

Optimasi Polivinil Prolidon dan Kitosan dalam Sediaan *Mucoadhesive Buccal Film Diltiazem HCl*

(Optimization Of Polyvinyl Pyrrolidone and Chitosan in Mucoadhesive Buccal Film Diltiazem HCl)

Viddy Agustian Rosyidi, Ulfia Dwi Novita, Lusia Oktora Ruma Kumala Sari
Fakultas Farmasi Universitas Jember
Jln. Kalimantan 37, Jember 68121
e-mail: vidy.farmasi@unej.ac.id

Abstract

Diltiazem HCl is a class of benzoatiazepine calcium channel blocker used in treatment of angina pectoris, arrhythmias, and hypertension. Diltiazem HCl improves first pass metabolism, a short half time of 3-5 hours and bioavailability of diltiazem for oral administration of about 40%. Mucoadhesive buccal film diltiazem HCl release the drug to the buccal mucosa so the first pass metabolism can be avoided because of its absorption through the venous system that flows from the cheek. The aim of this study was to study the effect of polyvinyl pyrrolidone (PVP) and chitosan polymers on swelling index, residence time and mucoadhesive strength of diltiazem HCl in mucoadhesive buccal film diltiazem HCl. The prepared film was evaluated for swelling index, mucoadhesive strength and mucoadhesive residence time. The optimal amount for PVP is 1 mg and chitosan is 25 mg. The combination of polymers with this amount can produces a swelling index, mucoadhesive strength, and mucoadhesive residence time are 3,641; 63,867 gF; and 352,667 minutes and the highest desirability value is 0.727.

Keywords: *mucoadhesive buccal film, diltiazem HCl, PVP, chitosan*

Abstrak

Diltiazem HCl adalah golongan benzoatiazepin penghambat kanal kalsium (*calcium channel blocker*) yang digunakan dalam pengobatan angina pektoris, aritmia, dan hipertensi. Diltiazem HCl mengalami *first pass metabolism* di hati, waktu paruh yang pendek yakni 3-5 jam dan bioavailabilitas diltiazem pada pemberian oral sekitar 40%. Sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl melepaskan obat ke mukosa *buccal* sehingga dapat menghindari *first pass metabolism* karena absorpsinya melalui sistem vena yang mengalir dari pipi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh polimer polivinil prolidon (PVP) dan kitosan terhadap *swelling index*, waktu tinggal dan kekuatan *mucoadhesive* diltiazem HCl dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl. Sediaan *film* dilakukan evaluasi *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive* dan waktu tinggal *mucoadhesive*. Jumlah optimum untuk PVP adalah 1 mg dan kitosan sebesar 25 mg. Kombinasi polimer dengan jumlah tersebut dapat menghasilkan *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal *mucoadhesive* yaitu 3,641; 63,867 gF; dan 352,667 menit dan nilai *desirability* tertinggi yaitu 0,727.

Kata kunci: *mucoadhesive buccal film, diltiazem HCl, PVP, kitosan*

Pendahuluan

Hipertensi dapat didefinisikan sebagai tekanan darah persisten dimana tekanan sistoliknya diatas 140 mmHg dan tekanan diastolik diatas 90 mmHg. Hipertensi merupakan penyebab utama terjadinya penyakit kardiovaskuler seperti gagal jantung, gagal ginjal, dan stroke yang saat ini menjadi penyebab kematian nomer satu di dunia. Berdasarkan Riskesdas tahun 2018, prevalensi hipertensi di Indonesia yang diukur pada penduduk dengan usia ≥ 18 tahun adalah sebanyak 34,1% [1]. Pedoman JNC 8 merekomendasikan sasaran terapi hipertensi adalah tekanan darah kurang dari 140/90 mmHg.

Diltiazem HCl adalah golongan benzoatiazepin penghambat kanal kalsium (*calcium channel blocker*) yang digunakan dalam pengobatan angina pectoris, aritmia, dan hipertensi. Diltiazem HCl hampir sepenuhnya diserap di saluran pencernaan setelah dosis oral, tetapi mengalami *first pass metabolism* di hati. Diltiazem HCl memiliki waktu paruh yang pendek yakni 3-5 jam dan bioavailabilitas diltiazem pada pemberian oral sekitar 40% dengan konsentrasi plasma puncak terjadi sekitar 3 hingga 4 jam. Sekitar 80% diltiazem HCl terikat pada protein plasma [2]. Untuk mengatasinya digunakan rute alternatif yaitu penghantaran obat melalui *buccal*. Kelebihan rute *buccal* yaitu dapat untuk penghantaran secara sistemik karena jaringannya tervascularisasi baik dan mukosanya relatif permeabel, sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat karena obat tidak terdegradasi dalam saluran cerna dan mengalami *first pass metabolism*.

