

## OPTIMASI NATRIUM ALGINAT DAN MINYAK CENGKEH PADA FORMULASI *PATCH* TRANSDERMAL METOKLOPRAMID HIDROKLORIDA

Arum Setyo Rini<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 : riniarumsetyo@gmail.com

### ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi natrium alginat dan minyak cengkeh pada karakteristik fisik dan pelepasan obat dari patch transdermal metoklopramid hidroklorida (MTH), serta menentukan formula optimum perbandingan konsentrasi natrium alginat dan minyak cengkeh pada karakteristik fisik dan pelepasan obat dari patch transdermal MTH. Patch transdermal dibuat dengan metode solvent evaporation. Optimasi dilakukan dengan metode simplex lattice design dengan delapan run yaitu run 1 (7%A : 2%B), run 2 (5%A : 4%B), run 3 (8%A : 1%B), run 4 (4%A : 5%B), run 5 (6%A : 3%B), run 6 (4%A : 5%B), run 7 (6%A : 3%B), dan run 8

(8%A : 1%B). Komponen A merupakan konsentrasi natrium alginat dan komponen B adalah konsentrasi minyak cengkeh. Berdasarkan persamaan SLD dengan menggunakan program design expert 10.0.1 dapat diketahui bahwa penggunaan tunggal komponen natrium alginat meningkatkan ketebalan, ketahanan lipat, fluks dan  $Q_{360}$ . Komponen minyak cengkeh secara tunggal meningkatkan ketebalan, fluks dan  $Q_{360}$ , tetapi menurunkan ketahanan lipat. Interaksi kedua komponen menurunkan ketebalan, ketahanan lipat, fluks dan  $Q_{360}$ . Formula optimum patch transdermal dengan kombinasi natrium alginat sebagai polimer matriks dan minyak cengkeh sebagai enhancer adalah pada proporsi 4,53% dan 4,47%. Hasil uji one sample t-test menunjukkan hasil teoritis dan percobaan berbeda tidak signifikan ( $P > 0,05$ ).

**Kata kunci:** Natrium alginat, minyak cengkeh, patch transdermal, metoklopramid hidroklorida.

### PENDAHULUAN

Metoklopramid hidroklorida (MTH) merupakan obat antiemetik dan prokinetik yang digunakan dalam terapi penyakit ileus, refluks gastroesofageal, dispepsia, mual dan muntah saat migren atau selama terapi kanker (Varillas dkk., 2018). Bioavailabilitas oral MTH adalah rendah yaitu sekitar 32% karena mengalami metabolisme lintas pertama (Amin dkk., 2012) dan sediaan oral metoklopramid seringkali

dimuntahkan sebelum terjadi absorpsi sistemik. Pemberian obat secara parenteral dan rektal menyebabkan kepatuhan pasien rendah (Aktar dkk., 2014). Sistem penghantaran obat transdermal dapat meningkatkan kepatuhan pasien, menghindari gangguan absorpsi di saluran cerna dan metabolisme lintas pertama di hati, mengurangi efek samping sistemik dan meningkatkan khasiat terapi (Pang dan Han, 2014).

MTH termasuk obat dalam golongan *BCS class 3* yang kelarutannya baik, namun daya permeasinya rendah (Varillas dkk., 2018). Daya permeasi dapat ditingkatkan dengan bahan tambahan *penetration enhancer*. Minyak esensial dapat dimanfaatkan sebagai *penetration enhancer* karena dapat berpartisipasi ke dalam stratum korneum dan berinteraksi dengan komponen jaringannya untuk mengurangi sifat penghalang dari membran ini tanpa merusak sel-sel kulit dibawahnya (Aggarwal dkk., 2013). Minyak esensial telah diketahui aman dibanding *penetration enhancer* kimia dan cocok untuk meningkatkan penetrasi baik obat hidrofil maupun hidrofob (Chen dkk., 2016). Minyak cengkeh dengan kandungan utamanya yaitu eugenol telah terbukti dapat berfungsi sebagai *enhancer* (Chen dkk., 2015).

Biopolimer yang diperoleh dari sumber alami biasanya memiliki sifat biodegradabel dan biokompatibilitasnya yang baik. Natrium alginat merupakan biopolimer anionik. Berdasarkan penelitian sebelumnya yang memformulasi gel dengan natrium alginat untuk membuat *patch* transdermal

ditemukan bahwa sediaan yang dihasilkan memiliki kekuatan mekanis, fleksibilitas, dan bioadhesivitas yang baik (Aktar dkk., 2014).

