

Pengaruh Perbandingan Konsentrasi Polimer terhadap Karakteristik dan Laju Pelepasan *Patch* Transdermal Nifedipin

Nur Azizah Syahrana*, Surya Ningsi, Haeria, Isriany Ismail

Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar, Jl. Sultan Alauddin No. 36, South Sulawesi

*E-mail: nur.azizah@uin-alauddin.ac.id

Abstract

Nifedipine is a dihydropyridine anti-hypertensive drug as a calcium channel blocker with low oral bioavailability and a short half-life resulting in frequent repeated daily use of the drug when given orally in conventional dosage forms. The matrix system transdermal patch is an option that allows controlled delivery of the drug through the skin and provides patient comfort. The purpose of this study was to determine the effect of polymer deposition on the material and the in-vitro release rate of nifedipine transdermal patches with the polymer ratio of Ethyl Cellulose (EC) and Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC) used, namely F1 (7:3), F2 (8:2) and F3 (9:1). The results of the nifedipine patch test on organoleptic examination are round, characteristic odor, yellow color and smooth surface texture. In vitro release showed that the best polymer was found in Formula 2 EC: HPMC (8:2) with good characteristics and the highest flux value was 1.307 ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$).

Keywords: Nifedipine, Transdermal, Patch, Ethyl cellulose, HPMC

Abstrak

Nifedipine adalah obat anti-hipertensi dihidropiridin sebagai penghambat saluran kalsium dengan bioavailabilitas oral yang rendah dan waktu paruh singkat menyebabkan frekuensi penggunaan obat yang berulang dalam sehari bila diberikan secara oral dalam bentuk sediaan konvensional. Patch transdermal sistem matriks adalah opsi yang memungkinkan pengiriman obat terkontrol melalui kulit dan memberikan kenyamanan pasien. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat pengaruh pengendapan polimer pada materi dan laju pelepasan in-vitro patch transdermal nifedipine dengan rasio polimer Ethyl Cellulose (EC) dan Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC) yang digunakan yaitu F1 (7:3); F2 (8:2) dan F3 (9:1). Hasil uji nifedipine patch pada pemeriksaan organoleptik berbentuk bulat, bau khas, warna kuning dan tekstur permukaan halus. Pelepasan secara in vitro menunjukkan polimer terbaik terdapat pada Formula 2 EC: HPMC (8:2) dengan karakteristik yang baik dan nilai fluks tertinggi yakni 1,307 ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{menit}^{-1}$).

Kata Kunci: Nifedipin, Transdermal, Patch, Etil selulosa, HPMC

Submitted: 06 Desember 2020

Accepted: 12 Januari 2021

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v3i1.388>

■ Pendahuluan

Nifedipin adalah obat golongan calcium channel blocker dihidropiridin digunakan dalam terapi hipertensi dan angina sebagai vasodilator yang memiliki potensi relatif dianggap paling poten. Mekanisme kerja nifedipin dengan cara menghambat masuknya ion Ca^{2+} sehingga menyebabkan relaksasi dari otot polos vaskuler dan otot jantung. Bioavailabilitas pada pemberian oral nifedipin adalah berkisar 40-60% dari dosis yang diberikan. Sejumlah 90% dosis yang diberikan berikatan dengan protein plasma. Waktu paruh nifedipin yang relatif singkat yaitu 2-5 jam [1] sehingga pemberian nifedipide dalam bentuk sediaan konvensional membutuhkan frekuensi secara berulang dalam sehari. Hal ini bisa mengakibatkan terjadinya fluktuasi konsentrasi obat dalam darah sehingga menyebabkan timbulnya efek samping seperti muka merah, nyeri kepala, pusing, edema perifer, hipotensi dan serangan angina. Obat dapat menyebabkan takikardia refleksif jika vasodilatasi perifer terlalu besar sehingga terjadi penurunan tekanan darah yang hebat [2][3].

Mengatasi hal tersebut, maka dikembangkan suatu formulasi nifedipin dalam bentuk sediaan transdermal patch yang diharapkan dapat menghasilkan konsentrasi obat yang lebih seragam dalam darah dan tidak fluktuatif. Nifedipine sebagai zat aktif memenuhi syarat ideal yang diberikan secara transdermal yaitu berat molekul nifedipin 346,3; titik lebur 172°C sampai 174°C , dan koefisien partisi log p 2,5 [4]. Hal ini sesuai dengan teori dimana obat yang diberikan melalui kulit memiliki bobot molekul relatif kecil yakni kurang dari 500Da, titik lebur yang relatif rendah, kurang dari 200°C dan nilai log p (oktanol/air) 1-3 [5].

