

## OPTIMASI NATRIUM ALGINAT DAN MINYAK ATSIRI SEREH WANGI (*Cymbopogon nardus*) SEDIAAN *PATCH* TRANSDERMAL METOKLOPRAMID HIDROKLORIDA

Audena Pratiwi<sup>\*</sup>, Endang Diyah Ikasari, Siti Munisih  
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi “Yayasan Pharmasi Semarang”  
Jl. Letjend Sarwo Edie Wibowo Km. 1 Semarang 50193  
<sup>\*</sup>email : pratiwiaudena@gmail.com

### ABSTRAK

*Natrium alginat mempunyai sifat elastisitas yang baik dan dapat digunakan secara tunggal sebagai polimer. Minyak atsiri serih wangi mengandung senyawa terpen yang dapat meningkatkan penyerapan percutan obat hidrofilik maupun lipofilik. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh masing-masing dan interaksi penggunaan natrium alginat dan minyak atsiri serih wangi (*Cymbopogon nardus*) pada karakteristik fisik patch transdermal metoklopramid hidroklorida, serta menentukan formula optimum patch transdermal metoklopramid hidroklorida. Patch dibuat dengan metode matriks. Perbandingan konsentrasi natrium alginat dan minyak atsiri serih wangi ditentukan berdasarkan Design Expert 10.0.1 dengan metode Simplex Lattice Design secara berturut-turut adalah run 1 (6% : 3%), run 2 (7% : 2%), run 3 (4% : 5%), run 4 (4% : 5%), run 5 (6% : 3%), run 6 (5% : 4%), run 7 (8% : 1%), dan run 8 (8% : 1%). Formula yang terpilih sebagai formula optimum adalah formula dengan konsentrasi natrium alginat 6,412% dan minyak atsiri serih wangi 2,59% dan menghasilkan rerata uji ketebalan 0,26 mm, ketahanan lipat 127 kali,  $Q_{360}$  93,45%, dan laju difusi 0,0029 mg/menit. Hasil uji dengan T-Test menunjukkan bahwa hasil semua pengujian yang diperoleh antara teoretis dengan hasil percobaan berbeda tidak signifikan ( $P > 0.05$ ).*

**Kata kunci :** *metoklopramid hidroklorida, natrium alginat, minyak atsiri serih wangi, patch transdermal.*

### PENDAHULUAN

Metoklopramid hidroklorida (MTH) merupakan obat berdaya antiemetik sentral kuat berdasarkan blokade reseptor dopamin di CTZ (*Chemoreceptor Trigger Zone*) (Tjay dan Rahardja, 2007 : 271) dan memiliki aktivitas parasimpatomimetik (Stosik dkk., 2007). MTH diindikasikan untuk gangguan motilitas gastrointestinal, aliran pada gastro esofagus, pencegahan atau pengobatan mual dan muntah akibat obat kemoterapi, dan terapi radiasi atau perawatan setelah operasi (Samran dkk., 2014). MTH memiliki waktu paruh yang

pendek yaitu 2,5 sampai 5 jam dan mengalami metabolisme lintas pertama sehingga bioavailabilitas oral MTH rendah yaitu 32% (Amin dkk., 2012). Hal inilah yang menjadi dasar diformulasikannya metoklopramid hidroklorida dalam bentuk sediaan *patch* transdermal (Dhiman dkk., 2011; Darwhekar dkk., 2011). Sistem penghantaran obat transdermal diformulasikan untuk memberikan gaya termodinamika maksimum agar terjadi difusi pasif di kulit dengan muatan obat yang cukup (Alkilani dkk., 2015).

Pada formulasi *patch* transdermal dibutuhkan suatu polimer yang bertindak sebagai pembentuk *film* (Gandhi dkk., 2012). Hidrokoloid seperti alginat dapat menjadi peran penting dalam desain produk pelepasan terkontrol (Tonnesen dan Karlsen, 2002). Natrium alginat mempunyai sifat elastisitas yang baik dan dapat digunakan secara tunggal sebagai polimer (Bektas dkk., 2013). Natrium alginat bersifat larut dalam air (Rowe dkk., 2009), mempunyai sifat kepolaran yang sama dengan MTH. Polimer yang mempunyai kepolaran yang sama dengan bahan obat dapat mengakibatkan obat sulit terlepas dari polimer, sehingga dibutuhkan agen peningkat penetrasi obat (*enhancer*) untuk meningkatkan laju difusi obat (Aktar dkk., 2014). Minyak atsiri sereh wangi (*Cymbopogon nardus*) mengandung senyawa terpen (Ketaren, 1985) yang dapat meningkatkan penyerapan perkutan obat

hidrofilik maupun lipofilik dengan cara merusak ikatan rantai interseluler dari lipid penyusun stratum korneum sehingga dapat meningkatkan laju difusi obat (Aktar dkk., 2014).