Optimasi natrium alginat dan minyak cengkeh dilakukan untuk menentukan proporsi kedua bahan tersebut untuk menghasilkan karakteristik fisik dan profil pelepasan obat dalam sediaan *patch transdermal* MTH yang optimum. Optimasi dilakukan dengan metode *simplex lattice design*.

## METODE

Bahan-bahan yang digunakan adalah metoklopramid HCl, tween 80, span 20, propilen glikol dengan spesifikasi *pharmaceutical grade*. Akuades. Bahan dengan spesifikasi *technical grade* minyak cengkeh. Natrium alginat spesifikasi *food grade*. Alat-alat yang digunakan adalah *neraca* digital (Shimadzu), *neraca* analitik (Shimadzu), lumpang dan alu, oven, aluminium foil, jangka sorong, alat-alat gelas (Iwaki pyrex), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu, Jepang), dan sel difusi Franz Vertikal.

**Tabel 1. Formula Penimbangan Bahan untuk 8 g Sediaan Patch Transdermal Metoklopramid Hidroklorida**

Bahan	Jumlah (gram)							
	Run 1	Run 2	Run 3	Run 4	Run 5	Run 6	Run 7	Run 8
Metoklopramid hidroklorida	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Natrium alginat	0,56	0,4	0,64	0,32	0,48	0,32	0,48	0,64
Minyak cengkeh	0,16	0,32	0,08	0,4	0,24	0,4	0,24	0,08
Propilen glikol	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Campuran Tween 80 dan Span 20 (2,7 : 2,3)	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Akuades sampai	8	8	8	8	8	8	8	8

Keterangan : jumlah bahan untuk satu batch dicetak menggunakan cawan petri berdiameter 9 cm.

Natrium alginat ditimbang dan didispersikan dalam air panas. Surfaktan (Campuran Tween 80 dan Span 20) dan minyak cengkeh dicampur sampai homogen. MTH dilarutkan dalam air, lalu ditambahkan ke dalam surfaktan dan minyak cengkeh. Campuran ini lalu ditambahkan ke dispersi natrium alginat secara perlahan sambil diaduk dengan *hotplate magnetic stirrer* pada suhu 35°C, lalu ditambahkan propilen glikol dan diaduk terus sampai homogen. Hasil campuran kemudian dituang ke dalam cawan petri yang berdiameter 9 cm dan ditutup dengan corong kaca terbalik untuk mengontrol penguapan, dikeringkan pada suhu 40°C selama 24 jam. Setelah 24 jam, *patch* diambil dan disimpan di dalam desikator kemudian dilakukan uji karakteristik fisik dan uji permeasi. Sediaan yang dihasilkan diuji organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan, ketahanan lipat, fluks dan Q<sub>360</sub>.

Parameter penentuan formula optimum meliputi ketebalan, ketahanan lipat, fluks dan Q<sub>360</sub>. Penentuan formula optimum ditentukan dengan metode *Simplex Lattice Design* menggunakan *software Design Expert* 10.0.1. Formula yang terpilih kemudian dibuat dengan pengujian yang sama, lalu dilakukan uji validitas menggunakan *t-test* untuk mengetahui apakah persamaan hasil optimasi dengan *Simplex Lattice Design* sudah valid.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

*Patch* yang dihasilkan memiliki warna coklat muda pada semua *run*, kehalusan antar *run* bervariasi dengan *run* yang konsentrasi natrium alginatnya paling rendah yang semakin halus. Hasil uji keseragaman bobot, ketebalan, ketahanan lipat, penetapan kadar, fluks, dan Q<sub>360</sub> dapat dilihat pada tabel 2.

**Tabel 2. Hasil Pengujian Bobot, Ketebalan, Ketahanan Lipat, Kadar Obat, Fluks, dan Q<sub>360</sub>.**  
Keterangan : nilai dicantumkan sebagai rerata ± SD, n = 3 untuk ketebalan, ketahanan lipat, kadar obat, fluks, dan Q<sub>360</sub>, n = 6 untuk bobot.

