

Preparasi Dan Karakterisasi Film Sambung Silang Kitosan- Sitrat Yang Mengandung Verapamil Hidroklorida Dengan Metode Perendaman

I. E. Widya¹, Y. Anggraeni¹, & Herdini^{1,2}

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah Jakarta

²Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi ISTN Jakarta

ABSTRAK

Telah dibuat sediaan film sambung silang kitosan-sitrat yang mengandung verapamil hidroklorida. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengkarakterisasi film kitosan-sitrat yang disambung silang pada pH 4, 5, 7, membandingkan karakteristik film kitosan sitrat dengan film kitosan tripolifosfat, dan untuk mengetahui pengaruh pH natrium sitrat terhadap karakteristik film sambung silang kitosan-sitrat. Film dibuat dengan memvariasikan pH larutan natrium sitrat 4% yaitu pH 4, 5, dan 7. Sambung silang sitrat dibuat dengan menggunakan metode perendaman dan film dibuat dengan menggunakan metode penguapan pelarut. Film yang dihasilkan dikarakterisasi meliputi analisis dengan FT-IR, evaluasi organoleptis, ketebalan, keragaman bobot, keseragaman kandungan, kadar air, ketahanan pelipatan, sifat mekanik, derajat pengembangan, dan pelepasan obat. Karakteristik film kitosan-sitrat yang dihasilkan dibandingkan dengan karakteristik film kitosan-tripolifosfat. Hasilnya menunjukkan bahwa pH natrium sitrat mempengaruhi karakteristik film sambung silang kitosan-sitrat. Peningkatan pH larutan sitrat menyebabkan peningkatan persen kekuatan tarik dan penurunan persen elongasi. Nilai kekuatan tarik tertinggi dan elongasi terendah dihasilkan oleh film kitosan-tripolifosfat, sedangkan persentase kumulatif pelepasan obat verapamil HCl terendah dihasilkan oleh film kitosan-sitrat pH 5.

Kata kunci : Film, sambung silang, kitosan, natrium sitrat, natrium tripolifosfat, verapamil hidroklorida.

PENDAHULUAN

Pada beberapa tahun terakhir, penggunaan polimer hidrofilik alam sebagai pembawa obat telah menerima banyak perhatian. Polisakarida seperti kitosan telah banyak diteliti (Tiwary dan Rana, 2010) karena kitosan memiliki karakteristik biodegradabel, biokompatibel, bioadesif, tidak toksik, serta stabilitas kimia dan suhu. Karena karakteristik polimer kationiknya yang unik dan memiliki sifat sebagai pembentuk film yang baik, kitosan memiliki potensi sebagai sumber pembentuk film dalam pengembangan sistem penghantaran obat untuk aplikasi pada bidang kedokteran, industri, dan farmasetikal (Czubenko dan Pierog, 2010; Shu dan Zhu, 2002).

Meskipun film kitosan memiliki banyak manfaat, namun dalam penggunaannya film kitosan memiliki kekurangan yaitu mengembang pada kondisi asam yang disebabkan oleh ionisasi gugus amino namun menyusut pada kondisi netral (Shu, Zhu, dan Song, 2001). Proses sambung silang merupakan salah satu upaya yang paling efektif untuk memperbaiki karakteristik tersebut (Czubenko dan Pierog, 2010).

Film kitosan umumnya disambung silang secara kimia melalui ikatan kovalen dengan menggunakan senyawa glutaraldehid (Berger et al., 2004). Namun sambung silang secara kimia dapat menginduksi toksisitas dan efek yang tidak diinginkan lainnya. Untuk mengatasi kerugian ini, sambung silang secara fisik menggunakan agen ionik dengan interaksi elektrostatik diterapkan dalam pembuatan film kitosan (Shu, Zhu, dan Song, 2001). Salah satu metode yang digunakan dalam proses sambung silang ionik adalah metode perendaman.

Metode ini sudah banyak digunakan pada penelitian film sambung silang kitosan karena prosesnya yang mudah dan sederhana. Contoh agen sambung silang ionik adalah natrium sitrat dan natrium tripolifosfat (Berger et al., 2004).

Natrium sitrat merupakan agen sambung silang anion dengan mekanisme interaksi elektrostatik. Sitrat adalah anion dengan tiga gugus karboksilat (Shu, Zhu, dan Song, 2001) dengan konstanta ionisasi (pKa) pada suhu 250C yaitu 3,128; 4,761; 6,396 (Rowe, Sheskey, Quinn, 2009). Reaksi sambung silang dipengaruhi oleh densitas muatan global, di mana densitas muatan global pada molekul ionik bergantung pada nilai pKa dan larutan pH selama reaksi. Densitas muatan global agen sambung silang dan kitosan (pKa 6,3) harus tinggi untuk dapat terjadinya reaksi. Oleh karena itu pH selama reaksi sambung silang harus berada pada sekitar rentang pKa agen sambung silang dan kitosan. Untuk dapat membentuk kitosan sambung silang, setidaknya dibutuhkan muatan ionik agen sambung silang dan kitosan (Berger et al., 2004). Penelitian- penelitian tentang film sambung silang kitosan-sitrat pada berbagai pH sudah pernah dilakukan sebelumnya. Berdasarkan penelitian tersebut derajat mengembang dan profil pelepasan obat dipengaruhi oleh pH (Shu, Zhu, dan Song, 2001). Namun belum ada penelitian yang membandingkan pengaruh pH ionisasi sitrat terhadap karakteristik film sambung silang kitosan yang dihasilkan.

Natrium tripolifosfat merupakan polianion dan dapat berinteraksi dengan kationik pada kitosan melalui gaya elektrostatik (Shu dan Zhu, 2000). Tripolifosfat

telah banyak digunakan untuk memperoleh sambung silang ionik, karena hanya membutuhkan kondisi sederhana dan tidak membutuhkan molekul tambahan (Colonna et al., 2006).

Pada penelitian ini akan dibuat film sambung silang kitosan-sitrat pH 4, 5, dan 7 yang mengandung obat verapamil hidroklorida, di mana dasar pemilihan pH menyesuaikan dengan pKa sitrat. Karena penggunaan tripolifosfat sebagai agen sambung silang pada film kitosan sudah sangat umum digunakan, sehingga tripolifosfat cocok sebagai pembanding. Oleh karena itu karakteristik film kitosan-sitrat pada pH yang paling baik akan dibandingkan dengan karakteristik film kitosan-tripolifosfat. Film sambung silang kitosan-sitrat dan kitosan-tripolifosfat dibuat dengan menggunakan metode perendaman, karena metode ini mudah dan sederhana.

METODE

Kitosan dengan derajat deasetilasi 86,51% (PT. Biotech Surindo, Indonesia), asam asetat glasial (Merck, Indonesia), natrium sitrat (Merck, Indonesia), natrium tripolifosfat (Wako, Jepang), KBr, natrium hidroksida (PT Brataco, Indonesia), kalium dihidrogen fosfat (PT Brataco, Indonesia), asam klorida (Teknis), aquadest, verapamil hidroklorida (PT Kimia Farma, Indonesia), gliserin (Teknis), cyanoacrylate adhesive, akrilik, kertas saring, silica blue, tissue, dan aluminium foil.

Timbangan analitik (AND GH-202, Jepang), pengaduk magnetik (Advantec SRS710HA), oven (Eyela NDO-400, Jepang), pH meter (horiba F-52, Jepang), termometer, lemari pendingin (Sanyo, Indonesia), deksikator, mikrometer digital (Mitutoyo, Jepang), tensile tester Stograph- R1 (Toyoseiki, Jepang), alat potong dumb bell (Saitama, Jepang), cawan penguap, dissolution tester (Erweka DT626HH), spektrofotometer UV-VIS (Hitachi U-2910, Jepang), spektrofotometer FTIR (Jasco 6100, Jepang), mikroskop (Olympus IX-71, Jepang), cetakan akrilik film, gunting, spuit, saringan membran, mikropipet, pipet volumetrik, dan alat-alat gelas yang biasa digunakan di laboratorium.

