



Optimization of Oral Thin Film Cetirizine HCl by Response Surface Methodology: Disintegration and Mechanical Properties

Nining Nining^{1*}, Anisa Amalia¹, Rizki Rahmatullah¹

¹Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy and Science, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka, Jakarta, Indonesia

Submitted 30 December 2022; Revised 08 November 2023; Accepted 17 November 2023; Published 07 June 2024

*Corresponding author: nining@uhamka.ac.id

Abstract

Starch is a natural biopolymer used as a film-forming polymer on oral thin film (OTF). Its solubility can be increased using enzymes to form maltodextrin (MDX). Sorghum is a plant that contains relatively high starch, 72.3-75.1%. The concentration of film-forming and plasticizers in OTF will significantly affect its disintegration and mechanical properties. This study aimed to obtain the optimal formula for OTF cetirizine HCl based on MDX-sorghum as a film-forming and triethyl citrate as a plasticizer using the Response Surface Methodology (RSM). Sorghum starch was enzymatically modified and characterized. The formula is optimized based on the contour plot using Central Composite Design (CCD) in RSM. The percentage error between the predicted and actual values in the response validates the suggested model. The results showed that the production of MDX-sorghum has a characteristic value of dextrose equivalent (DE) 6.322 ± 0.23 ; swelling power of 2.87; solubility of 52.9%; and a yield of 86.71%. Response data from the 14 formulas obtained include disintegration time of 85-172 seconds, elongation 64.86-109.32%, and tensile strength from 1.4 to 3.57 MPa. The optimal formula suggested a concentration of 4.56% MDX-sorghum and 10% triethyl citrate, with desirability of 0.87. The model validation results show an error percentage of <5%, so the suggested model can be accepted.

Keywords: Central composite design, Film-forming, Maltodextrin, OTF, RSM, Sorghum

Optimasi Oral Thin Film Setirizin HCl menggunakan *Response Surface Methodology*: Disintegrasi dan Sifat Mekanik

Abstrak

Pati merupakan biopolimer alami yang dapat digunakan sebagai polimer pembentuk film dalam sediaan *oral thin film* (OTF) dan kelarutannya dapat ditingkatkan menggunakan enzim menjadi *maltodextrin* (MDX). Sorgum merupakan tanaman yang mengandung cukup tinggi pati yaitu 72,3-75,1%. Konsentrasi pembentuk film dan *plasticizer* dalam OTF akan sangat berpengaruh terhadap disintegrasi dan sifat mekaniknya. Tujuan penelitian ini adalah untuk memperoleh formula optimal sediaan OTF setirizin HCl berbasis MDX-sorgum sebagai pembentuk film dan trietil sitrat sebagai *plasticizer* menggunakan *Response Surface Methodology* (RSM). Pati sorgum dimodifikasi secara enzimatis dan dikarakterisasi. Optimasi formula diperoleh dari plot kontur menggunakan rancangan *Central Composite Design* (CCD) dalam RSM. Validasi model dilakukan dengan menghitung persentase eror antara nilai prediksi dan aktual pada respon. Hasil penelitian menunjukkan bahwa MDX-sorgum memiliki karakteristik nilai *dextrose equivalent* (DE) $6,22 \pm 0,23$; *swelling power* 2,87; kelarutan 52,9%; dan rendemen 86,71%. Data respon dari 14 formula yang diperoleh meliputi waktu disintegrasi 85-172 detik; elongasi 64,86-109,32%; dan kuat tarik 1,4-3,57 MPa. Formula optimal disarankan pada konsentrasi MDX-sorgum 4,56% dan trietil sitrat 10% dengan desirabilitas 0,87. Hasil validasi model memperlihatkan persentase eror <5% sehingga model yang disarankan dapat diterima.

Kata Kunci: *Central composite design*, Maltodekstrin, OTF, Pembentuk film, RSM, Sorgum

1. Pendahuluan

Sediaan *oral thin film* (OTF) diberikan untuk pasien disfasik yang kesulitan menelan tablet dan kapsul serta sangat cocok untuk orang tua dan anak-anak karena mudah ditelan dan tidak berpotensi tersedak.¹ Sediaan ini ditempatkan diatas lidah atau jaringan mukosa mulut kemudian segera terhidrasi dan melepaskan obat untuk penyerapan mukosa mulut.² Komponen penyusun sediaan biasanya berupa polimer hidrofilik, polimer yang larut air, yang memungkinkan film akan cepat hancur setelah kontak dengan air liur. Pati merupakan polimer alam yang diketahui dapat digunakan sebagai eksipien pembentuk film.³

Pati merupakan biopolimer alami dengan ketersediaannya yang luas, kemampuan terurai secara hayati dan dapat diperoleh dengan harga terjangkau sehingga dapat digunakan dalam OTF.⁴ Tanaman sorgum termasuk jenis tanaman bahan pangan lokal di Indonesia dengan kandungan karbohidrat lebih tinggi daripada gandum serta termasuk peringkat ketiga setelah padi dan jagung, kandungan pati dalam tanaman sorgum sebesar 72,3-75,1%.⁵ Hal tersebut menunjukkan potensi untuk dimanfaatkan sebagai bahan pembentuk film dalam OTF. Film yang dibuat dari pati alami menghasilkan karakteristik film yang kurang baik seperti kurangnya kekuatan, ketahanan air dan stabilitas termal sehingga perlu dilakukan modifikasi pati untuk memperbaikinya. Salah satu modifikasinya adalah hidrolisis pati yang menghasilkan maltodekstrin.⁴

Maltodekstrin merupakan hasil hidrolisis dengan menggunakan enzim atau asam yang memiliki keunggulan sebagai eksipien untuk film oral. Sifat kelarutan dalam air dan sifat pembentuk filmnya termasuk baik. Selain itu, berat molekul yang relatif lebih rendah dan sedikit higroskopis dapat mengurangi kerapuhan film.⁶ Penggunaannya sebagai polimer pembentuk film akan menurunkan sifat elongasi yang menyebabkan film menjadi kurang elastis.⁷ Namun maltodekstrin dengan nilai DE rendah memiliki viskositas yang lebih tinggi dan sifat pembentuk film yang lebih baik.⁸

Komponen penyusun lain yang berpengaruh terhadap sifat mekanik film adalah *plasticizer*. Eksipien ini ditambahkan kedalam formula supaya film yang dihasilkan tidak rapuh dan fleksibilitasnya meningkatkan.⁹ Salah satu plasticizer yang dapat digunakan adalah trietil sitrat.¹⁰ Maltodekstrin yang berasal dari sorgum (MDX-sorgum) dan trietil sitrat sebagai komponen dalam sediaan diharapkan dapat memproduksi OTF dengan karakteristik disintegrasi dan sifat mekanik yang baik.