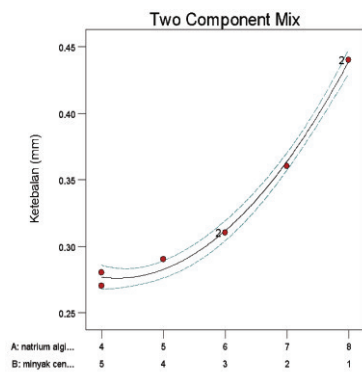
Run	Bobot (gram)	Ketebalan (mm)	Ketahanan lipat	Kadar obat (%)	Fluks (mg/cm <sup>2</sup> .menit)	Q <sub>360</sub> (%)
1	0,0586 ± 0,0001	0,36 ± 0,01	147 ± 1	92,43 ± 1,03	0,0030 ± 0,0001	95,81 ± 0,93
2	0,0515 ± 0,0001	0,29 ± 0,01	46 ± 3	92,79 ± 0,74	0,0033 ± 0,0003	96,79 ± 1,01
3	0,0628 ± 0,0001	0,44 ± 0,01	207 ± 1	99,24 ± 1,19	0,0028 ± 0,0002	85,21 ± 11,08
4	0,0505 ± 0,0001	0,28 ± 0,01	22 ± 1	93,75 ± 0,23	0,0034 ± 0,0001	106,93 ± 0,59
5	0,0563 ± 0,0001	0,31 ± 0,01	101 ± 1	90,70 ± 0,06	0,0028 ± 0,0002	92,24 ± 3,79
6	0,0504 ± 0,0001	0,28 ± 0,01	23 ± 1	95,82 ± 1,76	0,0042 ± 0,0003	101,78 ± 5,12
7	0,0564 ± 0,0001	0,31 ± 0,01	114 ± 2	93,84 ± 0,13	0,0028 ± 0,0003	90,66 ± 5,93
8	0,0730 ± 0,0001	0,44 ± 0,01	208 ± 3	91,62 ± 0,90	0,0031 ± 0,0003	84,05 ± 5,75

Tabel 3. Persamaan *Simplex Lattice Design* dari Parameter Optimasi.

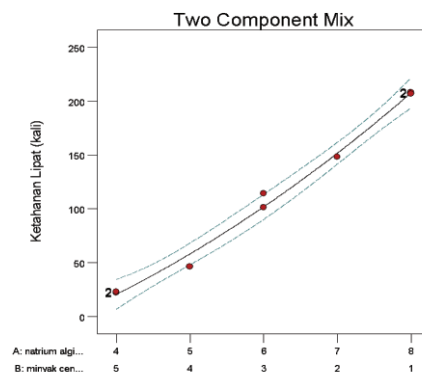
Uji	Persamaan <i>Simplex Lattice Design</i>
Ketebalan (mm)	$Y = 0,53725 A + 0,48461 B - 0,93706 A B$
Ketahanan lipat	$Y = 269,80392 A - 67,81373 B - 250,14706 A B$
Fluks (mg/cm <sup>2</sup> .menit)	$Y = 3,41374E-003 A + 8,44557E-003 B - 9,82143E-003 A B$
Q <sub>360</sub> (%)	$Y = 83,29588 A + 132,91941 B - 29,08059 AB$

Keterangan : Y = respons yang dihasilkan, A = konsentrasi natrium alginat, B = konsentrasi minyak cengkeh.

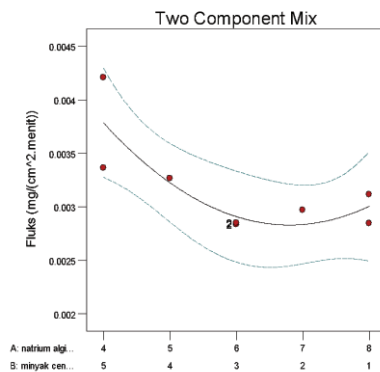
Design-Expert® Software  
Component Coding: Actual  
Ketebalan (mm)  
• Design Points  
— 95% CI Bands  
X1 = A: natrium alginat  
X2 = B: minyak cengkeh



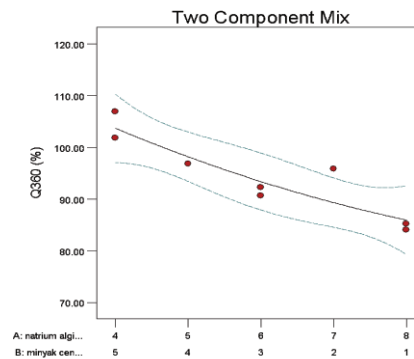
(1)



(2)



(3)



(4)

Keterangan : Grafik Pengaruh Natrium Alginat dan Minyak Cengkeh pada (1) Ketebalan, (2) Ketahanan Lipat, (3) Fluks, (4) Q<sub>360</sub>.