Formulasi Patch Nifedipin dalam penelitian ini menggunakan tipe matriks karena memiliki beberapa keunggulan yaitu apabila terjadi kerusakan pada polimer tidak terjadi kebocoran sehingga bahwa obat tidak dikeluarkan dalam jumlah banyak, bentuk sediaan yang elegan, lebih kecil, mudah, cepat, dan biaya relatif murah [5][6]. Patch menghantarkan obat secara terkendali melalui kulit dalam periode waktu tertentu [7]. Komponen dasar dari pembuatan patch transdermal tipe matriks adalah polimer. Polimer tersebut memastikan bahwa obat didistribusikan dengan kecepatan pelepasan yang terkendali [8]. Partikel obat terlebih dahulu harus dilarutkan untuk membentuk molekul yang dapat berdifusi melalui polimer, yang selanjutnya obat akan menembus melalui kulit. Polimer yang digunakan sebagai pembawa pada tipe matriks menggunakan kombinasi antara HPMC dan EC. Penggunaan polimer hidrofobik EC dapat memperlambat laju pelepasan obat, sehingga dilakukan modifikasi sifat polimer dengan menggunakan campuran polimer bersifat hidrofilik dan hidrofobik agar pelepasan obat lebih efektif. Polimer hidrofilik yang digunakan yaitu HPMC, penambahan HPMC sebagai polimer ke dalam campuran EC menyebabkan terbentuknya pori-pori sehingga membantu pelepasan obat [9]. Berdasarkan hal tersebut maka tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh kombinasi polimer terhadap karakter penetrasi sediaan patch transdermal tipe matriks menggunakan bahan aktif nifedipin serta persen kumulatif uji pelepasan secara in-vitro.

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan Cawan porselin, Cetakan *patch* yang dimodifikasi, Magnetik stirrer (*Heidolph*®), Micrometer sekrup (*Tricle Brand*®), Sel difusi yang dimodifikasi, spektrofotometer UV-VIS (*Genesis*®), spoit, termometer dan timbangan analitik (*Kern*®). Bahan yang digunakan adalah Etil Selulosa (EC) (CV. Kuadran), Polietilen glikol (PEG-400), Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) (CV. Kuadran), kloroform, mentol, metanol, natrium lauril sulfat, Nifedipin.

Pembuatan matriks Patch Nifedipin

Polimer yang digunakan adalah kombinasi EC dengan HPMC dengan zat aktif nifedipine. Patch yang dibuat menggunakan tipe matriks dengan metode pengupuan pelarut. Larutan dituang ke cetakan kaca *patch* kemudian dikeringkan pada suhu 45-55°C dalam lemari asam dan kemudian disimpan untuk studi lebih lanjut. Formula *patch* transdermal nifedipin dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula *Patch* Nifedipin (Per *Patch*)

Bahan (mg)	Fungsi	Konsentrasi		
		F 1 (7:3) EC:HPMC	F 2 (8:2) EC:HPMC	F 3 (9:1) EC:HPMC
Nifedipin	Bahan aktif	10	10	10
EC	Polimer	210	240	270
HPMC	Polimer	90	60	30
PEG-400	Plastizer	170	170	170
Mentol	Enhancer	20	20	20

Evaluasi Karakteristik Patch [10]

Organoleptik

Pemeriksaan organoleptis sediaan *patch* nifedipin meliputi, bentuk, warna, bau, kelenturan dan tekstur permukaan.

Ketahanan lipat *patch*

Dilakukan dengan melipat berulang kali *patch* sampai menunjukkan setiap retakan.

Ketebalan *patch*

Patch di ukur dengan menggunakan alat ukur sekrup, kemudian dirata-ratakan ketebalannya.

Uji Penetrasi Nifedipin Patch [11]

Uji penetrasi dilakukan menggunakan sel difusi franz modifikasi. Kompartemen cairan penerima diisi dengan dapar posfat pH 7,4 sebanyak 20 mL. Polimer yang terbentuk dimasukkan ke dalam *backing* membran lalu tempelkan pada kulit yang diletakkan pada alat sel difusi. Kemudian *bar stirrer* dimasukkan ke dalam kompartemen cairan penerima. Sel difusi kemudian diletakkan pada bejana kaca dan diatur suhunya pada 37°C. Magnetik stirrer dihidupkan dan diatur kecepatan 100 rpm, suhu tetap dijaga 37°C. Pengambilan sampel (3mL) dilakukan berturut-turut pada menit ke- 5, 10, 15, 25, 35, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 140, 160, dan 180. Volume cairan yang diambil segera digantikan dengan dapar posfat pH 7,4 dengan volume cairan yang sama. Sampel kemudian dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang (λ) 336 nm.

