

FORMULASI MATRIKS TRANSDERMAL PENTAGAMAVUNON-0 DENGAN KOMBINASI POLIMER PVP K30 DAN HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA

Beti Pudyastuti¹, Akhmad Kharis Nugroho², Sudibyo Martono²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta

²Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Abstract: Transdermal delivery system is one of the delivery system for Pentagamavunon-0 (PGV-0) to avoid the high intensity of first pass metabolism of PGV-0 in peroral route. The purpose of this research was to optimize the formula of PGV-0 transdermal matrix with a combination of PVP K30 and HPMC polymers. The simplex lattice optimization approach of the transdermal matrix formulas was performed by using Design Expert 7.1.5 software. The visual appearance, weight, thickness, moisture content, moisture uptake, folding endurance, drug content, and dissolution efficiency of the release profil of PGV-0 from the matrix for 6 hours were evaluated as responses to determine optimum formula of matrix. The result showed that a combination of PVP K30 and HPMC polymers had a significant influence on the visual appearance, moisture content, and dissolution efficiency of PGV-0. Combination of 1.98% of PVP K30 and 4.52% of HPMC as the optimum formula could produce homogeneous and flexible matrix with moisture content of 3.21%. The dissolution efficiency was 9.11%, indicating that 101.93 μ g of PGV-0 was released from the optimum formula during 6 hours.

Keywords : Pentagamavunon-0, Transdermal matrix, PVP K30, HPMC

1. Pendahuluan

Pentagamavunon-0 (PGV-0) sebagai salah satu senyawa analog kurkumin memiliki aktivitas sebagai antioksidan, antibakteri, dan anti-inflamasi (Sardjiman, 2000). Sistem penghantaran PGV-0 secara peroral terkendala dengan metabolisme lintas pertama yang intensif (Hakim *et al.*, 2006) sehingga sistem penghantaran transdermal dapat menjadi salah satu alternatif PGV-0.

Penelitian terdahulu mengindikasikan potensi transpor transdermal PGV-0 baik dari bentuk larutan, suspensi, maupun gel (Harsanti, 2007; Laksitorini, 2007; dan Nugroho *et al.*, 2011) sehingga pengembangan PGV-0 dalam bentuk matriks transdermal yang lebih praktis digunakan menjadi cukup potensial. Penelitian Kandavilli *et al.* (2002) dan Valenta dan Auner (2004) menunjukkan penggunaan polimer hidrofilik menyebabkan permeabilitas matriks meningkat sehingga difusi obat melalui matriks lebih cepat dibandingkan polimer hidrofobik.

HPMC mempunyai karakteristik pengembangan yang lebih baik dibanding polimer lain sehingga mampu melepaskan obat dari matriks relatif cepat. PVP K30 dapat meningkatkan pelepasan obat karena pembentukan pori dan mencegah kristalisasi obat dalam matriks (Bharkatiya *et al.*, 2010). Penelitian Oetari *et al.* (2001) menunjukkan peningkatan kelarutan dan absorpsi PGV-0 karena pembentukan kompleks dengan PVP.

Beberapa penelitian menunjukkan pengaruh kombinasi PVP K30 dan HPMC sebagai matriks transdermal terhadap sifat fisikokimia dan laju pelepasan obat diantaranya matriks clopidogrel bisulfat (Darwhekar *et al.*, 2011), repaglinid (Prajapati *et al.*, 2011), dan ondansetron HCl (Amish *et al.*, 2012). Sejauh ini, penelitian mengenai kombinasi kedua polimer sebagai matriks transdermal PGV-0 belum pernah dilakukan. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh kombinasi kedua polimer

terhadap sifat fisik dan laju pelepasan obat serta mengoptimasi formula matriks transdermal PGV-0.

2. Metode Penelitian

Bahan yang digunakan meliputi PGV-0 yang diperoleh dari Laboratorium Sintesis Organik Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, HPMC 615 (derajat farmasi, Shin-Etsu Chemical), PVP K30 (derajat farmasi, Hangzhou Nanhang Industrial), akuades (Bratachem), etanol 96% dan propilen glikol (derajat farmasi, Bratachem).

Alat yang digunakan meliputi sel difusi tipe vertikal yang dibuat oleh Laboratorium Proses Material Departemen Teknik Fisika Institut Teknologi Bandung, spektrofotometer UV-VIS (Genesys 10 UV Scanning), desikator, *petri dish*, *magnetic stirrer* (Thermolyne IKA®C-MAG HS7), *digital caliper*, neraca analitik (Adventurer™), *climatic chamber* (Binder), *oven* (Mettler), dan alat gelas.

2.1 Formulasi matriks transdermal PGV-0

Matriks transdermal PGV-0 dibuat berdasarkan tabel I yang diperoleh dari hasil analisis dengan piranti lunak *Design Expert* versi 7.1.5. PVP K-30 dilarutkan dalam 9,2 mL larutan stok PGV-0 (konsentrasi 0,8 mg/mL). Propilen glikol sejumlah 1,5 mL ditambahkan dalam campuran tersebut dan diaduk hingga homogen. Larutan HPMC 615 dalam 4,3 mL pelarut etanol 96% : akuades (1 : 1) ditambahkan dalam campuran tersebut sedikit demi sedikit sambil diaduk hingga homogen. Pengadukan dilakukan di atas *thermolyne* dengan bantuan *magnetic stirrer* selama 30 menit.