Preparasi Film Kitosan

Larutan kitosan 4% sebanyak 50 gram dibuat dengan cara mendispersikan 1,2 gram verapamil HCl dan kitosan (b/b) ke dalam larutan asam asetat 4% (b/b) yang mengandung gliserin 70% (b/b terhadap bobot kering kitosan) pada gelas beaker dan diaduk dengan menggunakan pengaduk magnetik. Larutan kemudian diaduk dengan pengaduk magnetik selama 2 jam (Shu, Zhu, dan Song, 2001; Colonna et al., 2006 dengan modifikasi). Larutan kemudian dibiarkan semalam hingga gelembung udara menghilang. Larutan sebanyak 10 gram dituangkan ke dalam cetakan akrilik yang berukuran 8 x 4 cm dan dikeringkan selama 24 jam dalam oven dengan suhu 50°C. Film yang sudah kering kemudian dipotong menjadi ukuran 3,5 x 2 cm² untuk proses evaluasi (Chinta, Katakam, Murthy, dan Newton, 2011 dengan modifikasi).

Preparasi Film Sambung Silang Kitosan- Sitrat pH 4, 5, 7 dan Kitosan- Tripolifosfat

Film sambung silang kitosan-sitrat dibuat dengan cara merendam 3 buah film kitosan yang masing-masing berukuran 3,5 x 2 cm² ke dalam 21 mL larutan natrium sitrat 4% (b/v) dengan pH 4, 5, dan 7 pada suhu 40°C selama 3 jam. Selanjutnya film kitosan dibilas dengan 8,4 mL aquadest. Film kemudian direndam dalam 50 mL larutan gliserin 70% selama 15 menit. Kemudian film dibilas kembali dengan 8,4 mL aquadest dan dikeringkan dalam oven dengan suhu 40°C selama 15 jam. Obat yang hilang selama proses sambung silang ditentukan dengan mengukur serapan obat menggunakan spektro UV pada panjang gelombang 277,4 nm (Shu, Zhu, dan Song, 2001; Colonna et al., 2006 Honary, Hoseinzadeh, dan Shalchian. 2010 dengan modifikasi).

Film kitosan sambung silang tripolifosfat dibuat dengan cara yang sama dengan pembuatan film sambung silang kitosan-sitrat namun perendaman film kitosan dilakukan dalam larutan natrium tripolifosfat 4% (pH 9,2).

Karakterisasi Film Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Pembuatan Kurva Kalibrasi Verapamil HCL

Kurva kalibrasi verapamil HCl diukur dengan melarutkan 10 mg verapamil HCl dalam 50 mL dapar fosfat pH 6,8 sehingga didapatkan larutan induk dengan konsentrasi 200 ppm. Larutan kemudian diencerkan untuk membuat seri konsentrasi 10, 20, 30, 40, dan 50 ppm. Untuk penentuan panjang gelombang maksimum, pengukuran serapan dilakukan dengan menggunakan larutan konsentrasi 30 ppm (Wisnu, 2012 dengan modifikasi).

Analisis dengan FT-IR

Film yang dikarakterisasi adalah film kitosan, film sambung silang kitosan-sitrat (pH 4, 5, dan 7), dan film sambung silang kitosan-tripolifosfat. Film yang digunakan untuk pengujian ini adalah film yang tidak mengandung obat dan gliserin. Film tersebut dihancurkan terlebih dahulu dan kemudian diletakkan di atas cakram yang berisi KBr. Sampel dianalisis dengan spektrofotometer FT-IR pada bilangan gelombang 4000-400 cm⁻¹ (Chinta, Katakam, Murthy, dan Newton, dengan modifikasi 2013).

Evaluasi Organoleptis Film

Pengamatan makroskopik fisik film meliputi warna dan tekstur permukaan film dan pengamatan mikroskopik penampang membujur dan melintang film (J. Balasubramanian et al., 2012 dengan modifikasi).

Pengukuran Ketebalan Film

Ketebalan dari setiap film diukur pada lima titik yang berbeda (tengah dan empat sudut) menggunakan mikrometer digital (Rao, Shrivani, dan Reddy, 2013 dengan modifikasi secara triplo).

Keragaman Bobot

Film dari semua formula dengan ukuran 3,5 x 2 cm² ditimbang dan berat rata-ratanya dihitung. Kemudian pengukuran dilakukan sebanyak tiga kali pada setiap film dan standar deviasi dihitung (Chinta, Katakam, Murthy, dan Newton, 2013 dengan modifikasi secara triplo).

Optimasi Ekstraksi Verapamil HCl dari Film

Keseluruhan film dalam satu cetakan (beserta pinggir film) dipotong kecil-kecil dan dimasukkan ke dalam gelas beaker 250 ml yang mengandung 100 ml buffer fosfat pH 6,8. Medium diaduk dengan menggunakan pengaduk magnetik yang berkecepatan sedang selama 8 jam. Sebanyak 5 ml larutan diambil setiap satu jam dan sebanyak 5 mL larutan dimasukkan kembali ke dalam gelas beaker setiap pengambilan sampel. Pengambilan sampel dilakukan pada jam ke-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, dan 24 jam. Sampel yang sudah diambil kemudian disaring dengan menggunakan saringan membran 0,45 µm. Kemudian larutan dianalisis dengan spektrofotometer-UV pada panjang gelombang maksimal yaitu 277,4 nm (Kavitha dan Rajendra, 2011; Deshmane et al., 2009 dengan modifikasi).

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

Uji Kadar Air

Analisis kadar air dilakukan dengan menggunakan metode thermogravimetri. Film yang berukuran 3,5 x 2 cm² ditimbang terlebih dahulu (W_o). Film diletakkan di dalam cawan penguap dan dioven pada suhu 105°C selama 1 jam. Film kemudian didinginkan dalam deksikator selama 15 menit dan ditimbang (W_t). Tahap ini diulangi hingga dicapai bobot yang konstan (AOAC, 2005 dengan modifikasi secara triplo).

$$\text{Kadar Air (\%)} = \frac{W_o - W_t \text{ (gram)}}{W_o \text{ (gram)}} \times 100\%$$

Uji Ketahanan Pelipatan Film

Ketahanan pelipatan dievaluasi berulang kali dengan cara melipat film dengan ukuran 3,5 x 2 cm pada tempat yang sama sebanyak 300 kali secara terus menerus. Jumlah pelipatan film yang dilipat pada tempat yang sama tanpa film sobek adalah nilai ketahanan pelipatan (Koland, Charyulu, dan Prabhu, 2010; Chinta, Katakam, Murthy, dan Newton, 2013 dengan modifikasi secara triplo).

Uji Mekanik

Kekuatan tarik dan elongasi diuji dengan menggunakan tensile tester strograph-R1 dengan gaya 100 kg. Film dipotong dengan alat Dumbbell Astm-D-1822-L Crosshead (kecepatan 25 mm/min). Kecepatan

dan pemanjangan diukur sampai film sobek. Data yang dihasilkan kemudian dianalisis dengan menggunakan SPSS 16. Pengukuran dilakukan dengan rumus berikut (Abbaspour, Makhmalzadeh, dan Jalali, 2010 dengan modifikasi secara triplo):

$$\text{Kekuatan Tarik} = \frac{\text{Gaya untuk memutuskan film (N)}}{\text{luas area film (cm}^2\text{)}}$$

$$\% \text{ Elongasi} = \frac{(\text{panjang akhir film} - \text{panjang awal film}) (\text{cm})}{\text{panjang awal film (cm)}} \times 100\%$$

Uji Derajat Pengembangan

Film dibiarkan mengembang dalam 25 mL medium dapar fosfat pH 6,8 pada cawan penguap. Film diambil dari cawan penguap dan dikeringkan dengan kertas saring, kemudian film ditimbang. Film diamati pada menit ke- 5, 15, 30, 60, 90, dan 120. Persen mengembang diukur dengan persamaan berikut :

Dimana W_t adalah berat film pada menit ke- t (gram) dan W_o adalah berat film pada menit ke-0 (gram) (Mahalaxmi et al, 2010 dengan modifikasi secara triplo). Data yang dihasilkan kemudian dianalisis dengan menggunakan SPSS 16.