Pengukuran jumlah kumulatif dihitung berdasarkan zat aktif yang terpenetrasi (μg) per luas area difusi (cm^2). Profil kumulatif nifedipin ditentukan berdasarkan hubungan antara jumlah nifedipin yang terpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap waktu (menit) dan penentuan kecepatan penetrasi (*fluks*) nifedipin dari sediaan transdermal *patch* berdasarkan kurva hubungan antara jumlah kumulatif nifedipin yang berpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap waktu (menit) dan dihitung regresi liniernya. Hasil slope dari persamaan regresi merupakan kecepatan penetrasi (*fluks*) nifedipin dari basis.

Hasil dan Pembahasan

Formulasi transdermal *patch* tipe matriks yang dibuat menggunakan kombinasi polimer yaitu EC dan HPMC dengan berbagai perbandingan yakni 7:3, 8:2, dan 9:1. Selain itu digunakan pula bahan mentol sebagai peningkat penetrasi (*enhancer*) yang berfungsi untuk

memperbaiki *fluks* obat yang melewati membrane dan PEG sebagai *plasticizer* yang berfungsi agar *patch* tidak kaku dan halus. Formulasi polimer dengan berbagai perbandingan konsentrasi ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan karakter dan kumulatif obat serta nilai *fluks* dari bahan yang dipengaruhi oleh bahan polimer pembentuk matriks [12].

Tabel 2. Pengujian Organoleptik Polimer *Patch*

Number of Sample	Formula (EC: HPMC)		
	F 1 (7:3)	F 2 (8:2)	F 3 (9:1)
Bentuk	Bulat	Bulat	Bulat
Bau	Bau Khas	Bau Khas	Bau Khas
Warna	Kuning muda	Kuning muda	Kuning muda
Keleturan	Kaku	Kaku	Kaku
Tekstur	Halus berpori	Halus Sedikit berpori	Halus Sedikit Berpori
Ketebalan (mm)	0.040	0.043	0.046

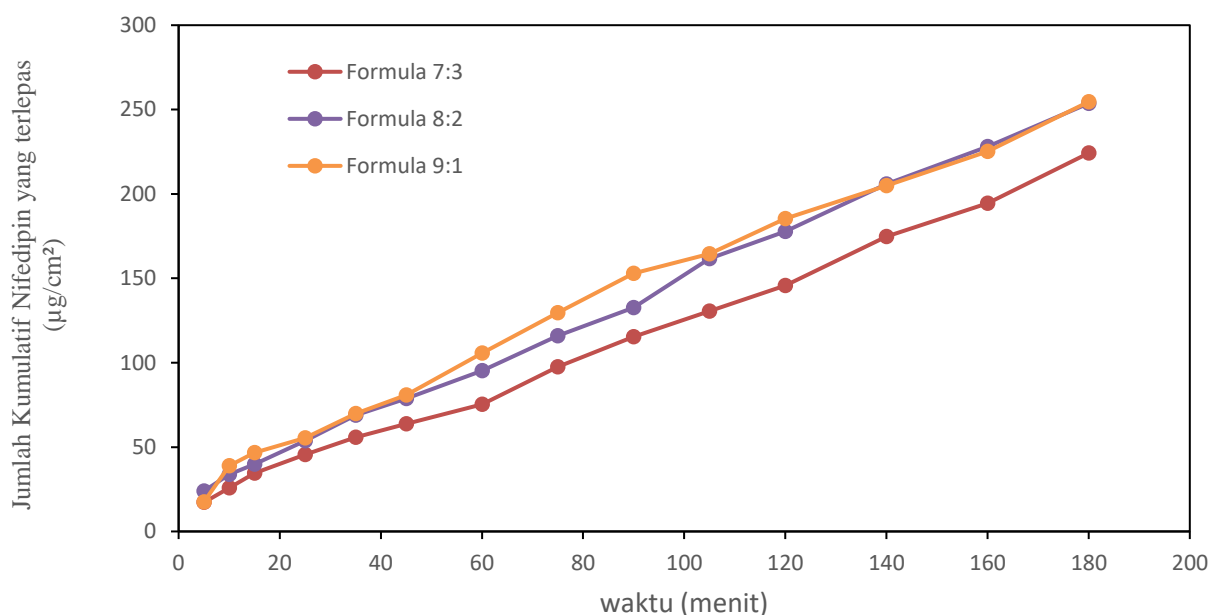
Pengamatan organoleptis sediaan *patch* nifedipine dapat dilihat pada tabel 2. *Patch* nifedipine yang dihasilkan berwarna kuning muda, bau khas dengan tekstur permukaan halus sedikit berpori. Warna kuning yang dihasilkan merupakan warna dasar dari nifedipine itu sendiri [13]. Pengujian ketahanan lipat dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui ketahanan lipatan suatu *patch*. Hasil peningkatan ketahanan lipat dari suatu *patch* menandakan *patch* memiliki kekuatan konsistensi film yang baik sehingga tidak mudah patah atau robek pada saat penggunaan dan penyimpanannya. Berdasarkan penelitian sebelumnya jumlah ketahanan lipat yang memenuhi standar apabila ketahanan lipat lebih dari 200 kali lipatan [14], ketahanan lipat pada masing-masing