Optimasi natrium alginat dan minyak atsiri sereh wangi dilakukan menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (Bolton dan Bon, 2004) untuk memperoleh formula optimum (Armstrong dan James, 1996) sediaan *patch* transdermal metoklopramid hidroklorida dengan karakteristik dan daya penetrasi yang baik.

### METODE PENELITIAN

Bahan untuk pembuatan sediaan adalah MTH, Tween 80, Span 20, dan Propilenglikol dengan spesifikasi *pharmaceutical grade*. Minyak atsiri sereh wangi dengan spesifikasi *technical grade*. Natrium Alginat dengan spesifikasi *food grade*. Akuades dan membran selofan

**Tabel 1. Rancangan Formula Sediaan Patch Transdermal Metoklopramid Hidroklorida Sesuai Design Expert 10.0.1**

Bahan	Run 1	Run 2	Run 3	Run 4	Run 5	Run 6	Run 7	Run 8
Metoklopramid Hidroklorida (%)	1	1	1	1	1	1	1	1
Natrium Alginat (%)	6	7	4	4	6	5	8	8
Minyak Atsiri Sereh Wangi (%)	3	2	5	5	3	4	1	1
Propilenglikol (%)	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Campuran Tween 80 dan Span 20 (53,13 : 46,87) (%)	1	1	1	1	1	1	1	1
Akuades sampai (%)	100	100	100	100	100	100	100	100

Natrium alginat didispersikan dalam air selama 24 jam. Tween 80 dan span 20 dicampur dengan perbandingan 53,13 : 46,87 (nilai HLB 12), kemudian ditimbang sesuai kebutuhan. Campuran surfaktan (tween 80 dan span 20) dicampur dengan minyak atsiri sereh wangi hingga homogen. MTH dilarutkan dalam air dan ditambahkan ke dalam campuran surfaktan dan minyak atsiri sereh wangi. MTH yang mengandung campuran surfaktan dan

minyak atsiri sereh wangi ditambahkan ke dalam basis gel natrium alginat secara perlahan sambil diaduk dengan *hot plate stirrer* pada suhu 35°C.

Propilenglikol ditambahkan ke dalam campuran sebagai *plasticizer* dan diaduk selama 30 menit. Campuran kemudian dituang ke dalam cawan petri, ditutup dengan penutup cawan petri, dan didiamkan selama 24 jam.

Tujuan pendiaman adalah untuk menghilangkan gelembung - gelembung udara, sehingga ketika sediaan memadat tidak ada gelembung udara yang terjebak dalam sediaan. Cawan petri yang berisi sediaan basah ditutup menggunakan corong kaca terbalik kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 40°C selama 24 jam. *Patch* yang telah kering kemudian dilakukan uji karakteristik fisik meliputi organoleptis, ketebalan, keseragaman bobot, penetapan kadar MTH, ketahanan lipat, serta dilakukan uji daya penetrasi obat.

Data pengujian sediaan meliputi ketebalan, ketahanan lipat,  $Q_{360}$ , dan laju difusi obat. Penentuan formula optimum diperhitungkan dengan menggunakan *Software Design Expert* 10.0.1. Formula yang terpilih kemudian dibuat kembali dengan pengujian yang sama kemudian dilakukan uji validitas menggunakan *independent T-Test* untuk mengetahui apakah persamaan hasil optimasi dengan *Simplex Lattice Design* sudah valid.

## HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil uji pada Tabel 2, sediaan yang dihasilkan mempunyai warna coklat muda hingga coklat, jernih, halus, dan homogen. Natrium alginat mempunyai warna putih hingga kuning kecoklatan (Sulaiman dan Kuswahyuning, 2008), sehingga semakin tinggi konsentrasi natrium alginat maka warna sediaan semakin coklat. Sediaan yang jernih menunjukkan bahwa zat aktif terdispersi secara molekuler dalam sediaan, sehingga zat aktif dapat dengan mudah terpenetrasi ke dalam kulit. Sediaan yang halus menunjukkan bahwa sediaan akan lebih nyaman saat pemakaiannya. Homogenitas sediaan akan mempengaruhi banyaknya zat aktif yang terpenetrasi, karena sediaan yang homogen menunjukkan penyebaran zat aktif yang merata, sehingga membantu memudahkan suatu zat aktif bekerja secara merata dan permeabilitas obat bekerja secara maksimal.