Bobot *patch* dan hasil penetapan kadar seluruh *run* memiliki standar deviasi relatif kurang dari 2% yang menandakan semua komponen *patch* terdispersi merata dalam sediaan dan kadar obat pada semua *run* relatif seragam.

Berdasarkan persamaan pada tabel 3, nilai koefisien positif yang menunjukkan bahwa natrium alginat dan minyak cengkeh dapat meningkatkan ketebalan. Nilai koefisien natrium alginat lebih tinggi karena komponen ini memiliki kemampuan mengembang. Interaksi antar

keduanya memiliki koefisien respons negatif yang menunjukkan bahwa interaksi kedua bahan menurunkan ketebalan. Hal ini dikarenakan sifat minyak cengkeh yang lipofil bertolak belakang dengan sifat natrium alginat yang hidrofil sehingga mengganggu pengembangan natrium alginat. Gambar (1) menunjukkan bahwa natrium alginat meningkatkan ketebalan.

Gambar (2) menunjukkan bahwa natrium alginat meningkatkan ketahanan lipat. Natrium alginat sebagai polimer dapat menghasilkan lapisan film yang elastis. Ketahanan mekanis *patch* bergantung pada komponen natrium alginat, semakin kecil konsentrasi natrium alginat yang digunakan maka ketahanan mekanisnya akan berkurang.

Berdasarkan persamaan pada tabel 3, fluks ditingkatkan oleh natrium alginat dan minyak cengkeh, serta diturunkan oleh interaksi antar keduanya. Nilai koefisien minyak cengkeh lebih besar dari natrium alginat. Minyak cengkeh dapat meningkatkan fluks karena merupakan pembawa bagi metoklopramid HCl untuk menembus membran uji. Gambar (3) menunjukkan bahwa minyak cengkeh meningkatkan fluks.

Berdasarkan persamaan pada tabel 3, nilai  $Q_{360}$  ditingkatkan oleh natrium alginat dan minyak cengkeh. Interaksi antar kedua komponen menurunkan nilai  $Q_{360}$ . Natrium alginat memiliki pengaruh yang lemah. Gambar (4) menunjukkan bahwa peningkatan  $Q_{360}$  berbanding lurus dengan pertambahan konsentrasi minyak cengkeh. Hal ini dapat terjadi karena minyak cengkeh berfungsi sebagai pembawa obat untuk menembus membran uji.

Bobot masing-masing parameter yang dioptimasi tergantung seberapa penting pengaruhnya dalam penelitian. Bobot antar parameter optimasi dapat berbeda. Ketebalan diberi bobot satu karena ketebalan berpengaruh pada kenyamanan pasien. *Patch* yang tebal akan mengurangi kenyamanan pasien, sedangkan *patch*

yang terlalu tipis akan mudah patah. Ketahanan lipat diberi bobot tiga karena digunakan untuk menentukan ketahanan mekanis *patch* selama digunakan. Fluks dan  $Q_{360}$  diberi bobot lima karena parameter ini adalah parameter utama dalam penelitian ini. Fluks dan  $Q_{360}$  menggambarkan kemampuan *enhancer* untuk meningkatkan daya permeasi metoklopramid hidroklorida dalam sediaan *patch* transdermal.

Formula optimum yang terpilih yaitu formula dengan konsentrasi natrium alginat sebesar 4,53 % dan minyak cengkeh 4,47%. Formula ini dibuat dan diuji dengan metode yang sama dengan formula sebelumnya.

**Tabel 4. Prediksi Nilai Parameter Formula Optimum Menurut *Design Expert* Versi 10.0.1**

Parameter Uji	Nilai
Ketebalan (mm)	0,28
Ketahanan lipat	39
Fluks (mg/cm <sup>2</sup> .menit)	0,0034
$Q_{360}$ (%)	100,69

Hasil percobaan masing-masing pengujian dibandingkan dengan hasil teoritis dari optimasi *simplex lattice design*. Pada tiap parameter uji tersebut didapat nilai signifikansi > 0,05, dapat disimpulkan bahwa hasil dari masing-masing parameter berbeda tidak signifikan antara hasil teoritis dengan hasil percobaan.

