Apabila satu gugus hidroksil pada tiap unit anhidroglukosa diesterifikasi dengan satu buah gugus fungsi tertentu, nilai DS sebesar 1. Apabila terdapat tiga buah gugus hidroksil yang diesterifikasi, maka nilai DS sebesar 3. Secara komersial, pati termodifikasi memiliki nilai DS 0,1, dimana rata-rata terdapat 1 gugus yang disubstitusi setiap 10 unit anhidroglukosa (Wurzburg, 1989).

Pati bersifat sangat hidrofilik apabila dipanaskan dalam air dengan adanya gugus OH. Sifat hidrofilik pati dapat diubah dengan melakukan substitusi gugus OH dengan gugus lain, seperti asam propionat, asam stearat dan asam suksinat (Hustiany, 2006). Modifikasi pati pada gugus OH dengan cara esterifikasi akan menghasilkan nilai DS maksimal sebesar 3 serta menghasilkan karakteristik termoplastis dibandingkan pati alami (Rajan, Prasad, dan E., Abraham, 2006).

Pati diubah menjadi derivat yang lebih hidrofobik dengan ftalatisasi. Pati ftalat yang diperoleh menunjukkan kristalin tinggi dan titik leleh tajam. Biodegradasi pati menurun dengan esterifikasi. (Thakore, Desai, Sarawade, & Devi, 2001)

2.5 Prigelatinasi Pati Singkong Ftalat

Prigelatinasi pati singkong ftalat (PPSfT) merupakan modifikasi dari pati singkong yang diharapkan dapat dimanfaatkan sebagai bahan pembentuk film. PPSfT diperoleh dari modifikasi pati singkong secara fisika melalui prigelatinisasi pati singkong, yang kemudian dilanjutkan dengan modifikasi secara kimia yaitu dengan esterifikasi menggunakan ftalat anhidrida.

Proses awal pembuatan prigelatinisasi pati singkong ftalat yaitu dengan modifikasi pati secara fisika untuk menghasilkan prigelatinisasi pati singkong (PPS). Pati terprigelatinisasi merupakan hasil modifikasi pati yang dilakukan dengan memecahkan seluruh atau sebagian granul pati. Prigelatinisasi pati memiliki kemampuan membentuk gel dan kelarutan yang baik pada air dingin (Breuninger, Piyachomkwan, & Sriroth, 2009).

Prigelatinisasi terhadap pati singkong dilakukan dengan memanaskan pati pada suhu di atas suhu gelatinasinya ($>64^{\circ}\text{C}$). Pada proses prigelatinisasi, energi panas yang digunakan menyebabkan granul pati akan mengembang dengan cepat, menyerap air dalam jumlah yang cukup banyak dan menyebabkan granul pecah. Pada suhu $100 - 160^{\circ}\text{C}$, granul pati akan pecah seluruhnya. Perubahan ini terjadi pada suhu gelatinasi dan hasil dari proses gelatinasi tersebut bersifat *irreversible* (Swinkels, 1985; Dureja et al., 2011).

Terdapat dua jenis metode prigelatinisasi pati, yaitu prigelatinisasi sempurna dan prigelatinisasi sebagian. Prigelatinisasi pati sebagian dilakukan dengan mengeringkan suspensi pati dengan *drum drier* pada suhu di atas suhu gelatinasi pati (sekitar 80°C), sementara prigelatinisasi pati sempurna diperoleh dengan memasak pati pada suhu $62-72^{\circ}\text{C}$ sampai terbentuk massa jernih yang kemudian dikeringkan (Swinkels, 1985).

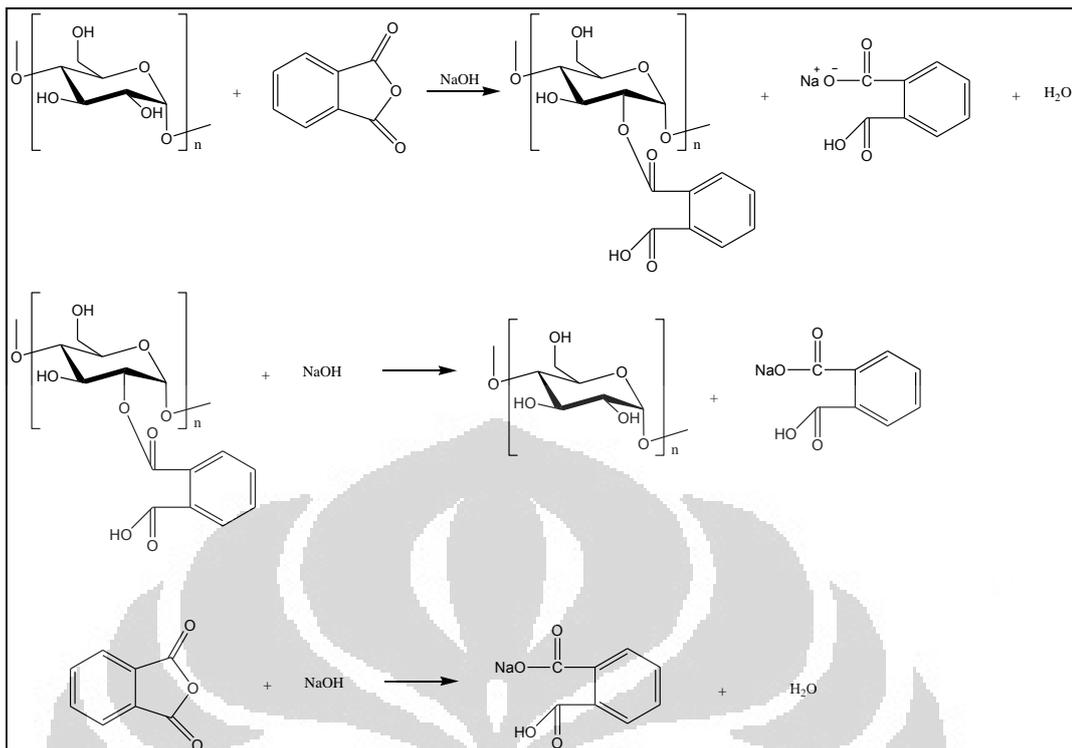
Pada pati terprigelatinisasi sempurna, semua granul pati pecah sedangkan pada pati terprigelatinisasi sebagian tidak semua granul pati tersebut pecah. Ciri terbentuknya prigelatinisasi pati dapat dilihat dari sifat *birefringence* pati yang hilang. *Birefringence* adalah suatu bentuk granul pati normal yang membentuk dua warna bersilang pada permukaan akibat dilewatkan sinar yang terpolarisasi, disebabkan oleh adanya perbedaan indeks refraksi dalam granul pati. Hilangnya sifat *birefringence* terjadi bersamaan dengan pecahnya granul pati saat

Universitas Indonesia

pragelatinisasi terjadi. Sifat *birefringence* dilihat dengan mikroskop yang dilengkapi sinar yang dapat terpolarisasi (Colonna & Buleon, 2010).

Pada pati pragelatinisasi sempurna, sifat *birefringence* benar-benar hilang. Hal ini bisa diamati dengan menggunakan mikroskop cahaya terpolarisasi, yaitu tidak ada satu pun granul yang masih berbentuk kristal. Sedangkan pada pati terpragelatinisasi parsial, sifat *birefringence* tidak seluruhnya hilang karena masih terdapat granul pati utuh, sehingga masih terlihat kristal yang berwarna. Suhu gelatinasi pati singkong adalah 52-64°C sehingga pragelatinisasi pati singkong dapat menggunakan suhu sekitar 80°C (Anwar, Antokalina, & Harianto, 2006). Pada suhu di atas suhu gelatinisasi, setiap partikel pati akan mengalami degradasi yang akan menyebabkan komponen yang terdapat dalam granul keluar terutama amilosa dan amilopektin. Setelah pemanasan, massa tersebut dapat dikeringkan dengan *spray-dried*, *roll-dried*, *extruded*, atau *drum-dried*. Massa yang telah dikeringkan ini dapat diproses lebih lanjut untuk menghasilkan ukuran partikel yang diinginkan (Chung-wai dan Soralek, 2009).

Modifikasi pati dengan asilasi merupakan proses esterifikasi pati dengan asam karboksilat. Gugus hidroksil pada pati tersubstitusi oleh asam karboksilat. Reaksi esterifikasi pada pati dapat secara langsung, yaitu melalui reaksi dengan asam karboksilat, dan secara tidak langsung, yaitu melalui reaksi dengan turunan asam karboksilat, seperti anhidrida, asil klorida dan senyawa reaktif lain yang diturunkan dari asam (Jarowenko, 1989). Pada banyak penelitian, asam anhidrida dan asil klorida lebih banyak digunakan sebagai pereaksi dalam proses asilasi ini karena lebih reaktif dibanding asam karboksilat. Gugus hidroksil pada pati akan tersubstitusi oleh gugus karboksilat dari asam.



[Sumber : Cui, 2005]

Gambar 2.3. Reaksi esterifikasi pati singkong terpragelatinisasi dengan ftalat anhidrida (telah diolah kembali)

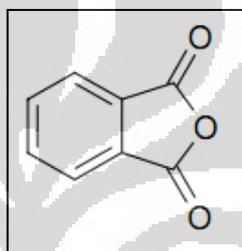
Reaksi esterifikasi antara gugus karboksilat dan gugus hidroksil pati dapat dilakukan pada medium berair maupun medium organik (Jarowenko, 1989). Derajat substitusi gugus karboksilat pada pati yang diperoleh dari reaksi pada medium organik akan lebih besar daripada derajat substitusi yang diperoleh pada medium berair, namun resiko toksisitas sisa pelarut dari hasil modifikasi dengan menggunakan medium organik akan lebih berbahaya.

Billmers & Tessler (1994) telah membuktikan bahwa esterifikasi pati dapat dilakukan dalam medium berair dengan menggunakan anhidrida asam dan dalam suasana basa pH 8-9 yang dikontrol dengan penambahan NaOH. Meski derajat substitusi (DS) esterifikasi pati dalam medium berair lebih kecil, namun telah terbukti bahwa proses esterifikasi ini mampu menghasilkan pati dengan derajat substitusi yang cukup (0,5–1,8) yang dapat menghasilkan pati dengan sifat fungsional yang lebih baik daripada sifat fungsional pati asli.

Salah satu sifat fungsional yang diharapkan adalah kemampuan pati tersebut untuk membentuk film dengan karakteristik yang baik sehingga dapat dimanfaatkan sebagai sediaan film.

2.6 Ftalat Anhidrida

Ftalat anhidrida memiliki nama lain yaitu anhidrida asam ftalat; 1,3-Isobenzofurandion; Isobenzofuran-1,3-dion; anhidrida asam 1,2-Benzendikarboksilat; 1,3-Dihidro-1,3-dioksoisobenzofuran. Ftalat anhidrida memiliki rumus molekul $C_8H_4O_3$. Berat molekulnya adalah 148,12 g/mol.



[Sumber : Bayer Chemicals, 2004]

Gambar 2.4. Struktur ftalat anhidrida (telah diolah kembali)

Ftalat anhidrida digunakan terutama sebagai intermediet dalam proses kimia (Bayer Chemicals, 2004). Penggunaan produk dari ftalat anhidrida adalah ester ftalat sebagai *plasticizer* (56%), resin poliester tak jenuh (17%), dan kurang dari 10% pemanfaatan sebagai intermediet dalam sektor pertanian dan farmasetik (Bizzari, 2001). Ftalat anhidrida berwujud serpihan atau jarum-jarum putih, memiliki titik lebur 132°C dan titik didih $284,5^{\circ}\text{C}$. Toksisitas akut ftalat anhidrida (LD_{50}) pada tikus adalah 1530 mg/kg BB. Densitas ftalat anhidrida yaitu $1,527 \text{ g/cm}^3$ pada suhu 20°C . Koefisien partisi n-oktanol/air ($\log K_{ow}$) = 1,6. Ftalat anhidrida terhidrolisis dengan cepat menjadi asam ftalat bila berkontak dengan air pada pH 6,8 – 7,24 dengan waktu paruh 0,5 – 1 menit pada 25°C , membentuk asam ftalat dengan konstanta disosiasi 2,8 – 5,4. Paparan udara menyebabkan ftalat anhidrida mengalami fotodegradasi membentuk radikal OH. Ftalat anhidrida bersifat biodegradabel. Koefisien ekstingsi ftalat anhidrida pada panjang gelombang maksimum (dengan pelarut n-heptana, etanol, atau dietil eter):

Universitas Indonesia

Tabel 2.2. Panjang gelombang serapan UV-Vis dan log koefisien ekstingsi ftalat anhidrida

Panjang gelombang (nm)	Log E
294	3.28
285	3.18
279	2.99
245	3.56
213	4.40
210	4.46

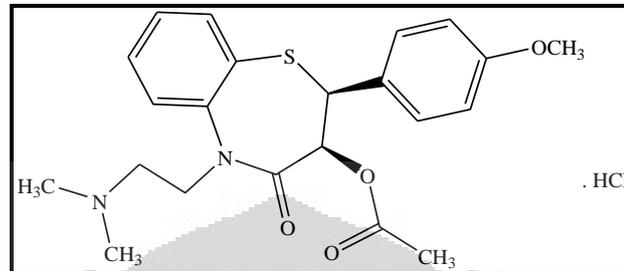
2.7 Diltiazem HCl

Diltiazem hidroklorida atau (2*S-cis*)-3-(Asetiloksi)-5-[2-(dimetilamino)etil]-2,3-dihidro-2-(4-metoksifenil)-1,5-benzotiazepin-4-(5*H*)-on merupakan derivat benzotiazepin dari golongan kalsium *channel bloker*, yang diindikasikan sebagai antihipertensi, antiangina, dan antiaritmia. Diltiazem HCl memiliki rumus molekul $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ dan berat molekul 451,0. Diltiazem HCl memiliki pemerian serbuk kristalin atau kristal kecil, berwarna putih, dan tidak berbau. Obat ini mudah larut dalam air, kloroform, diklorometan, asam formiat, dan metanol; praktis tidak larut dalam eter. Diltiazem HCl memiliki serapan UV pada panjang gelombang maksimum 236 nm pada larutan asam encer (0,2 M H_2SO_4) dan 237 nm pada larutan alkali.

Dosis untuk pengobatan angina pektoris yaitu dosis inisial 60 mg diltiazem HCl tiga kali sehari, dapat ditingkatkan menjadi 360 mg sehari jika perlu. Dosis untuk hipertensi yaitu dosis inisial 60 – 120 mg dua kali sehari, dapat ditingkatkan menjadi 360 mg/kg per hari bila perlu. Dosis untuk pengobatan aritmia jantung yaitu 0,25 mg/kg berat badan diikuti 0,35 mg/kg setelah 15 menit, jika perlu.

Diltiazem HCl diabsorpsi cepat dalam saluran cerna (sekitar 90%) dan mengalami metabolisme lintas pertama berupa proses deasetilasi, N-demetilasi, O-demetilasi, dan deaminasi oksidatif di hati sehingga bioavailabilitasnya rendah yaitu 30 – 40% (Moffat, Osselton, & Widdop, 2005). Waktu paruh diltiazem HCl pendek yaitu sekitar 3 – 5 jam (Sweetman, 2009). Maka dari itu, penggunaan

diltiazem HCl secara bukal memungkinkan obat lebih efektif dalam penyampaian obat ke reseptor. Hal ini, memungkinkan ketersediaan hayati obat yang mencapai reseptor lebih banyak dibandingkan dengan obat yang melalui proses metabolisme di hati.

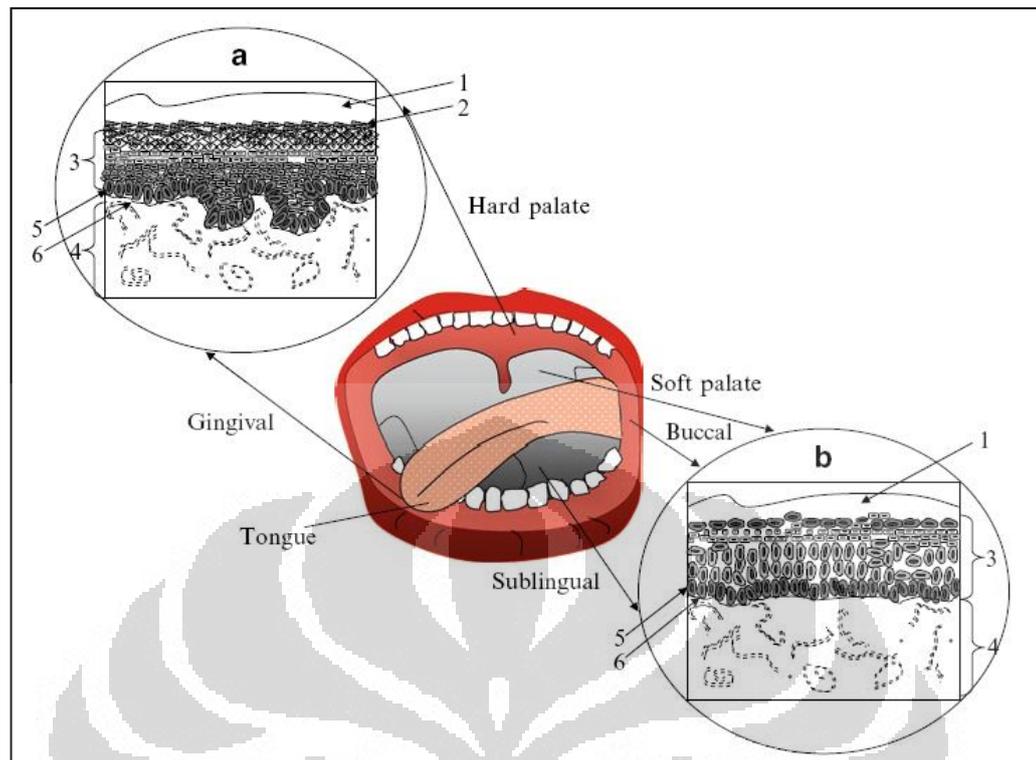


[Sumber : Moffat, Osselton, dan Widdop, 2005]

Gambar 2.5. Struktur diltiazem HCl (telah diolah kembali)

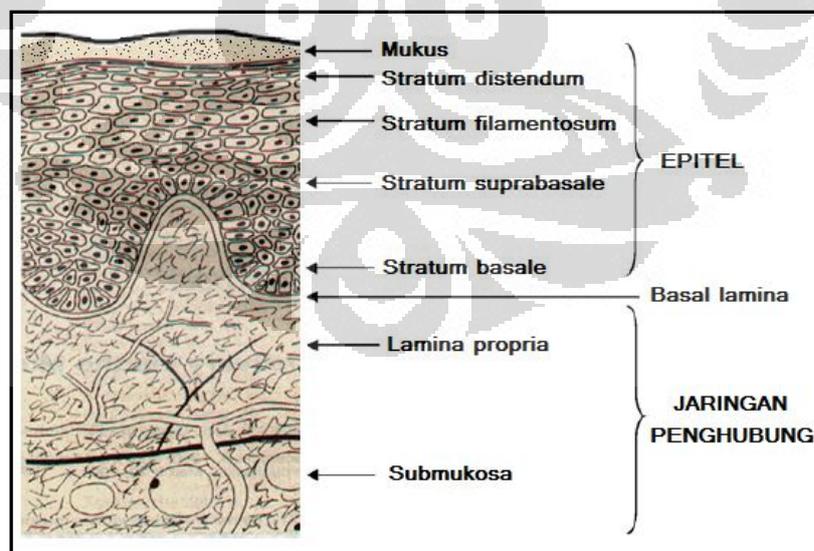
2.8 Struktur Mukosa Oral

Mukosa oral terdiri dari lapisan terluar yaitu lapisan epitel skuamosa. Di bawah lapisan ini terdapat membran dasar, lamina propia yang diikuti oleh submukosa sebagai lapisan terdalam. Epitel pada mukosa bukal memiliki ketebalan sekitar 40-50 lapis sel. Sel epitel meningkat ukurannya dan menjadi lebih datar dimulai dari lapisan basal hingga lapisan superfisial. Waktu pergantian epitel bukal diperkirakan sekitar 5-6 hari, dan hal ini mewakili mukosa oral secara keseluruhan. Ketebalan mukosa oral bervariasi tergantung lokasi : mukosa bukal sekitar 500-800 μm , ketebalan mukosa langit-langit keras dan lunak, dasar mulut, lidah ventral, dan gingivae sekitar 100-200 μm . Komposisi epitel juga bervariasi tergantung dari lokasi pada rongga mulut. Area mukosa yang mendapatkan tekanan mekanik (gingivae dan langit-langit keras) terkeratinisasi mirip epidermis. Mukosa langit-langit lunak, sublingual, dan bukal tidak terkeratinisasi.



[Sumber : Repka, Chen, & Chan, 2011]

Gambar 2.6. Daerah mukosa mulut dengan inset menunjukkan komposisi (a) mukosa epitel terkeratinisasi dan (b) mukosa epitel lining tidak terkeratinisasi : 1. lapisan mukus, 2. lapisan parakeratinisasi, 3. epitel, 4. lamina propria, 5. stratum basale, 6. basal lamina



[Sumber : Venkatalakshmi, Sudhakar, C., M. Chetty, C., Sasikala, & M., M. Varma, 2011]

Gambar 2.7. Penampang melintang mukosa bukal (telah diolah kembali)

Epitel terkeratinisasi mengandung lipid netral seperti seramid dan asilseramid yang terkait dengan fungsi *barrier*. Epitel ini relatif impermeabel terhadap air. Sebaliknya, epitel yang tidak terkeratinisasi, seperti dasar mulut dan epitel bukal, tidak mengandung asilseramid dan hanya memiliki sejumlah kecil seramid. Epitel ini juga mengandung sejumlah kecil lipid polar netral, sebagian besar kolesterol sulfat dan glukosil seramid. Epitel ini diketahui lebih permeabel terhadap air dibanding epitel terkeratinisasi.

2.9 Sifat Fisikokimia Mukosa Oral

Mukosa oral berbeda-beda tergantung pada daerah rongga mulut. Mukosa mastikatori menutupi area yang terlibat dengan proses mekanik, seperti mengunyah atau berbicara, dan termasuk gingival dan langit-langit keras. Daerah mastikatori distratifikasi dan memiliki lapisan keratin pada permukaannya, mirip dengan struktur yang ditemukan pada epidermis, dan menutupi sekitar 25% rongga mulut. Mukosa khusus menutupi sekitar 15%, berhubungan dengan dorsum lidah, dan merupakan jaringan terstratifikasi dengan keratin. Mukosa lining menutupi 60% sisa rongga mulut yang terdiri dari bagian dalam pipi, dasar mulut, dan sisi samping bawah lidah. Epitel lining ini terstratifikasi dan pada permukaannya tidak terkeratinisasi (Morales dan McConville, 2010).

Mukosa bukal menutupi bagian dalam pipi dan dikelompokkan sebagai bagian mukosa lining, memiliki ketebalan sekitar 40-50 lapis sel yang menghasilkan tebal epitel 500 – 800 μm . Epitel melekat pada struktur dasar dengan jaringan penghubung atau lamina propria, dipisahkan oleh basal lamina. Mukosa lining dan lamina propria ini memberikan dukungan mekanik terbesar dan bukan merupakan penghalang utama untuk penetrasi. Jaringan penghubung juga mengandung pembuluh darah yang memperdarahi lingual, wajah, dan vena retromandibular, yang terbuka ke vena jugular internal. Hal inilah yang merupakan keuntungan utama penghantaran secara bukal dibandingkan dengan penghantaran oral biasa, yaitu absorpsi melalui epitel bukal dapat menghindari kondisi saluran cerna, seperti pH lambung, kandungan enzim, dan metabolisme lintas pertama karena absorpsi langsung ke dalam vena porta. Ketika molekul obat

mencapai jaringan penghubung, obat akan siap didistribusi, jadi penghalang permeasi adalah ketebalan epitel terstratifikasi. (Morales dan McConville, 2010).

Komposisi lipid epitel bukal memiliki kandungan fosfolipid, ester kolesterol, dan glikosilseramid yang lebih tinggi, dan kandungan seramid sedikit, dibandingkan dengan kulit dan daerah terkeratinisasi pada rongga mulut. Komposisi ini menyebabkan konsentrasi lipid polar yang lebih tinggi pada ruang interseluler. Oleh karena itu, peningkatan permeasi mukosa bukal disebabkan oleh lipid lamella yang teratur yang ditemukan pada epitel terkeratinisasi dan juga karena kandungan alami lipid dibandingkan dengan kulit dan epitel terkeratinisasi lainnya. Karena kepolaran lipid pada ruang interseluler, dua daerah berbeda dapat dibedakan pada epitel bukal : daerah lipofilik terkait dengan membran sel epitel terstratifikasi, dan daerah hidrofilik terkait dengan penekanan kandungan dari *membrane-coating granules*, ke dalam ruang interseluler. Daerah ini menjelaskan perbedaan rute transport melalui epitel bukal, yaitu rute paraseluler dan transeeluler. Sifat lipofilik membran sel dapat melewati molekul dengan nilai log P tinggi melalui sel (melalui sitoplasma). Kebanyakan molekul berpenetrasi melalui epitel bukal dengan rute paraseluler (Morales dan McConville, 2010).

2.10 Mukus

Sel epitel mukosa bukal dikelilingi substansi dasar interseluler yang disebut mukus. Mukus adalah jaringan glikoprotein musin yang membentuk lapisan kontinu yang menutupi saluran dalam tubuh. Total berat mukus yang disekresikan oleh sel goblet mengandung kurang dari 5% glikoprotein (Sharathchandra, 2011). Mukus memiliki ketebalan 40 μm hingga 300 μm . Kelenjar sublingual dan kelenjar ludah minor memproduksi mayoritas mukus yang menjaga lapisan musin pada mukosa oral. Mukus menyediakan penghantaran yang efektif yaitu sebagai pelumasan yang menyebabkan sel dapat berpindah relatif terhadap sel lainnya dan dipercaya berperan besar dalam adhesi sistem penghantaran obat mukoadesif. Pada pH bukal, mukus dapat membentuk struktur gel kohesif yang kuat yang berikatan dengan permukaan sel epitel sebagai lapisan gelatin.

Mucus terutama terdiri dari musin dan garam inorganik yang tersuspensi dalam air. Musin merupakan keluarga protein terglykosilasi yang besar dan berat, terdiri dari rantai oligosakarida yang terikat pada inti protein. Tiga perempat inti protein terglykosilasi dan memberikan karakteristik seperti gel pada mucus. Kepadatan *sugar coating* musin membuat kapasitas tahan air dan juga tahan proteolisis, yang penting dalam peran sebagai barier mukosa. Melalui data pengamatan, diketahui bahwa sifat barier mucus menyatakan struktur makromolekuler mucus yang sangat sensitif terhadap lingkungannya. Perubahan pH, kekuatan ionik, dan adanya agen lain (misal obat) dapat mempengaruhi kesatuan makromolekul musin (Kaul, Verma, Rawat, & Saini, 2011).

Musin disekresikan sebagai agregat masif oleh prostaglandin dengan massa molekul 1 hingga 10 juta Da. Dalam agregat ini, monomer terhubung satu dengan lainnya kebanyakan dengan interaksi non-kovalen, meskipun ikatan disulfida intermolekuler juga berperan dalam proses ini. Rantai samping oligosakarida mengandung rata-rata 8-10 residu monosakarida dari tipe berbeda-beda yaitu L-fukosa, D-galaktosa, N-asetil-D-glukosamin, N-asetil-D-galaktosamin dan asam sialat. Asam amino yang ada yaitu serin, threonin dan prolin. Karena adanya asam sialat dan ester sulfat, mucus bermuatan negatif pada pH fisiologis saliva yaitu pH 5,8–7,4 (Kaul, Verma, Rawat, & Saini, 2011).

2.11 Saliva

Permukaan mukosa memiliki lapisan saliva yang diperkirakan setebal 70 μm . Dalam saliva terdapat musin berbobot molekul besar yang disebut MG1 yang dapat berikatan ke permukaan mukosa oral untuk menjaga hidrasi, menyediakan lubrikasi, memekatkan molekul protektif seperti sekret immunoglobulin, dan membatasi pelekatan mikroorganisme. Beberapa bukti menyatakan bahwa saliva dan musin saliva berperan pada sifat *barrier* mukosa oral. Kelenjar saliva mayor terdiri dari lobul-lobul sel yang mensekresikan saliva, parotid melalui saluran saliva dekat gigi atas, submandibular di bawah lidah, dan sublingual melalui banyak saluran di dasar mulut. Selain kelenjar ini, terdapat 600 – 1000 kelenjar kecil yang disebut kelenjar saliva minor yang berada di bibir, area pipi dalam (mukosa bukal), dan perbatasan mulut dan tenggorokan. Total *output* dari kelenjar

Universitas Indonesia

mayor dan minor disebut saliva total, yang pada kondisi normal memiliki laju aliran 1–2 ml/menit. Saliva terdiri dari 99,5% air, protein, glikoprotein, dan elektrolit. Saliva memiliki kandungan tinggi kalium ($7\times$ plasma), bikarbonat ($3\times$ plasma), kalsium, fosfor, klorida, tiosianat, dan urea, dan rendah Na ($1/10\times$ plasma). pH saliva normal adalah 5,6–7. Saliva mengandung enzim α -amylase (memecah ikatan 1→4 glikosidik), lisozim (protektif, mencerna dinding sel bakteri) dan lipase lingual (memecah lemak). Saliva menyediakan fungsi penting : (1) melembabkan mulut, menginisiasi digesti, dan melindungi gigi dari pembusukan, (2) mengontrol flora normal rongga mulut (3) berperan dalam mineralisasi gigi baru dan lesi enamel karena saliva kaya kalsium dan fosfat (Kaul, Verma, Rawat, & Saini, 2011).

2.12 Penghantaran Obat Via Bukal

Penghantaran obat melalui rute bukal adalah alternatif yang baik di antara beragam rute penghantaran obat. Rute oral lebih disukai pasien. Akan tetapi, penghantaran obat via oral memiliki kekurangan seperti metabolisme lintas pertama dan degradasi enzimatik dalam saluran cerna, yang membatasi penghantaran beberapa kelas obat khususnya peptida dan protein. Pada rongga mulut, daerah bukal dapat menjadi rute untuk tujuan penghantaran obat sistemik. Rute bukal menunjukkan keuntungan dalam menghantarkan obat sistemik. Keuntungan ini mencakup kemungkinan melewati metabolisme lintas pertama, menghindari eliminasi presistemik dalam saluran cerna, faktor ini membuat mukosa oral menjadi lokasi yang mudah menghantarkan obat sistemik. Mukosa bukal memiliki suplai darah yang besar dan relatif permeabel. Mukosa bukal berjajar di pipi dalam dan formulasi bukal ditempatkan dalam mulut di antara gingival (gusi) atas dan pipi untuk pengobatan lokal dan sistemik. Rute bukal menyediakan suatu rute potensial untuk dilalui oleh molekul besar, hidrofilik, dan protein tidak stabil, oligonukleotida, dan polisakarida, sebaik molekul obat yang kecil.

Film bukal memiliki luas 10 – 15 cm². Film bukal mukoadhesif dengan luas area 1-3 cm² umum digunakan. Diperkirakan jumlah obat yang dapat dihantarkan melintasi mukosa bukal untuk luas area 2 cm² adalah 10 – 20 mg

setiap harinya. Bentuk sediaan juga bervariasi, meskipun biasanya menggunakan bentuk bulat lonjong. Durasi maksimal dari retensi dan absorpsi obat bukal biasanya 4 – 6 jam karena makanan dan cairan dapat memindahkan sediaan yang digunakan (Mitra, Alur, dan Johnston, 2007).

2.12.1 Karakteristik Ideal Sistem Bukoadesif

Sistem bukoadesif ideal sebaiknya memiliki karakteristik yaitu memiliki pelekatan yang baik terhadap mukosa bukal dan kekuatan mekanik yang cukup, pelepasan obat terkendali, memfasilitasi laju dan memperpanjang absorpsi obat, dapat diterima dan meningkatkan kepatuhan pasien, tidak mengganggu fungsi normal seperti berbicara, makan, dan minum, pelepasan obat searah menuju mukosa, tidak menyebabkan perkembangan infeksi sekunder seperti karies gigi, memiliki margin *safety* yang luas baik lokal maupun sistemik, memiliki ketahanan yang tinggi terhadap aksi saliva (Verma, Kaul, Rawat, & Saini, 2011).