Absorpsi yang optimal juga diperlukan agar jumlah zat aktif yang masuk ke sirkulasi sistemik berada pada dosis terapi. Hal ini dapat dicapai bila sediaan obat memiliki waktu kontak yang baik dengan mukosa *buccal*, yaitu dengan menformulasikan obat menjadi bentuk sediaan yang bersifat *mucoadhesive*. Film yang melepaskan obat ke mukosa *buccal* dapat menghindari *first pass metabolism* karena absorpsinya melalui sistem vena yang mengalir dari pipi [3].

Faktor-faktor yang mempengaruhi efektifitas sediaan *film* yaitu *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal *mucoadhesive*. Sediaan *film* memerlukan polimer yang bersifat *mucoadhesive* dan memiliki sifat mekanik yang baik (kuat dan lentur) untuk menghasilkan film *buccal mucoadhesive*

yang baik. PVP dipilih karena dapat meningkatkan *swelling index* pada *film* karena kelarutannya yang baik. Kitosan memiliki sifat *mucoadhesive* yang baik dan pembentukan kekuatan ikatan yang baik dengan musin [4]. Kombinasi kitosan dan PVP menunjukkan karakteristik *mucoadhesive* dan pembengkakan yang baik [5].

Berdasarkan pemaparan diatas, maka perlu dilakukan penelitian untuk mendapatkan formula optimum dalam sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem hidroklorida pada kombinasi kitosan dan PVP. Setiap formula akan dibandingkan untuk melihat pengaruh PVP dan kitosan dengan variasi jumlah terhadap *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal *mucoadhesive* serta analisis menggunakan FTIR, dan pelepasan obat.

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat-alat gelas, neraca analitik (*Adventurer™ Ohaus, USA*), oven (*Memmert Germany*), pH meter, desikator, mortir, stamper, *hot plate*, mikrometer sekrup, alat uji disolusi tipe dayung, *TA.XT plus Texture Analyzer*, spektrofotometer FTIR *Alpha Bruker*, spektrofotometer (*Genesys 10S, Thermo Scientific, USA*), dan *software Design Expert expert trial* versi 10.0.0

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Diltiazem HCl (*Supriya Lifescience Ltd.-India*), PVP K-30 (*BrataChem*), kitosan (*BrataChem*), Propilen Glikol (*BrataChem*), Aquadestilata, NaOH, HCl, mukosa kambing jantan usia 3-4 tahun dari tempat penjalangan.

Pembuatan dan Evaluasi Sediaan *Buccal Film* Diltiazem HCl

Bahan aktif dan polimer PVP dilarutkan dalam akuades, dan kitosan dilarutkan dalam asam asetat 1%. Ketiga larutan tersebut diaduk sampai homogen, selanjutnya campuran tersebut ditambahkan *plasticizer* propilen glikol dan diaduk dengan kecepatan 100 rpm selama 15 menit. Setelah homogen campuran dituang kedalam cetakan berdiameter 9 cm dan didiamkan selama semalam pada suhu kamar dengan ditutup aluminium foil untuk mendapatkan larutan yang jernih dan bebas gelembung. Esok harinya campuran dalam cetakan dikeringkan dalam oven pada suhu 50°C selama 20 jam. *Film* kering yang didapatkan dipotong dengan ukuran 2x1 cm.

Susunan formula film untuk satu kali pembuatan dalam 1 cetakan (31 film) dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Susunan Formula

Bahan	F1	FA	FB	FAB	Fungsi Bahan
Diltiazem HCl	0,93 g	0,93 g	0,93 g	0,93 g	Bahan aktif
PVP K-30	0,031 g	0,15 g	0,03 g	0,155 g	Polimer former
Kitosan	0,62 g	0,62 g	0,9 g	0,9 g	Polimer mucoadhesive
Propilen glikol	1,24 g	1,24 g	1,24 g	1,24 g	Plasticizer
Akuades	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL	Pelarut
Asam asetat 1%	27 mL	27 mL	27 mL	27 mL	Pelarut

Evaluasi Buccal Film Diltiazem HCL

Pengujian organoleptis

Pengujian organoleptis meliputi pengamatan secara visual seperti warna, bentuk, dan kondisi permukaan serta bau dan rasa buccal film yang dihasilkan.