formula <200, sehingga dapat dikatakan kombinasi polimer tidak mampu meningkatkan ketahanan lipat *patch*. Pengujian ketebalan *patch* masing-masing formula yaitu F1 0.040 mm, F2 0.043 mm dan F3 0.046 mm atau < 1 mm. Ketebalan *patch* dapat mempengaruhi zat aktif berpenetrasi kedalam kulit. Semakin tipis *patch* maka akan semakin baik zat aktif berpenetrasi kedalam kulit karena media untuk zat aktif berpindah semakin kecil, sebaliknya sediaan matriks *patch* yang terlalu tebal akan mempersulit lepasnya zat aktif dari *patch* [15]. Ketebalan *patch* dapat mempengaruhi sifat fisik *patch*, dimana *patch* yang tipis akan lebih mudah digunakan dan lebih diterima dalam pemakaiannya [16].

Pengujian penetrasi dilakukan menggunakan sel difusi *Franz* yang dimodifikasi dengan tujuan untuk mengetahui kemampuan polimer melepaskan obat melintasi membran. Suhu 37°C pada sel difusi menggambarkan suhu tubuh manusia tetap dipertahankan sebab akan mempengaruhi banyaknya zat aktif yang terdifusi masuk ke dalam membran (kulit). Semakin tinggi suhu, maka zat aktif yang larut akan semakin banyak dalam kompartemen reseptor menyebabkan nilai serapan yang diukur akan semakin besar. Membran pada kompartemen donor harus bersentuhan langsung dengan kompartemen reseptor agar *patch* yang mengandung obat nifedipine yang diletakkan pada membran dapat berpenetrasi langsung ke dalam cairan reseptor. Cairan reseptor (dapar fosfat) diukur absorbanya pada spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 336 nm pada waktu yang telah ditentukan. Hasil uji penetrasi nifedipine *patch* dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Kumulatif Dan Fluks Nifedipin Dari Sediaan *Patch* Yang Melintasi Membran

Perbandingan Polimer	Kumulatif Nifedipin (µg.cm ⁻²)	Fluks Nifedipin (µg.cm ⁻² .menit ⁻¹)	Persamaan regresi	Regresi Linier (R)
F 1 (7:3) EC : HPMC	224,217	1,139	Y = 1,139x + 13,38 R ² = 0,997	0,998
F 2 (8:2) EC: HPMC	253,665	1,307	Y = 1,307x + 19,80 R ² = 0,998	0,999
F 3 (9:1) EC: HPMC	254,615	1,303	Y = 1,303x + 24,53 R ² = 0,993	0,996



Gambar 1. Kurva Hubungan Nifedipin Melintasi Membran Terhadap Waktu

Pelepasan nifedipine dari patch matriks dilakukan berdasarkan pemilihan model hasil dari nilai koefisien determinasi (R^2) yang paling mendekati nilai 1. Dari hasil analisis menggunakan Solver pada model persamaan Korsmeyer Peppas diperoleh kecepatan pelepasan (fluks) nifedipin dari patch matriks dapat dilihat pada gambar 1. Hasil tersebut menunjukkan komposisi kombinasi antara perbandingan polimer EC: HPMC (8:2) dengan nilai fluks yang tertinggi sebesar $1,307 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{menit}^{-1}$ dengan nilai regresi linier (R) sebesar 0.999. Kombinasi polimer hidrofobik dan hidrofilik bersifat sinergis menyebabkan terbentuknya pori-pori sehingga membantu pelepasan obat [9]

■ Kesimpulan

Pengujian karakteristik patch nifedipine pada pemeriksaan organoleptik berbentuk bulat, bau khas, warna kuning dan tekstur permukaan halus. Pelepasan secara in-vitro menunjukkan polimer terbaik terdapat pada Formula 2 EC:HPMC (8:2) dengan karakteristik yang baik dan nilai fluks tertinggi yakni $1,307 (\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{menit}^{-1})$.