2.12.2 Keuntungan Penghantaran Obat Via Bukal

Keuntungan penghantaran obat via bukal meliputi :

1. Perpanjangan waktu tinggal sediaan pada lokasi absorpsi
2. Peningkatan absorpsi dan efikasi terapeutik obat
3. Aksesibilitas sangat mudah dan absorpsi terjadi cepat karena suplai darah dan aliran darah baik
4. Peningkatan bioavailabilitas karena obat tidak mengalami metabolisme lintas pertama
5. Menghindari degradasi obat pada saluran cerna sehingga dapat menghantarkan obat dengan bioavailabilitas buruk via rute oral, misalnya obat yang tidak stabil terhadap asam lambung atau dirusak secara enzimatik atau kondisi basa pada usus
6. Pengurangan efek samping terkait dosis dapat ditekan karena lokalisasi zat aktif pada area yang sakit
7. Memperbaiki kepatuhan pasien karena kemudahan administrasi obat
8. Dapat untuk penghantaran *sustained release*

9. Onset aksi relatif cepat dicapai dan formulasi dapat segera dihilangkan bila ingin dihentikan.
10. Mual dan muntah dapat dihindari
11. Dapat digunakan pada pasien yang tidak sadar atau dalam kondisi tidak kooperatif
12. Menyediakan rute alternatif untuk penghantaran beragam hormon, analgesik narkotik, steroid, enzim, agen kardiovaskuler.
13. Memungkinkan modifikasi lokal permeabilitas jaringan, penghambatan aktivitas protease dan reduksi dalam respon imunogenik. Jadi, penghantaran agen terapeutik seperti peptida, protein, dan spesies terionisasi dapat dilakukan dengan mudah (Saurabh, Rishabha, dan Sharma, 2011; Gandhi, Pankil A. et al., 2011; Verma, Kaul, Rawat, & Saini, 2011).

2.12.3 Kerugian Penghantaran Via Bukal (Saurabh, Rishabha, dan Sharma, 2011; Sharathchandra, 2011)

Kerugian penghantaran melalui rute bukal adalah sebagai berikut.

1. Membran bukal memiliki permeabilitas yang lebih rendah dibandingkan membran sublingual
2. Luas permukaan absorpsi terbatas. Rongga mulut memiliki total luas permukaan 170cm^2 untuk absorpsi obat, hanya 50cm^2 yang merupakan jaringan tidak terkeratinisasi, sepanjang membran bukal
3. Saliva yang disekresikan terus menerus ($0,5 - 2 \text{ L/hari}$), dapat mendilusikan obat
4. Penelanan saliva dapat menyebabkan kehilangan obat yang terlarut atau tersuspensi pada sediaan obat tanpa disengaja
5. Makan dan minum tidak diperbolehkan
6. Hanya obat dengan dosis kecil yang dapat dihantarkan
7. Obat yang mengiritasi mukosa atau memiliki rasa pahit/tidak enak/bau tidak enak tidak dapat dihantarkan dengan rute ini
8. Obat yang tidak stabil pada pH bukal tidak dapat dihantarkan

2.12.4 Kandidat Obat Ideal untuk Sistem Penghantaran Obat secara Bukal (Sharathchandra, 2011).

Dalam sistem penghantaran obat bukal, criteria obat yang ideal adalah sebagai berikut.

1. Bobot molekul antara 200 – 500
2. Obat stabil pada pH bukal
3. Obat berasa enak dan tidak berbau
4. Obat diabsorpsi dengan difusi pasif

2.13 Sifat Mukoadesif dari Film Bukal

2.13.1 Mukoadesi

Polimer bioadesif untuk memperpanjang waktu kontak pada penghantaran obat melalui mukosa diperkenalkan pada awal tahun 1980an. Potensi sistem penghantaran obat dalam melokalisasi obat pada situs absorpsi untuk memperpanjang periode dan mendukung kontak yang intim antara formulasi dan jaringan yang mengabsorpsi bermanfaat baik bagi efek lokal dan sistemik (Hägerström, 2003). Bioadesi adalah keadaan yang menggambarkan adhesi antara permukaan biologis dan sintetik. Mukoadesi adalah kondisi spesifik yang menggambarkan interaksi membran mukosa dengan permukaan sintetik.

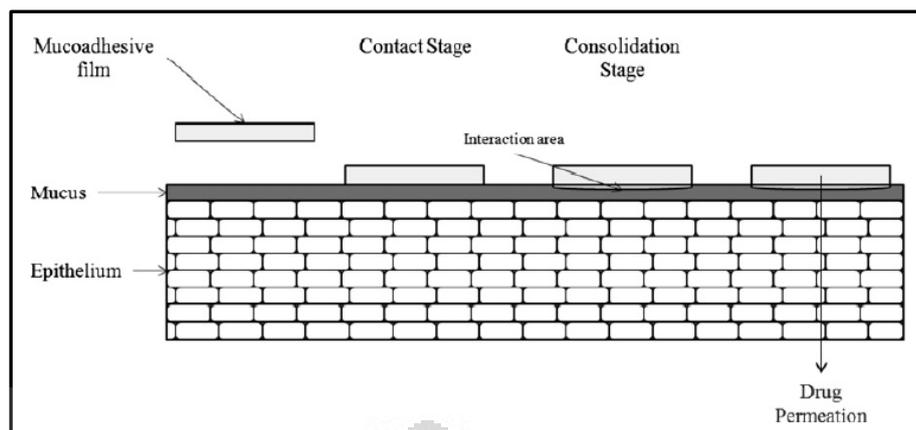
Fenomena mukoadesi dijelaskan oleh lima teori adhesi bentuk sediaan dan substrat biologis. Teori tersebut adalah teori elektronik, adsorpsi, pembasahan, difusi, dan teori fraktur. Karena film bukal mukoadesif meliputi interaksi matriks polimer kering yang mengalami hidrasi, pelepasan obat, dan terkadang erosi, fenomena menjadi sangat kompleks. Proses mukoadesi didasarkan pada keadaan hidrasi (pembasahan dan pengembangan) sediaan dan jumlah lapisan mukus yang tersedia untuk mukoadesi.

Teori elektronik mengasumsikan perbedaan struktur elektronik bahan mukoadesif dan biologis menghasilkan transfer elektron selama berkontak. Hal ini menghasilkan adhesi karena gaya tarik. Teori pembasahan menggunakan tegangan antarmuka untuk memprediksi tingkat penyebaran dan mukoadesi dari sistem cairan dan melibatkan permukaan serta energi antarmuka. Teori fraktur menganalisis gaya yang diperlukan untuk memisahkan dua permukaan setelah

adhesi. Teori ini sering digunakan untuk menghitung kekuatan mematahkan ikatan adhesif selama pelepasan. Hal ini mengasumsikan kegagalan ikatan adhesi yang terjadi pada antarmuka (Chickering dan Mathiowitz, 1999; Smart, 2005).

Film bukal mukoadesif berupa substrat padat kering yang kontak dengan mukosa yang memiliki lapisan mukus tipis. Teori adhesi yang sesuai dengan analisis mukoadesi film polimer pada mukosa bukal yaitu teori adsorpsi dan difusi. Teori adsorpsi menyatakan bahwa yang berperan utama dalam ikatan adesif adalah interaksi inter-polimer, seperti ikatan hidrogen dan gaya *van der Waals*. Teori difusi berasumsi bahwa rantai polimer dari substrat solid, misalnya film mukoadesif dan substrat biologis, misalnya musin pada lapisan mukosa, berinterdifusi melewati antarmuka. Teori difusi menyatakan bahwa interpenetrasi dan belitan rantai polimer berperan pada mukoadesi, interpenetrasi lapisan sedalam 0,2 – 0,5 μm diperlukan untuk menghasilkan ikatan yang efektif. Kedalaman interpenetrasi yang bergantung pada koefisien difusi dan waktu kontak. Variabel penting pada proses ini adalah koefisien difusi polimer ke dalam lapisan musin, waktu kontak, panjang rantai molekuler, dan mobilitas polimer (Morales dan McConville, 2010).

Kebanyakan fenomena mukoadesif memiliki dua tahap yaitu tahap kontak dan tahap konsolidasi. Karena film mukoadesif dibuat berkontak dengan membran biologis oleh pasien, tahap kontak diinisiasi oleh pasien. Selama proses kontak, film akan mulai mendehidrasi lapisan gel mukus dan akan menyebabkan dirinya sendiri terhidrasi, menginisiasi interpenetrasi rantai polimer ke dalam mukus. Untuk film mukoadesif yang biasanya didesain untuk menahan / memperpanjang waktu kontak dengan mukosa bukal, tahap kedua yaitu tahap konsolidasi. Pada tahap konsolidasi, kekuatan mukoadesif ditentukan dari polimer dalam formulasi, dan bagaimana sediaan terhidrasi pada kontak dengan lapisan gel mukus. Proses ini dijelaskan oleh teori dehidrasi, yaitu bahan yang mampu mengalami gelasi, seperti polimer mukoadesif pada film bukal, kontak dengan koloid viskos berair, air akan berpindah sampai tercapai keseimbangan antara dua lapisan. Kekuatan ikatan mukoadesif ditentukan dengan peningkatan *intermixing* yang terjadi setelah air bermigrasi dan mencapai keseimbangan (Morales dan McConville, 2010).



[Sumber : Morales dan McConville, 2010]

Gambar 2.8. Tahap kontak dan konsolidasi

2.13.2 Faktor yang Mempengaruhi Mukoadesi pada Rongga Mulut (Miller, Chittchang, dan Johnston, 2005).

Karakteristik mukoadesif adalah faktor dari polimer bioadesif dan medium di tempat polimer tersebut berada. Beragam faktor yang mempengaruhi sifat mukoadesif polimer, seperti berat molekul, fleksibilitas, kapasitas ikatan hidrogen, densitas *cross-linking*, muatan, konsentrasi, dan hidrasi / *swelling* polimer.

a. Berat molekul

Pada umumnya, kekuatan bioadesif polimer akan meningkat bila berat molekul polimer di atas 100.000. Misalnya, korelasi langsung antara kekuatan bioadesif polimer polioksietilen dan berat molekulnya, pada kisaran 200.000 hingga 700.000 telah ditunjukkan oleh Tiwari et al.

b. Fleksibilitas

Bioadesi dimulai dengan difusi rantai polimer pada daerah interfasial. Oleh karena itu, penting bagi suatu rantai polimer mengandung derajat fleksibilitas yang besar agar terjadi belitan yang diinginkan dengan mukus.

Pada umumnya, mobilitas dan fleksibilitas polimer dapat dihubungkan dengan viskositas dan koefisien difusi, di mana fleksibilitas polimer yang lebih tinggi menyebabkan difusi yang lebih besar ke dalam jaringan mukus.

c. Kapasitas ikatan hidrogen

Ikatan hidrogen adalah faktor penting lainnya pada mukoadesi polimer. Agar mukoadesi terjadi, polimer harus memiliki gugus fungsi yang mampu

membentuk ikatan hidrogen. Fleksibilitas polimer juga penting dalam meningkatkan potensi ikatan hidrogen. Polimer seperti polivinil alkohol, metakrilat terhidroksilasi, dan poli(asam metakrilat), serta kopolimernya adalah polimer dengan kapasitas ikatan hidrogen yang baik.

d. Densitas *cross-linking*

Ukuran pori rata-rata, berat molekul rata-rata dari polimer tercrosslink, dan densitas crosslink adalah tiga parameter penting dan terkait struktur jaringan polimer. Oleh karena itu, peningkatan densitas *cross-linking*, difusi air ke dalam jaringan polimer terjadi pada laju lambat di mana menyebabkan *swelling* polimer yang tidak cukup dan menurunkan laju interpenetrasi antara polimer dan musin.

e. Muatan

Generalisasi muatan polimer bioadesif telah ada sebelumnya, yaitu polimer nonionik memiliki derajat adhesi yang lebih kecil dibandingkan polimer anionik. Peppas dan Buri menunjukkan bahwa muatan anionik yang kuat pada polimer adalah karakteristik yang diperlukan untuk mukoadesi. Diketahui beberapa polimer kationik memiliki sifat mukoadesif yang superior, khususnya dalam medium netral atau agak basa. Polimer kationik dengan berat molekul besar, seperti kitosan, diketahui memiliki sifat mukoadesif yang baik.

f. Konsentrasi

Konsentrasi berhubungan dengan panjang rantai yang tersedia untuk penetrasi ke dalam lapisan mukus. Bila konsentrasi polimer terlalu kecil, jumlah rantai polimer yang berpenetrasi per unit volume mukus kecil, dan interaksi antara polimer dengan mukus tidak stabil. Umumnya, semakin terkonsentrasi suatu polimer maka akan menghasilkan rantai penetrasi yang lebih panjang dan adhesi yang lebih baik. Akan tetapi, setiap polimer memiliki konsentrasi kritis, di atas konsentrasi tersebut, polimer menghasilkan kondisi *unperturbed* karena pembentukan struktur supercoil. Sebagai hasilnya, aksesibilitas pelarut ke dalam polimer menurun, dan penetrasi rantai menurun secara drastis sehingga sifat mukoadesif menurun / menghilang.

g. Hidrasi (*swelling*)

Hidrasi diperlukan oleh polimer mukoadesif untuk pengembangan polimer yang cukup dan menginduksi mobilitas rantai polimer agar meningkatkan proses interpenetrasi antara polimer dan musin. Pengembangan polimer membolehkan belitan mekanis dengan paparan situs bioadesif untuk ikatan hidrogen dan/atau interaksi elektrostatis antara polimer dan jaringan mukus.

h. Faktor lingkungan

Polimer mukoadesif tidak hanya tergantung dari sifat molekulnya, tetapi juga faktor lingkungan yang berbatasan dengan polimer. Saliva misalnya, sebagai medium disolusi, mempengaruhi kelakuan polimer. Tergantung dari laju alir saliva dan metode penentuan, pH medium diperkirakan antara 6,5 dan 7,5. pH lingkungan mikro di sekitar polimer mukoadesif dapat mengubah keadaan ionisasi dan oleh karena itu, dapat mengubah pula sifat adhesi polimer. Laju pergantian musin adalah faktor lingkungan lainnya.

2.14 Metode Pembuatan Film

Satu atau kombinasi dari proses berikut digunakan untuk membuat film oral : *solvent casting*, *hot-melt extrusion*, *solid dispersion extrusion*, *rolling method* (Malke, Shidhaye, Desai, & Kadam, 2010).

2.14.1 *Solvent Casting*

Film oral lebih sering dibuat dengan metode *solvent-casting*, komposisi yang larut air dilarutkan untuk menghasilkan larutan viskos yang jernih. Zat aktif dan agen lainnya dilarutkan dalam sejumlah kecil pelarutnya dan dikombinasikan menjadi larutan *bulk*. Campuran ini ditambahkan ke dalam larutan viskos berair. Udara yang terperangkap dipindahkan dengan vakum. Larutan yang dihasilkan dicetak sebagai film dan dibiarkan mengering, kemudian dipotong-potong menjadi lembaran dengan ukuran yang diinginkan. Hidrokoloid larut air yang digunakan untuk preparasi film adalah hidroksipropilmetil selulosa (HPMC), hidroksipropil selulosa (HPC), pullulan, natrium alginat, pektin dan karboksimetil selulosa (CMC).

2.14.2 *Hot Melt Extrusion*

Hot melt extrusion (HME) umum digunakan untuk membuat granul, tablet *sustained release*, sistem penghantaran obat transdermal dan transmukosal. Film yang diproses dengan teknik ini melibatkan pembentukan polimer menjadi film dengan proses pemanasan. Campuran pembawa obat diisikan ke dalam *hopper* dan dicampur dan dilelehkan dengan ekstruder. *Die* akan membentuk lelehan menjadi bentuk film yang diinginkan. *Hot-melt extrusion* meliputi pencampuran pembawa obat pada suhu lebih rendah dan waktu tinggal lebih singkat (<2 menit), ketiadaan pelarut organik, produk buangan minimum, kontrol parameter operasi yang baik, dapat untuk operasi berkelanjutan dan *scale up*.

2.14.3 *Solid Dispersion Extrusion*

Dispersi padat mengacu pada dispersi satu atau lebih zat aktif dalam pembawa inert dengan adanya polimer hidrofilik amorf dan juga menggunakan metode seperti ekstrusi leleh. Obat dilarutkan dalam cairan pelarut yang sesuai dan kemudian larutan ini diinkorporasikan ke dalam lelehan polietilenglikol. Pelarut terpilih atau obat terlarut tidak bercampur dengan lelehan polietilenglikol. Bentuk polimorf obat dalam dispersi padat dipengaruhi pelarut cair yang digunakan.

2.14.4 *Rolling Method*

Film disiapkan dengan preparasi *pre-mix*, lalu ditambahkan zat aktif. *Pre-mix* atau *master batch* meliputi polimer pembentuk film, pelarut polar, dan zat tambahan lain kecuali zat aktif ke dalam tangki *master batch feed*. Sejumlah obat yang diperlukan ditambahkan ke dalam *mixer* melalui bukaan pada tiap *mixer*. Setelah obat diaduk homogen bersama *pre-mix* selama beberapa waktu, sejumlah tertentu matriks campuran disalurkan ke pan melalui pompa metering kedua. *Roller metering* menentukan ketebalan film. Film terbentuk dan dibawa dengan *support roller*. Film basah kemudian dikeringkan dengan *bottom drying*.

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian

Lokasi penelitian adalah di Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Formulasi Tablet Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia, Depok. Penelitian dilaksanakan pada bulan Februari hingga Juni 2012.

3.2 Alat

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah *drum drier* (R. Simon Dryers, Inggris), *disc mill*, ayakan bertingkat (Retsch, Jerman), spektrofotometer UV-1800 (Shimadzu, Jepang), *fourier-transform infrared spectrophotometer* 8400 S (Shimadzu, Jepang), viskometer brookfield (Brookfield Synchrolectic, USA), pH meter (Eutech pH 510, Singapura), neraca analitik (Adam AFA – 210 LC, USA dan Mettler Toledo AL204, USA), pengaduk magnetik (Ika, Jerman), *thermal analyzer* DSC 60A (Shimadzu, Jepang), mikrometer sekrup (Din – 863/11, Inggris), *scanning electron microscope* (Jeol JSM-5310 LV dan Jeol JSM – 6510, Inggris), *texture analyzer* (TA.XT2 Rheoner 3305, Jerman), *moisture content analyzer* (Adam AMB50, UK), oven (WTB Binder, Jerman), homogenizer (Multimix EH 2012 CKL, Malaysia), *tupperware* plastik (Lock n Lock, USA), desikator, termometer, dan alat-alat gelas.

3.3 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah pati singkong (PT. Sungai Budi Lampung, Indonesia), ftalat anhidrida (Merck, Jerman), etanol 96% (Merck, Jerman), natrium sulfat anhidrat (Merck, Jerman), HCl (Merck, Jerman), NaOH (Merck, Jerman), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), kalium bromida (Merck, Jerman), kalium hidrogen ftalat (Merck, Jerman), diltiazem HCl (Piramal, India), gliserin (Brataco, Indonesia), propilenglikol (Brataco, Indonesia), aspartam (Vitasweet, Cina), natrium klorida (Brataco, Indonesia),

jaringan bukal kambing (Pasar Agung, Indonesia), dan akuades (Brataco, Indonesia).

3.4 Langkah Kerja

3.4.1 Pembuatan pati singkong ftalat

Sintesis prigelatinasi pati singkong ftalat (PPSfT) dilakukan dalam dua tahap, yaitu tahap prigelatinisasi dan tahap esterifikasi. Pada penelitian ini, pati singkong dipregelatinasi sempurna, kemudian diesterifikasi dengan ftalat anhidrida pada suasana basa (pH 8-10).

3.4.1.1 Prigelatinisasi Pati Singkong

Pati singkong dipanaskan dengan sejumlah air (20% pati dalam akuades) di atas suhu gelatinasinya (di atas 70°C), hingga diperoleh musilago bening. Kemudian musilago bening tersebut dikeringkan dengan menggunakan *drum drier* pada suhu 80°C ± 5 °C. Serpihan yang diperoleh kemudian dihaluskan dengan *disc mill* dan diayak melalui pengayak 60 mesh sehingga didapatkan serbuk PPS (prigelatinasi pati singkong) (Anwar et al., 2006).

3.4.1.2 Ftalatisasi Prigelatinasi Pati Singkong

Prigelatinasi pati singkong (PPS) yang dihasilkan pada tahap pertama, dibuat suspensi 10% dalam akuades, lalu ditambahkan sebagian serbuk Na₂SO₄ anhidrat sedikit demi sedikit (total penambahan serbuk Na₂SO₄ anhidrat adalah 5% total musilago selama reaksi berlangsung) dengan tujuan menyerap kadar air berlebih. Kemudian, musilago ditambahkan larutan NaOH 10 N sampai tercapai pH 8-10. Larutan ftalat anhidrida 16,67% dibuat dengan melarutkan 1 bagian massa ftalat anhidrida dalam 5 bagian volume etanol 96% (dibantu pengadukan dengan *magnetic stirrer* hingga larut). Ftalatisasi dilakukan dengan cara menambahkan larutan ftalat anhidrida ke dalam musilago dengan pengadukan oleh homogenizer berkecepatan 1000 rpm. Berat penambahan ftalat anhidrida (gram) yaitu 50% dari berat pati singkong. Penetesan larutan ke dalam musilago PPS dilakukan dengan kecepatan 1 ml per menit, sambil terus dilakukan penjagaan kondisi reaksi pada pH 8-10, dengan cara menambahkan larutan NaOH

Universitas Indonesia

secara bergantian dengan ftalat anhidrida sampai ftalat anhidrida sampai habis. Setelah penambahan ftalat anhidrida selesai, campuran tersebut diaduk dengan homogenizer selama 30 menit dengan kecepatan 1000 rpm, lalu didiamkan 24 jam. Setelah 24 jam pendiaman, hasil ftalatisasi diadjust dengan HCl 0,1N agar pH-nya menjadi 6,5 – 7,0 dengan tujuan menghentikan reaksi ftalatisasi (Billmers & Tessler, 1994), lalu dicuci dengan etanol 50% beberapa kali hingga tidak terdeteksi ftalat (diidentifikasi dengan tidak adanya serapan atau *peak* secara spektrofotometri) pada bilasan terakhir, kemudian dikeringkan dengan menggunakan *drum drier* pada suhu $80^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Serpihan yang diperoleh kemudian dihaluskan dengan *blender* dan diayak melalui pengayak 60 mesh.

3.4.2. Karakterisasi Pati Singkong Ftalat

3.4.2.1 Karakterisasi Kimia

a. Uji Derajat Substitusi (Aiedeh & Taha, 1999 ; Jerachaimongkol, 2006)

Derajat substitusi diuji dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Sejumlah ± 50 mg PPSFt dilarutkan dengan larutan NaOH 1,0 N hingga 25 ml, lalu diukur serapannya pada panjang gelombang 271,8 nm (panjang gelombang maksimum KHP). Kadar ftalat dalam PPSFt dihitung dengan memasukkan serapan sampel yang diperoleh ke dalam persamaan regresi linear dari kurva kalibrasi larutan KHP dalam NaOH 1N.

$$\text{Derajat substitusi} = \frac{162 \times \% \text{ ftalat}}{14.900 - (148 \times \% \text{ ftalat})} \quad (3.1)$$

b. Analisis Gugus Fungsi

Untuk memastikan substitusi ftalat pada pati maka dilakukan pemeriksaan dengan spektrofotometer IR. Sejumlah sampel yang akan diuji ditimbang bersama dengan serbuk KBr yang telah dikeringkan (1:1). Kedua bahan tersebut digerus homogen. Hasil gerusan dimasukkan ke dalam *Fourier Transform Infra Red* (FTIR) dan alat dijalankan pada panjang gelombang 400 sampai 4000 cm^{-1} . Pita absorpsi yang spesifik menunjukkan adanya ikatan ester pada bilangan gelombang $1710\text{-}1750 \text{ cm}^{-1}$ dan gugus aromatis pada

bilangan gelombang 600-900 cm^{-1} . Spektrum IR yang diperoleh dari sampel PPSFt dibandingkan dengan spektrum IR dari sampel PPS.

c. Pemeriksaan pH

Sejumlah PPSFt ditimbang dan dilarutkan dalam aquadest bebas CO_2 dengan konsentrasi 10% (b/v), lalu pH larutan tersebut diukur dengan pHmeter.

3.4.2.2 Karakterisasi Fisik

a. Penampilan Fisik

Penampilan fisik dari pragelatinasi pati ftalat (PPSFt) hasil sintesis dievaluasi, meliputi bentuk, warna, dan bau.

b. Pengamatan Bentuk dan Morfologi Permukaan PPSFt

Bentuk dan morfologi permukaan PPSFt dilihat dengan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM). Bentuk partikel dan tekstur permukaan polimer diamati.

c. Densitas

Densitas bulk serbuk PPSFt diukur dengan cara menimbang sejumlah massa PPSFt (m) dan dimasukkan ke dalam gelas ukur 100 ml (V_1). Densitas bulk dihitung dengan rumus berikut.

$$\text{Densitas bulk} = \frac{m}{V_1} \quad (3.2)$$

Gelas ukur berisi sampel serbuk PPSFt lalu diketuk-ketukkan sebanyak 300 kali dengan alat *tapped density tester*. Perlakuan diulangi dua kali agar memastikan tidak terjadi lagi penurunan volume, lalu diukur volumenya (V_2).

$$\text{Densitas mampat} = \frac{m}{V_2} \quad (3.3)$$

d. Analisis Sifat Termal (Turk, Hascicek, & Gonul, 2009)

Sifat termal sampel dianalisis menggunakan *Differential Scanning Calorimeter* (DSC). Sebanyak 4 mg PPSFt ditimbang dengan seksama di atas

silinder aluminium berdiameter 5 mm yang akan dicetak menjadi pellet. Pellet kemudian dimasukkan ke dalam alat DSC dan pengukuran dilakukan mulai dari suhu 30° - 500°C. Kurva proses endotermik dan eksotermik yang terjadi pada sampel direkam dan dianalisis.

e. Kelarutan

PPSFt ditimbang masing-masing sebanyak 250 mg dan dilarutkan ke dalam berbagai pelarut dengan volume 25 ml. Medium yang digunakan adalah larutan HCl dengan pH 1,2 dan pH 5; larutan dapar fosfat pH 6,8 dan pH 7,4; akuades, larutan NaOH pH 10 dan 12, serta NaOH 1N. Setiap campuran dikocok selama 1 jam dengan bantuan pengaduk magnetik dengan kecepatan 200 rpm. Larutan tersebut kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 4000 rpm selama 10 menit untuk mengendapkan PPSFt yang tidak terlarut dalam medium. Filtratnya kemudian dipipet 5,0 ml dan ditambahkan medium pelarutnya hingga 25,0 ml. Serapan masing-masing larutan sampel diukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang titik isobestik KHP (Aiedeh dan Taha, 1999). Titik isobestik diperoleh dengan cara mengukur serapan larutan 100 ppm KHP dalam medium berbagai pH.

f. Kadar Air

Kadar air PPSFt diukur dengan alat *moisture content analyzer*. Alat tersebut dipanaskan terlebih dahulu selama kurang lebih 10 menit, lalu sebanyak ± 2 gram sampel ditaburkan di atas wadah aluminium secara merata dan suhu diatur 105°C. Nilai kadar air yang terbaca pada alat dicatat.

h. Higroskopisitas

Higroskopisitas sampel PPSFt diketahui dengan menghitung kenaikan bobot sampel yang disimpan selama waktu tertentu. Sebanyak 1 gram sampel PPSFt dimasukkan ke dalam pot plastik dengan empat perlakuan, yaitu pot tanpa tutup, pot bertutup, pot tanpa tutup dengan silika gel, dan pot bertutup dengan silika gel. Masing-masing pot diletakkan dalam desikator pada suhu kamar dan RH 70% yang telah diatur dengan larutan jenuh NaCl. Bobot awal,

Universitas Indonesia

peningkatan bobot, dan kondisi fisik PPSFt dicatat pada hari ke-0,1,2,3,7,10,14,21, dan 30.

3.4.2.3 Karakterisasi Fungsional

a. Indeks Mengembang

Sebanyak ± 500 mg serbuk PPSFt dicetak menjadi tablet. Tablet dimasukkan ke dalam cawan petri berisi 20 ml medium berbagai pH, yaitu HCl pH 1,2 dan 5, dapar fosfat pH 6,8 dan 7,4, akuades, larutan NaOH pH 10 dan 12. Indeks mengembang diukur berdasarkan peningkatan bobot tablet PPSFt pada titik-titik waktu tertentu hingga 8 jam. Indeks mengembang lalu dihitung dengan rumus berikut.

$$\text{Indeks Mengembang (\%)} = \frac{W_t - W_o}{W_o} \times 100\% \quad (3.4)$$

Di mana W_t adalah bobot tablet PPSFt yang terbaca pada waktu t , dan W_o adalah bobot tablet awal PPSFt.

b. Viskositas

PPSFt didispersikan dalam akuades dengan konsentrasi 4,5% dan 6% b/v (dibuat sebanyak 250 ml). Viskositas diukur dengan viskometer Brookfield dengan kecepatan putaran spindel diatur mulai dari 0,5; 1; 2; 2,5; 5; 10; dan 20 rpm, kemudian diputar kembali dari 20; 10; 5; 2,5; 2; 1; dan 0,5 rpm. Hasil pembacaan skala dicatat dan nilai viskositas dihitung dengan menggunakan faktor koreksi.

c. Adesivitas

Adesivitas diukur terhadap PPSFt yang berbentuk serbuk dan dibentuk film dengan pelarut akuades (tanpa *plasticizer* atau tambahan zat lain) dengan menggunakan alat *texture analyzer* yang dihubungkan dengan computer dan dijalankan dengan *XTRA Dimension Software*. Jaringan bukal kambing dibersihkan dan disimpan pada medium dapar fosfat pH 6,8. Potongan film tersebut ditempelkan di atas jaringan bukal dan dibiarkan kontak selama 50

detik, kemudian diberikan dapar fosfat pH 6,8. Jaringan dilekatkan pada lempeng yang tersedia pada alat dengan posisi mukosa dan film menghadap ke luar. Alat dinyalakan dan *probe* diatur agar memberikan gaya sebesar 150 gF dengan kecepatan 0.5 mm/detik. Setelah itu, *probe* diangkat dengan kecepatan 1 mm/detik. Kurva antara waktu dengan besar gaya yang diperlukan akan terekam pada alat hingga film terlepas dari permukaan jaringan. Pengukuran akan didapatkan dalam bentuk kekuatan bioadesif dalam satuan gram *force* (gF).

3.4.3 Formulasi dan Pembuatan Film Bukal Mukoadesif Diltiazem HCl

Sejumlah diltiazem HCl dan aspartam dilarutkan dalam akuades. Polimer PPSFt atau PPS didispersikan dalam akuades dengan bantuan pengadukan magnetik. Propilenglikol dan gliserol dilarutkan dalam akuades. Setelah larut / terdispersi homogen, seluruh bahan dicampurkan dan diaduk dengan pengaduk magnetik hingga homogen. Campuran kemudian didiamkan pada suhu ruang untuk menghilangkan gelembung udara. Setelah gelembung udara tidak ada, campuran dituang sebanyak 13 gram ke dalam wadah *tupperware* tahan panas dan dikeringkan pada 50°C dalam oven hingga film fleksibel terbentuk. Film dikeluarkan dari wadah dengan hati-hati. Dosis dari tiap unit film diatur dengan memotong film menjadi berukuran 1,8 cm x 2,5 cm sehingga tiap film mengandung 25 mg diltiazem HCl, kemudian film ini dikemas dalam aluminium foil dan disimpan dalam desikator pada suhu ruang.

Perhitungan Dosis Obat pada Film Bukal

Dosis diltiazem HCl per oral untuk obat antihipertensi = 60 – 120 mg dua kali sehari. Pertimbangan bahwa dosis obat langsung menuju sistemik (diketahui bioavailabilitas per oral = 40%), maka dosis per film menjadi :

$$\frac{40}{100} \times 60 \text{ mg} = 24 \text{ mg} \approx 25 \text{ mg}$$

Wadah untuk mencetak film adalah *tupperware* tahan panas berukuran 8,7 cm x 6,7 cm, sehingga luasnya adalah 58,29 cm². Besar film yang akan dicetak berukuran 1,8 cm x 2,5 cm, sehingga luasnya adalah 4,5 cm².