Pengujian Keseragaman Ketebalan Film

Pengujian ini dilakukan dengan cara mengambil 3 film secara acak, masing-masing ketebalan diukur pada 5 titik yang berbeda menggunakan mikrometer sekrup.

Pengujian Keseragaman Bobot Film

Pengujian ini dilakukan dengan mengambil 3 sampel film, kemudian ditimbang pada timbangan digital satu per satu. Selanjutnya dihitung bobot rata-rata dan standar deviasinya

Pengujian Ketahanan Lipat

Daya tahan lipat dari film ditentukan dengan melipat satu film berulang kali di tempat yang sama sampai rusak atau dilipat hingga 200 kali secara manual [4].

Pengujian pH Permukaan

Pengujian ini dilakukan dengan cara merendam satu film dengan 10 mL aquadest dalam cawan petri selama 1 jam pada suhu kamar, kemudian pH diukur menggunakan pH meter [4].

Penentuan Keseragaman Kandungan Diltiazem HCl

Penentuan keseragaman kadar diltiazem HCl dilakukan dengan menentukan

panjang gelombang dengan konsentrasi 8 µg/mL dalam dapar fosfat pH 6,6. Kemudian kurva baku baku diltiazem HCl dibuat dengan konsentrasi 4,6,8,10, dan 12 ppm. Keseragaman kadar ditentukan dengan film yang ukuran 2x1 cm diekstraksi menggunakan larutan dapar fosfat pH 6,6 dengan bantuan magnetic stirer selama 1 jam dan diencerkan hingga diperoleh larutan dengan kadar 6 ppm. Keseragaman kandungan diltiazem HCl dihitung dengan menggunakan persamaan.

Uji Swelling Index

Pengujian ini dilakukan dengan menimbang film yang dipilih (W_0) kemudian film diletakkan di cawan petri yang berisi 5 mL larutan dapar fosfat pH 6,6 dan dibiarkan membengkak. Setiap interval waktu 0,5, 1,0, 2,0 dan 4,0 jam, film diambil dengan hati-hati dan ditimbang kembali (W_t). Tingkat pembengkakan dihitung menggunakan rumus:

$$S.I = (wt-w_0) / w_0$$

Uji Kekuatan Mucoadhesive

Uji kekuatan mucoadhesive film dilakukan menggunakan alat Texture Analyzer yang dihubungkan dengan komputer dan dijalankan dengan XTRA Dimension Software. Jaringan buccal kambing ditempelkan di lempeng alat dengan posisi mukosa menghadap ke arah luar. Alat dinyalakan dan probe diatur untuk memberikan gaya sebesar 500 gF dengan kecepatan 0,5 mm/detik di atas jaringan tersebut. Film dan mukosa dibiarkan kontak 30 detik, dan kemudian probe diangkat dengan kecepatan 1 mm/detik [6].

Uji Waktu Tinggal Mucoadhesive

Film dilekatkan pada jaringan buccal kambing dan kemudian diletakkan pada object glass di bagian tengah menggunakan perekat sianokrilat dan ditempatkan di tepi beaker glass 500 mL. Salah satu sisi film dibasahi dengan medium dapar fosfat pH 6,6 dan dilekatkan di jaringan buccal kambing dengan bantuan ujung jari selama 30 detik tanpa penekanan. Beaker glass diisi 250 mL medium dapar fosfat pH 6,6 dan disimpan pada suhu 37° ± 0,5°C disertai pengadukan dengan magnetic stirer dengan kecepatan 50 rpm dan diamati selama 6 jam [7].

Analisis Data

Hasil pengujian swelling index, kekuatan mucoadhesive dan waktu tinggal

diltiazem HCl diperoleh nilai untuk setiap respon, sehingga didapatkan persamaan umum desain faktorial $Y = b_0 + b_a X_A + b_b X_B + b_{ab} X_A X_B$ menggunakan *software design expert* versi 11.