Setirizin hidroklorida (HCI) merupakan obat yang difungsikan dalam pengobatan gejala alergi seperti rhinitis alergi. Senyawa ini termasuk kedalam obat golongan antihistamin H1 generasi kedua yang cepat diabsorpsi melalui oral.¹¹ Sediaannya banyak tersedia dalam bentuk tablet. Untuk meningkatkan kenyamanan pasien dalam mengkonsumsi obatnya maka setirizin HCI diformulasikan dalam bentuk OTF yang cepat larut dalam rongga mulut dan dapat dikonsumsi tanpa bantuan air.³

Berdasarkan hal tersebut, perlu dilakukan penelitian untuk penggunaan MDX-sorgum dan trietil sitrat untuk memperoleh formula optimal OTF setirizin HCI. Optimasi dilakukan menggunakan *Response Surface Methodology* (RSM). Metode ini berupa optimisasi heuristik dalam memperkirakan kombinasi input yang meminimalisir fungsi sasaran, metoda ini banyak digunakan dalam melakukan optimasi simulasi.¹² Rancangan percobaan yang diacu adalah model *Central Composite Design* (CCD) dengan variabel bebas berupa konsentrasi MDX-sorgum sebagai pembentuk film dan trietil sitrat sebagai *plasticizer*. Variabel respon yang diamati berupa kuat tarik, elongasi, dan waktu disintegrasi. Data respon diinput dan dianalisis kedalam aplikasi RSM hingga diperoleh satu formula optimal.

Berbagai studi menyebutkan sorgum mengandung tepung dan pati yang berpotensi sebagai bahan baku industri pakan, pangan, maupun tekstil. Namun, pemanfaatannya dalam bidang farmasi belum banyak dilaporkan. Dalam studi ini, pengembangan sorgum dilakukan sebagai bahan baku

pembentuk film sediaan OTF dalam penghantaran setirizin HCl.

2. Metode

2.1. Alat

Pengerjaan penelitian ini menggunakan beberapa alat yang meliputi neraca analitik (Ohaus), cetakan film berbahan kaca, *hot plate* (Akebonno), piknometer (Pyrex), *universal testing machine* (UTM Strogaph VGS5-E), blender (Miyako), *stopwatch* (Alba Digital), oven (Memmert), sentrifugator (PLC-025), pH meter (Suncare), dan *mesh* (Test Slever ABM).

2.2. Bahan

Bahan yang digunakan meliputi setirizin HCl (*Supriya Lifescience*, India) yang didapat dari PT. Kimia Farma, tepung sorgum (Timurasa, Indonesia), glukosa (Merck betas K50301442), HPMC (*Luxchem Indonesia*), enzim α -amilase (*Hench Biotech, China*), asam sitrat (Himedia, India), sukrosa (Himedia, India), trietil sitrat (*Shandong Chuangying Chemical, China*), HCl 0,1 N (*ROFA Lab.*), CaCl_2 anhidrat, NaOH 0,1 N (*ROFA Lab.*), fehling A dan B (Purnomo Putra Kimia), dan *aquadest*.

2.3. Prosedur

2.3.1. Pembuatan MDX-sorgum

Pati sorgum sebanyak 240 gram didispersikan dengan akuades hingga 1L dan diperoleh konsentrasi 24% (b/v). Tingkat keasaman campuran dikondisikan dengan penambahan HCl atau NaOH agar berada pada pH 6. Kemudian 100 mg CaCl_2 anhidrat ditambahkan sebagai stabilisator enzim dan 120 mg enzim α -amilase. Pengadukan dilakukan pada suhu 85°C untuk mencapai suhu gelatinasi pati selama 90 menit. Setelah pengadukan selesai, proses inaktivasi dilakukan dengan penambahan HCl 0,5 N hingga mencapai pH ± 4 agar proses hidrolisis berhenti.¹³ Campuran diangin-anginkan sampai suhu 60°C dan dinetralkan sampai pH 7,0 dengan NaOH 0,1 N. Pemanasan dalam oven pada suhu 50°C dilakukan pada campuran dalam loyang yang dibuat rata dan setipis mungkin selama 48 jam. Hasil berupa

serbuk kering yang dihaluskan dengan blender dan diayak dengan *mesh*.¹⁴ Serbuk MDX-sorgum tersebut selanjutnya dikarakterisasi.