Uji Pelepasan Obat

Uji pelepasan obat secara in vitro dilakukan dalam 400 mL larutan dapar fosfat pH 6,8 menggunakan alat disolusi tipe 2 (dayung) pada suhu 37°C ± 0,5°C dengan kecepatan 50 rpm. Satu sisi film ditempel ke akrilik (yang berukuran 4 x 2 cm) dengan menggunakan lem sianokrilat. Sampel diambil sebanyak 5 ml dengan menggunakan spuit dan diganti dengan medium yang segar. Sampel diambil pada interval waktu 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300, dan 360 menit. Sampel yang telah diambil kemudian disaring dengan saringan membran 0,45 µm. Sampel kemudian diukur dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang 277,4 nm (Deshmane et al, 2009; Singh, Kumar Singh, Shah, dan Mehta, 2014 dengan modifikasi secara triplo). Data yang dihasilkan kemudian dianalisis dengan menggunakan SPSS 16.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Preparasi Film Kitosan

Pada penelitian ini film kitosan yang dibuat dengan metode penguapan pelarut mengandung obat verapamil hidroklorida dengan dosis obat 240 mg untuk setiap cetakan yang merupakan hasil dari perhitungan rumus (Sood, Kaur, Pawar, 2013). Sediaan film ini dibuat dengan menggunakan pelarut asam asetat dengan konsentrasi akhir 4% dan plasticizer yang digunakan adalah gliserin 70% (b/b dari bobot kering kitosan). Penggunaan gliserin 70% pada sediaan film ini adalah hasil optimasi yang berfungsi untuk memberikan elastisitas pada film dan agar film yang terbentuk mudah dilepaskan dari cetakan.

Untuk membuat larutan cairan pembentuk film (CPF) kitosan 4%, obat verapamil hidroklorida yang sudah ditimbang didispersikan terlebih dahulu di dalam campuran larutan aquadest dan gliserin 70%, kemudian ke dalam campuran tersebut didispersikan kitosan yang sudah ditimbang sedikit demi sedikit setelah itu campuran diaduk dengan menggunakan pengaduk magnetik. Hal ini bertujuan untuk memudahkan pada saat proses pembuatan cairan pembentuk film kitosan. Setelah itu, asam asetat 8% didispersikan sedikit demi sedikit ke dalam larutan tersebut dan digenapkan hingga bobot yang diinginkan sehingga konsentrasi akhir asam asetat menjadi 4%. Larutan CPF kitosan diaduk dengan pengaduk magnetik selama 2 jam yaitu sampai larutan homogen. Larutan CPF kitosan kemudian didiamkan selama semalam untuk menghilangkan gelembung udara yang terbentuk. Adanya gelembung udara dapat mempengaruhi karakteristik film yang dihasilkan. Setelah gelembung udara hilang, sebanyak 10 gram larutan CPF kitosan dituangkan ke dalam cetakan akrilik yang berukuran 8 x 4 cm². Film kemudian di oven dengan menggunakan suhu 500C selama 24 jam. Jumlah cairan film yang dituangkan ke dalam cetakan, suhu, dan waktu pengeringan yang digunakan merupakan hasil optimasi. Sediaan film yang terbentuk kemudian dipotong menjadi ukuran 3,5 x 2 cm² dan dilakukan evaluasi.

Preparasi Film Sambung Silang Kitosan- Sitrat (pH 4, 5, dan 7) dan Kitosan Tripolifosfat

Film sambung silang kitosan-sitrat dibuat dengan menggunakan metode perendaman yaitu dengan cara merendam film kitosan ke dalam larutan natrium sitrat 4% (b/v) pada pH 4, 5, dan 7. Dasar pemilihan pH ini adalah pH derajat ionisasi dari sitrat yaitu 3,128; 4,761; 6,396 (Rowe, Sheskey, Quinn, 2009). Hal ini bertujuan untuk melihat pengaruh pH larutan sitrat terhadap proses sambung silang yang terjadi. Pada penelitian ini, film kitosan akan mengalami dua kali proses perendaman dan dua kali proses pembilasan. Proses perendaman yang pertama adalah film kitosan direndam di dalam larutan natrium sitrat 4 % pH 4, 5, dan 7 selama 3 jam. Lamanya waktu perendaman merupakan hasil optimasi. Setelah direndam selama 3 jam, film kemudian dibilas dengan menggunakan aquadest. Banyaknya larutan natrium sitrat 4% pH 4, 5, dan 7 yang digunakan serta banyaknya aquadest yang digunakan pada proses pembilasan merupakan hasil perbandingan (Shu, Zhu, dan Song, 2001; Honary, Hoseinzadeh, dan Shalchian, 2010). Proses perendaman yang kedua adalah film direndam di dalam larutan gliserin 70% selama 15 menit. Hal ini bertujuan untuk memberikan elastisitas pada film sambung silang yang dihasilkan. Karena salah satu kekurangan dari film yang disambung silang dengan menggunakan metode perendaman yaitu film yang dihasilkan menjadi mengerut, keras, rapuh, dan tidak elastis. Pada penelitian ini plasticizer yang digunakan adalah plasticizer hidrofilik yaitu gliserin (Suyatma, Tighzert,

dan Copinet, 2005) sehingga saat proses perendaman gliserin larut di dalam air yang mengakibatkan hilangnya efek plasticizer yaitu tidak memberikan efek elastisitas pada film. Film kemudian dibilas kembali dengan aquadest untuk menghilangkan gliserin yang ada di permukaan film. Selanjutnya film dioven dengan menggunakan suhu 40^oC selama 15 jam. Suhu oven dan lama pengeringan film merupakan hasil optimasi. Setelah dioven selama 15 jam, film yang dihasilkan lebih elastis dan tidak mudah patah. Hal ini membuktikan bahwa perendaman film hasil sambung silang di dalam larutan gliserin 70% selama 15 menit dapat memberikan elastisitas pada film.

Film sambung silang kitosan- tripolifosfat dibuat dengan menggunakan metode yang sama dengan film kitosan-sitrat. Namun perbedaannya hanya pada larutan agen sambung silang yang digunakan. Pada film sambung silang kitosan-tripolifosfat, film kitosan direndam dalam larutan natrium tripolifosfat 4% (pH 9,2).