Dosis yang diperlukan per satu cetakan film =

$$\frac{58,29 \text{ cm}^2}{4,5 \text{ cm}^2} \times 25 \text{ mg} = 323,83 \text{ mg}$$

Jumlah yang dituangkan ke dalam wadah cetak adalah 13 gram (jumlah ini berdasarkan proses optimasi, menghasilkan ketebalan yang sesuai menurut pengamatan visual). Melalui perhitungan, maka tiap 100 gram formula berisi komponen-komponen seperti dalam tabel berikut.

Tabel 3.1. Formulasi film bukal mukoadesif diltiazem HCl

Bahan (g)	F1	F2	F3	F4
PPSFt	4,5	6	–	6
PPS	–	–	6	–
Diltiazem HCl	2,491	2,491	2,491	2,491
Propilenglikol	1,125	1,125	1,125	1,5
Gliserol	0,9	0,9	0,9	1,2
Aspartam	0,2	0,2	0,2	0,2
Akuades	90,784	89,284	89,284	88,609

3.4.4 Evaluasi Film Bukal Mukoadesif Diltiazem HCl

3.4.4.1 Organoleptis dan Morfologi Film

Sediaan film diamati bentuk, warna, bau, serta teksturnya (V, Bharath K. et al., 2011). Bentuk dan permukaan film bukal mukoadesif juga diperiksa dengan alat *Scanning Electron Microscope* (SEM). Film ditempelkan pada *holder* dengan memakai lem khusus kemudian dimasukkan ke dalam vakum evaporator untuk dilapisi dengan logam emas (Au). Kemudian sampel dimasukkan ke dalam alat SEM lalu diamati. Pencitraan SEM ini dilakukan pada permukaan atas, bawah dan irisan / penampang melintang film (Lala, Thorat, Gargote, Awari, 2011).

3.4.4.2 Bobot dan Ketebalan Film (Lala, Thorat, Gargote, & Awari, 2011)

Untuk evaluasi bobot dan tebal film, lima lembar film dari setiap hasil formulasi diambil dan ditimbang satu per satu dengan timbangan analitik serta

Universitas Indonesia

diukur ketebalannya pada lima titik lokasi berbeda (di tengah dan di keempat tepi film) dengan mikrometer sekrup. Nilai rata-rata dan standar deviasi bobot dan tebal film dihitung.

3.4.4.3 pH Permukaan (Mohamed, M.I., Haider, M., & Ali, 2011)

Film dibuat berkontak dengan 5 ml akuades (pH $6,5 \pm 0,1$) selama 2 jam pada suhu ruang. pH permukaan diukur dengan elektroda kaca pada permukaan film, ditunggu hingga terjadi keseimbangan selama 1 menit.

3.4.4.4 Kadar Air

Kadar air film diukur dengan alat *moisture content analyzer*. Alat tersebut dipanaskan terlebih dahulu selama kurang lebih 10 menit, lalu satu lembar film diletakkan di atas wadah aluminium dan suhu diatur 105°C . Nilai kadar air film yang terbaca pada alat dicatat.

3.4.4.5 Persentase Absorpsi Lembab (Alagusundaram, Chengaiah, Ramkanth, Parameswari, Chetty, & Dhachinamoorthi, 2009)

Persentase absorpsi lembab adalah uji yang dilakukan untuk mengetahui kestabilan fisik film bukal pada kondisi dengan kelembaban tinggi. Persentase absorpsi lembab dihitung dari kenaikan bobot film yang dikondisikan dalam desikator berisi larutan jenuh natrium klorida (RH 70%) selama tiga hari.

$$\text{Persentase absorpsi lembab} = \frac{\text{bobot akhir} - \text{bobot awal}}{\text{bobot awal}} \times 100 \quad (3.5)$$

3.4.4.6 Persentase Kehilangan Kelembaban (Alagusundaram, Chengaiah, Ramkanth, Parameswari, Chetty, & Dhachinamoorthi, 2009)

Persentase kehilangan kelembaban juga dilakukan untuk menguji integritas film pada kondisi kering. Persentase kehilangan lembab dihitung dari penyusutan bobot film yang dikondisikan dalam desikator berisi silika gel dan serbuk kalsium klorida anhidrat (RH 2%) selama tiga hari.

$$\text{Persentase kehilangan lembab} = \frac{\text{bobot akhir} - \text{bobot awal}}{\text{bobot awal}} \times 100 \quad (3.6)$$

3.4.4.7 Ketahanan Pelipatan (Nafee, 2003; V, Bharath K. et al., 2011)

Ketahanan pelipatan film ditentukan dengan pengulangan pelipatan film dari tiap formulasi pada lokasi yang sama hingga film tersebut sobek. Jumlah pelipatan film dapat dilipat pada tempat yang sama tanpa mengalami sobek merupakan nilai ketahanan pelipatan.

3.4.4.8 Uji Kekuatan Peregangan Film (Koland, Charyulu, & Prabhu, 2010)

Uji kekuatan peregangan film mukoadesif dapat dilakukan dengan menggunakan alat *Texture Analyzer* yang dihubungkan dengan komputer dan dijalankan dengan *XTRA Dimension Software*. Film ditempatkan pada dua alat penjepit dan ditarik dengan penjepit atas pada kecepatan 100 mm/ menit. Gaya yang diperlukan hingga film sobek dan peregangan yang terjadi dicatat oleh alat. Kekuatan peregangan dan persen peregangan atau elongasi dihitung dengan rumus berikut.

$$\text{Kekuatan peregangan (Tensile strength)} = \frac{\text{gaya saat film sobek (N)}}{\text{luas area film (mm}^2\text{)}} \quad (3.7)$$

$$\text{Persen peregangan (\% Elongasi)} = \frac{\text{peningkatan panjang}}{\text{panjang awal}} \times 100\% \quad (3.8)$$

3.4.4.9 Indeks Mengembang (Alagusundaram, Chengaiah, Ramkanth, Parameswari, Chetty, & Dhachinamoorthi, 2009)

Film bukal ditempatkan dalam cawan petri dan kertas mm blok diletakkan di bawah cawan petri untuk mengukur peningkatan area karena pengembangan film. Sebanyak 50 ml dapar fosfat pH 6,8 dituang ke dalam cawan petri. Peningkatan area dan bobot film dicatat pada menit ke 15, 30, 45, 60, 120, dan 240. Indeks mengembang film dihitung dengan rumus berikut.

$$\text{Indeks mengembang (\% S)} = \frac{X_t - X_0}{X_0} \times 100 \quad (3.9)$$

%S adalah indeks mengembang, X_t adalah bobot film yang mengalami pengembangan setelah waktu t menit, X_0 adalah bobot film pada $t = 0$.

3.4.4.10 Waktu Mukoadesi *ex Vivo* (Lala, Thorat, Gargote, & Awari, 2011)

Waktu mukoadesi *ex Vivo* ditentukan setelah aplikasi film pada mukosa bukal kambing segar. Mukosa bukal kambing direkatkan pada kaca obyekt dengan lem sianokrilat. Satu sisi film dilembabkan dengan 1 ml dapar fosfat pH 6,8 dan ditempelkan ke mukosa bukal dengan pemberian gaya tekan dengan jari selama 20 detik. Kaca obyekt terlekat mukosa dan film tersebut digantung dan dicelupkan ke dalam gelas beker berisi 200 ml larutan dapar fosfat pH 6,8 (suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$). Lalu, dilakukan pengadukan dengan kecepatan 50 rpm untuk mensimulasikan lingkungan rongga bukal. Waktu film terlepas sempurna dari mukosa bukal dicatat.

3.4.4.11 Uji Kekuatan Mukoadesif (Skulason, Asgeirsdottir, Magnusson, & Kristmundsdottir, 2009)

Uji kekuatan pelekatan film mukoadesif dilakukan dengan menggunakan alat *texture analyzer* yang dihubungkan dengan komputer dan dijalankan dengan *XTRA Dimension Software*. Jaringan bukal kambing dibersihkan dan disimpan pada medium dapar fosfat pH 6,8. Sepotong film mukoadesif ditempelkan di atas jaringan tersebut dan dibiarkan kontak selama 50 detik, kemudian diberikan cairan saliva. Jaringan dilekatkan pada lempeng yang tersedia pada alat dengan posisi mukosa dan film menghadap ke luar. Alat dinyalakan dan *probe* diatur agar memberikan gaya sebesar 150 gF dengan kecepatan 0,5 mm/detik. Setelah itu, *probe* diangkat dengan kecepatan 1 mm/detik. Kurva antara waktu dengan besar gaya yang diperlukan akan terekam pada alat hingga film lepas dari permukaan jaringan. Pengukuran akan didapatkan dalam bentuk kekuatan bioadesif dalam satuan *gram force* (gF).

3.4.4.12 Penetapan Jumlah Obat dalam Film (Mohamed, M.I., Haider, M., & Ali, 2011)

Satu lembar sediaan film bukal diltiazem HCl dilarutkan dengan dapar fosfat pH 6,8 dalam labu ukur 250,0 ml. Jumlah diltiazem HCl ditentukan dengan spektrofotometri pada λ_{maks} 236 nm. Rata-rata kandungan obat dari tiga lembar film dihitung.

3.4.4.13 Uji Pelepasan *in Vitro* (Mohamed, M.I., Haider, M., & Ali, 2011)

Studi pelepasan dilakukan dengan menggunakan alat disolusi termodifikasi, medium disolusi adalah 250 ml dapar fosfat pH 6,8. Suhu uji $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan putar 50 rpm. Satu sisi film bukal direkat ke kaca obyek dengan perekat sianoakrilat sehingga sisi atas film menghadap ke atas dan dapat melepaskan obat. Sampel diambil sebanyak 5 ml pada menit ke 5, 15, 30, 45, 60, 90, dan 120. Volume medium dikompensasi dengan jumlah volume dapar fosfat yang sama. Sampel disaring dengan filter *milipore* 0,45 μm , diencerkan, dan dianalisis kadarnya dengan spektrofotometri pada panjang gelombang 236 nm. Percobaan dilakukan tiga kali dan rata-rata dihitung. Dibuat kurva % pelepasan obat terhadap waktu.

$$Q_n = V_m \times C_n + V_s \times \sum_{t=0}^{t=n-1} C_n \quad (3.10)$$

Keterangan : Q_n = jumlah obat terdisolusi pada waktu n (mg)

V_m = volume medium disolusi (ml)

C_n = konsentrasi obat terdisolusi pada waktu n (ppm)

V_s = volume pengambilan sampel (ml)

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

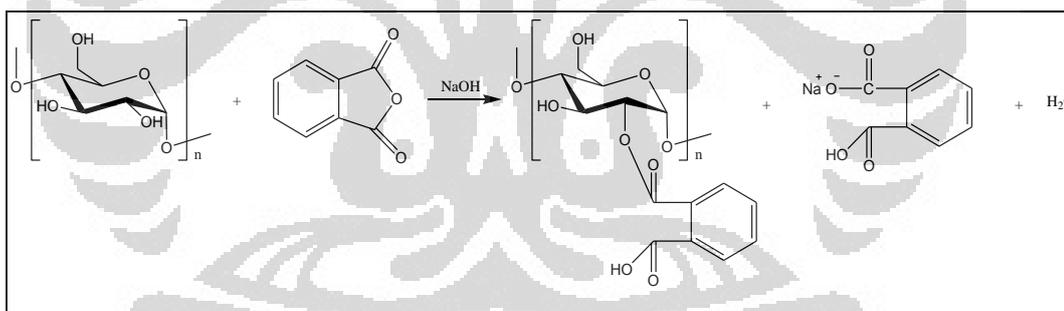
4.1 Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat

Proses pembuatan eksipien prigelatinisasi pati singkong ftalat (PPSFt) melalui dua tahap, yaitu prigelatinisasi (prigelatinisasi sempurna) dan esterifikasi dalam medium berair dengan kondisi basa (pH 8 – 10). Pada penelitian ini, dipilih prigelatinisasi sempurna dengan pertimbangan jumlah komponen granula pati yang pecah lebih banyak sehingga menghasilkan lebih banyak gugus hidroksil bebas yang akan bereaksi dengan ftalat dibandingkan prigelatinisasi sebagian. Medium berair dipilih dengan pertimbangan cara ini lebih sedikit menghabiskan biaya dan lebih aman bila dibandingkan dengan sintesis dalam medium organik.

Prigelatinisasi sempurna dilakukan dengan cara memanaskan 20% b/v pati singkong dalam akuades di atas suhu gelatinisasinya (di atas 75°C), hingga diperoleh musilago bening. Musilago ini lalu dikeringkan dengan *drum drier* bersuhu 80°C ± 5°C. Dengan pemanasan dan pengeringan di atas suhu gelatinisasinya, granula pati akan mengembang, menyerap air, dan mengalami pemecahan granula sehingga komponen amilosa dan amilopektin akan keluar dari granula pati. Pengeringan dengan *drum drier* akan menghasilkan prigelatinisasi pati singkong (PPS) kering berbentuk serpihan. Serpihan PPS ini lalu dihaluskan dengan *disc mill* dan diayak melalui pengayak 60 mesh untuk menyeragamkan ukuran partikel.

Tahap esterifikasi PPS dengan asam ftalat anhidrida diawali dengan mendispersikan PPS dalam akuades hingga terbentuk musilago 10%. Konsentrasi PPS 10% adalah konsentrasi musilago PPS yang optimal untuk reaksi esterifikasi karena penggunaan konsentrasi PPS yang lebih besar akan menghasilkan musilago PPS yang terlalu kental dan menghambat reaksi dengan ftalat anhidrida. Reaksi berlangsung pada suasana basa, yaitu di atas pH 8 juga di bawah pH 10 yang diatur dengan penambahan larutan NaOH 10 N. Pada kondisi ini, gugus hidroksil pati akan mengalami ionisasi dan gugus anhidrida asam akan terbuka, sehingga kedua senyawa dapat bereaksi.

Reaksi ftalatisasi dalam medium berair akan menghasilkan derajat substitusi polimer yang lebih rendah dibandingkan reaksi dalam medium organik. Hal ini dikarenakan pada medium berair, sebagian ftalat anhidrida akan mengalami penguraian menjadi asam karboksilatnya yaitu asam ftalat yang reaktivitasnya lebih rendah dibandingkan bentuk anhidridanya. Penambahan Na_2SO_4 anhidrat ke dalam musilago dan penggunaan NaOH pekat (10 N) bertujuan meminimalkan kadar air yang ada selama reaksi ftalatisasi. Natrium sulfat anhidrat menarik air yang terbentuk selama reaksi (Gambar 4.1) dan NaOH pekat untuk meningkatkan pH dengan jumlah air yang lebih sedikit. Prosedur penambahan Na_2SO_4 anhidrat dilakukan secara bergantian dengan penambahan larutan ftalat anhidrida, yaitu setiap sekitar 20 ml larutan ftalat anhidrida diselingi dengan sedikit penambahan Na_2SO_4 anhidrat. Setelah reaksi selesai, pengadukan diteruskan selama 30 menit supaya homogen, kemudian hasil sintesis didiamkan selama 24 jam. Campuran tersebut kemudian dinetralkan dengan larutan HCl encer sampai pH nya 6,5 – 7.



Gambar 4.1. Reaksi esterifikasi yang terjadi antara pragelatinisasi pati singkong dengan ftalat anhidrida menghasilkan pragelatinisasi pati singkong ftalat, Na ftalat, dan air

Prosedur pengerjaan dilanjutkan dengan pencucian campuran PPSFt untuk memisahkan PPSFt dan ftalat yang tidak bereaksi. Ke dalam larutan PPSFt yang sudah dinetralkan, ditambahkan etanol 50% sebanyak dua kali volume PPSFt, diaduk dengan *homogenizer* hingga terbentuk endapan putih. Endapan lalu dicuci 20 kali dengan etanol 50% (masing-masing setengah kali bobot endapan PPSFt) hingga kadar residu ftalat pada bilasan terakhir di bawah limit deteksinya (*LOD*

ftalat didapat dari kurva kalibrasi KHP dalam etanol 50%, yaitu $A = 0,1418$) pada panjang gelombang 280 nm secara spektrofotometri. Endapan PPSFt yang diperoleh kemudian dikeringkan dengan menggunakan *drum drier* pada suhu $80^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Dengan pemanasan tersebut akan diperoleh serpihan kering PPSFt yang kemudian dihaluskan dengan *disc mill* dan diayak melalui pengayak 60 mesh sehingga didapat serbuk PPSFt.

4.2 Karakterisasi Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat

4.2.1 Karakterisasi Kimia

4.2.1.1 Derajat Substitusi

Derajat substitusi dihitung untuk mengetahui seberapa banyak ftalat berhasil bereaksi atau tersubstitusi pada polimer PPS. Kadar ftalat pada PPSFt diukur dengan metode spektrofotometri pada panjang gelombang maksimum 271,8 nm. Panjang gelombang tersebut ditentukan dari pembuatan kurva kalibrasi KHP dalam NaOH 1N. Larutan NaOH 1 N dipilih sebagai pelarut PPSFt karena dalam medium ini, serbuk PPSFt dapat larut sempurna menghasilkan larutan jernih sehingga diasumsikan bahwa seluruh ftalat sudah terlarut di dalam medium dan dapat dideteksi dengan spektrofotometer UV-Vis. Konsentrasi ftalat dalam larutan sampel dihitung dengan memasukkan nilai serapan ke persamaan kurva kalibrasi KHP dalam NaOH 1N.

Tabel 4. 1. Perbandingan karakter kimia PPSFt dan PPS

Karakterisasi Kimia	PPSFt	PPS
Derajat substitusi	$0,0541 \pm 0,0019$	-
Gugus fungsi	Ada puncak pada bilangan gelombang $1716,70$ dan $1560,46 \text{ cm}^{-1}$	-
pH	$5,72 \pm 0,13$	$6,69 \pm 0,39$

Dari perhitungan dengan rumus, didapatkan hasil derajat substitusi PPSFt adalah $0,0541 \pm 0,0019$. Angka $0,0541$ tersebut menunjukkan adanya substitusi 5 molekul ftalat pada setiap 100 unit anhidroglukosa PPS. Substitusi ftalat diperkirakan terjadi pada gugus reaktif pati, yaitu pada C posisi 2, 3, dan 6,

dengan kemungkinan terjadi substitusi terbesar pada posisi C-2 karena reaktivitasnya yang paling besar (Van de Burg et al., 2000).

Walaupun nilai derajat substitusi PPSFt terbilang kecil, pengaruhnya terhadap sifat fungsional cukup bermakna. Beberapa sifat fungsional yang mengalami perubahan dan terkait dengan formulasi film adalah viskositas dan adesivitas. Substitusi ftalat pada PPS menyebabkan penurunan viskositas PPS yang sangat besar, yaitu dari 8200 cps menjadi 385 cps pada konsentrasi 6% b/v. Penurunan juga terjadi pada adesivitas, yang diketahui dari lebih rendahnya waktu mukoadesif film PPSFt 6% ($57,1 \pm 20,3$ menit) dibandingkan dengan film PPS 6% ($114,7 \pm 9,3$ menit).

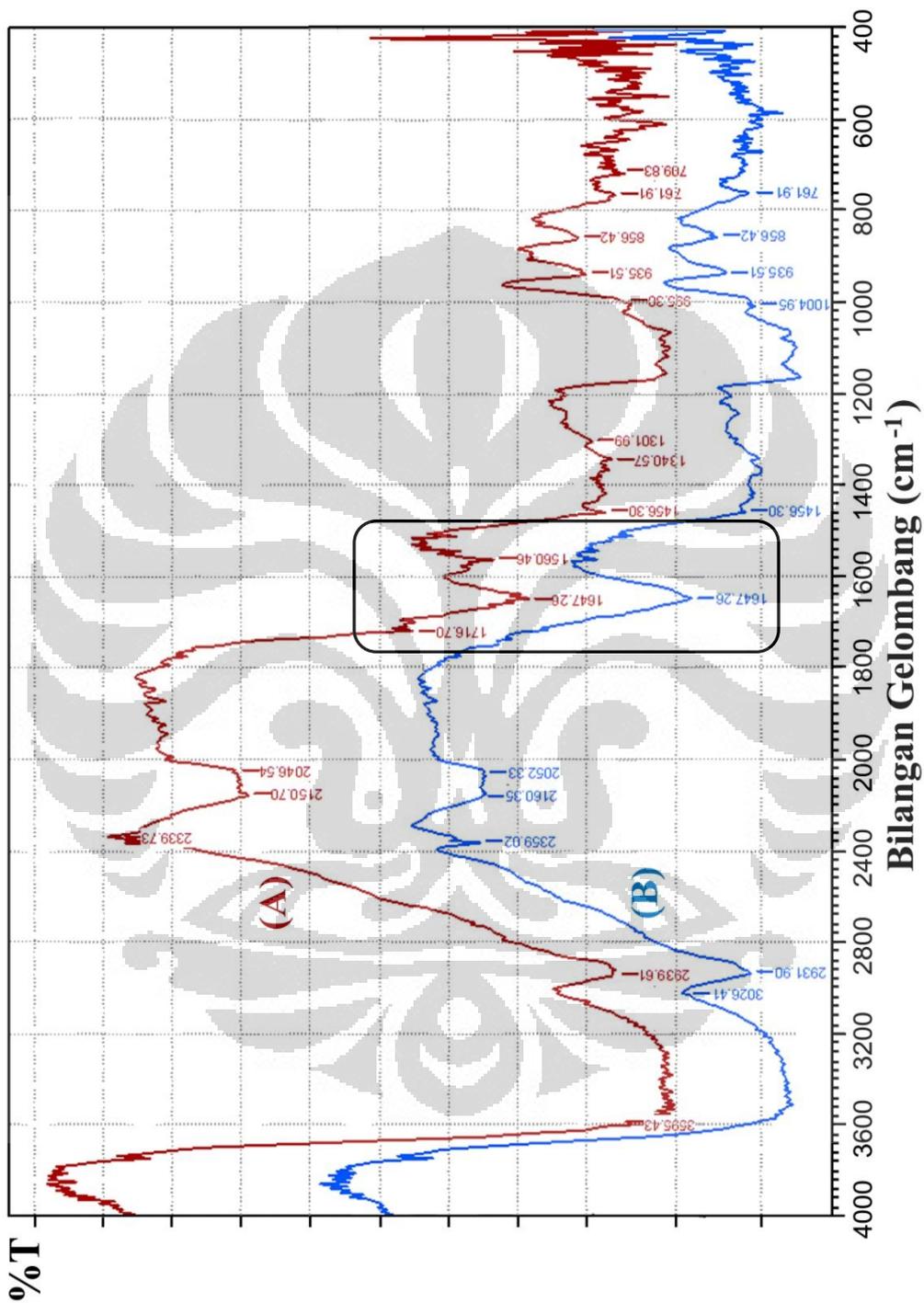
4.2.1.2 Analisis Gugus Fungsi

Gugus fungsi dianalisis dengan spektrofotometer infra merah untuk membuktikan terjadinya substitusi ftalat ke dalam polimer PPS. Gambar 4.2 menunjukkan adanya perbedaan spektrum infra merah antara PPS dan PPSFt pada bilangan gelombang sekitar $1500 - 1700 \text{ cm}^{-1}$.

Melalui Gambar 4.2 dapat dijelaskan perbedaan gugus fungsi antara spektrum PPS dan PPSFt. Pada PPSFt terdapat dua puncak tambahan dengan intensitas sedang pada bilangan gelombang $1560,46 \text{ cm}^{-1}$, yang menandakan adanya ikatan rangkap C=C senyawa aromatis dari ftalat, serta pada bilangan gelombang $1716,70 \text{ cm}^{-1}$, yang menandakan adanya gugus karbonil (C=O) senyawa ester. Kedua puncak tersebut mengindikasikan terjadinya senyawa ester antara asam ftalat dengan gugus hidroksil pati.

Tabel 4.2. Interpretasi spektrum inframerah PPSFt

Bilangan Gelombang (cm^{-1})	Spektrum IR PPSFt	Interpretasi
1475 – 1600	1500,49 (sedang)	C=C gugus aromatis
1700 – 1725	1716,70 (sedang)	C=O ester



Gambar 4. 1. Perbandingan spektrum inframerah (A) PPSFt dan (B) PPS

4.2.1.3 Derajat Keasaman (pH)

Derajat keasaman atau pH dispersi PPS dan PPSFt diukur dengan cara melarutkan serbuk dalam akuades bebas CO₂ (5% b/v) kemudian dicatat nilai pH yang terbaca pada pH meter. Dari Tabel 4.1, diketahui pH PPSFt secara signifikan berbeda dengan pH PPS. Hal ini disebabkan oleh adanya substitusi ftalat pada PPSFt sehingga meningkatkan keasaman dari polimer. Dari kedua nilai pH tersebut, PPS dan PPSFt berpotensi untuk diterapkan sebagai eksipien pembentuk film bukal yang aman karena masih dalam kisaran pH 5,6 – 7.

4.2.2 Karakterisasi Fisik

4.2.2.1 Penampilan

Serbuk PPSFt yang dihasilkan dari proses prigelatinisasi dan ftalatisasi berupa serbuk putih-kekuningan, halus, dan tidak berbau. Warna serbuk PPSFt yang tidak seputih serbuk pati singkong atau serbuk PPS dikarenakan pada proses pembuatannya dilakukan dua kali pemanasan (saat prigelatinisasi dan pengeringan dengan *drum drier*) pada suhu 80°C. Melalui tampilan visual dan didukung hasil perhitungan densitas, serbuk PPS bersifat lebih *voluminus/ bulky* dibandingkan serbuk PPSFt.

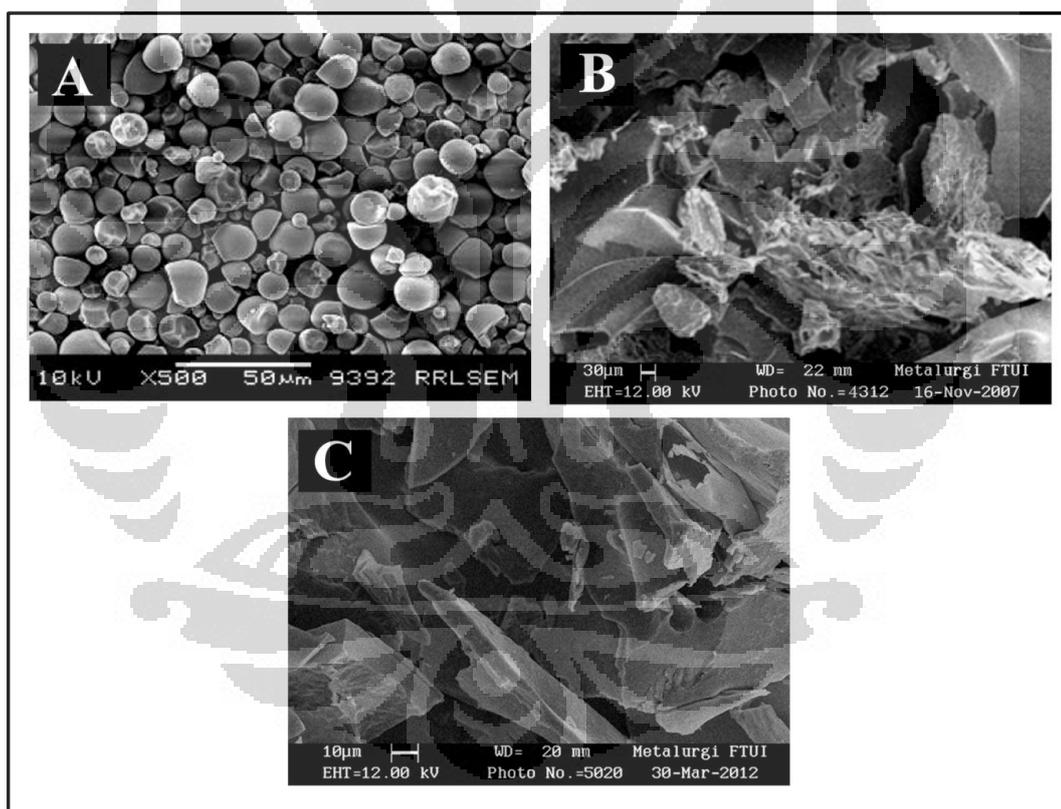


Gambar 4. 2. Serbuk (A) prigelatinisasi pati singkong ftalat atau PPSFt dan (B) prigelatinisasi pati singkong atau PPS

Tabel 4. 2. Perbandingan karakter fisik PPSFt dan PPS

Karakter Fisik	PPSFt	PPS
Penampilan	Serbuk putih kekuningan, tidak berbau	Serbuk putih, tidak berbau, dan voluminus
Morfologi (pengamatan SEM)	Serpihan tidak beraturan	Serpihan tidak beraturan
Densitas (g/ml)	$0,563 \pm 0,011$	$0,137 \pm 0,006$
Kadar air (%)	$5,96 \pm 0,06$	$11,31 \pm 0,22$

4.2.2.2 Bentuk dan Morfologi



Gambar 4.4. Hasil pencitraan SEM (A) Pati singkong (perbesaran 500x), (B) Prigelatinisasi pati singkong (perbesaran 100x), dan (C) Prigelatinisasi pati singkong ftalat (perbesaran 500x)

Morfologi pati singkong, PPS, dan PPSFt diamati dengan alat SEM (*Scanning Electron Microscope*). Melalui pengamatan mikrograf SEM, pada Gambar 4.4 terlihat bahwa bentuk pati singkong adalah granula-granula bulat,

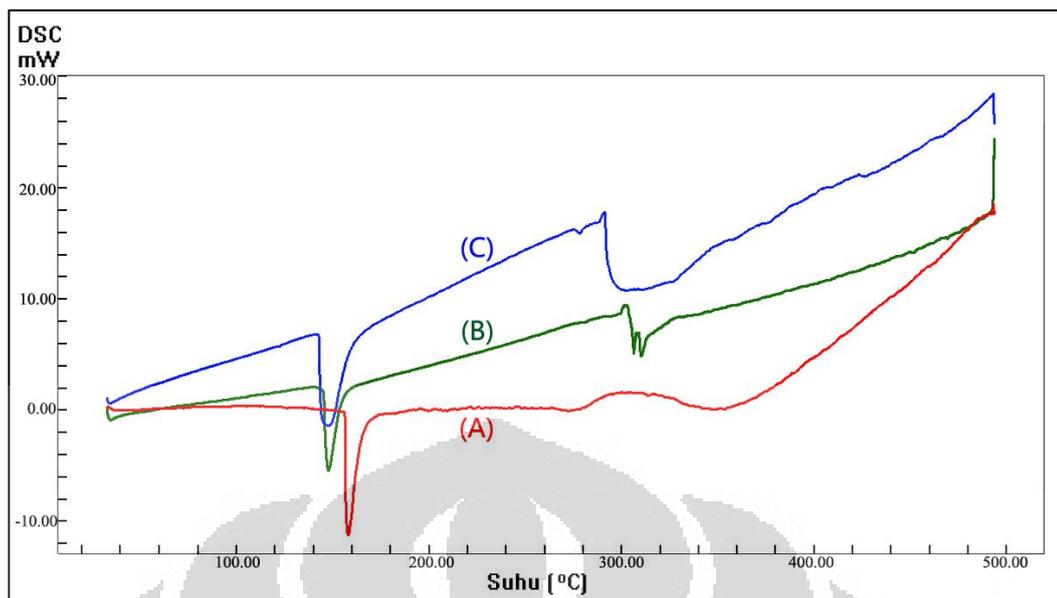
Universitas Indonesia

oval, dan ada bagian seperti topi baja, sedangkan bentuk PPS dan PPSFt adalah serpihan-serpihan tidak beraturan. Bentuk bulat-bulat pada pati singkong karena granula pati masih utuh, sementara pada PPS dan PPSFt, granula sudah pecah karena proses prigelatinisasi sempurna. Hasil pencitraan SEM dari PPS dan PPSFt menunjukkan profil yang sama karena modifikasi kimia dengan derajat substitusi yang rendah tidak mempengaruhi morfologi bahan tersebut (Yan dan Zhengbiao, 2010).

4.2.2.3 Sifat Termal

Analisis sifat termal dengan alat DSC memberikan informasi tentang perubahan termal yang tidak melibatkan perubahan massa sampel (Haines, 2002). Sifat termal PPSFt dianalisa untuk mengetahui kemurnian dan perubahan sifat endotermik atau eksotermik yang terjadi pasca reaksi ftalatisasi. Prinsip DSC yaitu mengukur besar panas yang diserap atau dibebaskan selama proses pemanasan atau pendinginan (Mabrouk, 2004). Dengan pembacaan kurva DSC, dapat diinterpretasikan kejadian endotermik, misalnya peleburan dan transisi fase solid, kejadian eksotermik, misalnya kristalisasi dan dekomposisi. Selain itu, dapat juga diketahui adanya reaksi kimia dari perubahan transisi gelas (Haines, 2002).