2.3.2. Penentuan *dextrose equivalent* (DE)

Nilai *fehling factor* (FF) ditentukan di awal dengan membuat larutan glukosa 2,5 g/L. Sebanyak 15 mL larutan dipipet dan ditambahkan masing-masing 5 mL larutan fehling A dan B. Indikator metil biru ditambahkan sebanyak 3 tetes. Campuran dipanaskan sampai mendidih dan dititrasi dengan larutan glukosa hingga diperoleh warna coklat kemerahan. Volume titran dicatat dan *fehling factor* dihitung dengan rumus:¹⁵

$$FF = \frac{\text{volume titran (mL)} \times \text{berat glukosa (g)}}{1000}$$

Nilai DE ditentukan dengan cara membuat dispersi MDX-sorgum dengan konsentrasi 10g/ 200 mL menggunakan basis pati kering. Dispersi yang sudah dibuat kemudian ditempatkan kedalam buret. Aquadest 50 mL ditambahkan fehling A dan B masing-masing 5 mL dan larutan glukosa 15 mL. Larutan dipanaskan hingga mendidih dan dititrasi dengan dispersi MDX-sorgum hingga berubah warna menjadi coklat kemerahan. Volume titran dicatat dan nilai DE ditentukan dengan rumus:¹⁵

$$DE = FF \frac{100}{\text{konsentrasi pati} \left(\frac{\text{g}}{\text{mL}} \right) \times \text{volume titran (mL)}}$$

2.3.3. Penentuan *swelling power*

Uji *swelling power* dilakukan untuk melihat kemampuan mengembang sampel. Sampel sebanyak 0,1 gram dipanaskan dalam *aquadest* 10 mL dalam penangas air pada suhu 60°C selama 30 menit dengan pencampuran konstan sehingga sampel menyerap air dan mengembang. Sampel disentrifugasi pada kecepatan 1600 rpm selama 15 menit. Bagian yang diendapkan ditimbang dan dihitung menggunakan persamaan:¹⁶

$$\text{Swelling power} = \frac{\text{berat sedimen pasta}}{\text{berat sampel awal}} \times 100\%$$

2.3.4. Kelarutan

Uji kelarutan dilakukan untuk melihat tingkat kelarutan sampel. Sebanyak 0,5 gram sampel dipanaskan dalam 10 mL *aquadest* menggunakan penangas air suhu 60°C selama 30 menit tanpa pencampuran. Sampel dimasukkan kedalam sentrifugator dan diputar dengan kecepatan 1600 rpm selama 10 menit. Sebanyak 5 mL supernatan dipisahkan, dikeringkan, ditimbang, dan dihitung nilai kelarutannya menggunakan rumus:¹⁶

$$\text{Kelarutan} = \frac{\text{berat sampel terlarut}}{\text{berat sampel awal}} \times 2 \times 100\%$$

2.3.5. Rendemen produk

Rendemen diperoleh dan dihitung berdasarkan persentase (b/b) yang ditetapkan dengan menggunakan persamaan berikut:¹⁷

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{berat produk yang diperoleh}}{\text{berat sampel yang digunakan}} \times 100\%$$

2.3.6. Desain eksperimen

Rancangan percobaan diatur dengan metode RSM menggunakan desain CCD. Variabel bebas atau faktor berupa konsentrasi MDX-sorgum (X_1) sebagai pembentuk film dan trietil sitrat (X_2) sebagai plasticizer sedangkan variabel respon berupa waktu

disintegrasi (Y_1), elongasi (Y_2) dan kuat tarik (Y_3). Batasan rentang dan level faktor X_1 yaitu 2,0-6,0 % b/b dan X_2 yaitu 3,0-10,0 % b/b. Dari aplikasi, diperoleh sebanyak 14 formula untuk dilakukan pengamatan respon.

2.3.7. Waktu disintegrasi

Aquadest dimasukkan kedalam cawan petri sebanyak 2 mL. Film ditempatkan ke dalam cawan petri. Waktu yang diperlukan oleh film untuk larut sepenuhnya dianggap sebagai waktu disintegrasi.¹⁰

2.3.8. Elongasi dan kuat tarik

Uji elongasi dilakukan untuk mengetahui kemampuan regangan film. Sedangkan, uji kuat tarik dilakukan untuk mengetahui kekuatan film untuk menahan tegangan yang diberikan. Pengujian ini dilakukan menggunakan alat *universal testing machine* (UTM) *Strograph*.¹⁸ Sampel diletakan pada bagian bawah top plate kemudian sampel dikunci lalu alat akan menarik sampel hingga putus.

2.3.9. Analisis data

Data ketiga respon yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan aplikasi RSM hingga diperoleh formula optimal dengan konsentrasi yang disarankan pada kedua faktor. Selain itu, pengaruh faktor

Tabel 1. Hasil evaluasi respon

Run	Faktor		Respon		
	X_1 (%)	X_2 (%)	Y_1 (detik)	Y_2 (%)	Y_3 (MPa)
1	4,00	6,50	144	84,8	2,62
2	4,00	3,00	165	72,02	3,35
3	4,00	10,00	85	101,56	1,83
4	4,00	6,50	150	91,34	2,52
5	5,41	8,97	96	109,32	1,40
6	4,00	6,50	145	85,58	3,30
7	2,59	8,97	139	93,18	2,19
8	4,00	6,50	148	91,17	2,65
9	6,00	6,50	117	96,94	1,92
10	4,00	6,50	148	83,68	2,52
11	4,00	6,50	148	86,86	2,65
12	2,59	4,03	172	64,86	3,57
13	2,00	6,50	160	79,01	2,94
14	5,41	4,03	153	82,64	2,58

terhadap masing-masing variabel respon dihubungkan dengan suatu model persamaan.

2.3.10. Validasi model

Persentase eror dihitung berdasarkan perbandingan data respon aktual terhadap prediksi untuk memvalidasi model persamaan yang disarankan.

3. Hasil

3.1. Karakterisasi MDX-sorgum

Hasil karakterisasi pati sorgum dan MDX-sorgum meliputi $0,84 \pm 0,01\%$ dan $6,22 \pm 0,23\%$ untuk nilai DE; 2,44% dan 2,87% untuk *swelling power*; 12,52% dan 52,9% untuk kelarutan, berturut-turut. Hasil pengujian tersebut menunjukkan bahwa MDX-sorgum memiliki nilai DE, kelarutan dan *swelling power* yang lebih tinggi dibandingkan pati sorgum. Pati sorgum diperoleh rendemen sebesar 72,58% sedangkan MDX-sorgum sebesar 86,71% dengan bobot 208,1 gram. Secara organoleptik, serbuk MDX-sorgum beraroma khas dengan rasa sedikit manis dan berwarna coklat lebih tua dibandingkan serbuk patinya.