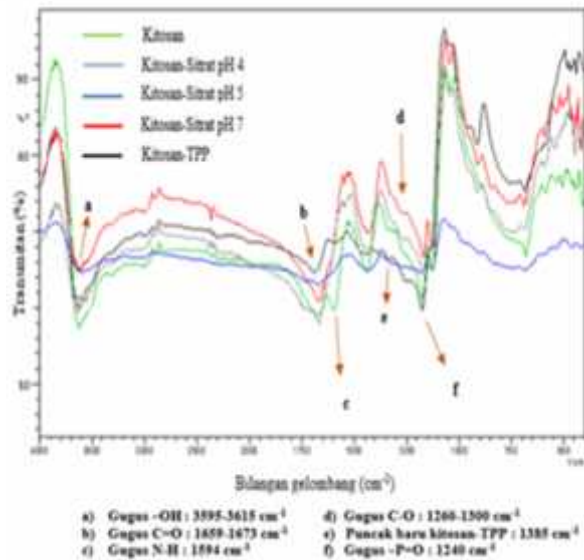
Karakterisasi Film

Analisis dengan FT-IR

Karakterisasi dengan menggunakan FT-IR dilakukan untuk melihat apakah proses sambung silang terjadi. Hal ini dilihat dengan cara membandingkan spektrum film kitosan yang terbentuk dengan spektrum film sambung silang kitosan-sitrat (pH 4, 5, dan 7) dan kitosan tripolifosfat. Berdasarkan hasil yang didapatkan terlihat bahwa telah terjadi perubahan spektrum FT-IR sebelum dan sesudah proses sambung silang baik pada kitosan-sitrat pH 4, 5, dan 7 maupun pada kitosan-tripolifosfat. Spektrum FT-IR pada kitosan, kitosan-sitrat (pH 4, 5, dan 7), dan kitosan-tripolifosfat menunjukkan puncak pada bilangan gelombang 3500-3650 cm⁻¹. Hal tersebut disebabkan oleh gugus -OH yang menutupi puncak gugus -NH₂ dalam ikatan hidrogen (Pieróg, Dru y ska, dan Czubenko, 2009). Pada spektrum kitosan terdapat puncak pada bilangan gelombang 1594 cm⁻¹ yang menunjukkan adanya gugus amida, sedangkan pada spektrum kitosan-sitrat (pH 4,5, dan 7) dan kitosan-tripolifosfat tidak terdapat puncak pada daerah bilangan gelombang ini. Hal ini diduga gugus amida telah berikatan dengan gugus karboksilat pada kitosan-sitrat dan berikatan dengan gugus fosfat pada kitosan-tripolifosfat. Pada spektrum kitosan-sitrat (pH 4,5, dan 7) terbentuk puncak baru pada daerah panjang gelombang 1300 cm⁻¹. Hal ini sesuai dengan bilangan gelombang gugus C-O pada ion COO⁻ (Pieróg, Dru y ska, dan Czubenko, 2009). Pada kitosan-tripolifosfat terbentuk puncak baru yaitu pada bilangan gelombang 1385 cm⁻¹ yang dapat disebabkan karena adanya interaksi antara ion tripolifosfat dengan -NH₃ pada kitosan. Selain itu juga terdapat puncak pada daerah bilangan gelombang 1240 cm⁻¹ yang sesuai dengan panjang gelombang gugus -P=O pada ion fosfat (Pieróg, Dru y ska, dan Czubenko, 2009).

Tabel 1 Nilai Puncak pada Spektrum FT-IR

Ket	Gugus	Puncak Panjang Gelombang (cm ⁻¹)				
		Kitosan	Kitosan-Sitrat pH 4	Kitosan-Sitrat pH 5	Kitosan-Sitrat pH 7	Kitosan-TPP
A	OH	3614	3601	3615	3595	3651
B	C=O	1673	1659	1668	1660	1673
C	N-H	1594	-	-	-	-
D	P=O	-	-	-	-	1240



Gambar 1 : Spektrum FT-IR Kitosan, Kitosan-Sitrat (pH 4,5, dan 7), dan Kitosan-Tripolifosfat (TPP)

Ketebalan Film

Ketebalan pada setiap film sambung silang bervariasi baik pada film sambung silang kitosan-sitrat pH 4, pH 5, pH 7 dan film sambung silang kitosan-tripolifosfat. Walaupun sudah menggunakan cetakan yang terbuat dari bahan akrilik yang memiliki permukaan yang rata, ketebalan film tetap bervariasi. Ketebalan yang bervariasi ini dapat disebabkan oleh adanya obat yang hilang saat proses perendaman sehingga mempengaruhi ketebalan film setelah proses sambung silang. Hal tersebut dapat dilihat pada tabel 2 yaitu ketebalan film berdasarkan jenis film sambung silang. Ketebalan film pada bagian tengah lebih tebal dibandingkan dengan bagian pinggir film. Hal tersebut dapat disebabkan oleh penurunan mobilitas makromolekul dan jarak intramolekul yang diakibatkan oleh peningkatan konsentrasi polimer saat penguapan pelarut melalui seluruh lapisan pada tahap pembentukan film (Krzyzanowska, 1975).

Tabel 2 Ketebalan Film

Jenis Film	Ketebalan (mm)
Kitosan-Sitrat pH 4	0,32 ± 0,04
Kitosan-Sitrat pH 5	0,31 ± 0,02
Kitosan-sitrat pH 7	0,28 ± 0,02
Kitosan-TPP	0,23 ± 0,02

Keragaman Bobot

Film kitosan yang dihasilkan memiliki bobot yang beragam. Ketebalan film yang bervariasi tentunya juga mempengaruhi bobot film kitosan. Bobot film kitosan yang berada dalam satu cetakan saja beragam apalagi bobot film yang berasal dari cetakan yang berbeda. Bobot film yang beragam tentunya mempengaruhi kandungan zat aktif yang terdapat di dalam sediaan film. Oleh karena itu pemilihan sampel film kitosan yang akan disambung silang didasarkan pada bobot film kitosan yang hampir sama dengan dasar bahwa pada bobot film yang hampir sama terkandung zat aktif yang jumlahnya hampir sama juga (Delvina, 2014).

Film kitosan dengan bobot yang hampir sama kemudian disambung silang dengan natrium sitrat pH 4, pH 5, pH 7, dan natrium tripolifosfat (pH 9,2). Pada proses sambung silang yang dilakukan dengan cara merendam film kitosan ke dalam larutan sambung silang, terdapat obat yang hilang selama proses perendaman selama 3 jam. Salah satu kekurangan proses sambung silang dengan menggunakan metode perendaman adalah obat yang bersifat hidrofilik memiliki persen obat yang hilang pada proses perendaman lebih besar dibandingkan dengan obat yang tidak hidrofilik. Sifat obat terutama kelarutannya mempengaruhi pelepasan obat. Obat yang kelarutannya dalam air rendah, walaupun proses sambung silang yang dilakukan cukup lama namun persentase obat yang hilang sedikit dan efisiensi muatan obatnya lebih besar (Shu dan Zhu, 2002).

Persen obat yang hilang diketahui dari hasil pengukuran larutan agen sambung silang setelah proses sambung silang. Berdasarkan hasil pengukuran tersebut obat yang paling banyak terlepas selama proses sambung silang adalah obat yang terdapat pada film kitosan-sitrat pH 7 dengan persen obat yang hilang sebesar 43%. Sedangkan persen obat yang hilang pada film kitosan-sitrat pH 4 dan pH 5 sebesar 16% dan 17%. Pada film sambung silang kitosan- tripolifosfat, absorbansi obat yang terukur paling kecil dibandingkan dengan absorbansi obat yang terukur pada film kitosan-sitrat pH 4, pH 5, dan pH 7. Hal ini dapat disebabkan oleh kelarutan obat verapamil hidroklorida yang sangat sedikit larut dalam larutan tripolifosfat 4%. Karena kelarutannya yang sedikit di dalam larutan tripolifosfat 4% menyebabkan persentase obat yang hilang tidak dapat diukur.

Adanya obat yang hilang menyebabkan bobot film setelah proses sambung silang menjadi berkurang dan menjadi semakin beragam baik dalam jenis film yang sama maupun dalam jenis film sambung silang yang berbeda. Oleh karena itu film sambung silang yang digunakan untuk evaluasi dipilih berdasarkan bobot yang hampir sama dengan kandungan zat aktif yang juga hampir sama.

Tabel 3 Keragaman Bobot

Jenis Film	Bobot (mg)
Kitosan-Sitrat pH 4	253,60 ± 10,39
Kitosan-Sitrat pH 5	216,70 ± 8,07
Kitosan-Sitrat pH 7	205,53 ± 22,40
Kitosan-TPP	198,77 ± 5,84

Optimasi Ekstraksi Verapamil HCl dari Film

Optimasi ekstraksi verapamil dari film dilakukan untuk mengetahui berapa lama waktu yang dibutuhkan untuk obat terekstraksi dari film. Waktu yang didapatkan dari hasil optimasi ini akan digunakan sebagai waktu pada uji keseragaman kandungan film dan pada penetapan kadar. Film dipotong kecil-kecil bertujuan untuk memperkecil luas permukaan film sehingga zat aktif lebih cepat dan lebih mudah untuk keluar dari film.