**Tabel 2. Hasil Pengujian Karakteristik Fisik dan Daya Penetrasi Sediaan *Patch* Transdermal Metoklopramid Hidroklorida**

Uji	Run 1	Run 2	Run 3	Run 4	Run 5	Run 6	Run 7	Run 8
<b>Organoleptis</b>								
<b>Warna</b>	Coklat muda	Coklat muda	Coklat muda	Coklat muda	Coklat muda	Coklat muda	Coklat	Coklat
<b>Kejernihan</b>	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih
<b>Kehalusan</b>	Halus	Halus	Halus	Halus	Halus	Halus	Halus	Halus
<b>Homogenitas</b>	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
<b>Keseragaman Bobot (% CV)</b>	0,77	0,64	1,53	1,15	0,89	0,36	1,15	0,52
<b>Ketahanan Lipat (kali)</b>	124 ± 1,7321	131 ± 1	94 ± 0	98 ± 1	120 ± 0	112 ± 1	150 ± 1	145 ± 1,7321
<b>Ketebalan (mm)</b>	0,26 ± 0,0050	0,27 ± 0,0071	0,23 ± 0,0078	0,23 ± 0,0071	0,25 ± 0,0060	0,24 ± 0,0060	0,29 ± 0,0071	0,30 ± 0,0071
<b>Kadar Metoklopramid Hidroklorida (%)</b>	92,88 ± 1,8422	97,89 ± 0,6333	101,68 ± 1,1746	105,76 ± 1,5350	91,59 ± 1,6768	96,87 ± 1,3073	97,82 ± 0,6452	94,53 ± 0,6768
<b><math>Q_{360}</math> (%)</b>	90,39 ± 0,8161	96,20 ± 5,5757	80,21 ± 0,0457	81,37 ± 5,3062	92,77 ± 4,4129	86,01 ± 1,4348	101,22 ± 1,5003	104,45 ± 3,0735
<b>Laju Difusi (mg/menit)</b>	0,0028 ± 5,5934E-05	0,0029 ± 0,0002	0,0023 ± 6,6155E-05	0,0025 ± 0,0002	0,0030 ± 0,0003	0,0027 ± 3,8207E-05	0,0031 ± 4,3654E-05	0,0033 ± 0,0002