■ Daftar Pustaka

- [1] C. B. Toal, P. A. Meredith, and H. L. Elliott, 2012. "Long-acting dihydropyridine calcium-channel blockers and sympathetic nervous system activity in hypertension: A literature review comparing amlodipine and nifedipine GITS," *Blood Press.*, vol. 21, no. SUPPL. 1, pp. 3–10, doi: 10.3109/08037051.2012.690615.
- [2] B. M. Moffat, A.C., Osselton, M.D., & Widdop, 2011. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*, 4th ed. London: Pharmaceutical Press. London
- [3] Ansel Howard, 2008. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, IV. Jakarta: UI Press,
- [4] Bathe, Ritesh and Reni Kapoor, 2015. "Transdermal drug delivery system: formulation, development and evaluation-An overview," *Int. J. Biomed. Adv. Res. IJBAR Int. J. Biomed. Adv. Res. J.*, vol. 6, no. 1, pp. 1–10, 2015, doi: 10.7439/ijbar.
- [5] R. N. D. Fitri Yani, Anayanti Arianto, 2020. "Formulation of Ketoprofen Transdermal Solid Dispersion Patch as an Analgesic and Anti-Inflammatory," *Asian J. Pharm. Res. Dev.*, vol. 8, no. 3, pp. 49–56, doi: 10.22270/ajprd.
- [6] A. Okyar, Y. Ozsoy, and S. Gungor, 2012. "Novel Formulation Approaches for Dermal and Transdermal Delivery of Non-Steroidal Anti-

- Inflammatory Drugs,” *Rheum. Arthritis - Treat.* doi: 10.5772/28461.
- [7] J. Ramadhani, Untia Kartika Sari; Djajadisastra and Iskandarsyah, 2017. “Pengaruh Polimer dan Peningkat Penetrasi Terhadap Karakter Penetrasi Matriks Sediaan Patch Transdermal Karvedilol,” *J. Ilmu Kefarmasian Indones.*, vol. 15, no. 2, p. 120, doi: 10.35814/jifi.v15i2.501.
- [8] Ubaidulla, Udhumansa; Molugu V.S. Reddy, Kumaresan Ruckmani, Farhan J. Ahmad, 2007. “Transdermal Therapeutic System of Carvedilol: Effect of Hydrophilic and Hydrophobic Matrix on In Vitro and In Vivo Characteristics,” *AAPS PharmSciTech.*, vol. 8, no. 1, pp. E13–E20, doi: 10.1208/pt0801002.
- [9] S. Kandavilli, V. Nair, and R. Panchagnula, 2002. “Polymers in transdermal drug delivery systems,” *Pharm. Technol. North Am.*, vol. 26, no. 5, pp. 62–80. doi: 10.5360/membrane.19.75.
- [10] D. Patel, S. A. Chaudhary, B. Parmar, and N. Bhura, 2012. “Transdermal Drug Delivery System: A Review,” *Pharma Innov.*, vol. 1, no. 4, pp. 66–75, [Online]. Available: www.thepharmajournal.com.
- [11] S. Ningsi, N. Putrianti, and D. Wahyuni, 2015. “Formulasi, Karakterisasi Dan Uji Penetrasi In Vitro Patch Ekstrak Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora*) Sebagai Anti Selulit,” *J. Fram. FIK UINAM*, vol. 2, no. 3, pp. 87–92,
- [12] Rowe, R. C. et al. 2009. *Handbook Of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed. London: Pharmaceutical Press,
- [13] Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995. *Farmakope Indonesia*, IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.,
- [14] A. Fatmawaty, M. Nisa, Irmayani, and Sunarti, 2017. “Formulasi Patch Ekstrak Etanol Daun Murbei (*Morus Alba L.*) dengan Variasi Konsentrasi Polimer Polivinil Piroolidon dan Etil Selulosa,” *J. Pharm. Med. Sci.*, vol. 2, no. 1, pp. 17–20
- [15] F. J. Hermanto and V. Nurviana, 2019. “Evaluasi Sediaan Patch Daun Handeuleum (*Graptophyllum griff L.*) Sebagai Penurun Panas,” *J. Kesehat. Bakti Tunas Husada J. Ilmu-ilmu Keperawatan, Anal. Kesehat. dan Farm.*, vol. 19, no. 2, p. 209. doi: 10.36465/jkbth.v19i2.499.
- [16] P. Prabhakara et al., 2010. “Preparation and evaluation of transdermal patches of papaverine hydrochloride,” *Int. J. Res. Pharm. Sci.*, vol. 1, no. 3, pp. 259–266.