Sampel sebanyak 5 mL diambil setiap jam untuk mengetahui berapa kadar obat yang sudah keluar dari film. Setelah diaduk dengan menggunakan pengaduk magnetik selama 7 jam, ternyata belum semua obat keluar dari film. Oleh karena itu film didiamkan selama 16 jam dan kembali diaduk dengan menggunakan pengaduk magnetik selama satu jam. Hal ini dilakukan dengan tujuan agar obat yang keluar selama didiamkan dapat teraduk dan menjadi homogen kandungannya sebelum obat diambil pada waktu ke-24 jam. Sampel yang sudah diambil dan disaring kemudian diukur kadarnya. Pada film kitosan-tripolifosfat pada jam ke-26 sampel juga diambil untuk melihat perbedaan konsentrasi yang dihasilkan dengan jam ke-24. Setelah proses pengadukan selama 8 jam dan didiamkan selama 16 jam kadar film kitosan-sitrat (pH 4, 5, 7) dan kitosan-tripolifosfat berturut-turut adalah 79,53%, 44,26%, 47,71%, dan 53,64%. Kadar film kitosan-tripolifosfat pada jam ke-26 sebesar 57,24%, hal tersebut menunjukkan proses ekstraksi selama 26 jam tidak memberikan perbedaan hasil yang cukup signifikan

Tabel 5 Keseragaman Kandungan Film

Jenis Film	Bobot (mg)	Kandungan Obat (mg)	Kadar (%)	Rata-Rata (%)
Kitosan-Sitrat pH 4	239,1	23,33	9,76	10,65 ± 0,97
	221,6	25,88	11,68	
	193,9	20,41	10,53	
Kitosan-Sitrat pH 5	204,1	35,21	17,25	16,71 ± 2,87
	211,3	28,75	13,60	
	163,7	31,54	19,27	
Kitosan-Sitrat pH 7	254,2	35,58	14,00	12,17 ± 1,59
	206,5	22,95	11,12	
	262,6	29,93	11,40	
Kitosan-TPP	227,5	41,58	18,28	18,07 ± 3,80
	198,4	43,19	21,77	
	165,9	23,51	14,17	

Kadar Air

Kekurangan lain dari penggunaan metode perendaman pada proses sambung silang yaitu film sambung silang yang dihasilkan mengkerut, keras, dan

terhadap ekstraksi verapamil HCl. Persen kadar yang didapatkan kurang dari 100%. Hal dapat disebabkan oleh adanya obat yang hilang saat proses sambung silang dan proses pembilasan.

Tabel 4 Hasil Optimasi Waktu Ekstraksi Verapamil HCl dari Film

Jenis Film	Bobot Film (mg)	Verapamil HCl yang Terekstraksi (mg)	Verapamil HCl yang Terekstraksi (%)
Kitosan-Sitrat pH 4	815,6	190,9	79,53
Kitosan-Sitrat pH 5	994,9	106,2	44,26
Kitosan-Sitrat pH 7	842,8	114,5	47,71
Kitosan-TPP	858,5	128,7	53,24

Keseragaman Kandungan dan Penetapan Kadar Verapamil HCl

Keseragaman kandungan dilakukan untuk mengetahui apakah film memiliki kandungan zat aktif yang sama. Uji ini dilakukan dengan mengukur kadar obat dalam satu cetakan pada tiga titik. Berdasarkan hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa kandungan obat pada tiga titik di dalam satu cetakan beragam. Hal ini dapat disebabkan oleh bobot film yang beragam. Film yang digunakan untuk proses evaluasi terutama pada evaluasi profil pelepasan obat, sebisa mungkin adalah film yang memiliki kandungan zat aktif yang hampir sama. Oleh karena itu pemilihan film untuk evaluasi didasarkan pada film yang memiliki kandungan zat aktif yang hampir sama yang dilihat dari bobot film yang hampir sama. Hal tersebut terbukti bahwa film yang memiliki bobot yang hampir sama memiliki kandungan zat aktif yang hampir sama juga.

Berdasarkan hasil pengukuran kadar film, persen kadar yang didapatkan memiliki simpangan deviasi yang kecil. Sehingga dasar pemilihan ini dapat digunakan untuk pemilihan film yang akan digunakan untuk evaluasi terutama evaluasi pelepasan obat.

Tabel 6 Kadar Film

Jenis Film	Bobot Film (mg)	Kandungan Verapamil HCl (mg)	% Kadar	Rata-Rata Kadar
Kitosan-Sitrat pH 4	1 254,7	34,5	13,53	13,78 ± 0,90
	2 263,4	34,3	13,03	
	3 242,7	35,9	14,78	
Kitosan-Sitrat pH 5	1 210,4	38,9	18,49	18,04 ± 0,40
	2 213,9	37,9	17,73	
	3 225,8	40,4	17,89	
Kitosan-Sitrat pH 7	1 180,8	32,1	17,76	17,82 ± 0,94
	2 171,7	32,3	18,79	
	3 172,6	29,2	16,92	
Kitosan-TPP	1 164,7	27,7	16,83	18,92 ± 2,15
	2 167,3	31,4	18,79	
	3 147,3	31,1	21,12	

mudah patah. Hal tersebut tentunya dapat mempengaruhi evaluasi film yang dilakukan. Oleh karena itu pemilihan film sambung silang juga didasarkan pada kadar air film. Pada film sambung silang kitosan-sitrat, kadar air

paling tinggi terdapat pada film kitosan-sitrat pH 4 dan kadar air terendah terdapat pada film kitosan-sitrat pH 7. Namun bila dibandingkan dengan film kitosan-tripolifosfat, kadar air film kitosan- tripolifosfat lebih rendah dibandingkan dengan film kitosan-sitrat pH 7. Kadar air film tentunya akan mempengaruhi hasil evaluasi film sambung silang yang dilakukan. Karena pada penelitian terdahulu film yang digunakan untuk proses evaluasi adalah film dengan bobot konstan.

Tabel 7 Kadar Air

Jenis Film	Kadar Air (%)
Kitosan-Strat pH 4	23,73 ± 1,49
Kitosan-Sitrat pH 5	16,40 ± 2,23
Kitosan-Sitrat pH 7	15,32 ± 1,51
Kitosan-TPP	14,84 ± 0,57

Ketahanan Pelipatan

Ketahanan pelipatan pada film kitosan-sitrat pH 4, pH 5, pH 7, dan film kitosan- tripolifosfat dengan kadar air 14-24% lebih dari 300 lipatan. Hal tersebut membuktikan bahwa perendaman film sambung silang kitosan-sitrat (pH 4, 5, dan 7) dan kitosan- tripolifosfat dalam 50 ml gliserin 70% selama 15 menit efektif untuk meningkatkan kekuatan pelipatan film sambung silang. Sehingga film sambung silang yang dihasilkan elastis, tidak mudah patah, dan kekuatan pelipatan yang dihasilkan lebih dari 300 lipatan. Selain itu kadar air 14-24% dalam film tentunya juga mempengaruhi ketahanan pelipatan pada film. Karena air dapat berperan sebagai plasticizer (Suyatma, Tighert, dan Copinet, 2005) yang memberikan keelastisan pada film sehingga film tidak mudah patah.