Bagian puncak tunggal pada kisaran suhu 140°C hingga 170°C pada ketiga kurva (Gambar 4.5) menunjukkan perbedaan kejadian endotermik antara pati singkong, PPS dan PPSFt. Proses endotermik umumnya terjadi pada perubahan fase zat, misalnya proses peleburan, ditandai dengan nilai energi yang negatif, yang berarti bahwa proses tersebut menyerap energi panas. Energi panas dibutuhkan oleh zat untuk mengubah fase padat menjadi cair. Bagian lengkungan kedua pada ketiga kurva, menunjukkan adanya dekomposisi sampel. Dapat diamati adanya perbedaan karakter antara pati singkong dan PPS dengan PPSFt, yaitu pada kurva PPSFt terjadi dekomposisi eksotermik yang ditandai dengan adanya lengkungan yang naik. Kemurnian PPSFt diasumsikan lebih besar dibandingkan pati singkong dan PPS, hal ini diketahui dari lebih tajamnya puncak peleburan PPSFt dan lebih sempitnya jarak suhu peleburan.



Gambar 4.5. Overlay kurva pembacaan DSC terhadap (A) PPSFt, (B) PPS, dan (C) pati singkong yang dilakukan pada suhu 30 – 500°C

Tabel 4.4 merupakan ringkasan perbedaan kurva DSC pati singkong, PPS dan PPSFt. Pati singkong memiliki jarak lebur yang lebih luas (15,1°C) dan menyerap energi panas lebih besar (-156,48 J/g) dibandingkan PPS (8,78°C ; - 105,06 J/g) dan PPSFt (7,96°C ; - 100,78 J/g). Hal ini terjadi karena pati singkong membutuhkan energi panas yang lebih besar untuk pemecahan granulnya. PPS dan PPSFt tidak menyerap energi panas sebesar pati singkong karena tidak memiliki bentuk granul sehingga energi untuk proses peleburannya pun lebih kecil.

Tabel 4.4. Interpretasi kurva DSC PPSFt, PPS dan pati singkong

Parameter	PPSFt	PPS	Pati Singkong
Suhu <i>glass-transition</i>	156,58 °C	145,39 °C	143,56 °C
Jarak lebur	156,52 – 164,48 °C	145,18 – 153,96 °C	143,45 – 158,55 °C
Puncak peleburan	158,39 °C	147,91 °C	148,52 °C
Energi peleburan	- 100,78 J/g	- 105,06 J/g	-156,48 J/g

Keberhasilan substitusi ftalat pada PPSFt didukung oleh data perubahan suhu transisi gelas yaitu dari 145,39°C pada PPS menjadi 156,58°C pada PPSFt. Selain itu, lebih besarnya suhu lebur PPSFt dibandingkan PPS, mengindikasikan bahwa telah terjadi perubahan sifat kristal/amorf akibat substitusi ftalat sehingga diperlukan panas lebih besar untuk peleburan PPSFt.

4.2.2.4 Kelarutan

Pada penelitian ini, yang dimaksud dengan kelarutan bukanlah nilai kelarutan jenuh PPSFt dalam medium uji, melainkan perbandingan kelarutan PPSFt pada berbagai kondisi pH, sehingga bukan merupakan suatu nilai yang mutlak. Kelarutan PPSFt diuji dalam pelarut dengan berbagai pH. Penetapan kadar ftalat terlarut dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang isobestik, yaitu panjang gelombang di mana ftalat pada larutan berbagai pH memiliki nilai serapan yang sama. Kurva kalibrasi dibuat dengan menggunakan larutan KHP dalam NaOH 1 N yang diukur pada panjang gelombang 255 nm (titik isobestik).

Larutan PPSFt dalam kondisi basa terlihat lebih jernih dibanding larutan PPSFt dalam medium asam. Hal ini berarti PPSFt lebih larut pada medium basa dibanding pada medium asam. Kelarutan PPSFt dalam semua medium basa (pH 7,4, pH 10 dan pH 12) tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna. Namun, kelarutan PPSFt dalam medium asam (pH 1,2, 5, dan 6,8) lebih rendah secara bermakna daripada medium basa ($p < 0,05$). Peningkatan kelarutan PPSFt terjadi bersamaan dengan peningkatan pH medium. Hal ini disebabkan oleh gugus ftalat yang tersubstitusi pada pati terionisasi pada pH basa. Kelarutan PPSFt dalam larutan NaOH 1N (pH 14) diuji sebagai pembanding karena pada medium ini larutan PPSFt terlihat paling jernih, yang berarti bahwa seluruh PPSFt terlarut dalam medium ini.

Kelarutan PPSFt dalam pH 6,8 diidentifikasi dengan tujuan menggambarkan kelarutan polimer dalam kondisi pH bukal. Kelarutan PPSFt sebesar 666,67 mg/100 ml bila dibandingkan dengan kelarutan di pH uji lainnya, tergolong sedang. Hal ini diharapkan sesuai untuk pembentukan film bukal, yaitu

polimer pembentuk film dapat bertahan cukup lama dalam bukal (tidak cepat hancur dan tetap melekat).

Tabel 4.5. Kelarutan PPSFt dalam medium berbagai pH

Medium	Kelarutan PPSFt (mg/100ml)
pH 1,2	589,38 ± 66,35
pH 5	597,93 ± 67,55
pH 6,8	666,66 ± 15,80
akuades	680,72 ± 4,20
pH 7,4	688,35 ± 82,22
pH 10	690,80 ± 81,83
pH 12	698,13 ± 83,53
NaOH 1 N	795,28 ± 78,30

Keterangan : (*) = terdapat perbedaan bermakna hingga tingkat kepercayaan 0,05 ($p < 0,05$)

4.2.2.5 Kadar Air

Kadar air adalah banyaknya air yang terkandung dalam suatu zat (Departemen Kesehatan RI, 1979). Kadar air ditetapkan dengan pengeringan pada suhu 105°C menggunakan *moisture analyzer*. Tabel 4.6 menunjukkan bahwa pati singkong dan PPS memiliki kadar air yang cukup tinggi. Akan tetapi, nilai ini masih sesuai dengan persyaratan USP, yaitu kurang dari 16% untuk kadar air pati singkong dan kurang dari 14% untuk kadar air PPS (Rowe, Sheskey & Owen, 2006). Dibandingkan dengan pati singkong dan PPS, PPSFt memiliki kadar air yang lebih kecil. Hal ini mungkin terkait proses pencucian PPSFt yang menggunakan etanol 50% sehingga pada saat pengeringan dengan *drum drier*, etanol mudah menguap dan tersisa sedikit air dalam serbuk kering PPSFt.

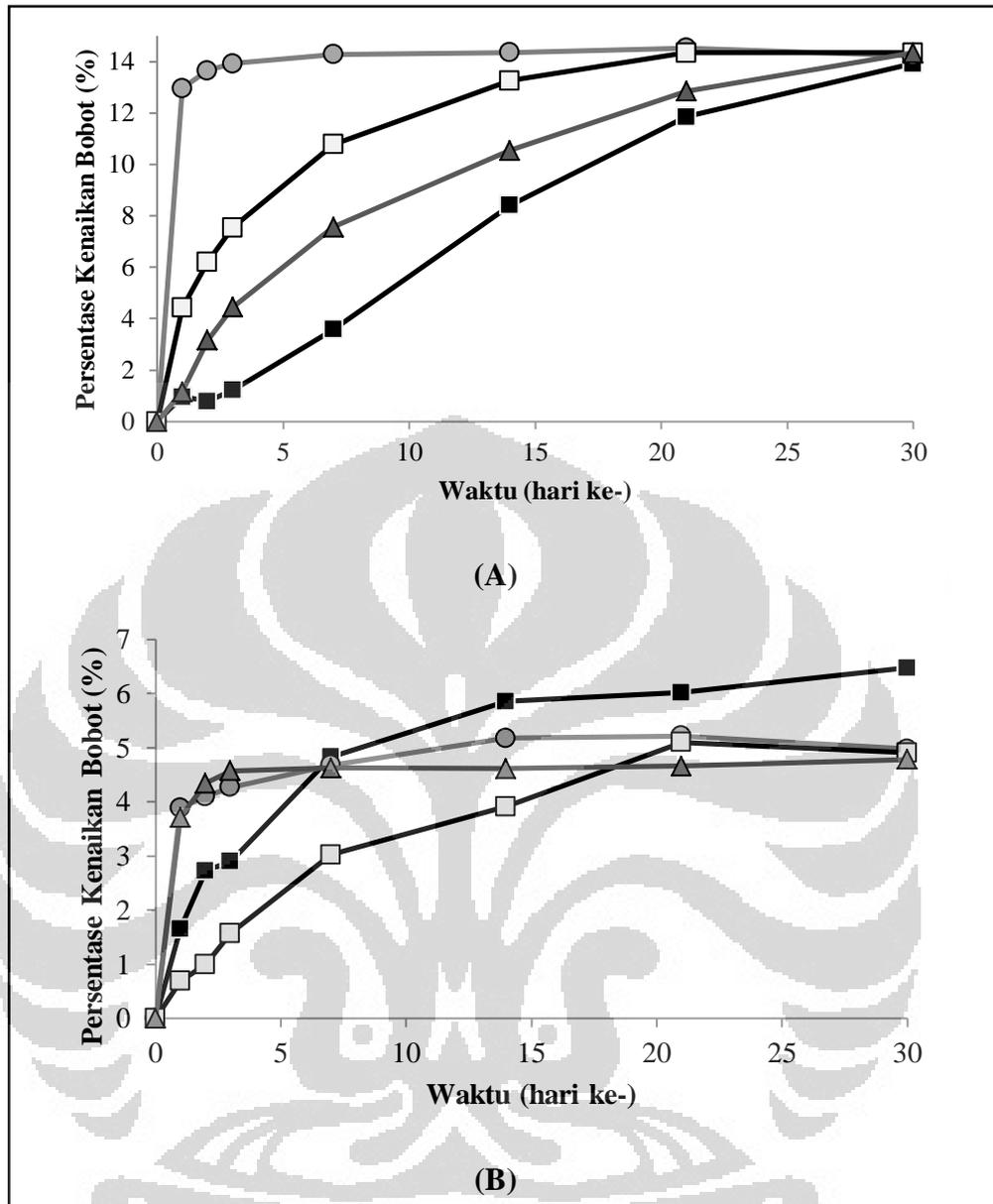
Tabel 4. 6. Perbandingan kadar air PPSFt, PPS, dan pati singkong

Polimer	Kadar Air (%)
PPSFt	5,96 ± 0,06
PPS	11,31 ± 0,22
Pati singkong	13,74 ± 0,98

4.2.2.6 Higroskopisitas

Kemampuan zat padat untuk menyerap uap air dari lingkungan disebut higroskopisitas. Higroskopisitas terkait dengan sifat amorf dari suatu bahan. Banyak proses, seperti pengayakan, semprot kering, granulasi basah, dan perlakuan dengan panas, menghasilkan bagian amorf dari bahan farmasetik (Yu, 2001). Kebanyakan polimer pada eksipien farmasetik, misalnya pati dan derivat selulosa, bersifat amorf (Petit dan Coquerel, 2006). Jumlah air yang terserap oleh bahan amorf umumnya sebanding dengan volume atau berat padatan amorf dan tidak bergantung dari luas permukaan padatan. Bahan amorf menyerap air lebih banyak dan signifikan dibanding bahan kristal sehingga dapat menyebabkan ketidakstabilan dalam formulasi (Reutzel-Edens dan Newman, 2006). Eksipien hasil sintesis, PPSFt, telah mengalami dua kali proses pemanasan (pragelatinisasi dan pengeringan dengan *drum dryer*) sehingga dapat diyakini telah terjadi peningkatan sifat amorf, yang dapat diketahui dari peningkatan sifat higroskopisitasnya. PPSFt perlu dikarakterisasi sifat higroskopisitasnya agar dapat diketahui kondisi penyimpanan yang tepat dan dapat mengurangi absorpsi lembab yang berlebih pada bahan tersebut. Sifat higroskopisitas PPSFt diuji dengan empat perlakuan dan dibandingkan hasilnya dengan PPS.

Baik PPSFt dan PPS menunjukkan kecenderungan sifat higroskopis yang teramati dari kenaikan bobot sampel pada tiap titik waktu. Dari data percobaan, diketahui bahwa sampel PPSFt yang ditempatkan dalam pot tertutup dengan silika gel memiliki persentase peningkatan bobot terendah (13,93% pada hari ke-30). Hal ini menunjukkan bahwa penyimpanan sampel sebaiknya dilakukan dalam wadah tertutup rapat dan diberikan silika gel. Sampel PPSFt mengabsorpsi uap air lebih banyak dibandingkan sampel PPS. Hal ini terjadi karena perubahan sifat amorf dan perbedaan kadar air dalam serbuk PPSFt dan PPS. Kadar air PPS lebih besar sehingga kemampuannya untuk menyerap uap air dari udara akan lebih kecil dibanding serbuk PPSFt yang kadar airnya lebih kecil.



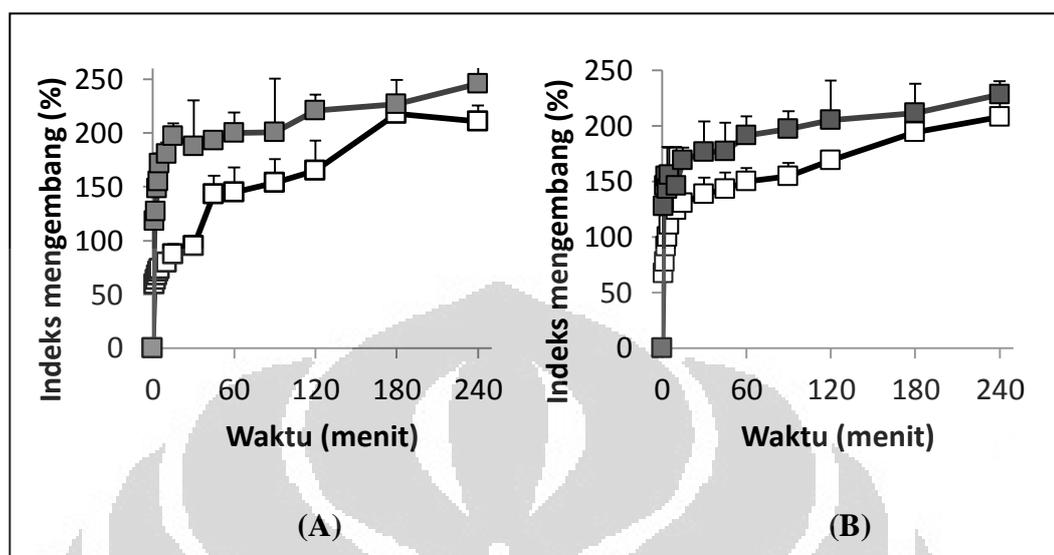
Gambar 4.6. Higroskopisitas (A) PPSFt dan (B) PPS dalam kondisi perlakuan uji (●) pot terbuka; (□) pot tertutup; (▲) pot terbuka dengan silika gel; (■) pot tertutup dengan silika gel.

4.2.3 Karakterisasi Fungsional

4.2.3.1 Indeks Mengembang

Indeks mengembang eksipien dalam medium dapat mempengaruhi pelepasan obat dari eksipien tersebut pada medium tertentu. Uji indeks mengembang dilakukan pada medium dapar fosfat pH 6,8 dan pH 7,4 untuk menggambarkan pengembangan eksipien dalam rongga bukal. Indeks

mengembang diperoleh dengan menghitung kenaikan bobot tablet PPSFt dalam medium pada selang waktu tertentu.



Gambar 4.7 Perbandingan indeks mengembang (■) PPSFt dan (□) PPS dalam medium (A) pH 6,8 dan (B) 7,4 pada suhu 25°C

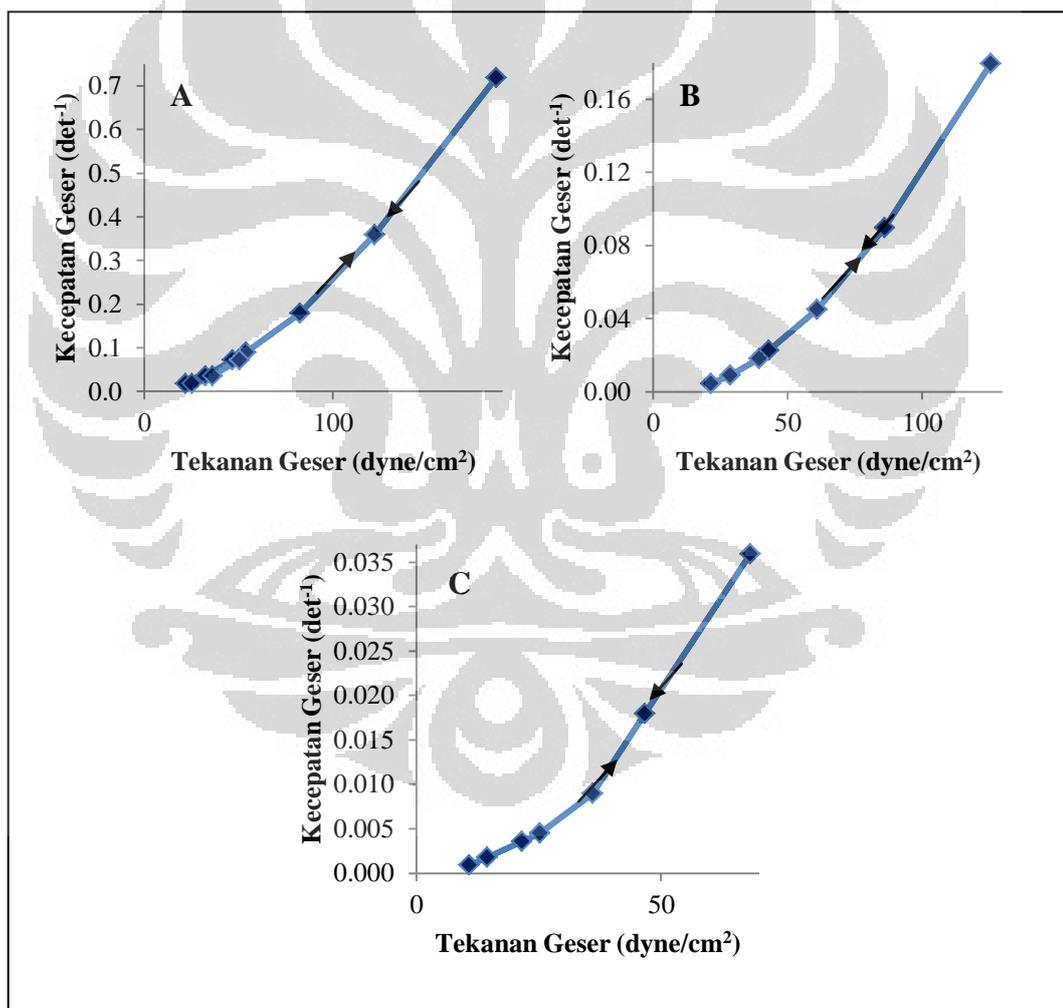
Dari gambar 4.7 diketahui bahwa indeks mengembang PPSFt lebih besar dibandingkan PPS, baik dalam medium pH 6,8 maupun pH 7,4. Indeks mengembang PPSFt dalam pH 6,8 lebih tinggi dibandingkan PPS hingga menit ke- 60, setelah waktu tersebut tidak ada perbedaan yang jelas. Hal ini mungkin disebabkan oleh terjadinya proses erosi dan/atau mengalami pelarutan pada tablet PPSFt sehingga di samping terjadi pengembangan yang meningkatkan bobot tablet, juga terjadi penyusutan bobot tablet akibat pengikisan/pelarutan. Dari hasil ini, terkait dengan sediaan film bukal, diharapkan bahwa PPSFt lebih cepat melepaskan kandungan obat dibandingkan PPS.

4.2.3.2 Viskositas

Uji viskositas dilakukan untuk mengetahui jumlah PPSFt dan PPS yang akan digunakan dalam larutan pembentuk film. Uji ini dilakukan dengan menggunakan viskometer Brookfield terhadap larutan PPS 6%, PPSFt 4,5%, dan PPSFt 6% dalam akuades. Nilai viskositas dispersi polimer dalam akuades pada kecepatan putar spindel 20 rpm berturut-turut untuk PPS 6%, PPSFt 4,5%, dan PPSFt 6% adalah 1900 cps, 260 cps, dan 700 cps. Dari data ini, diketahui bahwa

pada konsentrasi yang sama, viskositas PPS jauh lebih besar dibandingkan viskositas PPSFt. Hal ini berhubungan dengan indeks mengembang PPS dan PPSFt dalam air. PPS bersifat lebih hidrofilik sehingga penyerapan air dan pembentukan koloidnya lebih baik.

Peningkatan konsentrasi PPSFt akan sebanding dengan peningkatan viskositasnya. Hal ini disebabkan oleh PPSFt merupakan polimer yang bersifat hidrofilik sehingga ketika PPSFt didispersikan dalam medium yang dapat membuat strukturnya mengembang, akan terbentuk dispersi koloid. Oleh karena itu, peningkatan jumlah polimer akan berbanding lurus dengan peningkatan viskositas.



Gambar 4.8. Rheogram dispersi (A) PPSFt 4,5% b/v, (B) PPSFt 6% b/v, (C) PPS 6% b/v dalam akuades

Tabel 4.7 Viskositas dispersi polimer PPSFt 4,5% b/b, 6% b/b, dan PPS 6% b/b

Kecepatan (rpm)	Viskositas (cps)		
	PPSFt 4,5 %	PPSFt 6 %	PPS 6%
0,5	1200	4800	12000
1	900	3200	8000
2	650	2200	6000
2,5	600	1920	5600
5	460	1360	4000
10	340	960	2600
20	260	700	1900
20	260	700	1900
10	340	960	2600
5	460	1360	4000
2,5	600	1920	5600
2	700	2200	6000
1	1000	3200	8000
0,5	1400	4800	12000

4.2.3.3 Adesivitas

Uji adesivitas dilakukan terhadap PPSFt yang dibentuk film dengan konsentrasi 4,5% dan 6% b/b dengan pelarut akuades tanpa menggunakan eksipien tambahan lain. Sifat adesivitas PPSFt dikarakterisasi karena terkait dengan pembentukan sediaan film bukal mukoadesif, yaitu diharapkan nilai adesivitas polimer asal (murni tanpa tambahan *plasticizer* atau komponen lain) tinggi sehingga film dapat melekat dengan baik dan dalam waktu lama terhadap jaringan bukal. Hasil yang didapatkan adalah PPSFt memiliki nilai adesivitas yang kurang baik karena waktu yang dibutuhkan untuk film dapat terlepas dari jaringan bukal hanya dalam hitungan detik dan hanya membutuhkan gaya yang kecil. Menurut Plackett, 2011, fraksi amilosa yang linear pada pati sangat mempengaruhi sifat adhesi. Pati singkong memiliki fraksi amilosa yang kecil yaitu sekitar 17%. Rendahnya sifat adesivitas film pati singkong diduga terkait fraksi amilosa yang kecil (17%) dan juga rendahnya derajat substitusi PPSFt sehingga film dari PPSFt memiliki daya lekat yang kurang (Plackett, 2011).

Tabel 4.8. Perbandingan adhesivitas film PPSFt 4,5 dan 6% b/b diukur dengan *texture analyzer*

Sampel	Waktu (s)	Gaya (gf)
Film PPSFt 4,5%	44,263 ± 0,949	4,8 ± 0,7
Film PPSFt 6%	40,988 ± 1,163	5,5 ± 0,9

4.3 Formulasi Film Bukal Mukoadesif

Pada penelitian ini, film bukal mukoadesif dibuat dengan menggunakan dua jenis polimer yaitu PPSFt sebagai polimer utama dan PPS sebagai polimer pembanding. Model obat yang digunakan adalah diltiazem HCl, suatu senyawa obat yang diabsorpsi cepat pada saluran cerna dan mengalami metabolisme lintas pertama.

Film yang dibuat dari biopolimer sering terlalu rapuh dalam penanganan, misalnya pada saat pelipatan atau peregangan. Oleh karena itu, biopolimer perlu diberi tambahan *plasticizer* yang merupakan senyawa berbobot molekul rendah, seperti poliol, yang akan menurunkan interaksi antara rantai polimer. Karena proses plastisisasi, pembentukan film yang lebih fleksibel akan diperoleh, sedangkan sifat lain seperti penyerapan air, permeabilitas gas, dan sifat mekanik akan melemah (Talja, 2007).

Film bukal mukoadesif dibuat dalam empat formulasi, yaitu dengan menggunakan PPSFt 4,5% (F1), PPSFt 6% (F2 dan F4), dan PPS 6% (F3). Pemilihan paduan *plasticizer* propilenglikol dan gliserol didasarkan atas proses optimasi. Sebelumnya, penggunaan *plasticizer* sorbitol, manitol, propilenglikol, gliserol, PEG 400 secara tunggal telah digunakan dan menghasilkan film yang rapuh (sorbitol, PEG 400, manitol) dan terlalu lengket, sulit dikelupas dari cetakan, dan lama kering (propilenglikol dan gliserol).

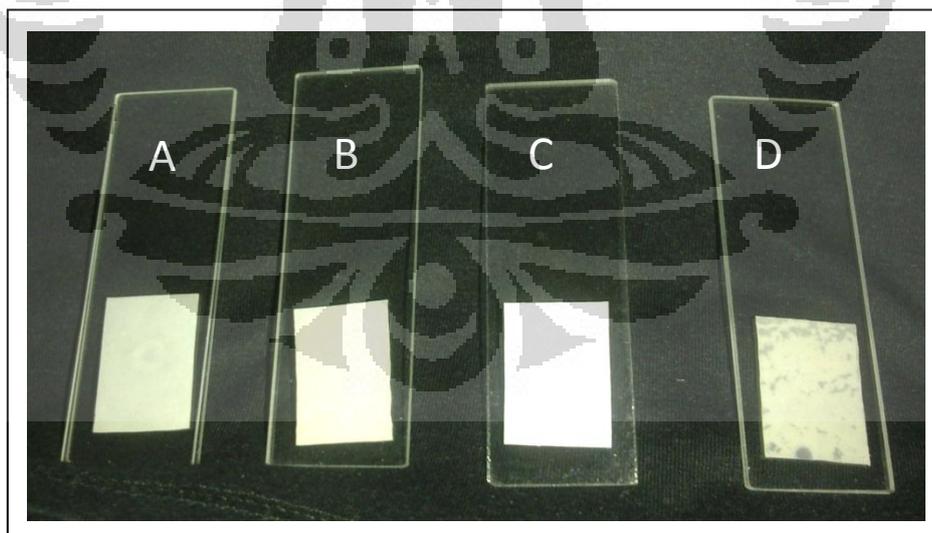
Sediaan film bukal mukoadesif dibuat dengan teknik *solvent casting*. *Solvent casting* adalah teknik pencetakan film yang setiap komponen di dalam film tersebut dilarutkan terlebih dahulu dalam pelarutnya, kemudian dicampurkan dan dicetak pada suhu tertentu. Pelarut yang digunakan pada penelitian ini adalah akuades. Film bukal dibuat dengan mencampurkan larutan polimer, larutan

diltiazem HCl dan aspartam, larutan propilenglikol dan gliserol, kemudian diaduk dengan pengaduk magnetik. Setelah terlihat homogen, campuran didiamkan sekitar 2 jam untuk menghilangkan gelembung udaranya (F1, F2, F4), sedangkan untuk F3 dibutuhkan waktu yang lebih lama yaitu 6 jam karena konsistensi PPS yang lebih kental. Setelah gelembung udara hilang, campuran dicetak dalam cetakan *tupperware* pada suhu 50°C selama 12 jam. Film kemudian dipotong-potong sehingga berukuran 2,5 cm x 1,8 cm dan mengandung diltiazem HCl ± 25 mg/film.

4.4 Evaluasi Film Bukal Mukoadesif

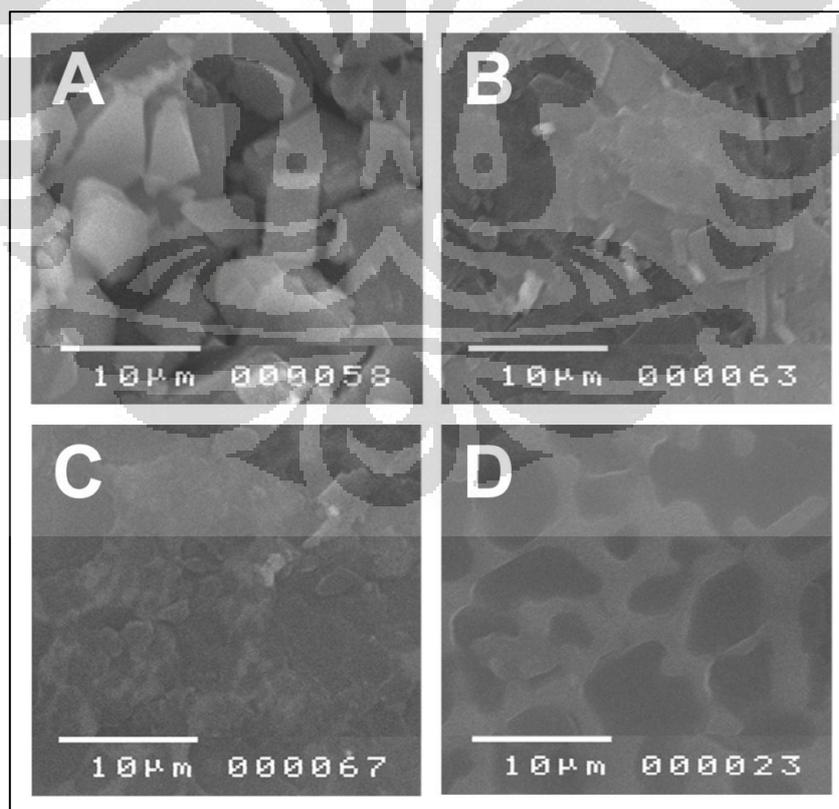
4.4.1 Organoleptis dan Morfologi Film

Film bukal mukoadesif yang dihasilkan (Gambar 4.9) berwarna putih susu, berbentuk tipis, lunak, agak lembab, dan tidak berbau, dengan intensitas warna putih pada film PPS lebih besar dibandingkan film PPSFt. Hal ini disebabkan warna dasar polimer PPSFt yang berwarna putih kekuningan sedangkan PPS berwarna putih bersih. Seluruh film yang dihasilkan memiliki kelenturan yang baik dan ketahanan pelipatan hingga 300 kali.