3.2. Pembuatan OTF setirizin HCl

Konsentrasi yang disarankan aplikasi

CCD-RSM pada rancangan percobaan adalah 2; 2.59; 4; 5.41; 6 untuk MDX-sorgum (X_1) dan 3; 4.03; 6.50; 8.97; 10 untuk trietil sitrat (X_2). Hasil respons berupa waktu disintegrasi (Y_1), elongasi (Y_2), dan kuat tarik (Y_3) dapat dilihat pada Tabel 1.

3.3. Optimasi OTF Setirizin HCl

Hasil analisis statistik untuk masing-masing respon berupa waktu disintegrasi, elongasi, dan kuat tarik dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil pengolahan data diperoleh model berserta kesesuaian model regresi (*lack of fit*) dan uji signifikansinya (*p-value*). Model terpilih digunakan untuk menganalisis variabel berdasarkan non signifikansi pada *lack of fit* dan hasil signifikansi pada ANOVA.

Pada respon waktu disintegrasi, model yang disarankan berupa kuadratik dengan nilai *adjusted R²* sebesar 0,9544 dan *predicted R²* sebesar 0,8181. Sedangkan, nilai *adeq precision* sebesar 23,427 (> 4) menandakan bahwa model dapat digunakan. Pada hasil analisis, nilai F model sebesar 55,45 dan *P-value* sebesar $< 0,0001$ ($< 0,05$) menandakan model tersebut signifikan. Dalam hal ini, variabel X_1 (MDX-sorgum), X_2 (trietil sitrat), dan X_2^2 (trietil sitrat/ trietil sitrat) adalah faktor yang signifikan terhadap

Tabel 2. Hasil analisis statistik CCD-RSM pada ketiga respon

Faktor		Waktu disintegrasi (Y_1)	Elongasi (Y_2)	Kuat tarik (Y_3)
X_1 (MDX-sorgum)	Koefisien	-15,37	7,42	-0,40
	<i>p-value</i>	$< 0,0001^*$	$< 0,0001^*$	0,0009*
X_2 (trietil sitrat)	Koefisien	-25,37	12,11	-0,59
	<i>p-value</i>	$< 0,0001^*$	$< 0,0001^*$	$< 0,0001^*$
$X_1 X_2$	Koefisien	-6,03		
	<i>p-value</i>	0,0536		
X_1^2	Koefisien	-2,30		
	<i>p-value</i>	0,2740		
X_2^2	Koefisien	-9,04		
	<i>p-value</i>	0,0017*		
Intercept		147,18	87,35	2,57
Degree of freedom		5	2	2
Sum of squares		7809,52	1609,41	4,07
Mean of squares		1561,90	804,70	2,03
F-value		55,45	101,09	31,44
<i>p-value</i>		$< 0,0001$	$< 0,0001$	$< 0,0001$
R^2		0,9720	0,9484	0,8511

waktu disintegrasi. Sementara nilai *F lack of fit* sebesar 13,46 menunjukkan signifikan, namun model tersebut berstatus disarankan oleh RSM dan dapat digunakan. Model persamaan untuk waktu disintegrasi adalah sebagai berikut:

$$Y_1 = 147,18 - 15,37X_1 - 25,42X_2 - 6,03X_1X_2 - 2,30X_1^2 - 9,04X_2^2$$

Plot kontur dan grafik 3D pengaruh kedua faktor terhadap respon waktu disintegrasi diperlihatkan pada Gambar 1.

Pada respon elongasi, model yang disarankan berupa linear dengan nilai *adjusted R²* sebesar 0,9390 dan *predicted R²* sebesar 0,9201. Sedangkan, nilai *adeq precision* sebesar 29,8314 (>4) menandakan bahwa model dapat digunakan. Pada hasil analisis, nilai *F* model sebesar 101,09 dan *P-value* model sebesar <0,0001 (<0,05) menandakan

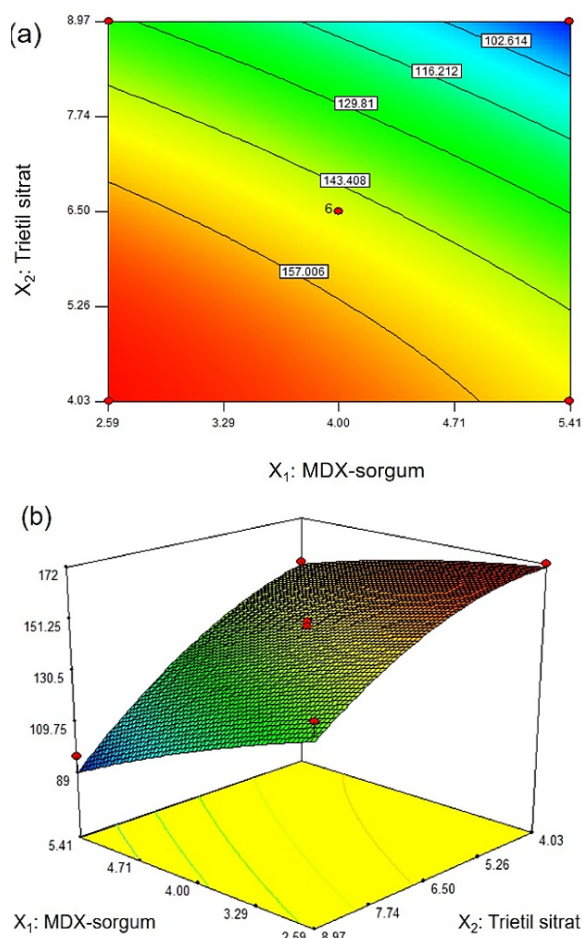
model tersebut signifikan.