Uji Mekanik

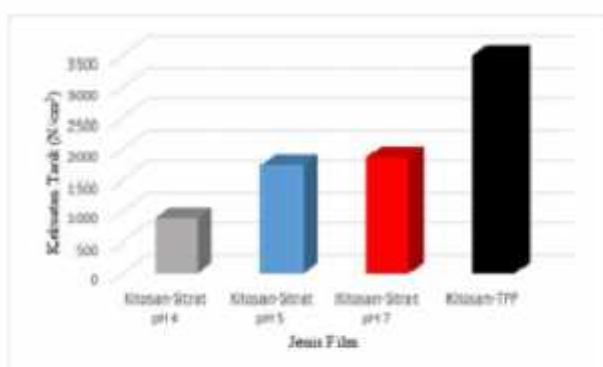
Film yang memiliki derajat sambung silang tinggi akan menghasilkan nilai kekuatan tarik (tensile strength) yang tinggi dan nilai elongasi (elongation break) yang rendah karena film sambung silang yang dihasilkan lebih kuat (Chinta, Katakam, Murthy, dan

Newton, 2013). Berdasarkan hasil uji mekanik, film kitosan-sitrat pH 7 memiliki nilai kekuatan tarik yang paling besar dan nilai elongasi yang paling kecil dibandingkan dengan film kitosan-sitrat pH 4 dan pH 5. Namun bila dibandingkan dengan film kitosan-tripolifosfat, nilai kekuatan tarik film kitosan-tripolifosfat lebih tinggi dan nilai perpanjangan putus film kitosan-tripolifosfat lebih rendah dibandingkan dengan film kitosan-sitrat pH 7. Berdasarkan hasil analisis statistik dengan menggunakan SPSS 16 menunjukkan bahwa hasil uji kekuatan tarik dan perpanjangan putus pada sediaan film sambung silang kitosan-sitrat pH 4, pH 5, pH 7, dan film kitosan-tripolifosfat berbeda secara bermakna. Kadar air yang bervariasi pada sediaan film sambung silang kitosan-sitrat pH 4, pH 5, pH 7, dan film kitosan tripolifosfat diduga mempengaruhi hasil uji mekanik. Air yang dapat berperan sebagai plasticizer memberikan keelastisan pada film sehingga film tidak mudah putus. Adanya air dalam film menyebabkan kekuatan tarik menurun yang disebabkan oleh ikatan antarpolimer yang semakin berkurang (Anggraeni, 2012) dan meningkatkan nilai elongasi karena film menjadi semakin elastis. Oleh karena itu nilai kekuatan tarik berbanding terbalik dengan kadar air pada film dan nilai elongasi berbanding lurus dengan kadar air film.

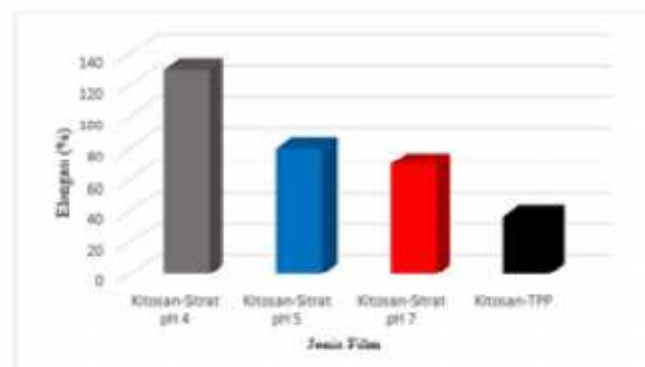
Tabel 8 Kekuatan Pelipatan dan Uji Mekanik

Jenis Film	Kekuatan pelipatan	Tensile Strength (N/cm ²)	Elongation Break (%)
Kitosan-Sitrat pH 4	> 300	885,23 ± 165,72	130,00 ± 0,00
Kitosan-Sitrat pH 5	> 300	1734,2 ± 506,72	80,00 ± 0,00
Kitosan-Sitrat pH 7	> 300	1864 ± 171,12	70,00 ± 0,00
Kitosan-TPP	> 300	3482,18 ± 1242,05	36,67 ± 5,77

Keterangan : Uji dilakukan dengan kadar air 14-24%



Gambar 2 Kekuatan Tarik Masing-Masing Film



Gambar 3 Elongasi Masing-Masing Film

Derajat Pengembangan

Berdasarkan data pada tabel 4.7 derajat pengembangan film kitosan-sitrat pH 4, pH 5, pH 7, dan

film kitosan-tripolifosfat meningkat pada menit ke-5 hingga menit ke-15. Kemudian derajat pengembangan mulai menurun pada menit ke-30. Berdasarkan hasil analisa statistik dengan menggunakan SPSS 16 menunjukkan bahwa hasil persentase derajat pengembangan film kitosan-sitrat pH 4, pH 5, pH 7, dan kitosan-tripolifosfat secara keseluruhan memiliki perbedaan yang bermakna. Hal ini terlihat dari nilai signifikansi uji Kruskal Wallis yang dihasilkan yaitu $b < 0,05$.

Tabel 9 Derajat Pengembangan Film dalam Medium Dapur Fosfat pH 6,8

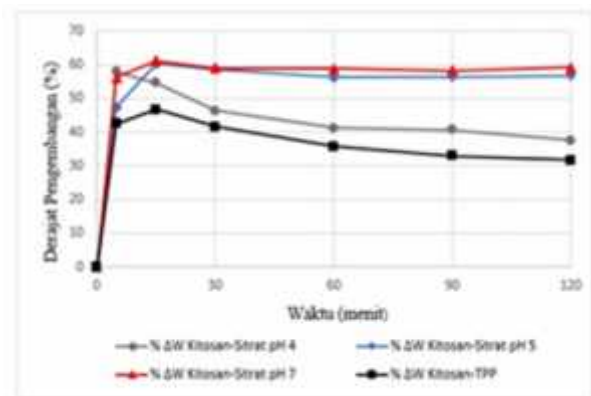
Waktu (menit)	% ΔW			
	Kitosan-Sitrat pH 4	Kitosan-Sitrat pH 5	Kitosan-Sitrat pH 7	Kitosan-TPP
0	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
5	57,95 ± 3,98	47,59 ± 6,70	56,17 ± 4,05	42,47 ± 8,24
15	54,57 ± 3,55	60,23 ± 7,14	61,25 ± 3,14	46,66 ± 3,64
30	46,36 ± 0,74	58,70 ± 5,85	58,94 ± 2,88	41,60 ± 2,75
60	41,22 ± 0,62	56,28 ± 4,90	58,89 ± 4,11	35,76 ± 3,70
90	40,65 ± 2,22	56,47 ± 4,49	58,20 ± 3,41	32,89 ± 4,17
120	37,56 ± 2,18	56,82 ± 3,99	59,09 ± 4,40	31,75 ± 3,97

Keterangan : Uji dilakukan dengan kadar air 14-24%

Film kitosan-sitrat menunjukkan derajat pengembangan yang dipengaruhi oleh pH. Pada pH rendah ($pH < 4,1$) ionisasi gugus karboksil secara normal menurun, kurang dari satu muatan negatif yang ada pada sitrat (Shu dan Zhu, 2002) sehingga derajat sambung silang yang terjadi rendah dan menghasilkan derajat pengembangan yang lebih tinggi. Pada pH 5, kebanyakan gugus amin pada kitosan terionisasi, sehingga semakin banyak proses sambung silang yang terbentuk dan menghasilkan derajat pengembangan yang lebih rendah. Pada pH 7, hanya 12% gugus amin yang terionisasi dan menghasilkan sambung silang yang sedikit, sehingga derajat pengembangan yang dihasilkan lebih tinggi. Berdasarkan data pada tabel 4.7 derajat pengembangan film kitosan-sitrat pH 4 adalah yang paling rendah bila dibandingkan dengan derajat pengembangan film kitosan-sitrat pH 5 dan pH 7. Hal ini dapat disebabkan oleh kadar air film kitosan-sitrat pH 4 yang lebih tinggi dibandingkan film kitosan-sitrat pH 5 dan pH 7. Pada film kitosan ikatan antarpolimer didominasi oleh ikatan hidrogen dari gugus -OH dan gugus -NH₂ (Anggraeni, 2012) sehingga kadar air yang besar menunjukkan ikatan hidrogen antara air dengan polimer cukup besar. Oleh karena itu kadar air yang besar mempengaruhi kemampuan film dalam menyerap air saat proses pengembangan. Film kitosan-sitrat pH 7 memiliki derajat pengembangan yang paling tinggi. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Shu dan Zhu (2002), dimana derajat pengembangan kitosan-sitrat pH 7 lebih besar dibandingkan dengan derajat pengembangan kitosan-sitrat pH 5.