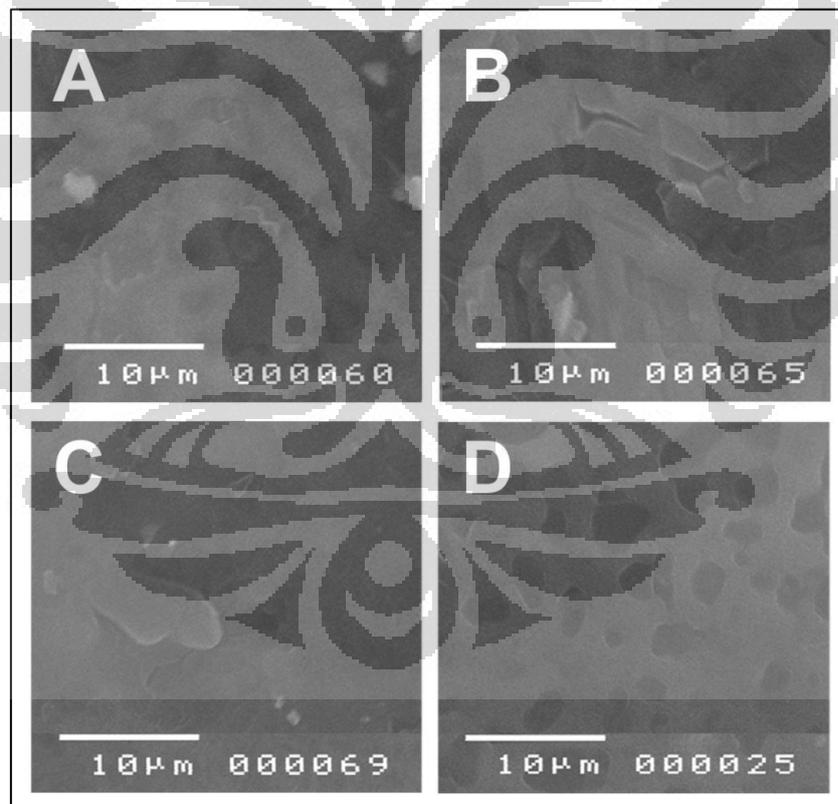
Gambar 4.9. Penampilan film bukal mukoadesif (A) F1, (B) F2, (C) F3, (D) F4

Permukaan atas film dapat dilihat pada Gambar 4.10 secara kasat mata, tampilan seluruh film yang dihasilkan adalah halus, akan tetapi melalui pengamatan *Scanning Electron Microscope* (SEM) pada perbesaran 2000 kali, dapat diamati bahwa ketiga film yang dihasilkan memiliki permukaan yang tidak rata atau kasar dan berongga dengan bentuk tekstur berbeda-beda. Film yang dihasilkan dari formula pertama (F1) menunjukkan hasil tampilan SEM seperti pecahan-pecahan kristal. Film F2 dan film F3 menunjukkan hasil tampilan yang lebih halus bila dibandingkan dengan film F1, yaitu film F2 terlihat bertekstur seperti kepingan kristal yang menyatu dan film F3 bertekstur seperti awan. Bentuk permukaan film diamati dengan tujuan mengetahui karakter film yang dihasilkan. Bentuk yang kasar bermanfaat dalam pelekatan film secara fisik pada lapisan mukosa di jaringan bukal. Dengan permukaannya yang kasar, diharapkan pelekatan film dapat bertahan lama pada mukosa. Permukaan film yang berongga diharapkan menjadi area yang berperan mempercepat pelepasan obat dari matriks film.

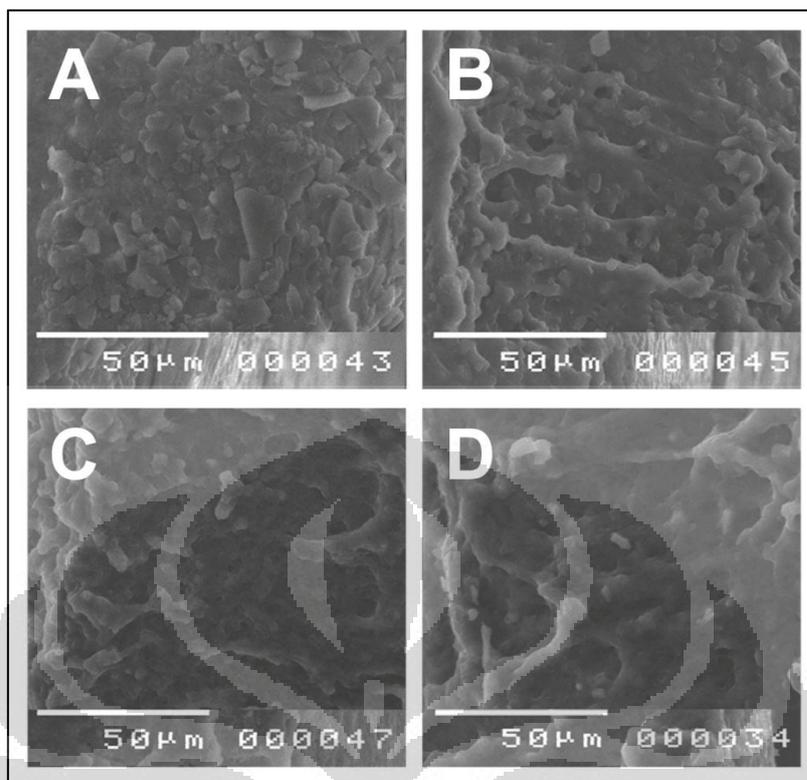


Gambar 4.10. Hasil pencitraan SEM permukaan atas film (A) F1, (B) F2, (C) F3, dan (D) F4 pada perbesaran 2000 kali

Permukaan bawah film dari ketiga formula tidak memiliki perbedaan tekstur yang berarti, hal ini mungkin disebabkan terjadi keseragaman bentuk permukaan yang berkontak langsung dengan wadah cetakan film. Tampilan irisan melintang film diamati untuk mengetahui bentuk dalam film dan mengetahui ketebalan film. Dapat dilihat pada Gambar 4.12, bahwa bentuk dalam film F2, F3, dan F4, memiliki kemiripan. Kesamaan jumlah konsentrasi polimer yang digunakan tidak signifikan mempengaruhi bentuk dalam film. Film F1 terlihat lebih kasar dan mirip dengan bentuk permukaan atas film. Hal ini diduga karena jumlah polimer PPSFt 4,5% masih kurang cukup untuk menutupi zat aktif dan pemanis (perbandingan polimer dengan tambahan zat aktif dan pemanis adalah 1,67 : 1) sehingga tekstur kristal diltiazem HCl dan aspartam lebih menonjol dan hasil SEM film seolah lebih kasar.



Gambar 4.11. Hasil pencitraan SEM permukaan bawah film (A) F1, (B) F2, (C) F3, dan (D) F4 pada perbesaran 2000 kali



Gambar 4.12. Hasil pencitraan SEM penampang melintang film (A) F1, (B) F2, (C) F3, dan (D) F4 pada perbesaran 500 kali

4.4.2 Bobot dan Ketebalan Film

Dari Tabel 4.10, film F1 memiliki besar bobot terkecil bila dibandingkan dengan film F2, F3, dan F4 karena penggunaan jumlah polimer pembentuk filmnya paling sedikit dibandingkan formula film lainnya, yaitu 4,5% b/b terhadap formula sedangkan F2 hingga F4 menggunakan jumlah polimer sebanyak 6%. Film F2 dan F3 berbeda dalam hal jenis polimer yang digunakan. F2 menggunakan polimer PPSFt sedangkan F3 menggunakan polimer PPS. Hasil yang diperoleh adalah bobot film yang dihasilkan berbeda, film yang dibentuk dari polimer PPS berbobot lebih besar dibandingkan film F2. Hal ini disebabkan oleh dengan jumlah polimer yang sama, PPS memiliki nilai viskositas yang lebih besar dibandingkan PPSFt sehingga pada proses pengeringan yang sama, air lebih tertahan dalam film F3 sehingga bobot akhir film lebih besar. Bobot film F2 dan F4 tidak berbeda bermakna karena jumlah polimer PPSFt yang digunakan sama-sama 6% b/b. Dengan pengukuran menggunakan alat mikrometer sekrup, diketahui bahwa peningkatan bobot film sebanding dengan peningkatan ketebalan

film. Film F1, F2, dan F3 memiliki tebal yang berbeda, sedangkan film F2 dan F4 tidak berbeda.

4.4.3 pH Permukaan

pH permukaan film diukur dengan cara menempatkan film dalam wadah berisi 5 ml akuades, kemudian dilakukan perendaman selama 2 jam. Setelah 2 jam, pH diukur dengan cara menyentuhkan elektroda pH meter ke permukaan film dan ditunggu hingga terjadi keseimbangan pH selama 1 menit. Dari hasil evaluasi, diketahui bahwa terdapat perbedaan bermakna nilai pH film F1 dengan film F3 dan film F4. Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh perbedaan jumlah polimer dan / atau jumlah *plasticizer* yang digunakan. Diketahui bahwa pH eksipien PPSft lebih asam dibanding PPS, sehingga dengan peningkatan konsentrasi penggunaan, tentunya akan meningkatkan keasaman sediaan. Selain itu, keasaman juga dipengaruhi oleh zat aktif diltiazem HCl sendiri yang bersifat asam. Hal penting dari uji ini adalah untuk mengetahui keamanan film apabila ditempatkan pada daerah bukal manusia. pH film berkisar $5,77 \pm 0,06$ (F4) hingga $6,03 \pm 0,05$ (F3), sehingga disimpulkan seluruh sediaan film tidak mengiritasi permukaan mukosa bukal karena masih dalam kisaran pH saliva normal manusia yaitu pH 5,6 - 7.

Tabel 4.9. Perbandingan pH permukaan film

Film	pH permukaan		
F1	$5,89 \pm 0,03$	*] *	*] *
F2	$5,87 \pm 0,34$		
F3	$6,03 \pm 0,05$		
F4	$5,77 \pm 0,06$		

Keterangan : (*) = terdapat perbedaan bermakna hingga tingkat kepercayaan 0,05 ($p < 0,05$)

4.4.4 Kadar Air Film

Kadar air film diukur dengan *moisture content analyzer* pada suhu 105°C . Melalui analisis deskriptif terhadap hasil evaluasi, diketahui bahwa tidak ada perbedaan kadar air pada film F1 hingga F4. Kadar air film berkisar $10,58 \pm 3,54$ (F1) hingga $13,04 \pm 1,66$ (F3).

Tabel 4.10. Evaluasi film bukal mukoadesi

Karakter Film	F1		F2		F3		F4		
Bobot dan ketebalan film									
a. Bobot (g)	0,0953	± 0,0036	0,1123	± 0,0109	0,1554	± 0,0028	0,1184	± 0,0144	
b. Tebal (mm)	0,16	± 0,01	0,19	± 0,02	0,27	± 0,01	0,19	± 0,02	
pH permukaan	5,89	± 0,03	5,87	± 0,34	6,03	± 0,05	5,77	± 0,06	
Kadar air	10,58	± 3,54	12,14	± 2,43	13,04	± 1,66	12,85	± 1,88	
Persentase absorpsi lembab (%)	182,21	± 45,5	139,37	± 5,55	118,03	± 2,61	57,17	± 8,42	
Persentase kehilangan lembab (%)	9,12	± 1,07	6,47	± 0,34	8,29	± 0,88	7,83	± 0,2	
Ketahanan pelipatan	>300 kali		>300 kali		>300 kali		>300 kali		
Kekuatan peregangan film									
a. Elongasi (%)	445,87	± 75,50	272,23	± 60,99	333,37	± 106,16	495,50	± 28,52	
b. Kekuatan tensil (N/mm ²)	0,34	± 0,05	0,84	± 0,02	0,49	± 0,09	0,17	± 0,02	

4.4.5 Persentase absorpsi dan kehilangan lembab

Persentase absorpsi dan kehilangan lembab diujikan untuk mengetahui kestabilan fisik film apabila ditempatkan dalam kondisi berkelembaban tinggi dan rendah. Secara teoritis, film yang ditempatkan dalam lingkungan berkelembaban tinggi akan mengalami peningkatan bobot karena terjadi absorpsi lembab oleh polimer pati itu sendiri dan didukung oleh *plasticizer* poliol (dalam penelitian ini digunakan gliserol dan propilenglikol) yang bersifat higroskopis. Sementara, film yang ditempatkan dalam lingkungan berkelembaban rendah akan mengalami penyusutan bobot karena kadar air pada film tertarik keluar dari film.

Poliol memiliki kecenderungan untuk menyerap air tergantung dari bobot molekul dan jumlah gugus hidroksilnya. Semakin besar jumlah gugus OH, maka semakin besar kecenderungan poliol tersebut menarik uap air dari lingkungan. Diketahui bahwa ujung gugus hidroksil pada *backbone* poliol memiliki akses paling mudah untuk berikatan dengan air dan juga berinteraksi dengan molekul pati (Mathew dan Dufresne, 2002).

Dari Tabel 4.10, diketahui bahwa persentase absorpsi lembab oleh film jauh lebih besar dibandingkan persentase kehilangan lembab pada film. Hal ini disebabkan peran *plasticizer* yang baik dalam hal menarik uap air. Teramati pada hasil uji absorpsi lembab, film menjadi lebih lunak dan menempel pada pot plastik, sementara pada hasil uji kehilangan lembab, film menjadi kering dan kehilangan fleksibilitasnya. Hal ini mengindikasikan penyimpanan film tidak dapat dilakukan pada kondisi dengan kelembaban terlalu tinggi atau rendah karena akan mengubah bentuk film.

4.4.6 Kekuatan Peregangan Film (Kekuatan Tensil dan Elongasi)

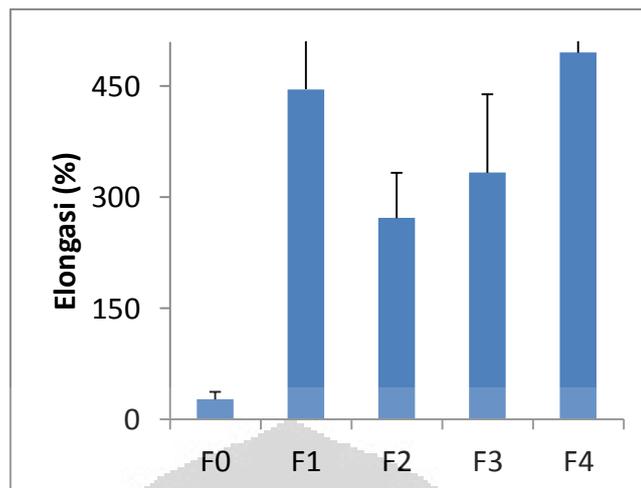
Kekuatan peregangan film didefinisikan sebagai ketahanan suatu bahan terhadap gaya yang diberi hingga sobek, sedangkan persen elongasi merupakan ukuran terhadap bentuk maksimum yang dapat dibentuk sebelum film sobek (Morales dan Mc.Conville, 2011). Kekuatan peregangan film diukur dengan alat *texture analyzer*. Pertambahan panjang pada saat peregangan film dihitung untuk mendapatkan nilai persen elongasi, sementara gaya yang dibutuhkan hingga film yang diregangkan sobek digunakan untuk menghitung kekuatan tensil.

Plastisasi film diketahui mengganggu interaksi molekuler antara molekul polimer dengan efek mengurangi kerapuhan dan peningkatan fleksibilitas film (Lieberman dan Guilbert, 1973). Penurunan kekuatan film dan peningkatan kemampuan meregang film, yang diketahui dari penurunan kekuatan tensil dan kenaikan persen elongasi pada film dengan penambahan propilenglikol dan gliserol, menunjukkan adanya peran pengurangan jumlah interaksi intermolekuler polimer pati dalam film (Gontard, Guilbert, dan Cuq, 1993). Sifat film dari polimer turunan pati singkong yang baik adalah memiliki nilai kekuatan tensil yang rendah dan nilai persen elongasi yang tinggi (Boonsong, Laohakunjit, Kerdchoechuen, dan Tusvil, 2009).

Dari Tabel 4.10 dan Gambar 4.13, dapat diamati bahwa pengaruh *plasticizer* pada film sangat besar. Hal ini dapat dilihat dari perbandingan antara film PPSFt 4,5% tanpa tambahan *plasticizer* (F0, sebesar $27,33 \pm 9,82\%$) dengan film F1, yaitu terjadi peningkatan persen elongasi yang sangat besar. Walaupun film F1 dan F4 berbeda dalam jumlah polimer, namun, kesamaan jumlah *plasticizer* yang digunakan (sama-sama 45% b/b terhadap polimer) menyebabkan tidak adanya perbedaan nilai elongasi. Perbedaan jenis polimer yang digunakan pada F2 dan F3, namun dengan kesamaan jumlah *plasticizer* (sama-sama 33,75% b/b terhadap polimer) juga tidak menunjukkan adanya perbedaan. Pengaruh penambahan *plasticizer* pada peningkatan elongasi terlihat dari perbedaan bermakna nilai elongasi F2 dan F4.

Pada umumnya kekuatan tensil berbanding terbalik dengan nilai elongasi. Semakin besar kekuatan tensil maka nilai elongasi akan semakin kecil, dan sebaliknya. Dari hasil penelitian, diketahui bahwa kekuatan tensil F1 hingga F4 berbeda secara bermakna. Kekuatan tensil film akan menurun dengan adanya *plasticizer*, dapat diketahui dari perbandingan F0 ($0,72 \pm 0,24 \text{ N/mm}^2$) dan F1. Kekuatan tensil film terendah adalah film F4, diikuti film F1, F3, dan F2.

Film F4 memiliki nilai elongasi tertinggi dan kekuatan tensil terendah, diikuti oleh film F1, F3, dan F2. Dengan demikian, bila ditinjau dari sifat elongasi dan kekuatan tensil, film F4 paling memenuhi kriteria film yang baik.



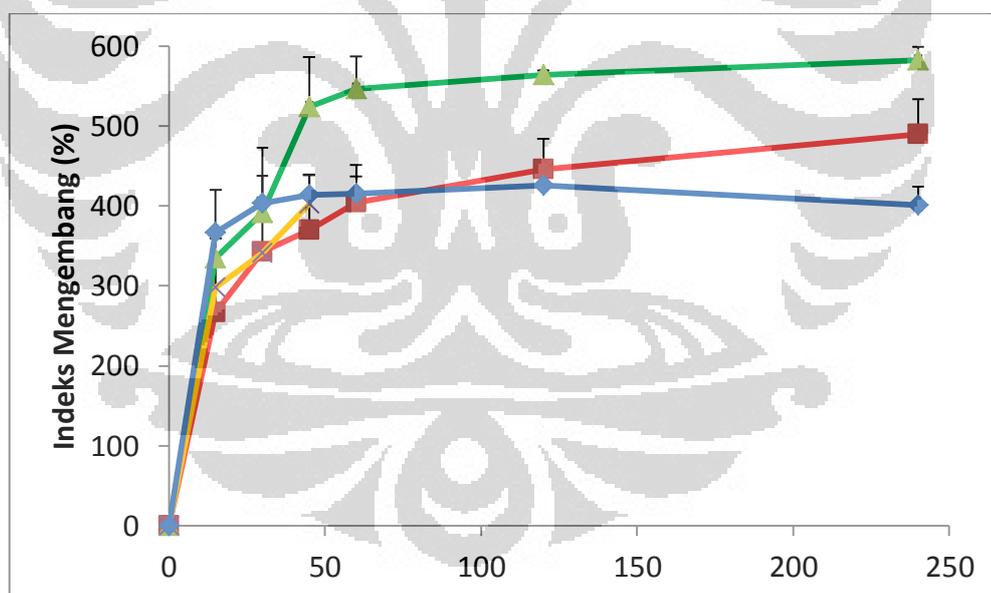
Gambar 4.13. Perbandingan elongasi film

4.4.7 Indeks Mengembang Film

Indeks mengembang film diukur dengan mengamati besarnya peningkatan bobot film bukal yang dibiarkan dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 selama 4 jam. Peningkatan bobot film bukal menggambarkan jumlah air yang diserap atau peningkatan hidrasi yang terjadi. Tingkat hidrasi polimer terkait kemampuan polimer mukoadesif untuk menginduksi terjadinya mobilitas rantai polimer yang memperbesar proses interpenetrasi antar polimer dan musin (Semalty dan Kumar, 2008). Indeks mengembang dari film bukal merupakan parameter penting untuk fenomena mukoadesi. Pengembangan polimer meningkatkan belitan mekanik dengan adanya pembukaan bagian yang menjadi tempat interaksi ikatan hidrogen antara polimer dan mukosa (Roy dan Prabhakar, 2010).

Diketahui bahwa pada 30 menit pertama, semua film masih memiliki bentuk film yang baik. Di atas waktu tersebut, film F3 mulai mengalami kehancuran bentuk (terjadi erosi), sementara film F1, F2, dan F4 masih tetap berbentuk film akan tetapi juga mengalami pengikisan yang teramati dari sedikit penurunan bobot. Indeks mengembang film F3 setelah menit ke 45 tidak diperhitungkan karena film mengalami kehancuran fisik dan menyebabkan kesulitan teknis dalam menimbang bobot akhir film. Dari hasil ini, diketahui bahwa film dari polimer PPS mengalami pengembangan dan erosi yang lebih cepat dibanding film dari polimer PPSFt.

Indeks mengembang film F2 paling besar setelah menit ke-30, hal ini disebabkan jumlah polimer PPSf yang lebih besar yaitu 6% akan menarik air dengan jumlah lebih besar dibandingkan F1 dengan jumlah polimer lebih sedikit (4,5%). Dengan jumlah polimer yang sama, film F2 dan F4 memiliki profil indeks mengembang yang berbeda karena perbedaan konsentrasi *plasticizer*. Film F4 memiliki indeks mengembang lebih rendah karena *plasticizernya* lebih banyak dan mungkin terlarut dalam medium sehingga penambahan bobot film tidak sebesar film F2. Film F4 hingga menit ke-60 mengalami pengembangan lebih besar daripada film F1, disebabkan perbedaan jumlah polimernya, akan tetapi setelah titik waktu tersebut, diduga peran *plasticizer* mulai nyata, dengan adanya fakta bahwa film F1 mengembang lebih besar. Asumsi untuk menjelaskan hal ini adalah terjadi difusi dan pelarutan *plasticizer* dalam medium sehingga penambahan bobot film F4 tidak sebesar film F1. Nilai pengembangan film penting untuk memprediksikan pelepasan obat dari film. Pelepasan obat akan terjadi lebih cepat bila polimer lebih cepat terhidrasi dan mengalami *swelling*.



Gambar 4. 14. Indeks mengembang film dalam medium dapar fosfat pH 6,8 pada kondisi suhu 25°C, (■) F1 (▲) F2 (x) F3, dan (◆) F4

4.4.8 Uji Mukoadesivitas

Uji mukoadesivitas dilakukan dengan pengukuran waktu mukoadesi *ex vivo* dan pengukuran waktu serta kekuatan mukoadesi dengan alat *texture analyzer*. Indeks mengembang dari film bukal merupakan parameter penting

untuk fenomena mukoadesi. Pengembangan polimer meningkatkan belitan mekanik dengan adanya pembukaan situs untuk perikatan hidrogen antara polimer dan mukosa (Roy dan Prabhakar, 2010). Melalui peninjauan daya mukoadesi terkait pengembangan film, diketahui film F2 memiliki pengembangan film paling besar dan hal ini sejalan dengan kekuatan mukoadesifnya.

Dari hasil interpretasi data pengukuran dengan alat, diketahui tidak ada perbedaan baik dalam waktu mukoadesi dan kekuatan mukoadesi. Akan tetapi, melalui pengujian waktu mukoadesi *ex vivo*, dengan dilakukan simulasi rongga bukal yaitu dengan medium dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 200 ml bersuhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dan pengadukan 50 rpm, diperoleh hasil yang berbeda bermakna. Waktu mukoadesi film F3 paling tinggi yaitu $114,7 \pm 9,3$ menit. Hal ini diasumsikan karena jumlah gugus hidroksil pada film F3 (PPS 6%) lebih banyak dibanding dengan film dari PPSFt sehingga lebih banyak terjadi ikatan / penetrasi rantai polimer ke dalam jaringan mukosa bukal kambing (teori difusi). Film F1 dan F4 memiliki waktu mukoadesi *ex vivo* yang rendah, hal ini mungkin disebabkan oleh pengaruh *plasticizer*, yaitu rantai polimer berinteraksi dengan *plasticizer* sehingga rantai polimer yang berpenetrasi / berinteraksi dengan musin jaringan bukal menjadi berkurang. Meskipun film F2 (polimer PPSFt) menunjukkan waktu mukoadesi yang paling baik dibanding film berpolimer PPSFt lainnya (F1 dan F4), film ini masih tidak lebih baik dibanding film F3 (polimer PPS).

Tabel 4. 11. Perbandingan uji mukoadesivitas *ex vivo* (simulasi rongga bukal) dan kekuatan mukoadesif film (diukur dengan alat *texture analyzer*, n=3)

Karakter Film	F1	F2	F3	F4
Waktu mukoadesif <i>ex vivo</i> (menit)	$2,7 \pm 2,7$	$57,1 \pm 20,3$	$114,7 \pm 9,3$	$4,7 \pm 3,8$
Kekuatan mukoadesif				
a. Gaya (gf)	$6,7 \pm 1,0$	$4,7 \pm 2,2$	$6,9 \pm 0,8$	$7,1 \pm 0,8$
b. Waktu (detik)	$43,69 \pm 2,72$	$40,45 \pm 0,95$	$41,93 \pm 2,18$	$40,20 \pm 1,68$

4.4.9 Penetapan Jumlah Obat dalam Film dan Pelepasan Obat *in Vitro*

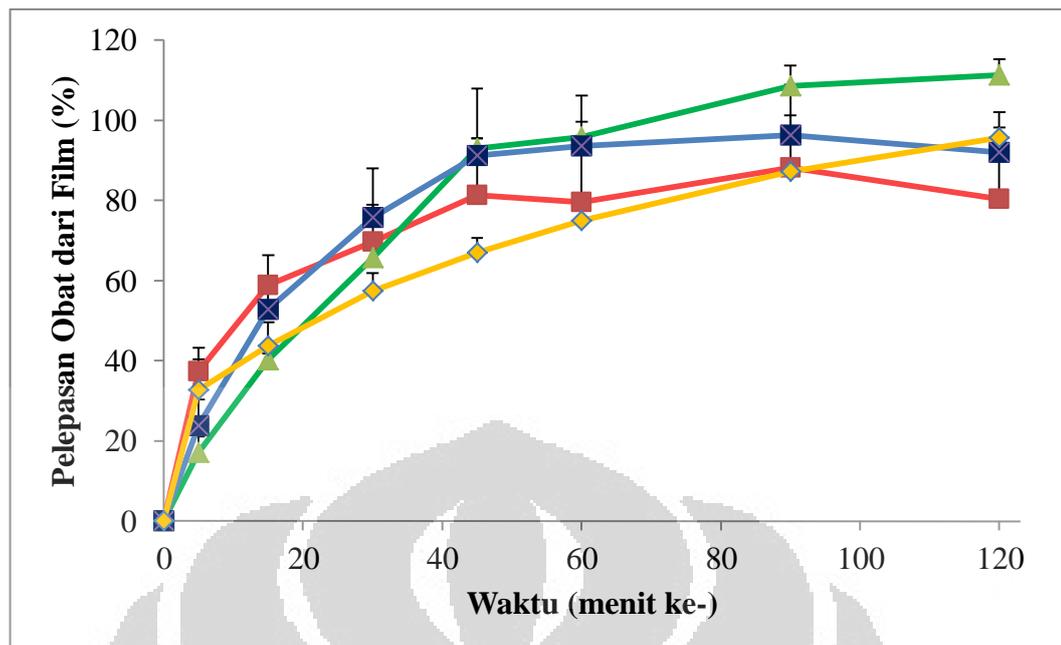
Penetapan jumlah obat dalam film merupakan evaluasi yang dilakukan untuk menilai cara kerja pembuatan sediaan sehingga dirasa cukup untuk menghasilkan sediaan yang dapat diaplikasikan. Jumlah obat dalam film bukal dihitung dengan metode spektrofotometri. Dari perhitungan jumlah obat tiap lembar film, diketahui bahwa jumlah obat per film seragam dan tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Kisaran kandungan obat adalah $21,3 \pm 3,2$ (F4) hingga $27,2 \pm 4,2$ (F3).

Tabel 4. 12. Jumlah obat per lembar film (n=3)

Film	Kadar obat dalam film (mg)
F1	$23,3 \pm 2,2$
F2	$24,4 \pm 2,3$
F3	$27,2 \pm 4,2$
F4	$21,3 \pm 3,2$

Film F1, F2, dan F4, yang menggunakan polimer PPSFt memiliki profil pelepasan obat yang baik, ketiganya pada menit ke-15 telah melepaskan lebih dari 40% jumlah obat dan pada menit ke-45 telah melepaskan lebih dari 80% jumlah obat. Pada menit ke-120, yaitu titik akhir waktu disolusi, jumlah obat yang dilepaskan oleh film F2 berbeda dengan film F1, F3, dan F4. Film F2 melepaskan jumlah obat terbesar yaitu $111,31 \pm 3,87\%$. Jumlah ini menunjukkan bahwa film F2 paling sesuai dengan yang diharapkan yaitu pelepasan segera obat dari film dan melepas obat dengan jumlah mendekati 100% sehingga diharapkan efek terapi dari sediaan film dapat tercapai.

Indeks mengembang terkait dengan pelepasan obat dari film, yaitu bila indeks mengembang besar, maka pelepasan obat akan lebih terfasilitasi, terutama bagi obat yang mudah larut dalam air, seperti diltiazem HCl. Film F2 memiliki profil pengembangan dan pelepasan obat paling baik. Hal ini disebabkan kelarutan model obat yang sangat larut air dan juga pengaruh *plasticizer* yang juga memiliki sifat peningkat kelarutan, sehingga dapat berdifusi keluar dari sediaan film dengan baik.



Gambar 4.15. Profil pelepasan diltiazem HCl dari film (■) F1 (▲) F2 (◆) F3, dan (■) F4 dalam medium dapar fosfat pH 6,8; suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$; kecepatan pengadukan 50 rpm, dengan setiap titik adalah nilai rata-rata dari 3 percobaan.

Dengan demikian, PPSFt dapat disintesis dengan cara yang lebih aman, dalam medium berair dan pengondisian pH basa, yaitu 8 hingga 10. Karena tidak dilakukan dalam medium organik dan juga tanpa katalis reaksi, hasil sintesis yang didapatkan adalah PPSFt dengan derajat substitusi yang rendah. Akan tetapi, derajat substitusi yang rendah ini, sudah cukup mengubah karakter eksipien dan menjadikan PPSFt berpotensi sebagai eksipien pembentuk film dengan profil pelepasan cepat bila digunakan pada konsentrasi rendah (4,5% - 6%). Konsentrasi tersebut juga menghasilkan film dengan ketebalan yang sesuai. Konsentrasi yang lebih besar mungkin akan meningkatkan sifat mukoadesif film, akan tetapi juga memiliki kemungkinan memberikan ketidaknyamanan pada mulut pasien karena terlalu tebal.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil yang diperoleh dalam penelitian ini, dapat disimpulkan beberapa hal sebagai berikut.

1. Prigelatinisasi pati singkong (PPS) dapat dimodifikasi dengan ftalat anhidrida pada medium berair dan kondisi basa (pH 8-10) menjadi prigelatinisasi pati singkong ftalat (PPSFt) dengan derajat substitusi yang rendah yaitu $0,0541 \pm 0,0019$.
2. PPSFt memiliki karakter kimia, fisika, dan fungsional yang berbeda dengan PPS.
3. PPSFt dapat digunakan sebagai eksipien pembentuk film bukal, dengan formula film kedua (F2) yang berkonsentrasi 6% b/b merupakan formula dengan karakter mukoadesif paling baik di antara formula yang menggunakan PPSFt. PPSFt dalam konsentrasi 6% menghasilkan film dengan ketebalan yang sesuai dan mendukung pelepasan obat segera.

5.2 SARAN

Penulis menyarankan agar dilakukan penelitian lebih lanjut pada polimer PPSFt. Dalam hal pembuatan sediaan film, perlu dilakukan optimasi formulasi film bukal dengan menggunakan kombinasi PPSFt dengan polimer mukoadesif lainnya agar meningkatkan waktu kontak sediaan dengan mukosa.

DAFTAR ACUAN

- Alagusundaram, M., Chengaiah, B., Ramkanth, S., Parameswari, S. A., Chetty, C. M.S., & Dhachinamoorthi, D. (2009). Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal films of ranitidine. *International Journal of PharmTech Research*, 1(3), 557-563.
- Anwar, E., Antokalina, S.V., & Harianto. (2006). Pati pregel pati singkong fosfat sebagai bahan pensuspensi sirup kering ampicilin. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 3(3), 117 – 126.
- Anwar, E., Khotimah, K., & Yanuar, A. (2006). An approach of pregelatinized cassava starch phosphate esters as hydrophilic polymer excipient for controlled release tablet. *J. Med. Sci*, 6(6), 923-929.
- Anwar, E., Surini, S., dan Hayun. (2007). *Asilasi pregel pati singkong dengan asam propionat sebagai eksipien dalam sediaan lepas terkendali*. <http://repository.ui.ac.id/contents/koleksi/9/b2a50ad1cdcb63af36e0cd0d4cb578d54feb2a3.pdf>
- Bayer Chemicals (2004). Phthalic anhydride : Internal data on production, processing, use pattern, and workplace exposure.
- Belitz, H.D., Grosch, W., Schieberle, P. (2009). *Food Chemistry 4th ed*. Berlin : Springer-Verlag.
- BeMiller, J., & Whistle, R. (2009). *Starch: Chemistry and Technology 3rd ed*, pp. 550, 629-657. New York: Academic Press.
- Billmers, R.L., & Tessler, M.M. (1994). Method of preparing intermediate DS starch esters in aqueous solution. *US Patent*, 5,321,123.
- Bizzari SN (2001). CEH marketing research report phthalic anhydride. In *SRI International, Chemical Economics Handbook*. New York : Syracuse.