Dalam hal ini, faktor X_1 (MDX-sorgum) dan X_2 (trietil sitrat) adalah variabel yang signifikan terhadap elongasi. Sementara nilai *F lack of fit* sebesar 0,52 menunjukkan bahwa ketidakcocokan model bersifat tidak signifikan dan tidak terbukti nyata. Model persamaan untuk elongasi adalah sebagai berikut:

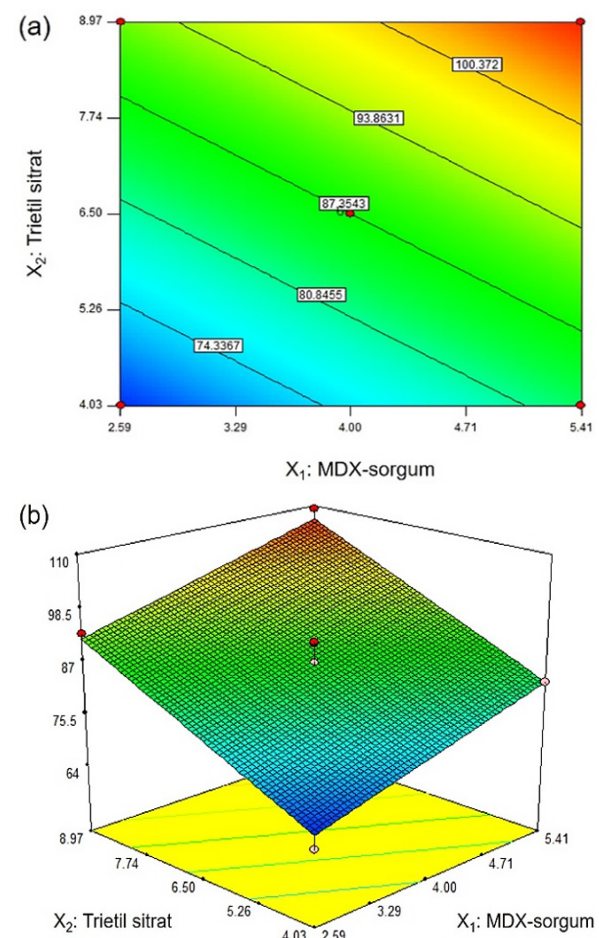
$$Y_2 = 87,35 + 7,42X_1 + 12,11X_2$$

Plot kontur dan grafik 3D pengaruh kedua faktor terhadap respon elongasi diperlihatkan pada Gambar 2.

Pada respon kuat tarik, model yang disarankan berupa linear dengan nilai *adjusted R²* sebesar 0,8240 dan *predicted R²* sebesar 0,7922. Sedangkan, nilai *adeq precision* sebesar 16,8156 (> 4) menandakan bahwa model dapat digunakan. Pada hasil analisis,



Gambar 1. Plot kontur (a) grafik 3D (b) pengaruh MDX-sorgum dan trietilasetat terhadap waktu disintegrasi



Gambar 2. Plot kontur (a) grafik 3D (b) pengaruh MDX-sorgum dan trietilasetat terhadap elongasi

nilai F model sebesar 31,44 dan *P-value* model sebesar $< 0,0001$ ($< 0,05$) menandakan model tersebut signifikan. Dalam hal ini, faktor X_1 (MDX-sorgum) dan X_2 (trietil sitrat) adalah variabel yang signifikan terhadap elongasi. Sementara nilai *F lack of fit* sebesar 0,53 menunjukkan bahwa ketidakcocokan model bersifat tidak signifikan dan tidak terbukti nyata. Model persamaan untuk kuat tarik adalah sebagai berikut:

$$Y_3 = 2,57 - 0,40X_1 - 0,59X_2$$

Plot kontur dan grafik 3D pengaruh kedua faktor terhadap respon elongasi diperlihatkan pada Gambar 3.

RSM menyarankan model kuadratik terhadap respon waktu disintegrasi dan model linear terhadap respon elongasi dan kuat tarik untuk memperoleh kondisi optimal. Konsentrasi yang disarankan aplikasi adalah 4,56% MDX-sorgum (X_1) dan 10% trietil sitrat (X_2) dengan desirabilitas 0,87.

3.4. Validasi model

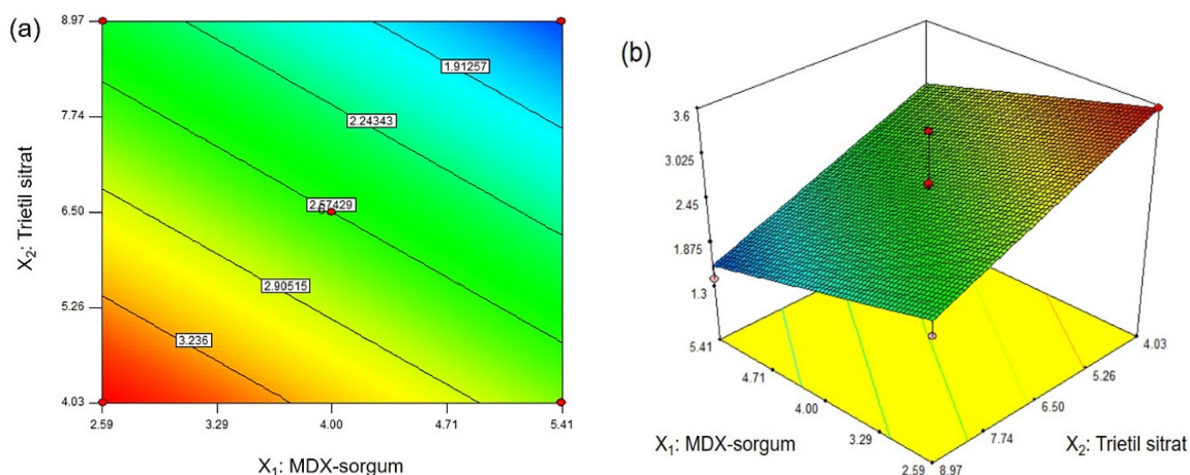
Nilai respon yang didapat secara aktual dibandingkan terhadap nilai respon prediksi untuk memvalidasi model persamaan yang disarankan aplikasi RSM. Tabel 3 menunjukkan hasil tersebut disertai dengan persentasi erornya.