**Keterangan :**

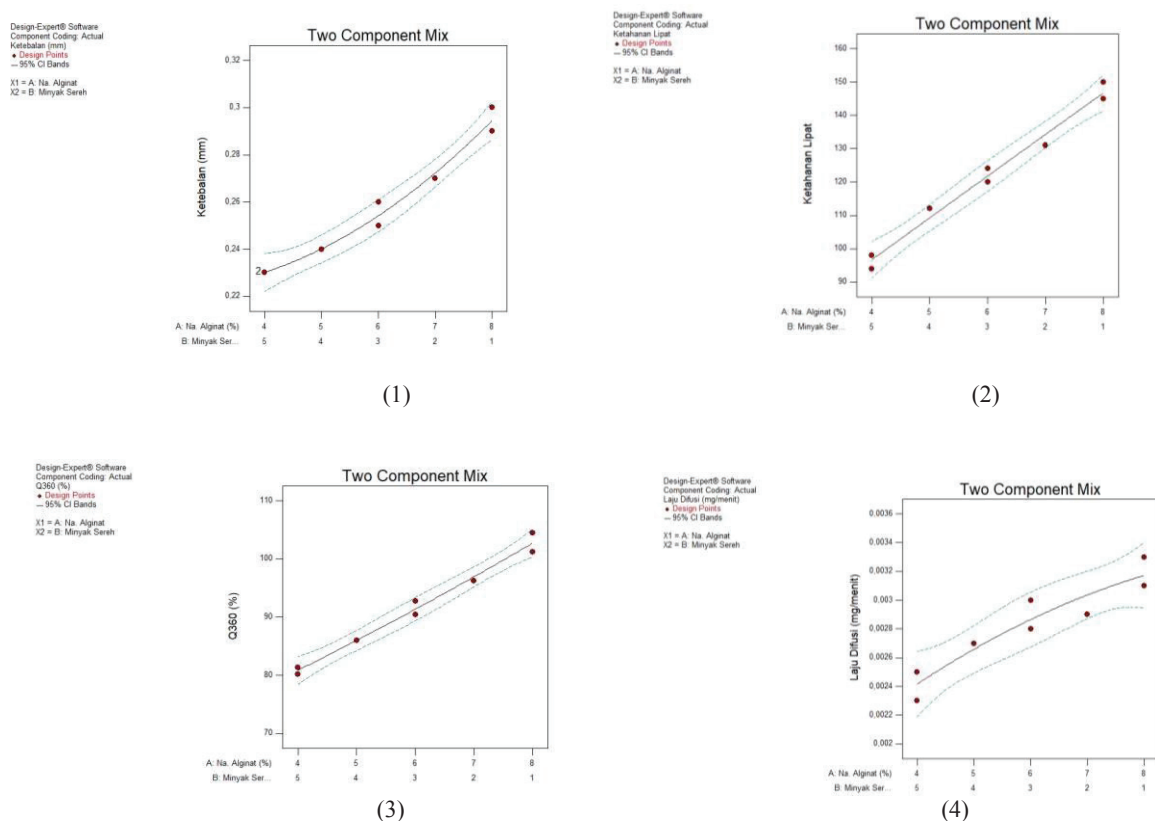
Run 1 mengandung 480 mg natrium alginat dan 240 mg minyak atsiri sereh wangi Run 2 mengandung 560 mg natrium alginat dan 160 mg minyak atsiri sereh wangi Run 3 mengandung 320 mg natrium alginat dan 400 mg minyak atsiri sereh wangi Run 4 mengandung 320 mg natrium alginat dan 400 mg minyak atsiri sereh wangi Run 5 mengandung 480 mg natrium alginat dan 240 mg minyak atsiri sereh wangi Run 6 mengandung 400 mg natrium alginat dan 320 mg minyak atsiri sereh wangi Run 7 mengandung 640 mg natrium alginat dan 80 mg minyak atsiri sereh wangi Run 8 mengandung 640 mg natrium alginat dan 80 mg minyak atsiri sereh wangi

**Tabel 3. Persamaan *Simplex Lattice Design Patch* Transdermal Metoklopramid Hidroklorida**

Pengujian	Persamaan <i>Simplex Lattice Design</i>
Ketebalan (mm)	$Y = 0,035664 (A) + 0,025730 (B) - 2,05882E-003 (A)(B)$
Ketahanan Lipat (kali)	$Y = 17,67974 (A) + 5,12092 (B) + 0,019608 (A)(B)$
Q <sub>360</sub> (%)	$Y = 12,07974 (A) + 6,94592 (B) - 0,11039 (A)(B)$
Laju Difusi (mg/menit)	$Y = 3,63617E-004 (A) + 1,21786E-004 (B) + 1,76471E-005 (A)(B)$

**Keterangan :**

Y : respons pengujian yang dihasilkan A : konsentrasi natrium alginat (%)  
 B : konsentrasi minyak atsiri sereh wangi (%)



**Gambar 1 : Grafik Pengaruh Penambahan Natrium Alginat dan Minyak Atsiri Sereh Wangi pada (1) Ketebalan, (2) Ketahanan Lipat, (3) Q<sub>360</sub>, (4) Laju Difusi.**

Berdasarkan hasil uji pada Tabel 2 dapat dilihat bahwa sediaan memiliki nilai koefisien variasi 0,36% hingga 1,53%. Menurut penelitian Aktar dkk. (2014) keseragaman bobot *patch* yang baik mempunyai nilai koefisien variasi (CV) kurang dari 2%. Bobot *patch* yang seragam menunjukkan bahwa penguangan sediaan ke dalam cetakan sudah merata (Aktar dkk., 2014), sehingga kandungan obat terdistribusi merata dalam setiap *patch*.