Kemampuan mengembang dari film sambung silang ionik sangat bergantung pada hidrofilitas dari keseluruhan jaringan film. Setelah proses sambung silang, hidrofilitas film kitosan berkurang akibat dari

hilangnya ikatan amino yang bereaksi dengan agen sambung silang. Hidrofilitas dari agen sambung silang yang digunakan mempengaruhi hidrofilitas jaringan film sambung silang. Hidrofilitas dari agen sambung silang natrium tripolifosfat lebih kecil dari natrium sitrat (Pieróg, Dru y ska, dan Czubenko. 2009) sehingga walaupun kadar air film kitosan-tripolifosfat lebih rendah dibandingkan dengan film kitosan-sitrat, karena hidrofilitas natrium-tripolifosfat lebih rendah dibandingkan dengan hidrofilitas kitosan-sitrat menyebabkan derajat pengembangan film sambung silang kitosan-tripolifosfat lebih kecil dibandingkan dengan film sambung silang kitosan-sitrat.



Gambar 4 Grafik Derajat Pengembangan Film

Pelepasan Obat

Berdasarkan hasil disolusi verapamil HCl selama 6 jam, dapat dilihat bahwa pada film sambung silang kitosan-sitrat persentase kumulatif disolusi verapamil HCl yang paling besar dimiliki oleh film kitosan-sitrat pH 7 dengan persen pelepasan sebesar 65,45%. Sedangkan persentase kumulatif disolusi kitosan-sitrat pH 5 yaitu sebesar 47,49%. Hal ini menunjukkan bahwa derajat sambung silang pada film kitosan-sitrat pH 5 lebih tinggi dibandingkan derajat sambung silang pada kitosan-sitrat pH 7 dan menghasilkan derajat pengembangan yang lebih rendah sehingga pelepasan obat yang dihasilkan juga lebih rendah. Derajat ionisasi kitosan pada pH di atas 6,3 menurun sehingga derajat sambung silang yang terjadi pada kitosan-sitrat pH 7 lebih rendah dibandingkan dengan derajat sambung silang pada kitosan-sitrat pH 5. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Shu dan Zhu (2002), bahwa pelepasan obat kitosan-sitrat pH 7 lebih besar dibandingkan dengan pelepasan obat kitosan-sitrat pH 5. Persen pelepasan obat pada film kitosan-sitrat pH 4 juga lebih besar dibandingkan dengan kitosan-sitrat pH 5, hal ini menunjukkan derajat sambung silang pada film kitosan-sitrat pH 4 lebih rendah dibandingkan dengan derajat sambung silang pada kitosan-sitrat pH 5. Walaupun pada pH asam ionisasi kitosan lebih tinggi, namun jumlah muatan sitrat yang terionisasi sangat kecil, sehingga sambung silang yang terjadi juga sedikit (Shu dan Zhu, 2002).

Tabel 10 Persentase Kumulatif Disolusi Verapamil HCl dari Sediaan Film

Waktu (menit)	Persen Kumulatif (%)			
	Kitosan-Sitrat pH 4	Kitosan-Sitrat pH 5	Kitosan-Sitrat pH 7	Kitosan-TPP
0	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
15	16,47 ± 1,94	15,33 ± 0,35	13,96 ± 1,97	19,60 ± 1,82
30	18,22 ± 0,88	15,11 ± 3,33	16,23 ± 3,35	23,42 ± 5,88
60	23,80 ± 0,57	18,82 ± 1,77	25,67 ± 2,52	32,55 ± 2,64
120	30,40 ± 0,38	21,46 ± 5,50	31,75 ± 3,15	41,28 ± 2,41
180	37,12 ± 6,02	33,39 ± 1,95	40,33 ± 7,59	45,88 ± 5,36
240	42,55 ± 4,18	36,12 ± 0,98	49,24 ± 9,86	53,12 ± 6,00
300	43,11 ± 5,30	40,77 ± 2,47	58,11 ± 14,13	54,30 ± 6,09
360	49,12 ± 2,88	47,49 ± 2,78	65,45 ± 13,70	62,34 ± 6,47

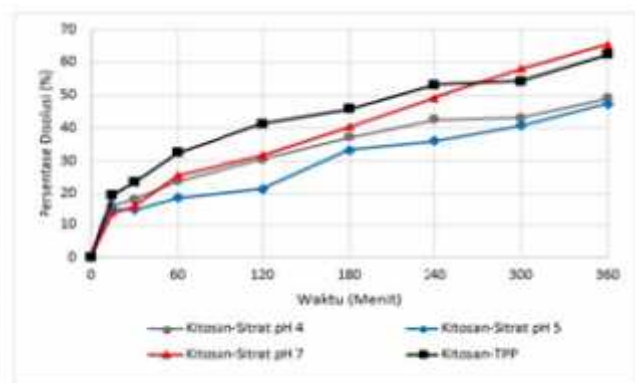
Keterangan : Uji dilakukan dengan kadar air 14-24%

Persentase kumulatif disolusi verapamil HCl pada film kitosan-tripolifosfat lebih tinggi bila dibandingkan dengan kitosan-sitrat pH 5. Hal ini menunjukkan derajat sambung silang film kitosan-sitrat pH 5 lebih tinggi bila dibandingkan dengan derajat sambung silang film kitosan-tripolifosfat. Pada film

kitosan- tripolifosfat, larutan tripolifosfat yang digunakan saat proses sambung silang memiliki pH 9,2. Pada pH 9 tentunya ionisasi gugus amin pada kitosan (pKa 6,3) menurun sehingga derajat sambung silang yang terbentuk lebih sedikit. Oleh karena itu pelepasan obat film kitosan-tripolifosfat lebih cepat (Shu dan Zhu, 2000) dibandingkan dengan film kitosan sitrat. Film kitosan yang disambung silang pada pH 9, memiliki pori yang lebih banyak. Struktur yang terbentuk longgar dan terbuka sehingga bentuk film yang lebih berpori ini menunjukkan derajat sambung silang yang lebih rendah. Selain itu pada rentang pH ini, tripolifosfat lebih banyak terionisasi dalam bentuk ion (OH⁻). Semua ion (OH⁻) dan ion TPP berkompetisi untuk berinteraksi dengan gugus amin pada kitosan. Gugus OH⁻ berikatan dengan gugus amino melalui deprotonisasi (Bhumkar dan Pokharkar, 2006), sehingga pada pH ini sambung silang yang terjadi melalui interaksi ionik lebih sedikit. Berdasarkan hasil uji statistik persentase kumulatif disolusi verapamil HCl, terdapat perbedaan secara bermakna pada film kitosan-sitrat pH 4, 5, 7, dan film kitosan tripolifosfat.