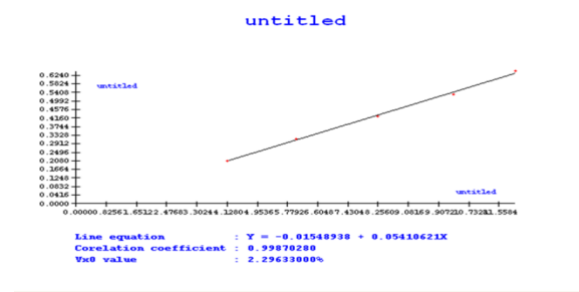
Verifikasi

Respon hasil percobaan ditentukan lagi dari uji *swelling index*, waktu tinggal *mucoadhesive*, dan kekuatan *mucoadhesive*. Prediksi respon desain faktorial dengan dengan respon hasil percobaan tersebut dibandingkan secara statistik dengan uji-t (*One Sample T-test*) dengan derajat kepercayaan 95%. Tingkat signifikansi $p > 0,05$ maka dinyatakan tidak signifikan [8].

Hasil

Hasil penelitian menunjukkan bahwa keempat formula memiliki tekstur lentur, tidak berbau, berwarna agak kekuningan dan transparan, permukaan kering dan halus, dan rasanya sedikit manis. FAB memiliki ketebalan paling besar dan F1 memiliki ketebalan paling kecil, dengan nilai ketebalan FAB>FB>FA>F1. Hasil pengujian keseragaman bobot *film* adalah FAB>FB>FA>F1, serta nilai ketahanan lipat *film* pada keempat formula memiliki nilai yang lebih dari 200 kali lipatan.

Nilai pH sediaan yang didapatkan adalah berkisar 5,58-5,82. Persamaan regresi hasil pengukuran kurva baku diltiazem HCl didapatkan hasil yang linier yaitu $y = 0,0577x - 0,0246$ dengan nilai $r = 0,99985$, sedangkan nilai $V_{x_0} = 2,2963$ dan nilai $X_p = 1,4069$. Kurva baku diltiazem HCl dalam larutan dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Kurva Baku Diltiazem HCl dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,6

Kandungan kadar diltiazem HCl pada sediaan *film* diperoleh berkisar antara 93,485%-98,690%; sehingga pada keempat formula telah memenuhi rentang yang dipersyaratkan yaitu 85-115%. Hasil pengujian *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal *mucoadhesive* dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil pengujian *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal *mucoadhesive*

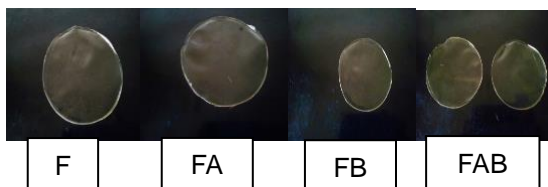
	Swelling Index	Kekuatan Mucoadhesive (gF)	Waktu Tinggal (menit)
F 1	3,248±0,103	25,3 ± 1.305	273,667 ± 3,512
F 2	4,603±0,052	33,9 ± 0,721	295,667 ± 2,517
F 3	3,641±0,097	63,87 ± 0,751	352,667 ± 2,517
F 4	4,055±0,0469	57,13 ± 2,250	321,667 ± 2,517

Keterangan : Data disajikan dalam rerata ± SD (n=3).

Hasil analisis data, formula optimum yang didapatkan mempunyai nilai prediksi *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal *mucoadhesive* yaitu 3,641; 63,867 gF; dan 352,667 menit dan nilai *desirability* tertinggi yaitu 0,727 dengan jumlah kitosan sebesar 25 mg dan PVP sebesar 1 mg. Hasil verifikasi formula optimum didapatkan nilai tingkat signifikansi $>0,05$ yang berarti data tidak berbeda secara bermakna.

Pembahasan

Hasil uji *Swelling Index* formula dengan jumlah PVP lebih besar (FA dan FAB) memberikan nilai *swelling index* yang lebih besar. Efek faktor PVP dapat meningkatkan respon *swelling index*, sedangkan kelarutan kitosan yang buruk membatasi pembengkakan *film*. PVP dapat meningkatkan keterbasahan permukaan dan mengakibatkan penetrasi air didalam matriks, sehingga terjadi pembengkakan pada *film*. Pembengkakan polimer meningkatkan ikatan mekanik dengan pembukaan *mucoadhesive site* untuk ikatan



Gambar 1. Sediaan *Mucoadhesive Buccal Film* Diltiazem HCl

hidrogen atau interaksi elektrostatik antara polimer dan jaringan musin [9].