## KESIMPULAN

Pengaruh masing-masing komponen natrium alginat dan minyak cengkeh serta interaksi keduanya: a. Natrium alginat meningkatkan ketebalan, ketahanan lipat, fluks dan  $Q_{360}$ . b. Minyak cengkeh meningkatkan ketebalan, fluks dan  $Q_{360}$ , tetapi menurunkan ketahanan lipat. c. Interaksi antara natrium alginat dan

minyak cengkeh menurunkan ketebalan, ketahanan lipat, fluks dan  $Q_{360}$ .

Formula optimum *patch* transdermal metoklopramid hidroklorida adalah formula yang mengandung natrium alginat sebesar 4,53 % dan minyak cengkeh 4,47% akan menghasilkan ketebalan 0,28 mm, ketahanan lipat 39, fluks 0,0034 mg/cm<sup>2</sup>.menit, dan  $Q_{360}$  100,69%.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada PT. Phapros, Tbk. atas bantuan bahan metoklopramid hidrokolorida.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal, S. Agarwal, S. dan Jalhan, S., 2013, Essential Oils as Human Skin Penetration Enhancer for Transdermal Drug Delivery: A Review, *Int J Pharm Bio Sci*, 4(1), 857–868.
- 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, 1350-1365.
- Amin, S., Mir, S.R., Kohli, K., dan Ali, A., 2012, Novel Polymeric Matrix Films for Transdermal, *International Journal of Pharmaceutical Frontier Research*, 2(1), 48-60.
- Bolton, S. dan Bon, C., 2004, *Pharmaceutical Statistics : Practical and Clinical Applications 4<sup>th</sup> Edition*. Revised and Expanded, Marcel Dekker, Inc., New York, 523-526.
- Chen, J. Jiang, Q.D., Wu, Y.M., Liu, P., Yao, J.H., Lu, Q., Zhang, H., dan Duan, J.A., 2015, Potential of Essential Oils as Penetration

Enhancers for Transdermal Administration of Ibuprofen to Treat Dysmenorrhoea, *Molecules*, 20, 18219-18236.

- Chen, J. Jiang, Q.D., Chai, Y.P., Zhang, H., Peng, P., dan Yang, X.X., 2016, Natural Terpenes as Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery, *Molecules*, 21, 1709.
- Kamatou, G.P., Vermaak, I., dan Viljoen, A.M., 2012, Eugenol— From the Remote Maluku Islands to the International Market Place: A Review of a Remarkable and Versatile Molecule, *Molecules*, 17, 6953-6981.
- Madan, J.R., Argade, N.S., dan Dua, K., 2015, Formulation and Evaluation of Transdermal Patches of Donepezil, *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 9(1).
- Mali, A.D., Bathe, R., dan Patil, M., 2015, An updated review on transdermal drug delivery systems, *International Journal of Advances in Scientific Research*, 1(06), 244-254.
- Pang, Z. dan Han C., 2014, Review on Transdermal Drug Delivery Systems, *Journal of Pharmaceutics & Drug Development*, 2(4).
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., dan Quin, M.E., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipient Sixth Edition*, Pharmaceutical Press, London, 549-622.
- Setyawan, E.I., Pratama, P.Y.A., dan Budiputra, D.K., 2015, Optimasi Formula Matriks *Patch* Ketoprofen Transdermal Menggunakan Kombinasi Asam Oleat dan Minyak Atsiri Bunga Cempaka Putih (*Michelia alba*) sebagai

- Permeation Enhancer*, *Jurnal Farmasi Udayana*, 4(2).
- Sweetman, S.C., 2009, *Martindale The Complete Drug Reference Thirty-sixth edition*, Pharmaceutical Press, London, 1747-1749.
- Vikas, S., Sheema, S., Gurpreet, S., Rana, A.C., dan Baibhav, J., 2011, Penetration Enhancer: A Novel Strategy For Enhancing Transdermal Drug Delivery, *International Research Journal Of Pharmacy*, 2(12), 32-36.
- Varillas, M.A., Brevedan, M.I.V., dan Vida, N.L.G., 2018, Pharmaceutical Equivalence and Similarity Studies of Metoclopramide Tablets, *Dissolution Technology*, 25(1).
- USP XXXVI, 2013, *USP 36: United States Pharmacopeia*, United States Pharmacopeial Convention, Rocville, 1209-1210.
- Zuheir, A., Samein, L.H., dan Aiash, N. 2013, Preparation and *In Vitro* Evaluation of Metoclopramide HCl Hollow-Type Suppository, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(2), 660-666.