Berdasarkan persamaan pada Tabel 3, dapat dilihat bahwa komponen natrium alginat (+0,04) berpengaruh lebih besar dalam meningkatkan ketebalan sediaan *patch* dibandingkan komponen minyak atsiri sereh wangi (+0,03). Natrium alginat dapat membentuk gel asam viskositas tinggi karena adanya ikatan intermolekuler (Tonnesen dan Karlsen, 2002). Semakin banyak natrium alginat yang digunakan maka viskositas sediaan basah akan semakin tinggi, sediaan akan semakin kental dan menebal ketika dikeringkan. Interaksi kedua komponen (-2,05882E-003) yang berarti menurunkan ketebalan *patch*. Hal ini dapat terjadi karena minyak atsiri sereh wangi bersifat lipofilik (Ketaren, 1985) yang dapat mengurangi pengembangan dari natrium alginat, sehingga menurunkan ketebalan sediaan yang dihasilkan.

Berdasarkan persamaan pada Tabel 3, komponen natrium alginat (+17,68) berpengaruh lebih besar dalam meningkatkan ketahanan lipat *patch*. Natrium alginat mengandung senyawa asam L-guluronat dan asam D-manuronat yang dapat mengakumulasi ion-ion logam seperti  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ , dan  $\text{K}^+$  (Sachan dkk., 2009). Kekuatan mekanik *patch* berasal dari ion  $\text{Na}^+$  yang terakumulasi dalam asam alginat, sehingga meningkatkan ketahanan lipat *patch*. Minyak atsiri tanaman memberikan sifat elastisitas yang baik pada sediaan *patch* (Patel dan Jani, 2015), sehingga komponen minyak atsiri sereh wangi (+5,12) maupun interaksi kedua komponen (+0,02) meningkatkan respons ketahanan lipat.

Berdasarkan persamaan pada Tabel 3 dapat dilihat bahwa komponen natrium alginat (+12,08) dan minyak atsiri sereh wangi (+6,95) berpengaruh dalam meningkatkan daya penetrasi, sedangkan interaksi kedua komponen menurunkan daya penetrasi (- 0,11). Natrium alginat mempunyai kemampuan *swelling* (mengembang) yang baik (Tonnesen dan Karlsen, 2002) sehingga akan meningkatkan ukuran *mesh* polimer dan memungkinkan obat untuk menyebar (Gandhi dkk., 2012). Minyak atsiri sereh wangi mengandung senyawa terpen (Ketaren, 1985) yang dapat merusak ikatan rantai interseluler dari lipid penyusun stratum korneum (Aktar dkk., 2014), sehingga obat dapat terabsorpsi dengan cara menembus sel metabolit pada stratum korneum (Nanda dkk., 2012), daya penetrasi obat akan meningkat.

Berdasarkan persamaan pada Tabel 3 dapat dilihat bahwa komponen natrium alginat (+3,63617E-004), minyak atsiri sereh wangi (+1,21786E-004), dan interaksi kedua komponen (+1,76471E-005) berpengaruh dalam meningkatkan laju difusi. Hal ini berkaitan dengan daya penetrasi obat yang didukung oleh polimer natrium alginat yang dapat mengembang dengan baik (Tonnesen dan Karlsen, 2002) dan *enhancer* minyak atsiri sereh wangi yang mengandung senyawa terpen (Ketaren, 1985). Tingginya jumlah obat yang terpenetrasi akan meningkatkan laju difusi obat.

Formula yang terpilih sebagai formula optimum adalah formula dengan konsentrasi natrium alginat 6,41% dan minyak atsiri sereh wangi 2,59% dan menghasilkan rerata uji ketebalan 0,26 mm, ketahanan lipat 127 kali,  $Q_{360}$  93,45%, dan laju difusi 0,0029 mg/menit. Hasil percobaan masing-masing pengujian dibandingkan dengan hasil teoretis dari optimasi *Simplex Lattice Design* menggunakan *T-Test*. Pada tiap parameter uji tersebut menunjukkan hasil nilai signifikansi  $> 0,05$  yang dapat disimpulkan

bahwa hasil dari masing-masing parameter berbeda tidak signifikan antara hasil teoretis dengan hasil percobaan. yang menunjukkan bahwa persamaan dari masing-masing parameter adalah valid.

#### SIMPULAN

Kombinasi natrium alginat dan minyak atsiri serih wangi mempengaruhi karakteristik fisik dan daya penetrasi *patch* transdermal metoklopramid hidroklorida yakni : Natrium alginat meningkatkan ketebalan, ketahanan lipat,  $Q_{360}$ , dan laju difusi, minyak atsiri serih wangi meningkatkan ketebalan, ketahanan lipat,  $Q_{360}$ , dan laju difusi, Interaksi natrium alginat dan minyak atsiri serih wangi meningkatkan ketahanan lipat dan laju difusi, tetapi menurunkan ketebalan dan  $Q_{360}$ .