4. Pembahasan

MDX-sorgum dibuat dari hidrolisis pati secara enzimatis. Pelarut *aquadest* digunakan sebagai media hidrolisis dan CaCl_2 sebagai

katalisator enzim.¹⁹ Pemanasan suspensi pati hingga suhu 85°C menjadikan pati mengalami gelatinasi yaitu pengembangan granula pati menjadi masa kental. Kekentalan tersebut perlahan menurun (likuifikasi) pada fase ini karena pemutusan ikatan α -1,4 glikosidik pada bagian dalam rantai polisakarida oleh enzim α -amilase untuk menghasilkan MDX.²⁰ Pati sorgum dan enzim α -amilase berinteraksi menyebabkan pemutusan ikatan glikosidik pada pati menjadikan gula sederhana seperti oligosakarida, maltosa, dan glukosa. Setiap rantai gula yang mengalami hidrolisis menghasilkan satu gugus gula pereduksi sehingga jumlah gula sederhana meningkat yang mengakibatkan nilai gula pereduksi dan DE juga meningkat.²¹ Besarnya nilai DE pada MDX-sorgum yang diperoleh menunjukkan kemampuan pembentukan film yang baik.¹⁹ *Swelling power* berkorelasi negatif dengan jumlah gugus amilosa pada pati.²² Peningkatan *swelling power* diduga karena penurunan jumlah amilosa akibat hidrolisis enzim pada pati. Keberadaan air dengan pemanasan akan membantu memecahkan bagian kristalin dari pati sehingga rantai amilosa terpotong menjadi lebih pendek dan jumlah amilosa pada patipun menurun.¹⁴ Kelarutan MDX-sorgum meningkat empat kali lebih besar dibandingkan bentuk patinya. Hal ini kemungkinan terjadi karena selama proses hidrolisis, pati mengalami pemecahan menjadi partikel yang lebih kecil sehingga komponen zat terlarut semakin banyak dan meningkatkan kelarutan MDX.¹⁹

Sediaan OTF diharapkan memiliki sifat



Gambar 3. Plot kontur (a) grafik 3D (b) pengaruh MDX-sorgum dan trietilasetat terhadap kuat tarik

Tabel 3. Hasil evaluasi prediksi dan aktual OTF setirizin HCI dengan formula optimal

Keterangan	Y ₁ (detik)	Y ₂ (%)	Y ₃ (MPa)
Nilai prediksi	75,09	109,32	1,33
Nilai aktual	75,67	108,85	1,39
Persentasi eror (%)	0,77	0,43	4,51

mekanik yang baik meliputi elongasi dan kuat tarik serta cepat hancur ketika dikonsumsi. Berdasarkan Tabel 1, diperoleh hasil evaluasi film terhadap respon waktu disintegrasi 85–165 detik, elongasi 64,86–109,32%, dan kuat tarik 1,4–3,57 MPa. Semua formula dalam rancangan memenuhi persyaratan ketiga respon tersebut. Film dikatakan baik bila memiliki waktu disintegrasi < 3 menit,²³ nilai elongasi > 50% dan kuat tarik sebesar 1,02–10,2 MPa.²⁴ Semakin tinggi elongasi maka film semakin mudah memanjang dan semakin tinggi kuat tarik maka film semakin kuat menerima tekanan. Film dengan kuat tarik terendah dan nilai elongasi tertinggi diperlihatkan F5 (5,41% X₁ dan 8,97% X₂); film dengan kuat tarik tertinggi dan elongasi terendah diperlihatkan F12 (2,59% X₁ dan 4,03% X₂); dan film dengan waktu disintegrasi terendah berada pada F3 (4,00% X₁ dan 10,00% X₂). Ketiga respon tersebut dianalisis lebih lanjut hingga diperoleh model persamaan yang menyatakan efek pengaruh dari masing-masing faktor secara kuantitatif. Berdasarkan model persamaan Y₁, jumlah MDX-sorgum dan trietil sitrat memberikan pengaruh negatif yaitu -15,37 dan -25,42 berturut-turut terhadap waktu disintegrasi. Hal ini menandakan bahwa peningkatan jumlah pembentuk film dan plasticizer yang digunakan dalam formula dapat menurunkan waktu disintegrasi film. Gambar 1 juga menunjukkan bahwa kedua faktor memberikan pengaruh terhadap waktu disintegrasi. Hal tersebut terlihat pada perubahan warna plot kontur (2a) dan grafik 3D (2b) terhadap peningkatan jumlah pembentuk film dan *plasticizer*. Semakin banyak jumlah pembentuk film dan *plasticizer* maka waktu disintegrasi akan semakin rendah. Hasil yang sama ditemukan pada oral film ekstrak daun sirih bahwa penambahan jumlah polimer pembentuk film dan *plasticizer* yang bersifat hidrofilik akan membuat film menjadi lebih

cepat hancur.²⁵ Kecepatan hancurnya film kemungkinan karena polimer memiliki gugus OH yang mudah membentuk ikatan hidrogen dengan molekul air menyebabkan polimer berinteraksi dan membantu penetrasi air ke dalam struktur film.²⁶ Selain itu, *plasticizer* dapat meningkatkan ruang antar molekul film yang memungkinkan air bergerak masuk.²⁷ Sifat trietil sitrat yang hidrofilik juga membantu disintegrasi film menjadi lebih cepat.¹⁰ Model persamaan Y₂ memperlihatkan besaran korelasi positif yang sebanding antara faktor MDX-sorgum (+7,42) dan trietil sitrat (+12,11) dengan elongasi. Plot kontur dan grafik 3D yang memperlihatkan pengaruh kedua faktor terhadap respon elongasi ditunjukkan pada Gambar 2. Adanya gradien perubahan warna pada plot kontur (5a) dan grafik 3D (5b) terhadap jumlah pembentuk film dan *plasticizer* menandakan pengaruh yang besar pada respon elongasi. Peningkatan jumlah kedua faktor akan menyebabkan peningkatan elongasi film. Hal serupa ditemukan pada pengembangan oral strip desloratadin untuk pediatri yang menunjukkan bahwa peningkatan MDX menyebabkan peningkatan elongasi dan penurunan kuat tarik.²⁸ MDX yang terkandung dalam film mereduksi kekuatan jaringan pembentuk film²⁹ sehingga meningkatkan elongasi. Studi lain berupa pembuatan film PVA dengan trietil sitrat sebagai *plasticizer* juga memperlihatkan peningkatan elongasi pada film.³⁰ Trietil sitrat melakukan penetrasi ke dalam matriks pembentuk film yang menyebabkan relaksasi parsial rantai polimer dengan mengurangi gaya tarik antarmolekul yang menyebabkan kebebasan bergerak yang lebih besar diantara rantai polimer sehingga meningkatkan elongasi film.²⁹