- Boonsong, P., Laohakunjit, N., Kerchoechuen, O. dan Tusvil, P. (2009). Properties and permeability of aroma compounds in food through plasticized cassava films. *International Food Research Journal*, 16, 97-103.
- Breuninger, W., Piyachomkwan, K., & Sriroth, K. (2009). Tapioca/cassava starch: Production and use. In J. BeMiller & R. Whistler (Ed.). *Starch chemistry and technology* (3rd ed, pp. 541-568). New York: Academic Press, Elsevier.
- Carvalho, A.J.F. (2011). Starch as source of polymeric materials. In Susheel Kalia dan Luc Averous (Ed.). *Biopolymers Biomedical and Environmental Applications* (pp.84). Massachusetts : Scrivener Publishing.
- Chung-wai, C., & Solarek, D. (2009). Modification of starches. In J. BeMiller & R. Whistler. *Starch chemistry and technology* (3rd ed, pp. 629-656). New York: Academic Press, Elsevier.
- Colonna, P., & Buleon, A. (2010). Thermal transitions of starches. In Andréa C. Bertolini (Ed.). *Starches: characterization, properties, and applications* (pp. 71-102). Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group.
- Cui, S.W., Xie, S.X., dan Liu, Q. (2005). Starch modifications and applications. In Steve W. Cui (Ed.), *Food carbohydrates : chemistry, physical properties, and applications* (pp. 362-410). Florida: Taylor & Francis Group.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia edisi IV*. Jakarta : Departemen Kesehatan, pp.107, 108, 187.
- Dureja, H., Khatak, S., Khatak, M., & Kalra, M. (2011). Amylose rich starch as an aqueous based pharmaceutical coating material – review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 3(1), 08-12.
- Gandhi, P.A., Patel, M.R., Patel, K.R., & Patel, N.M. (2011). A review article on mucoadhesive buccal drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 3(5), 159 - 173.
- Gontard, N., Guilbert, S. dan Cuq, J.L. (1993). Water and glycerol as plasticizers affect mechanical and water vapor barrier properties of edible wheat gluten films. *Journal of Food Science*, 58(1), 206-211.

- Herawati, H. (2009). Modifikasi ester – gelombang pendek untuk produksi pati termodifikasi dari tapioka. *Tesis Magister Teknik Kimia*, Universitas Diponegoro.
- Herawati, H., Widiyasa, I.N., & Permanasari, D. (2010). *Nilai derajat substitusi pati ester dari beberapa metode pengolahan*. Seminar Rekayasa Kimia dan Proses, Jurusan Teknik Kimia Fakultas Teknik Universitas Diponegoro Semarang.
- Hong Yan dan Zhengbiao, G.U. (2010). Morphology of modified starches prepared by different methods. *Food Research International*, 43(3), 767-772.
- Huang, C.B., Jeng, R., Sain, M., Saville, B.A. & Hubbes, M. (2006). Production, characterization, and mechanical properties of starch modified by *Ophiostoma* spp. *BioResources*, 1(2), 257-269.
- Huber, K.C., dan BeMiller, J.N. (2010). Modified starch : chemistry and properties. In A.C. Bertolini (Ed.), *Starches : Characterization, Properties, and Applications* (pp. 145-203). Boca Raton : CRC Press.
- Hustiany, Rini. (2006). *Modifikasi Asilasi dan Suksinilasi Pati Tapioka Sebagai Bahan Encapsulasi Komponen Flavor*. Disertasi Departemen Ilmu dan Teknologi Pangan, Institut Pertanian Bogor.
- Jarowenko., W. (1989). Acetylated starch and miscellaneous organic esters. In: Wuzburg O.B. *Modified starces : properties and uses* (pp. 51-73). Florida : CRC Press.
- Jerachaimongkol, S., Chonhenchob, V., Naivikul, O., & Poovarodom, N. (2006). Modification of cassava starch by esterification and properties of cassava starch ester films. *Kasetsart J. (Nat. Sci.)*, 40, 148 – 151.
- Lala, R., Thorat, A.A., Gargote, C.S., Awari, N.G. (2011). Preparation of buccoadhesive polymeric film of ketoprofen and its evaluation. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* , 6 (6), 267-274.
- Lieberman, E.R. dan Guilbert, S.G. (1973). Gas permeation of collagen films as affected by cross-linkage, moisture, and plasticizer content. *Journal of Polymer Science*, 41, 33-43.

- Lin Song. 2010. *Chemical modification of starch and preparation of starchbased nanocomposites*. Disertasi University of Akron.
- Majid, F.C.N. (2009). *Formulasi patch mukoadhesif propranolol hidroklorida: pengaruh perbandingan konsentrasi natrium karboksimetilselulosa dan polivinil pirolidon terhadap sifat fisik patch dan pelepasan obat*. Skripsi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Malke, S., Shidhaye, S., Desai, J., Kadam, V. (2010). Oral films - patient compliant dosage form for pediatrics. *The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology*, 11(2).
- Mathew, A.P. and Dufresne, A. (2002). Plasticized waxy maize starch: Effect of polyols and relative humidity on material properties. *Biomacromolecules*, 3(5), 1101-1108.
- McWilliams, M. 2001. *Foods Experimental Perspective. Starch*. New Jersey : Prentice Hall.
- Salamat-Miller, N., Chittchang, M., & Johnston, T.P. (2005). The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57, 1666– 1691.
- Mitra, A.K., Alur, K.H., & Johnston, T.P. (2007). Peptides and proteins : buccal absorption. In J. Swarbrick (Ed.). *Encyclopedia of pharmaceutical technology* (pp. 2664 – 2677). New York dan London: Informa Healthcare.
- Moffat, A. C., Osselton, M. D., dan Widdop, B. (2005). *Clarke's analysis of drugs and poisons*. London : The Pharmaceutical Press.
- Mohamed, M.I., Haider, M., Ali, M.A.M. (2011). Buccal mucoadhesive films containing antihypertensive drug: *in vitro/in vivo* evaluation. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 3(6), 665-686.
- Morales, J.O., dan McConville, J.T. (2011). Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 77, 187–199.

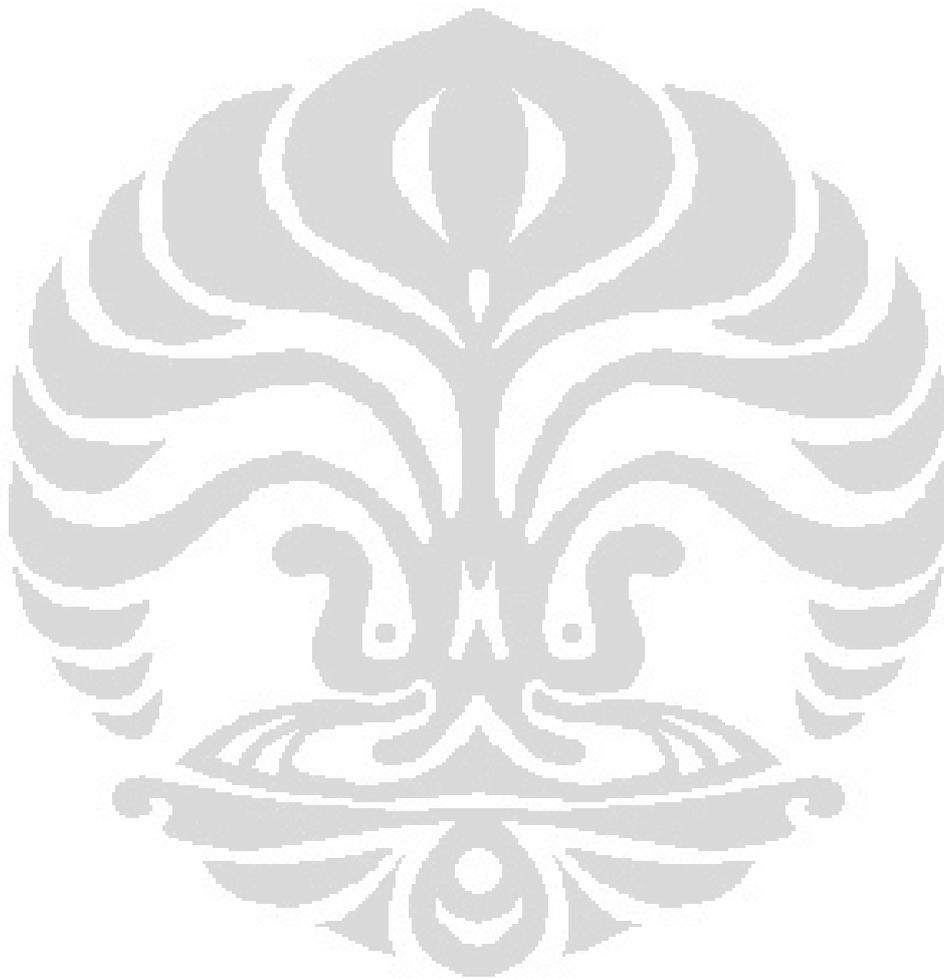
- Nafee, N.A., Boraie, N.A., Ismail, F.A., & Mortada, L.M. (2003). Design and characterization of mucoadhesive buccal patches containing cetylpyridinium chloride. *Acta Pharm*, 53, 199–212.
- Plackett, D. (2011). *Biopolymers – new materials for sustainable films and coatings*. West Sussex : John Wiley and Sons.
- Petit, S. dan Coquerel, G. (2006) The amorphous state. In R. Hilfiker (Ed.). *Polymorphism in the pharmaceutical industry* (pp. 259-285). Weinheim : Wiley.
- Rajan, A., Prasad, V. S., dan Abraham, E. (2006). Enzymatic esterification of starch using recovered coconut oil. *International Journal of Biological Macromolecules*, 39, 265-272.
- Repka, M.A., Chen, L., & Chan, R.S. (2011). Buccal drug delivery. In Clive G. Wilson dan Patrick J. Crowley (Ed.). *Controlled Release in Oral Drug Delivery* (pp.329-359). New York : Springer Science Business Media.
- Reutzel-Edens, S.M. dan Newman, A.W. (2006). Physical characterization of hygroscopicity in pharmaceutical solids. In R. Hilfiker (Ed.). *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry* (pp. 235-258). Weinheim : Wiley-VCH.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Owen, S. C. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (5th ed, pp. 124-127, 691-694, 725-733). London: Pharmaceutical Press.
- Saurabh, R., M., Rishabha, dan Sharma, P.K.. (2011). Trends in buccal film : formulation characteristics, recent studies and patents. *European Journal of Applied Sciences*, 3(3), 93-101.
- Semalty, M., Semalty, A., & Kumar, G. (2008). Formulation and characterization of mucoadhesive buccal films of glipizide. *Indian J Pharm Sci*, 70, 43 -48.
- Sharathchandra. (2011, 12 Juli). Buccal drug delivery system. 2 Januari, 2012. <http://pharmaxchange.info/press/2011/07/buccal-drug-delivery-system/>
- Shojaei, A.H. (1998). Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery : a review. *J Pharm Pharmaceut Sci*, 1(1), 15-30.

- Skulason, S., Asgeirsdottir, M. S., Magnusson, J. P., & Kristmundsdottir, T. (2009). Evaluation of polymeric films for buccal drug delivery. *Pharmazie* 64, 197–201.
- Surini, S., Anggriani, V., & Anwar, E. (2009). Study of mucoadhesive microspheres based on pregelatinized cassava starch succinate as a new carrier for drug delivery. *Journal of Medical Sciences*, 9, 249-256.
- Sweetman, Sean C. (2009). *Martindale : The Complete Drug Reference 36th ed.* London : The Pharmaceutical Press.
- Swinkels, J.J.M. (1985). Source of starch, its chemistry and physics. In Van Beynum GMA dan Roels JA (Ed.). *Starch Conversion Technology* (pp. 15-46). New York & Basel: Marcel Dekker.
- Talja, R.A., Helen, H., Roos, Y.H., & Jouppila, K. (2007). Effect of type and content of binary polyol mixtures on physical and mechanical properties of starch-based edible films. *Carbohydrate Polymers*, 71, 269-276.
- Techajaroenkit, A. (2008, 26 November). <http://www.tcs-tapiocastarch.com/en/tapioca-starch/specification>.
- Thakore, I.M, Desai, S., Sarawade, B.D., & Devi, S. (2001). Studies on biodegradability, morphology and thermomechanical properties of LDPE / modified starch blends. *European Polymer Journal*, 37, 151–160.
- Van de Burg, et al. (2000). Structural studies on methylated starch granules. *Reviews : Starch/Starke*, 52, 40-43.
- Venkatalakshmi, R., Sudhakar, Y., C., M. C., C., S., & M., M. V. (2012). Buccal drug delivery using adhesive polymeric patches. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* , 3(1), 35-41.
- Verma, N., & Chattopadhyay, P. (2011). Polymeric platform for mucoadhesive buccal drug delivery system: a review. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 3(3), 3-8.
- Verma, S., Kaul, M., Rawat, A., Saini, S. (2011). An overview on buccal drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(6), 1303-1321.

Wade, A. dan Weller, P.J. (2000). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2nd Ed. London : The Pharmaceutical Press.

Wuzburg, O.B. (1989). Introduction of modified starch. In Wuzburg O.B. *Modified Starch : Properties and Uses* (pp. 10-13). Florida : CRC Press.

Yu, L. (2001). Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48, 27-42.





LAMPIRAN



Lampiran 1. Data kurva kalibrasi KHP dalam larutan NaOH 1 N untuk perhitungan derajat substitusi PPSFt ($\lambda_{\text{maks}} = 271,8 \text{ nm}$)

C (ppm)	Serapan
40	0,155
50	0,192
60	0,222
80	0,296
100	0,381
120	0,449
200	0,768

$$y = 0,00384 x - 0,00474$$

$$r = 0,99964$$

Lampiran 2. Data kurva kalibrasi KHP dalam etanol 50% v/v untuk deteksi ftalat pada pencucian hasil sintesis PPSFt ($\lambda_{\text{maks}} = 280 \text{ nm}$)

C (ppm)	Serapan
40	0,293
50	0,401
60	0,466
80	0,637
100	0,835

$$y = 0,00883 x - 0,05616$$

$$r = 0,99845$$

Lampiran 3. Data kurva kalibrasi KHP pada titik isobestik ($\lambda = 255 \text{ nm}$), digunakan untuk mengukur kelarutan pada berbagai pH

C (ppm)	Serapan
40	0,241
50	0,298
60	0,346
80	0,461
100	0,585
120	0,699

$$y = 0,00575x + 0,00712$$

$$r = 0,99964$$

Lampiran 4. Data kurva kalibrasi diltiazem HCl dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 untuk perhitungan kadar dan pelepasan obat dari film ($\lambda_{\text{maks}} = 236 \text{ nm}$)

C (ppm)	Serapan
1,6096	0,097
4,024	0,222
6,4384	0,356
8,048	0,429
10,060	0,538
16,096	0,864

$$y = 0,05285x + 0,01002$$

$$r = 0,99986$$

Lampiran 5. Data kurva kalibrasi KHP dalam larutan dapar fosfat pH 6,8
($\lambda_{\text{maks}} = 272,2 \text{ nm}$)

C (ppm)	Serapan
40,080	0,156
50,100	0,194
80,160	0,325
100,200	0,388
160,320	0,617
200,400	0,779

$$y = 0,00386x + 0,00423$$

$$r = 0,99967$$

Lampiran 6. Uji derajat substitusi PPSFt

Bobot Sampel (mg)	A	Jumlah ftalat (mg)	% ftalat	DS
53,3	0,395	2,6025	4,8827	0,0558
60,5	0,439	2,8882	4,7739	0,0545
60,7	0,422	2,7775	4,5758	0,0521
		Rata-rata	4,7441	0,0541
		SD	0,1556	0,0019

Lampiran 7. Perbandingan pH PPSFt dan PPS

Bahan	pH	
	PPS	PPSFt
1	7,11	5,59
2	6,61	5,72
3	6,35	5,85
Rata-rata	6,69	5,72
SD	0,39	0,13

Lampiran 8. Kelarutan PPSFt pada medium berbagai pH pada suhu ruang

Medium	Bobot PPSFt (mg)	Serapan (A)	Jumlah ftalat (mg)	% ftalat	Ftalat terlarut (mg/100 ml)
pH 1,2	250,000	0,369	7,867	3,147	663,187
pH 5	250,200	0,375	7,997	3,196	674,183
pH 6,8	250,450	0,379	8,073	3,224	680,597
Akuades	250,500	0,376	8,019	3,201	676,015
pH 7,4	250,600	0,434	9,280	3,703	782,307
pH 10	250,800	0,435	9,302	3,709	784,140
pH 12	250,800	0,440	9,410	3,752	793,303
NaOH 1 N	251,000	0,446	9,541	3,801	804,298
pH 1,2	250,000	0,318	6,758	2,703	569,724
pH 5	250,200	0,305	6,476	2,588	545,900
pH 6,8	251,950	0,373	7,943	3,153	669,601
Akuades	250,600	0,381	8,117	3,239	684,262
pH 7,4	250,600	0,363	7,737	3,087	652,191
pH 10	250,800	0,365	7,780	3,102	655,857
pH 12	250,800	0,369	7,867	3,137	663,187
NaOH 1 N	251,000	0,396	8,454	3,368	712,668
pH 1,2	250,000	0,299	6,345	2,538	534,904
pH 5	250,000	0,320	6,802	2,721	573,389
pH 6,8	251,000	0,362	7,704	3,069	649,442
Akuades	250,700	0,379	8,084	3,225	681,513
pH 7,4	250,000	0,351	7,476	2,990	630,200
pH 10	250,000	0,352	7,497	2,999	632,033
pH 12	250,000	0,355	7,563	3,025	637,530
NaOH 1 N	250,000	0,481	10,302	4,121	868,440

Lampiran 9. Kadar air PPSFt, PPS, dan pati singkong

Bahan	Kadar Air (%)		
	PPSFt	PPS	Pati singkong
1	5,90	11,52	14,83
2	5,97	11,34	13,45
3	6,02	11,08	12,93
Rata-rata	5,96	11,31	13,74
SD	0,06	0,22	0,98

Lampiran 10. Higroskopisitas PPSFt dan PPS yang dilakukan pada desikator ber-RH 70% dan suhu ruang

Perlakuan	Bahan	Persentase Perubahan Berat Pada Hari ke-							
		0	1	2	3	7	14	21	30
Pot terbuka	PPSFt	0	12,96	13,66	13,93	14,29	14,36	14,54	14,23
	PPS	0	3,89	4,10	4,27	4,68	5,18	5,22	4,98
Pot tertutup	PPSFt	0	4,42	6,21	7,54	10,78	13,27	14,34	14,35
	PPS	0	0,69	1,00	1,58	3,02	3,91	5,10	4,91
Pot terbuka + silika gel	PPSFt	0	1,15	3,17	4,45	7,57	10,55	12,85	14,35
	PPS	0	3,71	4,34	4,57	4,62	4,61	4,66	4,78
Pot tertutup + silika gel	PPSFt	0	0,96	0,79	1,22	3,59	8,42	11,86	13,93
	PPS	0	1,66	2,73	2,90	4,83	5,85	6,01	6,47

Lampiran 11. Indeks mengembang tablet PPSft dalam medium berbagai pH (suhu 25°C) (n=3)

Waktu (menit)	Indeks mengembang (%)																	
	Aquadest			pH 1,2			pH 6,8			pH 7,4			pH 10			pH 12		
0	0,00	±	0,00	0,00	±	0,00	0,00	±	0,00	0,00	±	0,00	0,00	±	0,00	0,00	±	0,00
1	86,96	±	10,53	128,04	±	28,54	118,33	±	38,65	127,63	±	33,36	122,33	±	60,91	121,95	±	32,58
2	112,69	±	3,61	129,32	±	34,15	126,77	±	7,03	146,11	±	15,37	133,62	±	40,70	125,25	±	20,42
3	130,35	±	16,26	137,23	±	35,34	148,09	±	11,35	154,55	±	6,09	133,56	±	17,86	144,04	±	28,42
4	128,75	±	21,30	136,45	±	25,10	155,15	±	25,67	143,16	±	38,08	147,55	±	18,47	142,46	±	7,71
5	149,52	±	17,46	145,31	±	23,83	171,65	±	2,50	155,45	±	24,93	157,31	±	44,56	143,94	±	4,78
10	154,97	±	24,42	147,91	±	25,44	180,43	±	10,75	146,01	±	35,14	144,43	±	30,97	147,29	±	33,05
15	160,22	±	10,66	130,42	±	33,16	196,94	±	11,67	169,12	±	11,52	167,40	±	11,98	154,05	±	17,46
30	173,67	±	24,71	156,40	±	26,96	187,43	±	42,55	176,55	±	27,15	160,06	±	29,11	166,05	±	28,41
45	170,38	±	22,96	150,17	±	9,16	192,65	±	8,80	177,15	±	25,87	178,81	±	17,07	178,65	±	21,36
60	192,06	±	3,09	160,11	±	14,76	199,95	±	18,83	191,39	±	17,23	189,77	±	51,28	186,21	±	43,03
90	207,29	±	29,81	180,46	±	18,74	200,60	±	49,63	196,99	±	16,43	172,02	±	72,46	207,57	±	35,03
120	192,52	±	14,66	181,84	±	24,28	220,55	±	15,00	205,14	±	35,72	208,01	±	44,06	205,27	±	26,15
180	220,11	±	19,49	199,02	±	24,38	226,61	±	1,19	211,65	±	26,36	210,87	±	56,11	211,27	±	31,01
240	212,77	±	39,18	215,10	±	29,78	245,47	±	49,02	228,17	±	12,18	205,17	±	44,69	218,87	±	46,48
300	245,33	±	32,73	219,54	±	22,61	232,01	±	25,92	229,81	±	10,49	217,51	±	51,80	205,53	±	52,18
360	243,28	±	14,26	229,97	±	23,04	252,06	±	14,11	251,79	±	23,57	216,13	±	52,70	248,07	±	17,00
480	273,55	±	15,66	266,75	±	19,67	280,40	±	90,61	274,77	±	31,45	253,35	±	47,07	262,26	±	38,85

Lampiran 12. Data viskositas polimer PPSFt 4,5% b/b yang diukur dengan viskometer *Brookfield*

Spin- del	Kece- patan (rpm)	Skala terbaca (dr)	Faktor koreksi (F)	Viskositas ($\eta = dr \times F$) (cps)	Tekanan geser ($F/A = dr \times$ 7,187) (dyne/cm ²)	Kecepatan geser ($dv/dr = F/A$ $\times 1/$) (det ⁻¹)
1	0,5	3	400	1200	21,56	0,018
1	1	4,5	200	900	32,34	0,036
1	2	6,5	100	650	46,72	0,072
1	2,5	7,5	80	600	53,90	0,090
1	5	11,5	40	460	82,65	0,180
1	10	17	20	340	122,18	0,359
1	20	26	10	260	186,86	0,719
1	20	26	10	260	186,86	0,719
1	10	17	20	340	122,18	0,359
1	5	11,5	40	460	82,65	0,180
1	2,5	7,5	80	600	53,90	0,090
1	2	7	100	700	50,31	0,072
1	1	5	200	1000	35,94	0,036
1	0,5	3,5	400	1400	25,15	0,018
Viskositas rata-rata = 655						

Lampiran 13. Data viskositas polimer PPSFt 6% b/v yang diukur dengan viskometer *Brookfield*

Spin- del	Kece- patan (rpm)	Skala terbaca (dr)	Faktor koreksi (F)	Viskositas (= dr x F) (cps)	Tekanan geser (F/A = dr x 7,187) (dyne/cm ²)	Kecepatan geser (dv/dr = F/A x 1/) (det ⁻¹)
2	0,5	3	1600	4800	21,56	0,004
2	1	4	800	3200	28,75	0,009
2	2	5,5	400	2200	39,53	0,018
2	2,5	6	320	1920	43,12	0,022
2	5	8,5	160	1360	61,09	0,045
2	10	12	80	960	86,24	0,090
2	20	17,5	40	700	125,77	0,180
2	20	17,5	40	700	125,77	0,180
2	10	12	80	960	86,24	0,090
2	5	8,5	160	1360	61,09	0,045
2	2,5	6	320	1920	43,12	0,022
2	2	5,5	400	2200	39,53	0,018
2	1	4	800	3200	28,75	0,009
2	0,5	3	1600	4800	21,56	0,004
Viskositas rata-rata = 2163						

Lampiran 14. Data viskositas polimer PPS 6% b/v yang diukur dengan viskosimeter *Brookfield*

Spin- del	Kece- patan (rpm)	Skala terbaca (dr)	Faktor koreksi (F)	Viskositas ($\eta = dr \times F$) (cps)	Tekanan geser ($F/A = dr \times$ 7,187) (dyne/cm ²)	Kecepatan geser ($dv/dr = F/A$ $\times 1/$) (det ⁻¹)
4	0,5	1,5	8000	12000	10,78	0,001
4	1	2	4000	8000	14,37	0,002
4	2	3	2000	6000	21,56	0,004
4	2,5	3,5	1600	5600	25,15	0,004
4	5	5	800	4000	35,94	0,009
4	10	6,5	400	2600	46,72	0,018
4	20	9,5	200	1900	68,28	0,036
4	20	9,5	200	1900	68,28	0,036
4	10	6,5	400	2600	46,72	0,018
4	5	5	800	4000	35,94	0,009
4	2,5	3,5	1600	5600	25,15	0,004
4	2	3	2000	6000	21,56	0,004
4	1	2	4000	8000	14,37	0,002
4	0,5	1,5	8000	12000	10,78	0,001
Viskositas rata-rata = 5729						

Lampiran 15. Adesivitas film PPSFt 4,5% dan 6% terhadap mukosa kambing, diuji dengan alat *texture analyzer*

PPSFt 4,5%

Keterangan	Gaya tarik untuk melepaskan film (gf)	Waktu pelekatan (detik)
1	5,2	44,180
2	4,4	45,220
3	4	44,660
4	5,6	42,990
Rata-rata	4,8	44,263
SD	0,7	0,949

PPSFt 6%

Keterangan	Gaya untuk melepaskan film (gf)	Waktu pelekatan (detik)
1	4,8	42,405
2	6,1	40,485
3	4,5	41,360
4	6,4	39,700
Rata-rata	5,5	40,988
SD	0,9	1,163

Lampiran 16. Tabel bobot dan ketebalan film

Bobot Film F1 (g)	Ketebalan Film (mm)					Rata-Rata Tebal (mm)
	1	2	3	4	5	
0,0980	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17
0,0951	0,17	0,15	0,18	0,18	0,16	0,17
0,0898	0,17	0,16	0,15	0,14	0,14	0,15
0,0992	0,18	0,17	0,18	0,18	0,15	0,17
0,0946	0,14	0,17	0,16	0,17	0,16	0,16
Bobot Film Rata-Rata = $0,0953 \pm 0,0036$					Tebal Film Rata-Rata = $0,16 \pm 0,01$	

Bobot Film F2 (g)	Ketebalan Film (mm)					Rata-Rata Tebal (mm)
	1	2	3	4	5	
0,1076	0,19	0,19	0,19	0,18	0,18	0,19
0,1252	0,20	0,19	0,22	0,23	0,23	0,21
0,1003	0,19	0,20	0,17	0,16	0,15	0,17
0,1062	0,18	0,18	0,18	0,18	0,19	0,18
0,1224	0,20	0,21	0,21	0,20	0,22	0,21
Bobot Film Rata-Rata = $0,1123 \pm 0,0109$					Tebal Film Rata-Rata = $0,19 \pm 0,02$	

Bobot Film F3 (g)	Ketebalan Film (mm)					Rata-Rata Tebal (mm)
	1	2	3	4	5	
0,1550	0,27	0,27	0,25	0,27	0,25	0,26
0,1551	0,31	0,29	0,25	0,27	0,28	0,28
0,1582	0,29	0,24	0,27	0,29	0,31	0,28
0,1512	0,29	0,25	0,25	0,26	0,26	0,26
0,1577	0,25	0,33	0,28	0,29	0,29	0,29
Bobot Film Rata-Rata = $0,1554 \pm 0,0028$					Tebal Film Rata-Rata = $0,27 \pm 0,01$	

Bobot Film F4 (g)	Ketebalan Film (mm)					Rata-Rata Tebal (mm)
	1	2	3	4	5	
0,1201	0,20	0,21	0,19	0,20	0,18	0,20
0,1056	0,17	0,16	0,17	0,18	0,19	0,17
0,1325	0,22	0,20	0,21	0,20	0,22	0,21
0,1017	0,17	0,17	0,16	0,17	0,16	0,17
0,1320	0,20	0,21	0,21	0,21	0,22	0,21
Bobot Film Rata-Rata = $0,1184 \pm 0,0144$					Tebal Film Rata-Rata = $0,19 \pm 0,02$	

Lampiran 17. pH permukaan film

Film	F1	F2	F3	F4
1	5,88	6,08	6,00	5,73
2	5,87	5,48	6,09	5,84
3	5,93	6,06	6,00	5,75
Rata-rata	5,89	5,87	6,03	5,77
SD	0,03	0,34	0,05	0,06

Lampiran 18. Perbandingan waktu mukoadesif *ex vivo* film (satuan menit) dalam simulasi kondisi seperti rongga bukal manusia (suhu 37°C, 200 ml dapar fosfat pH 6,8, kecepatan pengadukan 50 rpm)

Film	F1	F2	F3	F4
1	0,9	37,0	104,0	9,0
2	5,8	56,6	119,0	3,0
3	1,3	77,6	121,0	2,0
Rata-rata	2,7	57,1	114,7	4,7
SD	2,7	20,3	9,3	3,8

Lampiran 19. Kadar air film

Bobot Awal F1 (g)	Waktu (menit, detik)	Kadar Air (%)
0,098	1'19"	16,66
0,092	1'20"	8,33
0,089	1'19"	10,75
0,100	1'19"	8,82
0,105	1'20"	8,33
Rata-rata ± SD		10,58 ± 3,54

Bobot Awal F2 (g)	Waktu (menit, detik)	Kadar Air (%)
0,118	1'50"	14,75
0,117	1'29"	13,22
0,123	1'39"	13,38
0,109	1'19"	13,27
0,114	1'19"	8,62
0,100	1'20"	9,61
Rata-rata ± SD		12,14 ± 2,43

Bobot Awal F3 (g)	Waktu (menit, detik)	Kadar Air (%)
0,182	2'10"	15,05
0,128	1'20"	11,36
0,118	1'19"	11,47
0,198	2'00"	14,35
0,151	1'39"	12,98
Rata-rata ± SD		13,04 ± 1,66

Bobot Awal F4 (g)	Waktu (menit, detik)	Kadar Air (%)
0,106	1'19"	14,54
0,112	1'19"	11,30
0,150	1'20"	10,38
0,105	1'29"	13,88
0,095	1'19"	14,14
Rata-rata ± SD		12,85 ± 1,88

Lampiran 20. Perbandingan persentase absorpsi lembab film (RH 70%, 25°C, perlakuan selama 3 hari)

Film	Bobot (g)				Perubahan Bobot Film (g)	Absorpsi		Rata-rata (%)
	Pot Plastik	Film	Total Awal	Total (t=3 hari)		Lembab (%)		
F1	6,9081	0,0863	6,9944	7,1918	0,1974	228,74		
	4,9459	0,1050	5,0509	5,1956	0,1447	137,81	182,21	± 45,50
	5,7343	0,0914	5,8257	5,9903	0,1646	180,09		
F2	5,0313	0,1028	5,1341	5,2839	0,1498	145,72		
	4,9627	0,1111	5,0738	5,2243	0,1505	135,46	139,37	± 5,55
	5,0762	0,1121	5,1883	5,3418	0,1535	136,93		
F3	4,8530	0,1184	4,9714	5,1137	0,1423	120,19		
	4,8824	0,1243	5,0067	5,1498	0,1431	115,12	118,03	± 2,61
	4,8960	0,1220	5,0180	5,1629	0,1449	118,77		
F4	6,1577	0,1030	6,2607	6,3296	0,0689	66,89		
	4,9575	0,1084	5,0659	5,1225	0,0566	52,21	57,17	± 8,42
	4,8614	0,1149	4,9763	5,0365	0,0602	52,39		

Lampiran 21. Perbandingan persentase kehilangan lembab film (RH 2%, 25°C, perlakuan selama 3 hari)