Komposisi natrium alginat 6,412% dan minyak atsiri serih wangi 2,588% menghasilkan formula optimum pada *patch* transdermal metoklopramid hidroklorida yang mempunyai ketebalan sebesar 0,26 mm, ketahanan lipat 127 kali,  $Q_{360}$  93,45%, dan laju difusi 0,0029 mg/menit.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada PT. Phapros, Tbk. yang telah berkontribusi memberikan bahan obat metoklopramid hidroklorida.

#### DAFTAR PUSTAKA

Aktar, B., Erdal, M. S., Sagirli, O., Gungor, S., dan Ozsoy, Y., 2014, Optimization of biopolymer based transdermal films of metoclopramide as an alternative delivery approach, *Polymers*, 6, 1350-1356.

Alkilani, A. Z., McCrudden, M. T. C., dan Donnelly, R. F., 2015, Innovative pharmaceutical developments basic on disruption of the barrier properties of the stratum corneum, *Pharmaceutics*, 7, 438-470.

Amin, S., Mir, S. R., Kohli, K., dan Ali, A., 2012, Novel polymeric matrix

films for transdermal delivery of metoclopramide, *International Journal of Pharmaceutical Frontier Research*, 2, 48-60.

Armstrong, N.A., dan James, K. C., 1996, *Pharmaceutical Experimental Design and Interpretation*, Taylor & Francis Ltd., London, 169-170.

Bektas, A., Cevher, E., Gungor, S., dan Ozsoy, Y., 2013, Design and evaluation of polysaccharide-based transdermal films for the controlled delivery of nifedipine. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 62, 144-152.

Bolton, S. dan Bon, C., 2004, *Pharmaceutical Statistic : Practical and Clinical Applications*, 4<sup>th</sup> edition, Revised and Expanded, Marcel Dekker, Inc., New York, 523.

Darwhekar, G., Jain, D. K., dan Patidar V. K., 2011, Formulation and evaluation of transdermal drug delivery system of clopidogrel bisulfate, *Asian Journal of Pharmacy and Life Science*, 1, 269-278.

Dhiman, S., Singh, T. G., dan Rehni, A. K., 2011, Transdermal patches : A recent approach to new drug delivery system. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3, 26-34.

Gandhi, K. J., Deshmane, S. V., dan Biyani K. R., 2012, Polymers in drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 14, 57-66.

Ketaren, S., 1985, *Pengantar Teknologi Minyak Atsiri*, Balai Pustaka, Jakarta, 21-210.

Nanda, S., Saroha, K., Yadav, B., dan Sharma, B., 2012, Formulation and characterization of trasdermal patch of amlodipine besylate. *International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences*, 1, 953-969.

Patel, J. K. dan Rani, R. K., 2015, Enhancing effect of natural oils as

- permeation enhancer for transdermal delivery of diltiazem hydrochloride through wistar rat skin, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 36, 9-16.
- Rowe, R. C., Sheskey P. J., dan Quinn, M. E., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6<sup>th</sup> edition, American Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, Washington, 622.
- Sachan, N. K., Pushkar, S., Jha, A., dan Bhattcharya, A., 2009, Sodium alginate the wonder polymer for controlled drug delivery. *Journal of Pharmacy Research*, 2, 1191-1199.
- Samran, Karsono, Simanjuntak, M. T., dan Silalahi, D., 2014, Optimised formulation of metoclopramide orally disintegrating tablet. *Malaysian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12, 19-31.
- Stosik, A. G., Junginger, H. E., Kopp, S., Midha, K. K., Shah, V. P., Stavchansky, S., Dressman, J. B., dan Barends, D. M., 2007, Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms metoclopramide hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97, 3700-3708.
- Sulaiman, T. N. S. dan Kuswahyuning, R., 2008, Teknologi dan Formulasi Sediaan Semipadat, Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 93.
- Tjay, T. H. dan Rahardja, K., 2007, Obat-Obat Penting, edisi VI, PT. Elex Media Komputindo, Jakarta, 271.
- Tonnesen, H. H. dan Karlsen, J., 2002, Alginate in drug delivery systems, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 7, 621-630.