Tabel 11 Bobot Kumulatif Disolusi Verapamil HCl dari Sediaan Film

Waktu (menit)	Bobot Kumulatif (mg)			
	Kitosan-Sitrat pH 4	Kitosan-Sitrat pH 5	Kitosan-Sitrat pH 7	Kitosan-TPP
0	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
15	5,23 ± 0,55	5,22 ± 0,03	4,46 ± 0,62	6,43 ± 0,27
30	5,79 ± 0,21	5,14 ± 1,04	5,19 ± 1,05	7,65 ± 1,53
60	7,56 ± 0,08	6,41 ± 0,49	8,20 ± 0,75	10,71 ± 0,76
120	9,66 ± 0,25	7,30 ± 1,75	10,14 ± 0,96	13,59 ± 0,85
180	11,81 ± 2,06	11,37 ± 0,46	12,88 ± 2,36	15,17 ± 2,52
240	13,53 ± 1,50	12,30 ± 0,12	15,72 ± 3,07	17,55 ± 2,73
300	13,71 ± 1,86	13,88 ± 0,60	18,55 ± 4,45	17,94 ± 2,79
360	15,615 ± 1,11	16,19 ± 1,23	20,90 ± 4,32	20,61 ± 3,23



Gambar 5 Grafik Persentase Kumulatif Disolusi Verapamil Hidroklorida

KESIMPULAN

pH natrium sitrat mempengaruhi karakteristik film sambung silang kitosan- sitrat. Peningkatan pH larutan sitrat menyebabkan peningkatan nilai kekuatan tarik dan menurunkan nilai elongasi. Nilai kekuatan tarik tertinggi dan elongasi terendah dihasilkan oleh film kitosan-tripolifosfat, sedangkan persentase kumulatif pelepasan obat verapamil HCl terendah dihasilkan oleh film kitosan-sitrat pH 5.

DAFTAR PUSTAKA

Abbaspour, Makhmalzadeh, dan Jalali. 2010. Study of Free-Films and Coated Tablets Based on HPMC and Microcrystalline Cellulose, Aimed for Improve Stability of Moisture-Sensitive Drugs. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*. 5(1): 6-17.

Anggraeni, Yuni. 2012. Preparasi dan Karakterisasi Film Sambung Silang Kitosan-Tripolifosfat yang Mengandung Asiatikosida sebagai Pembalut Bioaktif untuk Luka. Tesis Magister Farmasi. Universitas Indonesia.

AOAC (Association of Official Analytical Chemist). 2005. Official Method of Analysis of The Association of Official Analytical of Chemist. Arlington, Virginia, USA : Published by The Association of Analytical Chemist, Inc.

Berger, Reist, Mayer, Felt, Peppas, dan Gurny. 2004. Structure and interaction ion covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 57:19-34.

Bhumkar, Devika R. And Varsha B. Pokharkar. 2006. Studies on effect of pH on cross-linking of chitosan with sodium tripolyphosphate : a

- technical note. *AAPS PharmSciTech.* 7 (2) Article 50.
- Chinta, Prakash Katakam, Varanasi Satya Narayana Murthy, dan Maria John Newton. 2013. Formulation and in-vitro evaluation of moxifloxacin loaded crosslinked chitosan films for the treatment of periodontitis. *Journal of Pharmacy Research* 7. 483-490.
- Colonna et al. 2006. 5-methyl-pyrrolidinone chitosan films as carriers for buccal administration of proteins. *AAPS PharmSciTech.* 7 (3) Article 70.
- Deshmane, Channawar, Chandewar, Joshi, dan Biyani. 2009. Chitosan based sustained release mucoadhesive buccal patches containing verapamil HCl. *Int. J. of Pharm. And Pharmaceu.Sci.* Vol 1, 216-229.
- Ginting, Delvina. 2014. Formulasi Patch natrium Diklofenak Berbasis Polimer Hidroksi Metil Selulosa (NaCMC) sebagai Antiinflamasi Lokal pada Penyakit Periodontal. *Skripsi Sarjana Farmasi. UIN Syarif Hidayatullah Jakarta*
- Honary, Hoseinzadeh, dan Shalchian. 2010. The effect of polymer molecular weight on citrate crosslinked chitosan film for site-specific delivery of non-polar drug. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* December : 9 (6) : 525-531.
- J. Balasubramanian, Narayanan N, Senthil Kumar M, Vijaya Kumar N, dan Azhagesh Raj K. 2012. Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal films of diclofenac sodium. *Indian J. Innovations Dev.* Hal : 70.
- Kavitha, K. Dan More Mangesh Rajendra. 2011. Design and Evaluation of Transdermal Films of Lornoxicam. *International Journal of Pharma and Bio Sciences.* Vol 2/Issue 2/Apr-Jun. ISSN 0975-6299.
- Koland, M., Charyulu R. N., and Prablu P. 2010. Mucoadhesive films of losartan potassium for buccal delivery : design and characterization. *Indian J. Pharm. Educ. Res.* 44(4). 315-323.
- Krzyzanowska, T. 1975. A new mechanism of physical film forming process. *Progress in Organic Coatings.* 3:349-360.
- Mahalaxmi, D., Senthil A., Prasad V., Sudhakar B. dan Mohideen S. 2010. Formulation of mucoadhesive buccal tablets of glipizide. *Int. J. of Biopharmaceutic.* 100-107.
- Pandey, Ritu Singh, dan Nripendra Singh. 2014. Transdermal delivery of stavudine using penetration enhancers. *World Journal of Pharmaceutical Research.* Volume 3, issue 2, 3066-3092. ISSN 2277-7105.
- Pieróg, Dru y ska, dan Czubenko. 2009. Effect of Ionic Crosslinking Agents on Swelling Behaviour of Chitosan Hydrogel Membranes. *Progress on chemistry and application of chitin and its derivates.* Volume XIV.
- Pieróg, Milena dan Jawiga Ostrowska- Czubenko. 2010. State of water in citrate crosslinked chitosan membrane. *Progress on chemistry and application of chitin and its derivates.* Volume XV.
- Rao, N.G., B. Shravani, dan Mettu Srikanth Reddy. 2013. Overview on Buccal Drug Delivery Systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* Vol. 5(4):80-88.
- Rowe, Raymond C., Paul J. Sheskey, and Marian E Quinn. 2009. *Handbook of Parmaceutical Excipients.* Sixth Edition. London : Pharmaceutical Press and Americal Pharmacists Association.
- Singh, Kumar Singh, Shah, dan Mehta. 2014. Muchoadhesive Bilayer Buccal Patches of Verapamil Hydrochloride Formulation Development and Characterization. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* Vol 6, issue 4.
- Shu, X. Z. dan K. J. Zhu. 2000. A Novel Approach to Prepare Tripolyphosphate/Chitosan Complex Beads for Controlled Release Drug Delivery. *International Journal of Pharmaceutics.* 201. 51-58.
- Shu, X. Z., K. J. Zhu, dan Weihong Song. 2001. Novel pH-sensitive citrate cross- linked chitosan film for drug controlled release. *International Journal of Pharmaceutics.* 212:19-28.
- Shu, X. Z. dan K. J. Zhu. 2002. The influence of multivalent linked chitosan films for controlled drug release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 54:235-243.
- Shu, X. Z. dan K. J. Zhu. 2002. Controlled Drug Release Properties of Ionically Cross-linked Chitosan Beads: The Influence of Anion Structure. *International Journal of Pharmaceutics.* 233. 217-225.
- Sood, Varinder Kaur, and Pravin Pawar. 2013. Transdermal delivery of verapamil HCl : Effect of penetration agent on in vitro penetration trough rat skin. *Journal of Applied Pharmaceutical Science.* Vol. 3(03). PP. 044-051, March.
- Sutayma, Tighzert, dan Copinet. 2005. Effects of Hydrophilic Plasticizers on Mechanical, Thermal, and Surface Properties of Chitosan Films. *J. Agric. Food Chem.* 53, 3950-3957.
- Tiwary, Ashok Kumar and Vikas Rana. 2010. Crosslinked Chitosan Films : Effect of Crosslinking Density on Swelling Parameters. *Pak. J. Pharm. Sci.,* Vol.23, No.4, October. Pp. 443-448.
- Varshosaz, J. dan Karimzadeh, S. 2007. Development of cross-linked chitosan films for oral mucosal delivery of lidocaine. *Res. In Pharm. Sci.,* 2, 43-52.
- Wisnu, A. R. 2012. Preparasi dan Karakterisasi Nanopartikel Sambung Silang Kitosan-Natrium

Tripolifosfat dalam Sediaan Film Bukal
Verapamil Hidroklorida. Skripsi Sarjana

Farmasi. Fakultas Matematika dan Ilmu
Pengetahuan Alam. Universitas Indonesia.