Film	Bobot (g)				Perubahan Bobot Film (g)	Absorpsi Lembab (%)	Rata-rata		
	Alum. Foil	Film	Total Awal	Total (t=3 hari)					
F1	0,0385	0,1190	0,1575	0,1462	0,0113	9,50	9,12	±	1,07
	0,0458	0,1296	0,1754	0,1625	0,0129	9,95			
	0,0483	0,1023	0,1506	0,1425	0,0081	7,92			
F2	0,0468	0,0998	0,1466	0,1398	0,0068	6,81	6,47	±	0,34
	0,0533	0,1043	0,1576	0,1512	0,0064	6,14			
	0,0484	0,1192	0,1676	0,1599	0,0077	6,46			
F3	0,0413	0,1058	0,1471	0,1391	0,0080	7,56	8,29	±	0,88
	0,0407	0,1262	0,1669	0,1552	0,0117	9,27			
	0,0476	0,1233	0,1709	0,1610	0,0099	8,03			
F4	0,0544	0,1260	0,1804	0,1704	0,0100	7,94	7,83	±	0,20
	0,0614	0,1171	0,1785	0,1696	0,0089	7,60			
	0,0627	0,1371	0,1998	0,1889	0,0109	7,95			

Lampiran 22. Perhitungan indeks mengembang film F1 dalam medium dapar fosfat pH 6,8

Bobot Film F1 (g)	Waktu ke- (menit)	P x L (cm)	Bobot Total Akhir (g)	Perubahan Bobot (g)	Indeks Mengembang (%)
Film awal = 0,1008	15	2,4 x 3,2	40,1020	0,2487	246,73
	30	2,5 x 3,3	40,1690	0,3157	313,19
Cawan petri = 39,7525	45	2,6 x 3,3	40,2141	0,3608	357,94
	60	2,7 x 3,7	40,2620	0,4087	405,46
Total Awal = 39,8533	120	*	40,3380	0,4847	480,85
	240	*	40,3462	0,4929	488,99
Film awal = 0,1074	15	2,4 x 3,3	39,5896	0,2358	219,55
	30	2,4 x 3,3	39,6700	0,3162	294,41
Cawan petri = 39,2464	45	2,5 x 3,4	39,7092	0,3554	330,91
	60	2,5 x 3,4	39,7364	0,3826	356,24
Total Awal = 39,3538	120	2,6 x 3,5	39,7884	0,4346	404,66
	240	2,6 x 3,7	39,8335	0,4797	446,65
Film awal = 0,0994	15	2,7 x 3,5	37,1394	0,3309	332,90
	30	2,75 x 3,6	37,2267	0,4182	420,72
Cawan petri = 36,7091	45	2,8 x 3,6	37,2274	0,4189	421,43
	60	2,7 x 3,5	37,2562	0,4477	450,40
Total Awal = 36,8085	120	*	37,2575	0,4490	451,71
	240	*	37,3396	0,5311	534,31

Lampiran 23. Perhitungan indeks mengembang film F2 dalam medium dapar fosfat pH 6,8

Bobot Film F2 (g)	Waktu ke- (menit)	P x L (cm)	Bobot Total Akhir (g)	Perubahan Bobot (g)	Indeks Mengembang g (%)
Film awal = 0,1169	15	2,4 x 3,5	40,2952	0,4195	358,85
	30	2,6 x 3,7	40,4386	0,5629	481,52
Cawan petri = 39,7588	45	2,7 x 3,8	40,5465	0,6708	573,82
	60	2,7 x 3,85	40,5477	0,6720	574,85
Total Awal = 39,8757	120	2,7 x 4	40,5309	0,6552	560,48
	240	2,6 x 4	40,5440	0,6683	571,69
Film awal = 0,1186	15	2,4 x 3,5	39,7640	0,3981	335,67
	30	2,65 x 3,8	40,0036	0,4377	369,06
Cawan petri = 39,2473	45	2,7 x 3,8	40,0107	0,6448	543,68
	60	2,75 x 3,9	40,0358	0,6699	564,84
Total Awal = 39,3659	120	2,75 x 3,9	40,0425	0,6766	570,49
	240	2,75 x 3,9	40,0793	0,7134	601,52
Film awal = 0,1087	15	2,5 x 3,4	37,1567	0,3375	310,49
	30	2,5 x 3,5	37,1709	0,3517	323,55
Cawan petri = 36,7105	45	2,6 x 3,7	37,3135	0,4943	454,74
	60	2,65 x 3,85	37,3632	0,5440	500,46
Total Awal = 36,8192	120	2,7 x 4	37,4282	0,6090	560,26
	240	2,65 x 3,9	37,4424	0,6232	573,32

Lampiran 24. Perhitungan indeks mengembang film F3 dalam medium dapar fosfat pH 6,8

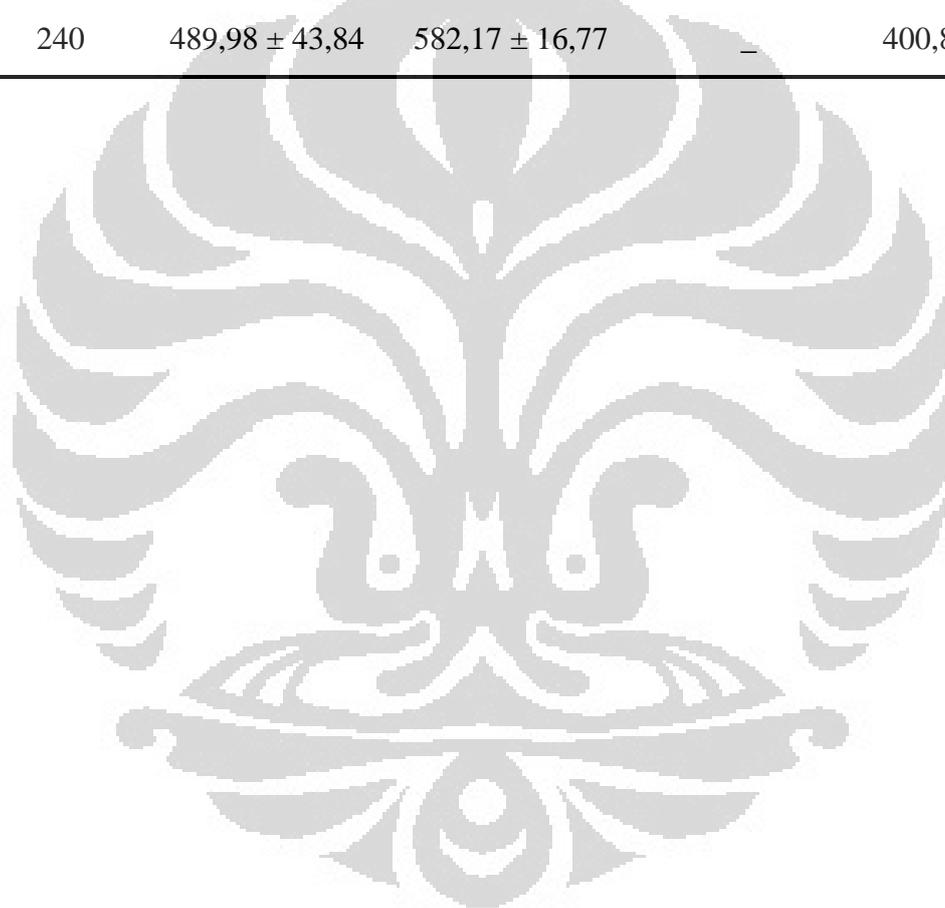
Bobot Film F3 (g)	Waktu ke- (menit)	P x L (cm)	Bobot Total Akhir (g)	Perubahan Bobot (g)	Indeks Mengembang (%)
Film awal = 0,1528	15	3,4 x 2,5	40,3618	0,4527	296,27
	30	3,4 x 2,5	40,4356	0,5265	344,57
Cawan petri = 39,7563	45	3,3 x 2,5	40,4860	0,5769	377,55
	60	*	*	*	*
Total Awal = 39,9091	120	*	*	*	*
	240	*	*	*	*
Film awal = 0,1605	15	3,1 x 2,3	37,3012	0,4325	269,47
	30	3,3 x 2,5	37,4317	0,5630	350,78
Cawan petri = 36,7082	45	3,4 x 2,5	37,4873	0,6186	385,42
	60	*	*	*	*
Total Awal = 36,8687	120	*	*	*	*
	240	*	*	*	*
Film awal = 0,1625	15	3,2 x 2,3	38,8794	0,5328	327,88
	30	3,5 x 2,7	39,0010	0,5328	327,88
Cawan petri = 38,1841	45	3,5 x 2,7	39,0690	0,7224	444,55
	60	*	*	*	*
Total Awal = 38,3466	120	*	*	*	*
	240	*	*	*	*

Lampiran 25. Perhitungan indeks mengembang film F4 dalam medium dapar fosfat pH 6,8

Bobot Film F4 (g)	Waktu ke- (menit)	P x L (cm)	Bobot Total Akhir (g)	Perubahan Bobot (g)	Indeks Mengembang (%)
Film awal = 0,1058	15	4 x 3	38,7458	0,4454	420,98
	30	4 x 3	38,7687	0,4683	442,63
Cawan petri = 38,1946	45	*	38,7679	0,4675	441,87
	60	*	38,7663	0,4659	440,36
Total Awal = 38,3004	120	*	38,7750	0,4746	448,58
	240	*	38,7450	0,4446	420,23
Film awal = 0,1213	15	3,8 x 2,7	40,2702	0,3826	315,42
	30	4 x 2,7	40,3481	0,4605	379,64
Cawan petri = 39,7663	45	*	40,3676	0,4800	395,71
	60	*	40,3800	0,4924	405,94
Total Awal = 39,8876	120	*	40,4180	0,5304	437,26
	240	*	40,3815	0,4939	407,17
Film awal = 0,1148	15	*	37,2515	0,4186	364,63
	30	*	37,2781	0,4452	387,80
Cawan petri = 36,7181	45	*	37,2965	0,4636	403,83
	60	*	37,2929	0,4600	400,70
Total Awal = 36,8329	120	*	37,2811	0,4482	390,42
	240	*	37,2636	0,4307	375,17

Lampiran 26. Perbandingan indeks mengembang film F1-F4 pada menit ke 15, 30, 45, 60, 120, dan 240

Waktu (menit)	F1	F2	F3	F4
15	266,39 ± 59,18	335,00 ± 24,19	297,87 ± 29,24	367,01 ± 52,82
30	342,78 ± 68,15	391,38 ± 81,32	341,07 ± 11,84	403,36 ± 34,25
45	370,09 ± 46,47	524,08 ± 61,91	402,51 ± 36,62	413,81 ± 24,64
60	404,03 ± 47,10	546,72 ± 40,37	–	415,66 ± 21,55
120	445,74 ± 38,45	563,74 ± 5,84	–	425,42 ± 30,84
240	489,98 ± 43,84	582,17 ± 16,77	–	400,86 ± 23,18



Lampiran 27. Perbandingan kekuatan tensil dan elongasi film PPSFt 4,5% tanpa *plasticizer* dengan film F1-F4

Film	Gaya (kgf)	Gaya (N)	Luas film (mm ²)	Kekuatan tensil (N/mm ²)	Rata-rata kekuatan tensil (N/mm ²)	Jarak awal (mm)	Jarak akhir (mm)	Elongasi (%)	Rata-rata elongasi (%)
PPSFt 4.5 % tanpa plasticizer	30	294,20	300	0,98		15	20,8	38,67	
	16	156,91	300	0,52	0,72 ± 0,24	15	18,3	22,00	27,33 ± 9,82
	20	196,13	300	0,65		15	18,2	21,33	
F1	10	98,07	300	0,33		15	84	460,00	
	12	117,68	300	0,39	0,34 ± 0,05	15	92	513,30	445,87 ± 75,50
	9	88,26	300	0,29		15	69,7	364,30	
F2	26	254,97	300	0,85		15	58,3	288,70	
	25	245,17	300	0,82	0,84 ± 0,02	15	45,7	204,70	272,23 ± 60,99
	26	254,97	300	0,85		15	63,5	323,30	
F3	16	156,91	300	0,52		15	81,4	442,70	
	12	117,68	300	0,39	0,49 ± 0,09	15	50,5	326,70	333,37 ± 106,16
	17	166,71	300	0,56		15	49,6	230,70	
F4	7	68,65	400	0,17		20	120	500,00	
	8	78,45	400	0,20	0,17 ± 0,02	20	124,3	521,50	495,50 ± 28,52
	6	58,84	400	0,15		20	113	465,00	

Lampiran 28. Uji kekuatan mukoadesif film dengan alat *texture analyzer*

Keterangan	F1		F2		F3		F4	
	Gaya tarik (gf)	Waktu melekat (detik)						
1	6,6	42,545	3,8	40,140	7,1	42,115	8	39,345
2	5,7	40,990	3,5	41,290	6,2	38,785	7	42,130
3	8,1	43,850	3,4	39,245	6,3	43,300	6,4	39,110
4	6,3	47,375	7,9	41,120	7,8	43,500		
Rata-rata	6,7	43,690	4,7	40,449	6,9	41,925	7,1	40,195
SD	1,0	2,721	2,2	0,949	0,8	2,181	0,8	1,680

Lampiran 29. Perhitungan nilai daya serap tiap komponen dalam multikomponen (digunakan pada perhitungan penetapan kadar dan disolusi film)

Pengecekan serapan	PPSFt 4,5%		PPSFt 6%		DTZ HCl dan aspartam		Aspartam tunggal	
Jumlah teoritis dari formula (lalu diencerkan 250 ml)	45,2 mg	60,2 mg	25 mg	dan 2 mg	3 mg			
ppm awal	180,8	242	108		12			
ppm pengenceran	18,08	24,2	10,8		1,2			
Serapan hasil enceran	$A_{272,2}$ 0,006	A_{236} 0,02	$A_{272,2}$ 0,007	A_{236} 0,029	$A_{272,2}$ 0,085	A_{236} 0,536	$A_{272,2}$ 0,006	A_{236} 0,015
Nilai K (daya serap atau a)	0,00033 k^1_1	0,00110 k^1_2	0,00029 k^1_1	0,00120 k^1_2	0,00787 k^2_1	0,04963 k^2_2	0,00050 k^2_1	0,00125 k^2_2

Lampiran 30. Penetapan kadar diltiazem HCl dalam film

Bobot film F1 (g)	Keterangan pengenceran	A _{236 nm}	A _{272,2 nm}	C film (ppm)	C DTZ HCl (ppm)	% DTZ HCl	Jumlah DTZ HCl (mg)
0,1033	250 ml; 1 ad 25 ml	0,206	0,032	413,200	106,148	25,69	24,6
0,0866	250 ml; 2 ad 25 ml	0,365	0,059	346,400	89,941	25,96	20,8
0,0981	100 ml; 1 ad 25 ml	0,568	0,096	981,000	265,013	27,01	24,5
Rata-rata jumlah DTZ HCl =							23,3
SD =							2,2

Bobot film F2 (g)	Keterangan pengenceran	A _{236 nm}	A _{272,2 nm}	C film (ppm)	C DTZ HCl (ppm)	% DTZ HCl	Jumlah DTZ HCl (mg)
0,1210	250 ml; 1 ad 10 ml	0,604	0,100	484,000	111,441	23,02	25,8
0,1309	250 ml; 1 ad 10 ml	0,640	0,109	523,600	110,685	21,14	25,6
0,1151	250 ml; 1 ad 10 ml	0,558	0,096	460,400	94,154	20,45	21,8
Rata-rata jumlah DTZ HCl =							24,4
SD =							2,3

Bobot film F3 (g)	Keterangan pengenceran	A _{236 nm}	C DTZ HCl (ppm)	C film (ppm)	C x fp (ppm)	% DTZ HCl	Jumlah DTZ HCl (mg)
0,1089	100 ml; 1 ad 25 ml	0,532	9,876	1089,000	246,896	22,67	24,7
0,1090	100 ml; 1 ad 25 ml	0,536	9,952	1090,000	248,788	22,82	24,9
0,1551	100 ml; 1 ad 25 ml	0,689	12,846	1551,000	321,158	20,71	32,1
Rata-rata jumlah DTZ HCl =							27,2
SD =							4,2

Bobot film F4 (g)	Keterangan pengenceran	A _{236 nm}	A _{272,2 nm}	C film (ppm)	C DTZ HCl (ppm)	% DTZ HCl	Jumlah DTZ HCl (mg)
0,1272	100 ml; 2 ad 50 ml	0,613	0,104	1272,000	267,483	21,03	24,8
0,1056	100 ml; 2 ad 50 ml	0,515	0,088	1056,000	220,909	20,92	20,5
0,1017	100 ml; 2 ad 50 ml	0,505	0,089	1017,000	200,140	19,68	18,5
Rata-rata jumlah DTZ HCl =							21,3
SD =							3,2

Lampiran 31. Pelepasan diltiazem HCl dari film dengan disolusi modifikasi (medium dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 250 ml, suhu $37 \pm 1^\circ\text{C}$, kecepatan pengadukan 50 rpm)

Film F1

Waktu (menit ke-)	C (ppm)	W kumulatif (mg)	% Pelepasan obat
5	35,193	8,8	37,76
15	60,198	15,2	65,35
30	72,522	18,6	79,86
45	79,789	20,8	89,21
60	78,364	20,8	89,40
90	84,776	22,8	97,96
120	81,641	22,5	96,41
5	31,844	8,0	34,17
15	46,591	11,8	50,67
30	56,066	14,4	61,84
45	57,847	15,1	64,95
60	57,704	15,4	66,04
90	63,404	17,1	73,40
120	62,121	17,1	73,38
5	37,401	9,4	40,13
15	55,639	14,1	23,30
30	61,088	15,7	67,54
45	80,644	20,9	89,84
60	72,950	19,4	83,31
90	80,786	21,7	93,28
120	58,417	16,5	71,02

(lanjutan)

Film F2

Waktu (menit ke-)	C (ppm)	W kumulatif (mg)	% Pelepasan obat
5	14,266	3,6	14,62
15	40,741	10,3	42,04
30	69,021	17,5	71,85
45	90,294	23,2	95,06
60	93,566	24,5	100,26
90	105,566	27,9	114,47
120	104,476	28,2	115,52
5	21,105	5,3	21,62
15	38,392	9,7	39,77
30	60,587	15,4	63,30
45	89,119	22,9	93,77
60	86,685	22,7	93,10
90	96,755	25,7	105,20
120	97,427	26,3	107,87
5	14,853	3,7	15,22
15	37,762	9,5	39,00
30	59,664	15,2	62,21
45	85,762	22,0	90,17
60	88,028	23,0	94,25
90	97,930	25,9	106,20
120	100,280	27,0	110,61

(lanjutan)

Film F3

Waktu (menit ke-)	C (ppm)	W kumulatif (mg)	% Pelepasan obat
5	30,081	7,5	27,65
15	46,541	11,8	43,33
30	62,054	15,9	58,44
45	72,271	18,8	68,97
60	78,325	20,6	75,87
90	89,299	23,8	87,39
120	95,542	25,8	94,77
5	27,905	7,0	25,65
15	40,960	10,4	38,16
30	55,718	14,3	52,48
45	65,838	17,1	62,80
60	77,001	20,2	74,27
90	89,866	23,8	87,51
120	100,083	26,8	98,56
5	48,717	12,2	44,78
15	53,258	13,6	49,85
30	64,515	16,6	61,17
45	72,081	18,9	69,31
60	76,244	20,3	74,46
90	87,974	23,6	86,65
120	93,839	25,5	93,65

(lanjutan)

Film F4

Waktu (menit ke-)	C (ppm)	W kumulatif (mg)	% Pelepasan obat
5	14,895	3,7	17,52
15	39,692	10,0	47,05
30	70,573	17,9	84,31
45	87,273	22,4	105,62
60	82,490	21,7	102,04
90	85,007	22,7	106,95
120	74,182	20,4	96,21
5	20,140	5,0	23,69
15	46,028	11,6	54,62
30	51,189	13,1	61,78
45	59,497	15,5	72,76
60	63,608	16,8	78,99
90	65,371	17,5	82,56
120	62,350	17,1	80,55
5	25,846	6,5	30,41
15	47,748	12,1	56,78
30	67,552	17,3	81,21
45	77,958	20,2	95,04
60	80,308	21,2	99,64
90	78,545	21,1	99,45
120	76,783	21,1	99,23

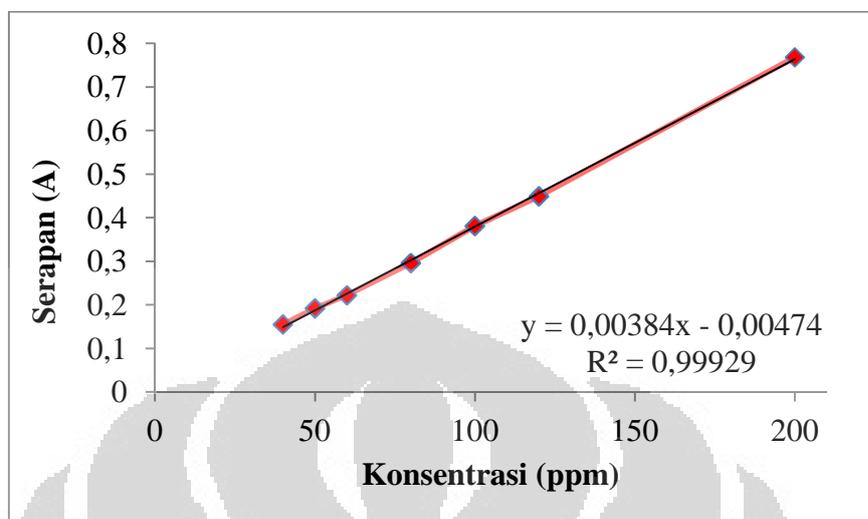
Lampiran 32. Perbandingan persen pelepasan diltiazem HCl dari film F1 – F4
(n=3)

Waktu (menit)	F1	F2	F3	F4
5	37,35 ± 3,00	17,15 ± 3,88	32,69 ± 10,51	23,87 ± 6,44
15	46,44 ± 21,34	40,27 ± 1,58	43,78 ± 5,86	52,82 ± 5,11
30	69,75 ± 9,21	65,78 ± 5,28	57,36 ± 4,45	75,77 ± 12,21
45	81,33 ± 14,19	93,00 ± 2,53	67,03 ± 3,66	91,14 ± 16,77
60	79,58 ± 12,12	95,87 ± 3,84	74,87 ± 0,87	93,56 ± 12,67
90	88,21 ± 13,04	108,62 ± 5,09	87,18 ± 0,47	96,32 ± 12,49
120	80,27 ± 14,03	111,33 ± 3,87	95,66 ± 2,57	92,00 ± 10,03

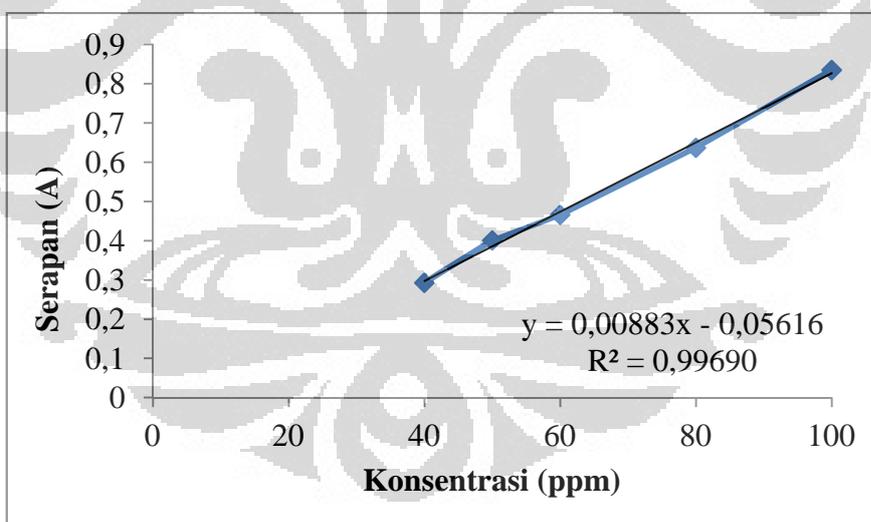


GAMBAR

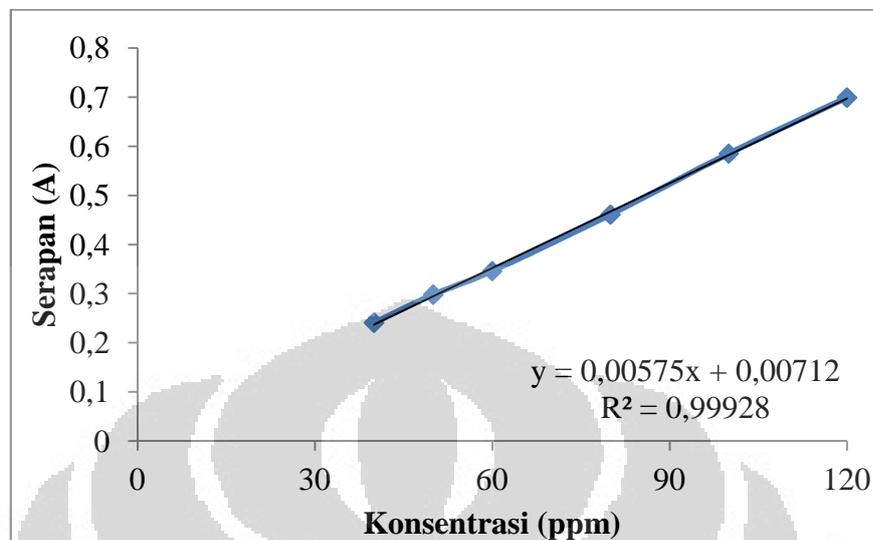
Lampiran 33. Kurva kalibrasi KHP dalam larutan NaOH 1 N untuk perhitungan derajat substitusi PPSFt ($\lambda_{maks} = 271,8 \text{ nm}$)



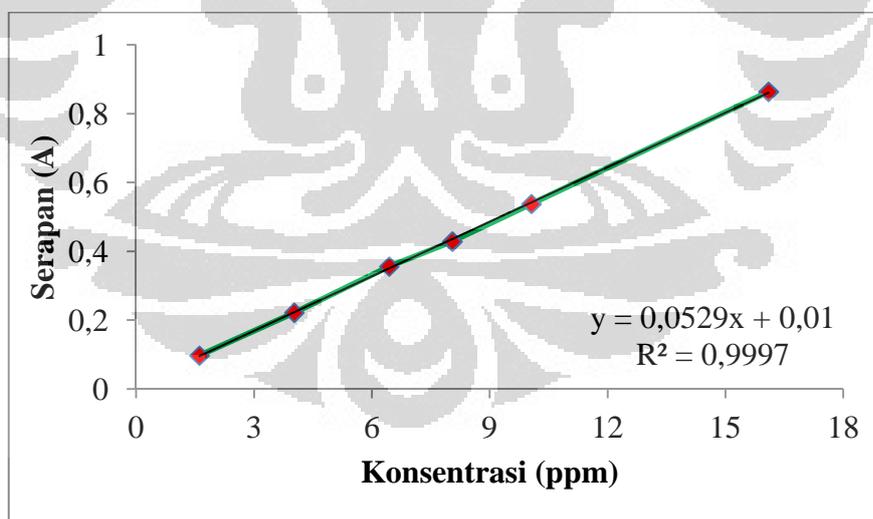
Lampiran 34. Kurva kalibrasi KHP dalam etanol 50% v/v untuk deteksi ftalat pada pencucian hasil sintesis PPSFt ($\lambda_{maks} = 280 \text{ nm}$)



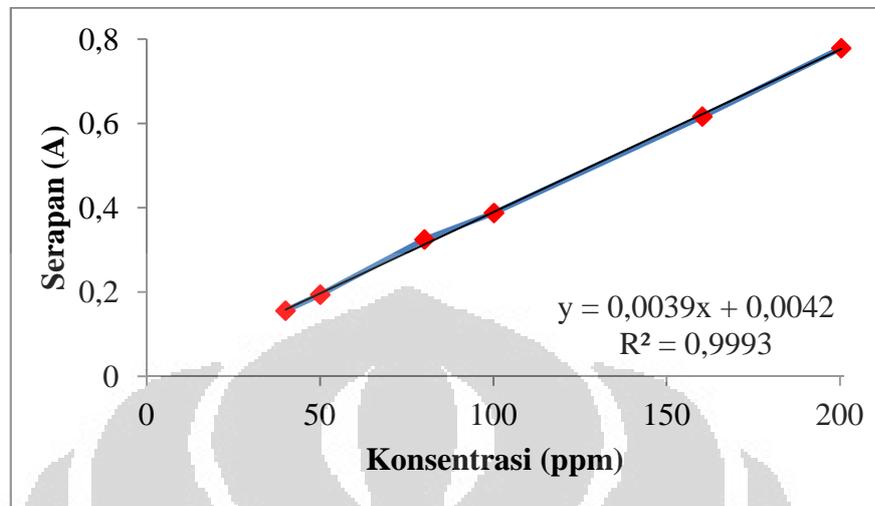
Lampiran 35. Kurva kalibrasi KHP pada titik isobestik ($\lambda = 255 \text{ nm}$), digunakan untuk mengukur kelarutan pada berbagai pH



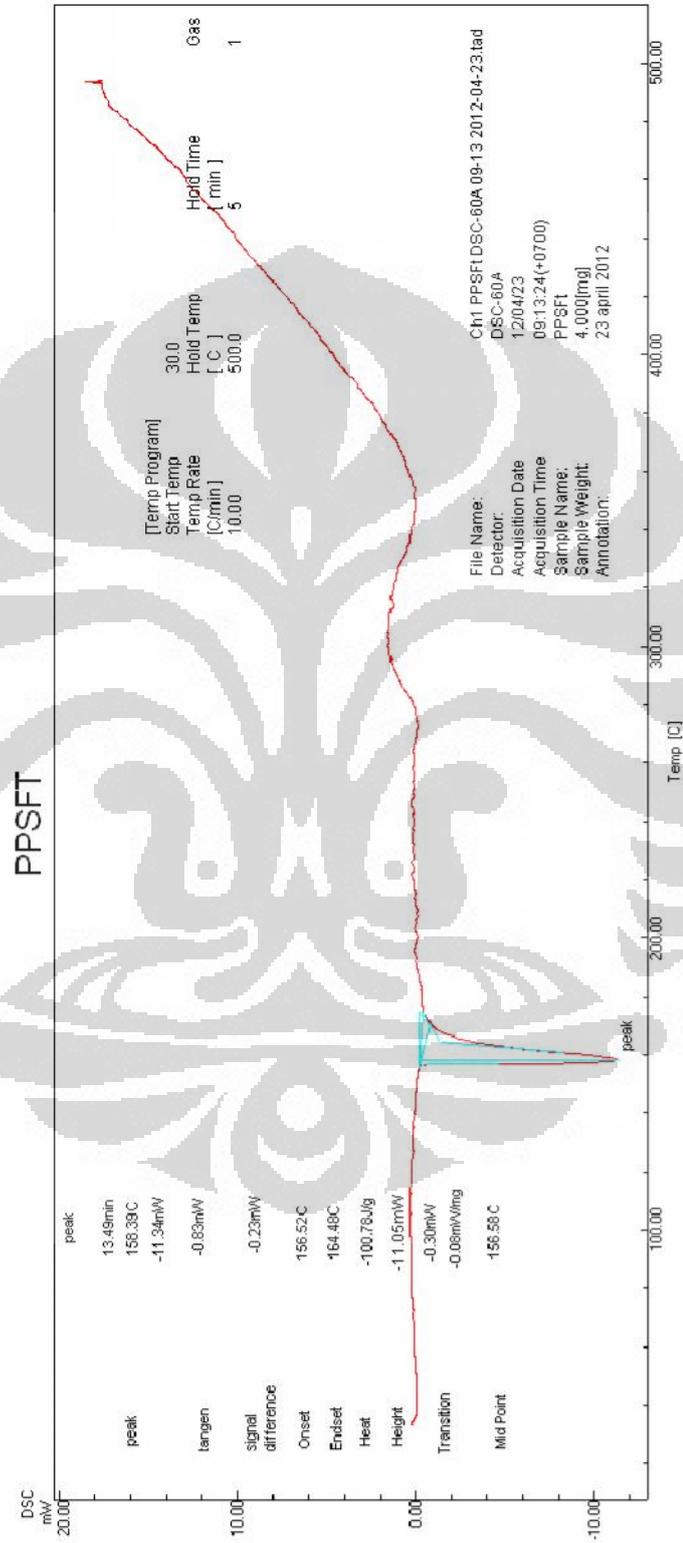
Lampiran 36. Kurva kalibrasi diltiazem HCl dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 untuk perhitungan kadar dan pelepasan obat dari film ($\lambda_{\text{maks}} = 236 \text{ nm}$)