Hasil uji kekuatan *mucoadhesive* menunjukkan bahwa semakin banyak jumlah PVP maka kekuatan *mucoadhesive* akan semakin kecil karena kemungkinan dapat melonggarkan kekuatan ikatan dengan mukosa sehingga membuat ikatan semakin lemah. Kitosan memiliki sifat *mucoadhesive* yang baik dan menghasilkan kekuatan ikatan yang baik dengan musin. Begitu juga dengan hasil waktu tinggal *mucoadhesive*, peningkatan jumlah PVP memungkinkan terjadinya pembengkakan *film* dan membuat ikatan hidrogen lebih lemah [4].

Analisis data yang menghasilkan formula optimum dengan jumlah kitosan sebesar 25 mg dan PVP sebesar 1 mg. Formula optimum yang didapatkan mempunyai nilai prediksi *swelling index*, kekuatan *mucoadhesive*, dan waktu tinggal *mucoadhesive* yaitu 3,641; 63,867 gF; dan 352,667 menit dan nilai *desirability* tertinggi yaitu 0,727. Hasil percobaan pada ketiga respon formula optimum dilakukan verifikasi, kemudian dibandingkan dengan prediksi respon dari desain faktorial secara statistik menggunakan uji-t (*One Sample T-test*) dengan taraf kepercayaan 95%. Nilai tingkat signifikansi yang didapat $>0,05$ yang berarti data tidak berbeda secara bermakna, sehingga dapat disimpulkan persamaan yang dihasilkan dari desain dapat memprediksi dengan baik.

Simpulan dan Saran

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa faktor PVP dapat meningkatkan nilai respon *swelling index* dan kekuatan *mucoadhesive*, serta menurunkan nilai respon waktu tinggal *mucoadhesive* pada sediaan *film*. Faktor kitosan dapat meningkatkan nilai kekuatan dan waktu tinggal *mucoadhesive*, serta menurunkan nilai respon *swelling index* pada sediaan *film*. Komposisi optimum PVP dan kitosan pada sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl masing-masing adalah sebesar 1 mg dan 25 mg

Beberapa saran dari penelitian ini yaitu *in vivo* untuk mengetahui efektifitas pada sediaan *film*, pengujian stabilitas untuk

mengetahui stabilitas fisika kimia sediaan *mucoadhesive buccal film* diltiazem HCl dan pengujian *moisture content* untuk mengetahui kandungan air atau kelembapan sediaan *film*.

Daftar Pustaka

- [1] Kemenkes RI. 2018. *Hasil Utama Riskesdas 2018*. Jakarta: Kemenkes RI.
- [2] Sweetman, S. C. Martindale: *The Complete Drug Reference*. 36th ed. London: Pharmaceutical Press. 2009.
- [3] Morales JO, McConville JT. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2011; 77(2):187–199.
- [4] Deshmane SV, Channawar MA, Chandewar AV, Unmesh M, BiyaniKR. Chitosan based sustained release mucoadhesive buccal patches containing verapamil hcl. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2009; 1:216–229.
- [5] Patel RS, Poddar SS. Development and characterization of mucoadhesive buccal patches of salbutamol sulphate. *Current Drug Delivery*. 2009; 6(1):140–144.
- [6] Somepalli N, Moru CS, Gottipati DB. Krishna V. Formulation and evaluation of buccal films of salbutamol sulphate. *Mintage Journal of Pharmaceutical & Medical Sciences*. 2013; 2(3):1–4.
- [7] Patel V M, Prajapati BG, Patel MM. Design and characterization of chitosan-containing mucoadhesive buccal patches of propranolol hydrochloride. *Acta Pharm*. 2007; 57:61–72.
- [8] Sugiyono. *Metode Penelitian Pendidikan: Pendekatan Kuantitatif, Kualitatif, Dan R&D*. Bandung: Alfabeta. 2016.
- [9] Koland M, Vijayanarayana K, Charyulu R, Prabhu P. In vitro and in vivo evaluation of chitosan buccal films of ondansetron hydrochloride. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2011; 1(3):164.