Pada respon kuat tarik, pengaruh kedua faktor ditunjukkan oleh model persamaan Y₃ dan Gambar 3. Model persamaan Y₃ memperlihatkan efek kedua faktor terhadap

kuat tarik berkorelasi negatif yaitu -0,40 (MDX-sorgum) dan -0,59 (trietil sitrat). Gambar 6 memperlihatkan model linier (6b) yang memberikan gradien perubahan warna yang variatif pada plot kontur (6a). Peningkatan jumlah pembentuk film dan plasticizer akan menyebabkan penurunan kuat tarik film. Molekul tretil sitrat akan mengurangi daya tarik intermolekul polimer pembentuk film dan mempromosikan pembentukan ikatan hidrogen antara molekul plasticizer dan pembentuk film serta melemahkan ikatan hidrogen antarrantainya sehingga ruang antara molekul pembentuk film akan meningkat dan menurunkan kuat tarik.³¹ Hasil studi pengembangan oral film dekstrometorfan HBr juga menunjukkan adanya penurunan kuat tarik film yang diakibatkan adanya peningkatan plasticizer.³² Selain itu, berat molekul MDX yang rendah akan mereduksi kekuatan jaringan pembentuk film sehingga menurunkan kuat tarik film.²⁹

Optimasi formuladilakukanberdasarkan data observasi ketiga respon menggunakan CCD-RSM dengan pengaturan nilai respon yang memenuhi kategori baik. RSM adalah metode optimasi yang banyak digunakan dalam proses pengembangan sediaan farmasi baru untuk mencapai kualitas tertentu dengan biaya yang minimal.³³ Formula optimal OTF setirizin HCI yang disarankan oleh aplikasi memiliki desirabilitas mendekati 1 yaitu 0,87. Desirabilitas menunjukkan besarnya nilai yang sesuai dengan yang dikehendaki, tingginya nilai desirabilitas karena goal dari setiap variabel respon saling mendukung.³⁴ OTF dengan formula optimal telah dibuat dan dievaluasi secara aktual. Persentasi eror yang diperoleh pada ketiga respon bernilai < 5% sehingga model yang disarankan aplikasi dapat diterima.

5. Kesimpulan

Pada penelitian ini, OTF setirizin HCI berhasil dibuat menggunakan pembentuk film MDX-sorgum dan *plasticizer* trietil sitrat. Model persamaan yang disarankan aplikasi menunjukkan bahwa jumlah pembentuk film dan plasticizer berpengaruh signifikan terhadap waktu disintegrasi, elongasi dan

kuat tarik. Berdasarkan hasil analisis CCD-RSM, diperoleh formula optimal dengan konsentrasi MDX-sorgum 4,56% dan trietil sitrat 10% dengan respon aktual waktu disintegrasi 75,67 detik, elongasi 108,85%, dan kuat tarik 1,39 MPa. Hasil validasi model memperlihatkan persentasi eror <5% sehingga model dapat diterima.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada Lemlitbang UHAMKA yang telah mendanai penelitian ini melalui hibah Penelitian Nasional Utama (PNU) tahun 2022 dengan nomor kontrak 774/F.03.07/2022.

Referensi

1. Sevinç Özakar R, Özakar E. Current overview of oral thin films. *Turkish J Pharm Sci*. 2021;18(1):111–21.
2. Karki S, Kim H, Na SJ, Shin D, Jo K, Lee J. Thin films as an emerging platform for drug delivery. Vol. 11, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016. p. 559–74.
3. Sharma D, Kaur D, Verma S, Singh D, Singh M, Singh G. Fast dissolving oral films technology: A recent trend for an innovative oral drug delivery system. *Int J Drug Deliv Technol*. 2015;7(2):60–75.
4. Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simões S. Oral films: Current status and future perspectives: I-Galenical development and quality attributes. *J Control Release* [Internet]. 2015;206:1–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.03.006>
5. Zubair A. Sorgum - Tanaman Multi Manfaat. Cetakan 1. Rachmadi M, editor. Bandung: Universitas Padjadjaran Press; 2016.
6. Shah U, Naqash F, Gani A, Masoodi FA. Art and Science behind Modified Starch Edible Films and Coatings: A Review. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2016;15(3):568–80.
7. Pandey GS, Kumar R, Sharma R, Singh Y, Teotia UV. Effects of maltodextrin and glycerin on mechanical properties of oral fast dissolving film of salbutamol