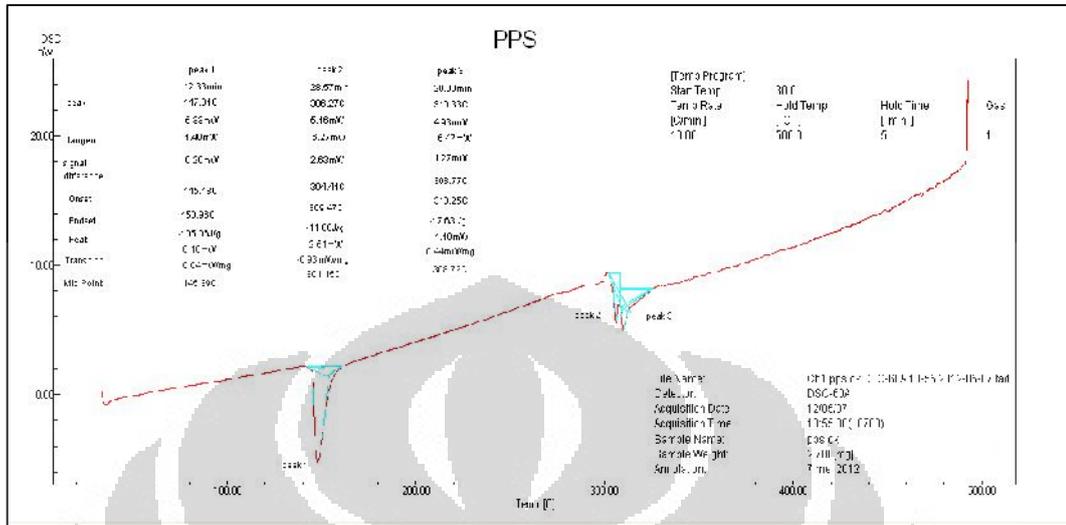
Lampiran 37. Kurva kalibrasi KHP dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 ($\epsilon_{\text{maks}} = 272,2 \text{ nm}$)



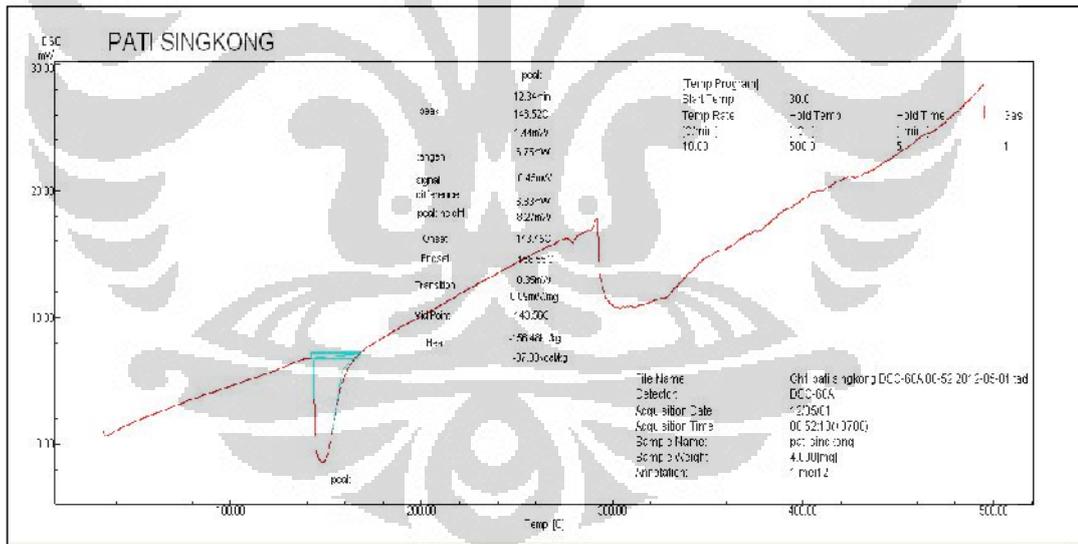
Lampiran 38. Kurva endotermik PPSFt hasil scanning dengan DSC

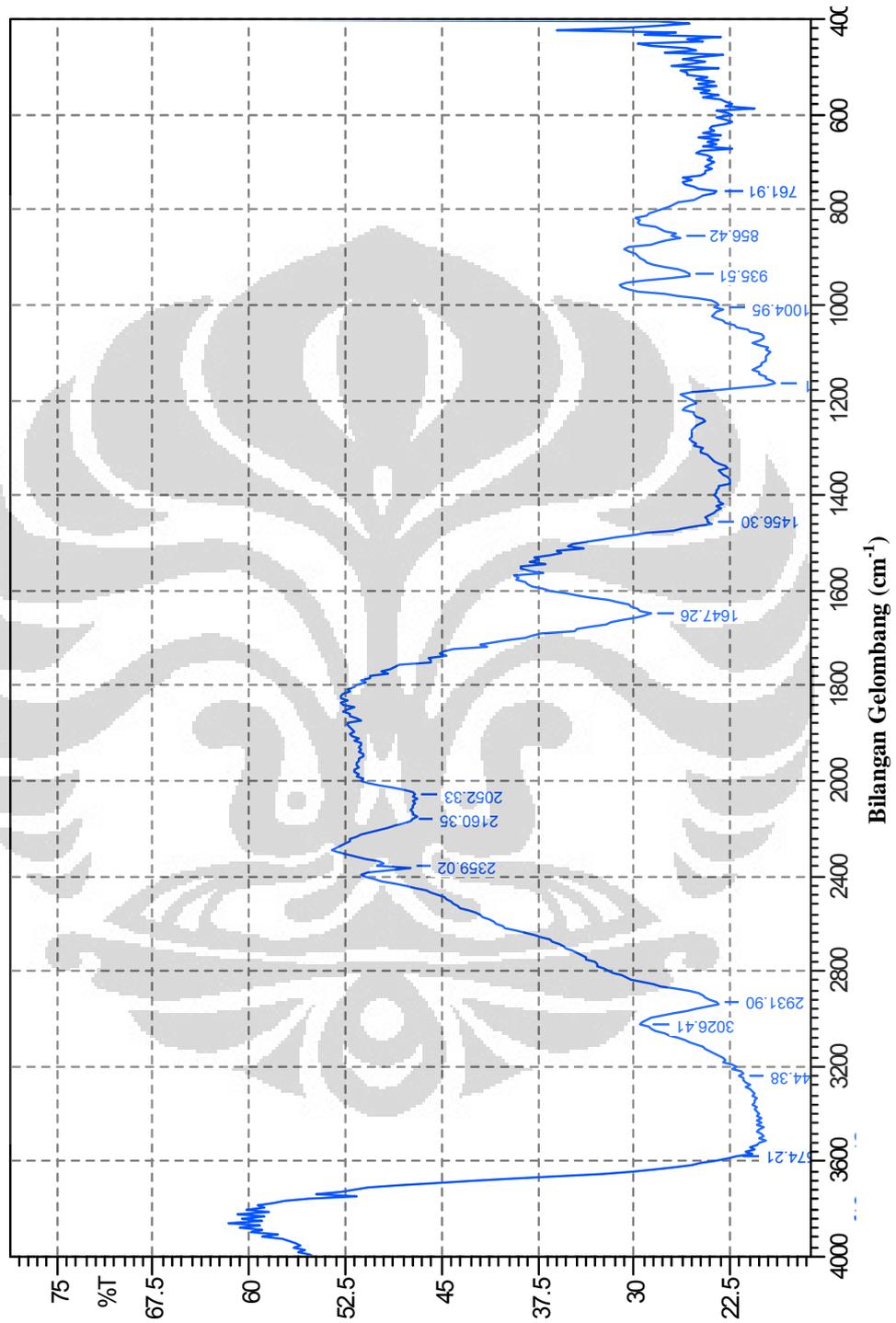


Lampiran 39. Kurva endotermik PPS hasil scanning dengan DSC

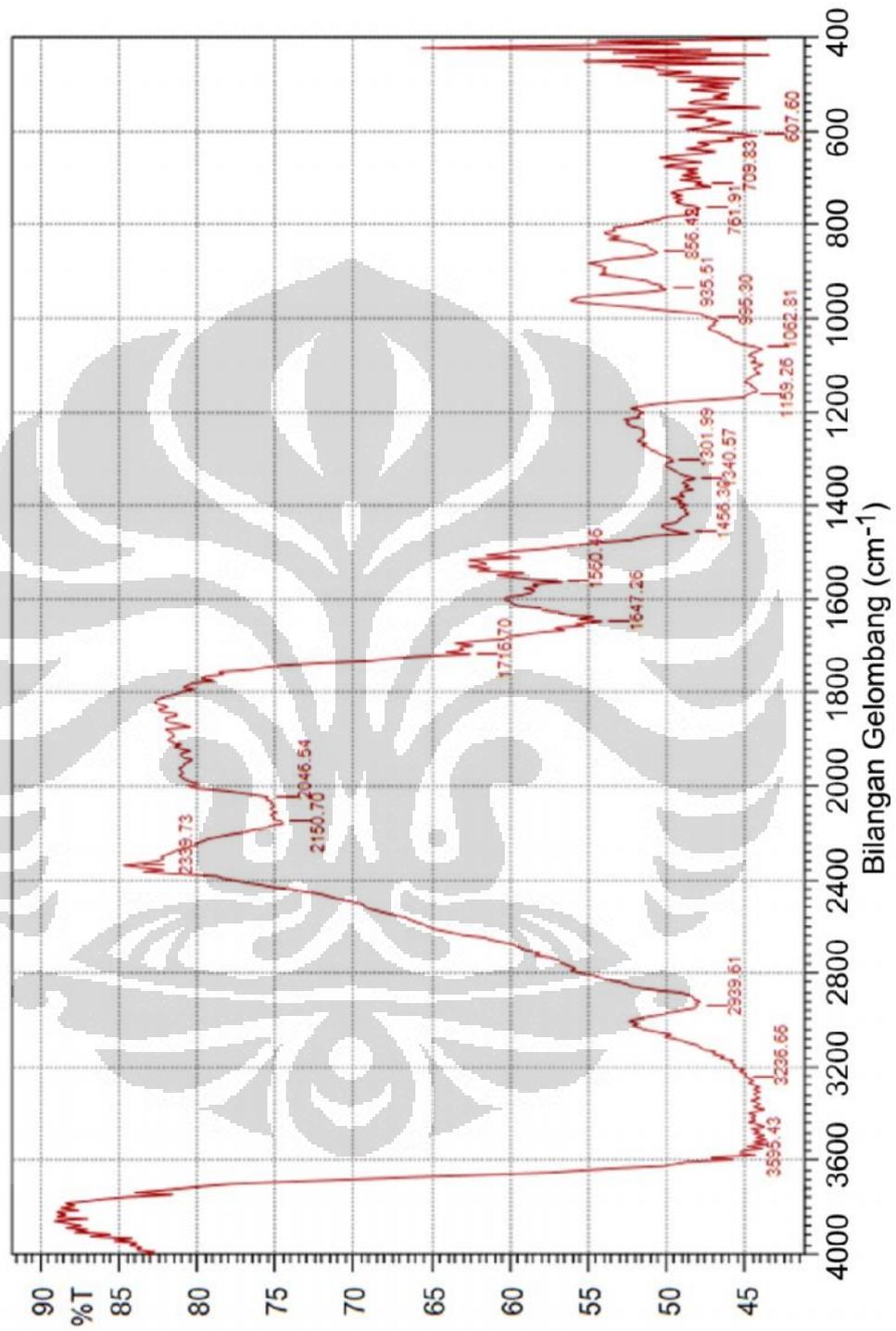


Lampiran 40. Kurva endotermik pati singkong hasil scanning dengan DSC



Lampiran 41. Spektrum inframerah prigelatinasi pati-singkong

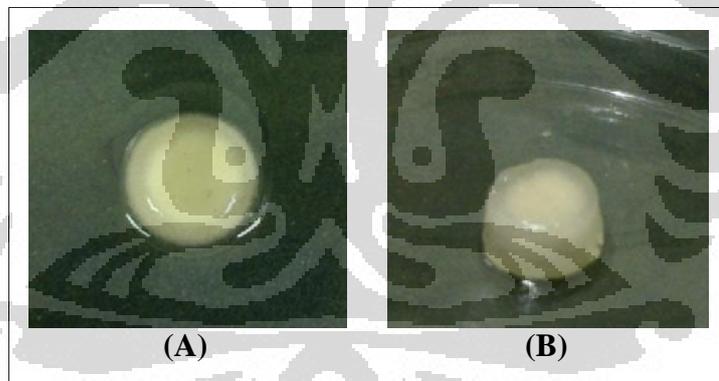
Lampiran 42. Spektrum inframerah prigelatinasi pati singkong ftalat



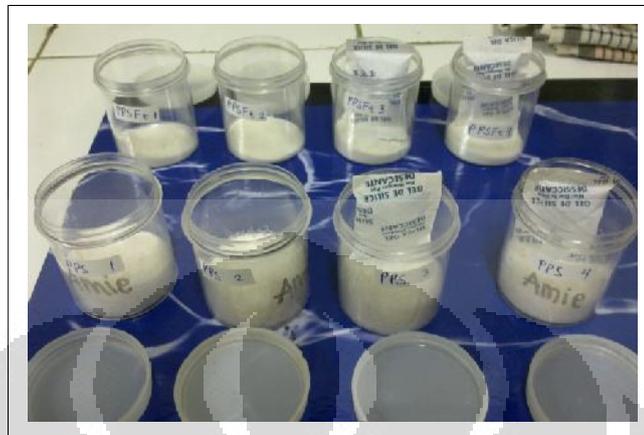
Lampiran 43. Foto hasil pengeringan pragelatinisasi pati singkong dengan drum dryer (sebelum dihaluskan dengan *disc mill*)



Lampiran 44. Foto uji indeks mengembang PPSFt, (A) tampak atas (B) tampak samping tablet pada menit ke-480 pada medium ber-pH 7,4 dan suhu 25°C



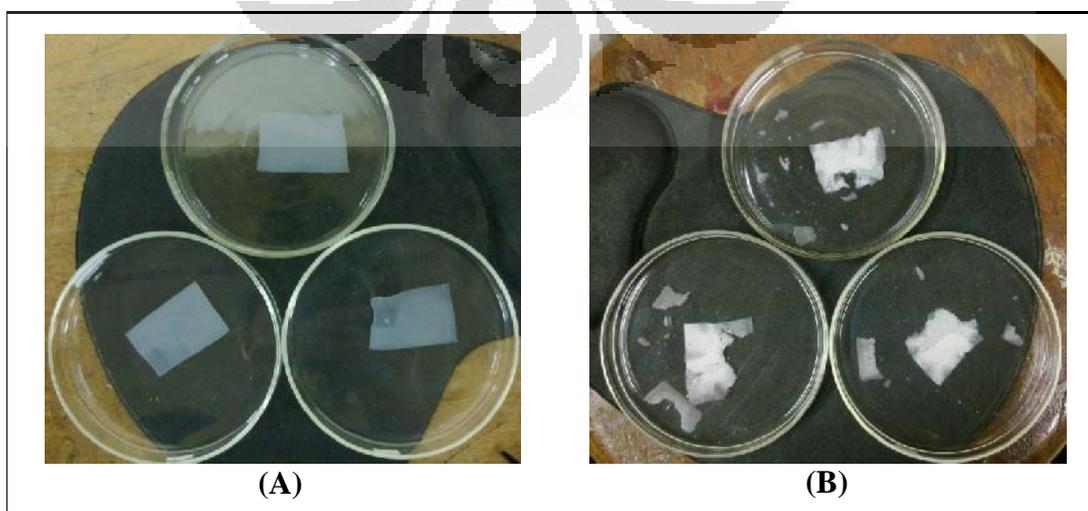
Lampiran 45. Foto uji higroskopisitas PPSFt dan PPS, berurutan dari kiri atas hingga kanan bawah : PPSFt perlakuan 1 – 4 dan PPS perlakuan 1 – 4 (sebelum dikondisikan dalam desikator ber-RH 70%, suhu 25°C) pada t = 0 hari



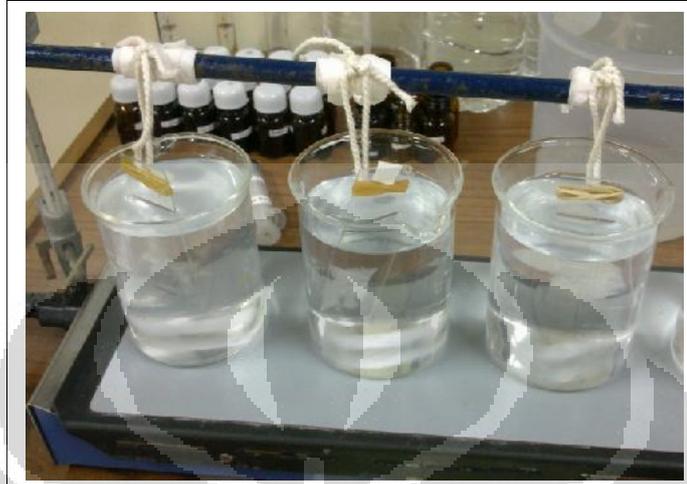
Lampiran 46. Foto film F2 (A) tampak miring (B) tampak samping



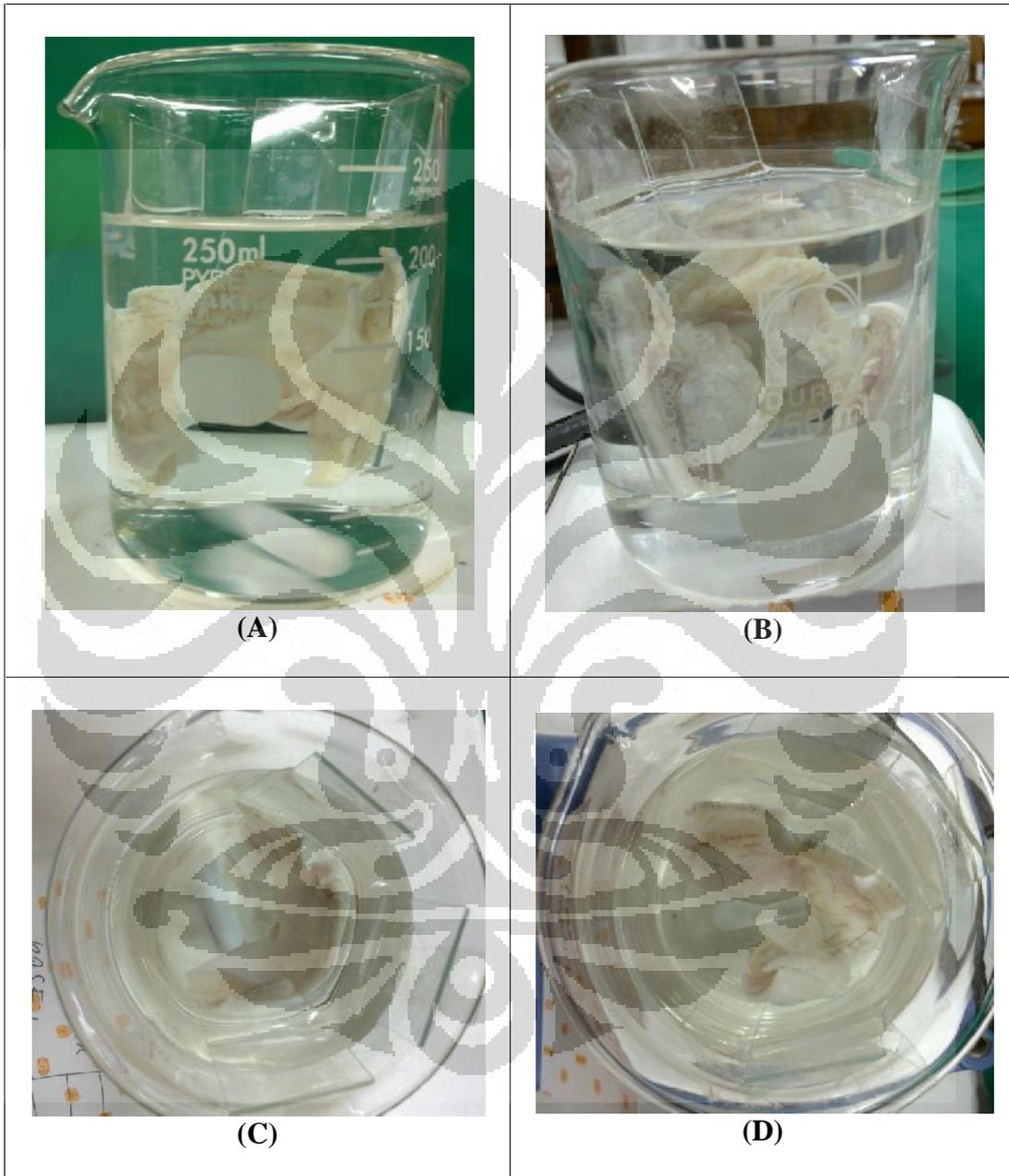
Lampiran 47. Foto hasil pengamatan uji indeks mengembang pada film (A) F2 dan (B) F3 pada menit ke-45



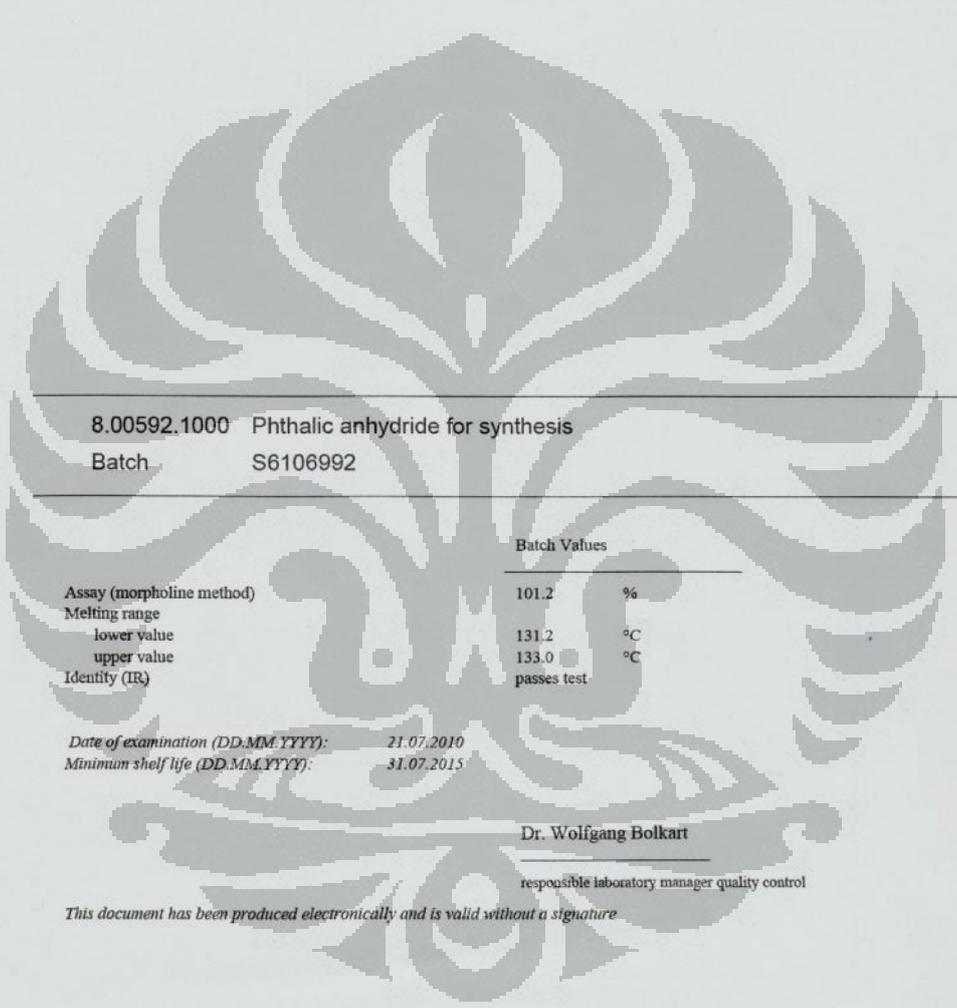
Lampiran 48. Foto uji pelepasan obat dari film (medium dapar fosfat pH 6,8, suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, kecepatan 50 rpm, dilakukan secara triplo)



Lampiran 49. Foto uji waktu mukoadesi *ex vivo* menggunakan mukosa bukal kambing dalam medium dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 200 ml, suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, kecepatan pengadukan 50 rpm; tampak samping (A) F2, (B) F3; tampak atas (C) F2, (D) F3



Lampiran 50. Sertifikat analisis ftalat anhidrida

Certificate of Analysis			
			
8.00592.1000 Phthalic anhydride for synthesis			
Batch	S6106992		
		Batch Values	
Assay (morpholine method)	101.2	%	
Melting range			
lower value	131.2	°C	
upper value	133.0	°C	
Identity (IR)	passes test		
Date of examination (DD.MM.YYYY):	21.07.2010		
Minimum shelf life (DD.MM.YYYY):	31.07.2015		
Dr. Wolfgang Bolkart			
responsible laboratory manager quality control			
<i>This document has been produced electronically and is valid without a signature</i>			
Merck KGaA, Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt (Germany); +49 6151 72-0			Page 1 of 1
<small>SA-7 2077188/005320000/000000 V. 996 Date: 10.12.2010</small>			

Lampiran 51. Sertifikat analisis diltiazem hidroklorida



Plant Bandung

LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU

Nama Bahan Baku : DILTIAZEMI HYDROCHLORIDUM	No. Batch : DIL/M-10309 Exp. Date : 01-04-2014	Kode Dokumen : FQC-01-0087/01 Tgl. Berlaku Dokumen : 26 Januari 2012
Kode Bahan : 3012042 Origin : Piramal-India No. LA : B100057-R2 No. Memo :	Supplier : PT. Narda Tirta Tgl. Sampling : 29-02-2012 Tgl. Selesai : 06-03-2012	Jumlah -GBB : 24,9747 kg -PS : 3,58 kg Pemeriksa : Niki No. BTBS : B100057

No.	PEMERIKSAAN	PERSYARATAN	HASIL
1.	Pemerian (R)	Serbuk kristal atau kristal kecil putih, tidak berbau, melebur pada suhu 210°C disertai penguraian	Serbuk kristal putih, tidak berbau
2.	Kelarutan	<i>Mudah larut dalam air, agak sukar larut dalam alkohol</i>	-
3.	Identifikasi (R)	a. Spektrum serapan ultraviolet larutan uji menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Diltiazemi Hydrochloridum baku b. Terbentuk endapan putih	Sesuai Sesuai
4.	Rotasi Jenis	Antara + 110° dan 116°, terhadap berat kering	-
5.	Susut Pengeringan (R)	Tidak lebih dari 0,5%	0,28%
6.	Sisa Pemijaran	Tidak lebih dari 0,1%	-
7.	Logam Berat	Tidak lebih dari 20 bpj (0,002%)	-
8.	Kadar (R)	Antara 98,5% dan 102,0%, dihitung terhadap berat kering	101,74%

Pustaka : USP 34

Kesimpulan : Memenuhi syarat

Penanggung Jawab :
MPM

(Signature)

(Dra. Endang Widiastuti)

Bandung, 06 Maret 2012

AMQC

(Signature)

(Dra. E. Mimin Amaliana)

Halaman 1 dari 1

Jl. Pajajaran No. 29 - 31
Bandung 40171
Indonesia
Telp. (022) 4204043, 4204044
Fax. (022) 4237079

Lampiran 52. Sertifikat analisis aspartam

 **Certificate of Analysis**

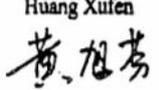
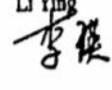
Product Name Vitasweet® Aspartame
Synonyms Aspartame, Aspartyl Phenylalanine Methyl Ester, APM
Definition Chemical name: N-L-α-Aspartyl-L-Phenylalanine-1-Methyl Ester
 C.A.S. number: 22839-47-0
 Chemical formula: C₁₄H₁₈O₅N₂
 Molecular weight: 294.31

Description Odorless, sweet and white crystalline powder
Functional Use High potency-low caloric sweetener

Tests and Results

Batch Number: <u>1007038LP</u> Batch Size: <u>5000KGS</u> Date of Production: <u>JUN. 02, 2010</u>		
Test	Requirement	Result
Assay	98.0% ~ 102.0%	98.55% ✓
Specific rotation	+14.5° ~ +16.5°	+15.01° ✓
Transmittance	≥ 95.0 %	99.20%
Loss on drying	≤ 4.5%	2.66% ✓
Residue on ignition	≤ 0.2%	0.11%
Diketopiperazine	≤ 1.0%	0.10%
L-α-aspartyl-L-phenylalanine	≤ 0.25%	0.19%
L-phenylalanine	≤ 0.5%	0.09%
Other related substances	≤ 2.0%	0.21%
Appearance of solution	Conform to EP	Conform
Heavy metals (as Pb)	≤ 10ppm	< 5ppm
Lead	≤ 1ppm	< 1ppm
Arsenic	≤ 3ppm	< 2ppm
Conductivity	≤ 30 μ s/cm	17.09 μ s/cm
pH	4.89	5.17 ✓

Statement The product meets the requirements of FCC VI, FAO/WHO JECFA, EP6, USP32 and NF27

Date of Test: JUN. 03, 2010 Date of Expiry: JUN. 01, 2013 ✓
 Huang Xufen Li Ying
 
 Director of Laboratory Manager of QA Department

Lampiran 53. Sertifikat analisis propilenglikol

17 0110

HASIL PEMERIKSAAN

PT. BRATA CO

Nama Bahan : Propylene Glycol
 No Batch : J 0672/09 (XE 0602N628)
 Ex : Dow Chemical Co.
 E.D : 05-2011
 Grade : Farma

Jenis Pemeriksaan	Persyaratan USP NF 19	Hasil
Pemerian	Cairan kental jernih, tidak berwarna, tidak berbau, rasa agak manis, higroskopik	sesuai
Kelarutan	Dapat bercampur dgn air, dengan etanol dan dengan kloroform	sesuai
Index Bias	1,431 - 1,433	1,432
Bobot per-ml	1,035 g - 1,037 g/ml	1,0358 g/ml
pH		6,32
Keasaman	10 ml + 50 ml aquadest + indikator bromotymol blue 316. Titras dengan NaOH 0,1 atau H ₂ SO ₄ 0,1 N, kurang dari 0,3 ml	0,1 ml NaOH

Kesimpulan: Memenuhi Syarat

Pemeriksa: *[Signature]*
 Han Purandita Akba
 Analis

Cikarang, 26-10-2009
 Penanggung Jawab:
[Signature]
 Dra. Ti Hartati
 Apoteker
 SIK 3836/1

HEAD OFFICE: J. Cendekia No. 15, Bekasi, Jawa Barat 10130, Telp. (021) 8521775, Faxing: (021) 8522734, E-mail: info@brataco.com
 BRANCH OFFICE:
 * JAKARTA: B. Kemang Driks I No. 5, Jakarta 11140 Telp. (021) 6262113, Faxing: 3 line, Fax: (021) 6260170
 * BOGOR: C. Durenseredj Had 150 No. 2, Jakarta 16310 Telp. (021) 454402-947 Fax: (021) 4152819
 * BANDUNG: J. Kalesong No. 9, Bandung Telp. (022) 8777122, Faxing: (022) 8019192
 * SURABAYA: J. Terusan Jember No. 713, Bandung Telp. (022) 741277, 7210328-379 Fax: (022) 7210110
 * SEMARANG: J. Diponegoro No. 19 Telp. (024) 8415272, 8415889 Fax: (024) 8415490
 * YOGYA: J. Diponegoro No. 43, Yogyakarta Telp. (0274) 842281, 8422800 Fax: (0274) 8423145
 * SURABAYA: J. Jendral Sudirman No. 1031, Surabaya Telp. (031) 5022887, 8740047 Fax: (031) 5104065
 * MEDAN: J. Gula Selatan No. 317, Medan Telp. (061) 4140273, 4251159 Fax: (061) 4125906
 SUB BRANCH OFFICE:
 * TANGERUNG: BODOR, CILARANG, CISEWAK, LAMPALUR, BOLO, BUNYOHURUG, TEGAL, MALANG, BOGORJATI, DEKASARI, PELAMBANG, MANAUAR
 The Nationwide Chemicals and Ingredients Distributor