- sulphate. *Int J Adv Pharmacy, Biol Chem.* 2014;3(January):199–209.
8. Cupone IE, Sansone A, Marra F, Giori AM, Jannini EA. Orodispersible Film (ODF) Platform Based on Maltodextrin for Therapeutical Applications. *Pharmaceutics.* 2022;14(10):1–17.
 9. Pacheco MS, Barbieri D, da Silva CF, de Moraes MA. A review on orally disintegrating films (ODFs) made from natural polymers such as pullulan, maltodextrin, starch, and others. *Int J Biol Macromol [Internet].* 2021;178:504–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.02.180>
 10. Irfan M, Rabel S, Bukhtar Q, Qadir MI, Jabeen F, Khan A. Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system. *Saudi Pharm J [Internet].* 2016;24(5):537–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2015.02.024>
 11. Blaiss MS, Bernstein JA, Kessler A, Pines JM, Camargo CA, Fulgham P, et al. The Role of Cetirizine in the Changing Landscape of IV Antihistamines: A Narrative Review. *Adv Ther [Internet].* 2022;39(1):178–92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01999-x>
 12. Kleijnen JPC. Response surface methodology. In: Fu MC, editor. *Handbook of Simulation Optimization.* Internatio. New York: Springer; 2015. p. 81–104.
 13. Zadha HA, Raharjo W. Isolasi Dekstrin dari Pati Sorgum dengan Proses Hidrolisa Parsial Menggunakan Enzim α -Amilase. *J Teknol Kim dan Ind.* 2013;2(2):116–21.
 14. Haryani K, Retnowati DS, Handayani NA, Dewi WM, Pamularsih SA. Modifikasi Pati Sorgum menjadi Maltodekstrin secara Enzimatis Dengan Menggunakan Enzim Alfa Amilase dan Gluko Amilase. *J Teknol Pangan.* 2022;6(1):8–12.
 15. Zufahair Z, Ningsih DR. Pembuatan Dekstrin dari Pati Ubi Kayu Menggunakan Katalis Amilase Hasil Fraksinasi dari *Azospirillum* sp. JG3. *Molekul.* 2012;7(1):9–19.
 16. Kusumayanti H, Handayani NA, Santosa H. Swelling Power and Water Solubility of Cassava and Sweet Potatoes Flour. *Procedia Environ Sci.* 2015;23(Ictcred 2014):164–7.
 17. Dirjen Farmalkes. *Farmakope Herbal Indonesia.* Edisi II. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2017.
 18. Nursal FK, Nining, Rahmah AS. Formulation and development of grape seed oil (*Vitis Vinifera* L) emulgel peel-off mask using gelling agent hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC). *IOP Conf Ser Earth Environ Sci.* 2021;755(1).
 19. Kunarto B, Sani EY. Pembuatan Maltodekstrin dari Pati Biji Durian (*Durio zibethinus* Murr.) Menggunakan Enzim α -Amilase. *Pros SNST ke-8 Tahun 2017 Fak Tek Univ Wahid Hasyim Semarang.* 2017;110–4.
 20. Tiwari S, Srivastava R, Singh C, Shukla K, Singh R, Singh P, et al. Amylases: an Overview With Special Reference To Alpha Amylase. *J Glob Biosci.* 2015;4(1):1886–901.
 21. Laga A, Dirpan A, Anshari AA. Pengaruh Konsentrasi Substrat pada Pembuatan Maltodekstrin dari Substrat Pati Sagu. *anrea J Food Technol Nutr Culin J.* 2018;1(1):23–30.
 22. Putri NA, Herlina H, Subagio A. Karakteristik mocaf (modified cassava flour) berdasarkan metode penggilingan dan lama fermentasi. *J Agroteknologi.* 2018;12(01):79.
 23. Panraksa P, Jantrawut P, Tipduangta P, Jantanasakulwong K. Formulation of orally disintegrating films as an amorphous solid solution of a poorly water-soluble drug. *Membranes (Basel).* 2020;10(12):1–17.
 24. Sari DI, Fitriana Mi, Mulyadi RR, Hidayati L. Karakterisasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Edible Film Ekstrak Etanol Kulit Batang Kasturi (*Mangifera casturi* Kosterm) Berbasis Gelatin. *Pros Semin Kefarmasian dan Present Ilm.* 2017;8–17.
 25. Tanjung YP, Julianti AI, Rizkiyani AW. Formulation and Physical Evaluation of Edible Film Dosage from Ethanol Extract

- of Betel Leaves (*Piper betle* L) for Canker Sore Drugs. *Indones J Pharm Sci Technol*. 2021;8(1):42.
26. Mahmood SZ, Sabry HS, Yousif NZ, Salman ZD. Optimization and evaluation of chlorpheniramine maleate oral strip for pediatric use. *Asian J Pharm Clin Res*. 2018;11(12):548–54.
27. Fahrullah F, Radiati LE, Purwadi P, Rosyidi D. The Effect of Different Plasticizers on the Characteristics of Whey Composite Edible Film. *J Ilmu dan Teknol Has Ternak*. 2020;15(1):31–7.
28. Singh H, Kaur M, Verma H. Optimization and Evaluation of Desloratadine Oral Strip: An Innovation in Paediatric Medication. *Sci World J*. 2013;2013:1–9.
29. Wongphan P, Harnkarnsujarit N. Characterization of starch, agar and maltodextrin blends for controlled dissolution of edible films. *Int J Biol Macromol*. 2020;156(April):80–93.
30. Agnese T, Cech T. Investigating the influence of various plasticiser on the properties of Kollicoat® SR 30 D based coats. Kiev; 2018.
31. Mishra A, Pathak AK. Plasticizers: A Vital Excipient in Novel Pharmaceutical Formulations. *Curr Res Pharm Sci*. 2017;7(1):01–10.
32. Nining N, Elfiyani R, Wulandari E. Comparison eugenol and oleic acid as a plasticizer on characteristic of dextromethorphan hydrobromide film by solvent casting method. *Pharm Sci Asia*. 2021;48(2):139–46.
33. Nursal FK, Nining N, Putri DA. Formulasi dan Uji Kestabilan Fisik Suspensi Poliherbal Bawang Putih, Jahe Merah dan Lemon. *JPSCR J Pharm Sci Clin Res*. 2022;7(3):307–18.
34. Putri AN, Fitriah R. Formulasi dan Optimasi Sediaan Film Cepat Larut Bisoprolol Fumarat dengan Kombinasi HPMC E15 dan Maltodextrin sebagai Polimer Matriks. *Indones J Pharm Sci Technol J Homepage [Internet]*. 2019;1(1):42–51. Available from: <http://jurnal.unpad.ac.id/ijpst/>