Campuran yang homogen dituang ke dalam cetakan yang berupa *petri dish* dan didiamkan pada suhu kamar hingga terbentuk matriks. Setelah terbentuk, matriks dikeringkan dalam *oven* suhu 45°C sampai mencapai bobot matriks yang diinginkan. Matriks yang sudah kering dipotong sirkuler dengan diameter 2,95 cm, dibungkus dengan aluminium foil, dan disimpan dalam desikator sebelum dilakukan pengujian.

2.2 Evaluasi fisik matriks transdermal PGV-0

2.2.1. Pengamatan visual

Pengamatan visual dilakukan oleh 30 responden, meliputi lima kriteria yaitu warna rata, lentur, permukaan halus dan rata, permukaan tidak lembab, dan permukaan tidak lengket.

2.2.2. Pengujian bobot

Pengujian bobot dilakukan dengan menimbang matriks dengan diameter sama satu persatu menggunakan neraca elektrik.

2.2.3. Pengujian ketebalan

Pengujian ketebalan dilakukan dengan mengukur ketebalan matriks pada tiga titik yang berbeda menggunakan alat *digital caliper*.

2.2.4. Pengujian moisture content

Pengujian *moisture content* dilakukan dengan menimbang matriks sebagai bobot awal dan dimasukkan ke desikator selama 24 jam, kemudian ditimbang kembali setelah penyimpanan sebagai bobot akhir. Selisih bobot matriks sebelum dan sesudah dimasukkan ke desikator dihitung sebagai persen *moisture content*.

Tabel I. Desain Formula Matriks Transdermal PGV-0

Kode formulasi	Proporsi (%)		Proporsi jumlah (mg)		Jumlah PGV-0 (mg)	Jumlah PG (mL)
	HPMC	PVP K30	HPMC	PVP K30		
Run 1	4,25	2,25	637	338	7,32	1,5
Run 2	5	1,5	750	225	7,32	1,5
Run 3	4,5	2	675	300	7,32	1,5
Run 4	4,75	1,75	712	263	7,32	1,5
Run 5	4	2,5	600	375	7,32	1,5
Run 6	4,5	2	675	300	7,32	1,5
Run 7	5	1,5	750	225	7,32	1,5
Run 8	4	2,5	600	375	7,32	1,5

2.2.5 Pengujian *moisture uptake*

Pengujian *moisture uptake* dilakukan dengan menimbang matriks yang telah disimpan dalam desikator sebagai bobot awal, selanjutnya dipaparkan pada suhu 25°C dengan kelembaban 75% di *climatic chamber* selama 24 jam. Setelah 24 jam, matriks dikeluarkan dan ditimbang kembali sebagai bobot akhir. Selisih bobot matriks sebelum dan sesudah dimasukkan ke *climatic chamber* dihitung sebagai persen *moisture uptake*.

2.2.6. Pengujian ketahanan terhadap pelipatan (*folding endurance*)

Pengujian *folding endurance* dilakukan dengan melipat matriks berkali-kali pada posisi yang sama hingga patah. Jumlah pelipatan menunjukkan nilai ketahanan matriks terhadap pelipatan.

2.2.7. Pengujian kandungan zat aktif/*drug content*

Matriks seluas 2,06 cm² dilarutkan dalam 10,0 mL PBS pH 7,4 + 10% Tween 80. Larutan matriks disentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Beningan diukur absorbansinya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 412 nm. Kadar ditentukan menggunakan persamaan kurva baku PGV-0. Evaluasi kadar PGV-0 dalam matriks dihitung sebagai persen kadar PGV-0 perhitungan terhadap kadar PGV-0 teoritis dalam formula (U.S Pharmacopeial Convention, 2006). Kadar obat dalam sediaan transdermal berada dalam rentang 85,0-115,0% terhadap kadar teoritis.

2.3. Uji pelepasan PGV-0 dari matriks transdermal

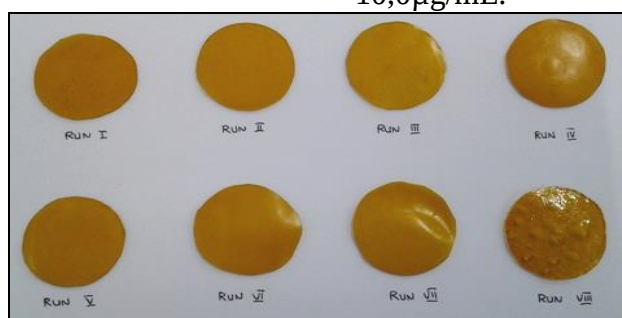
Uji pelepasan matriks dilakukan menggunakan sel difusi tipe vertikal pada suhu 32 ± 1°C. Larutan

PBS pH 7,4 + 10% Tween 80 sebanyak 25,0 mL dimasukkan ke dalam sel difusi sebagai kompartemen aseptor. Membran *Millipore* 0,45 mm yang telah direndam dalam larutan aseptor terpilih selama 1 jam dan matriks dipasang di atas sel difusi. Kompartemen aseptor pada waktu-waktu tertentu di-sampling dan diukur absorbansinya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 412 nm. Kadar ditentukan menggunakan persamaan kurva baku PGV-0. Dihitung nilai *dissolution efficiency* sampai menit ke-360 (DE₃₆₀).

3. Hasil dan Pembahasan

Kriteria matriks transdermal PGV-0 yang baik dalam penelitian ini adalah matriks halus, warna kuning merata, elastis, kadar obat dalam matriks homogen, dan laju pelepasan obat tinggi.

PGV-0 yang digunakan dalam formulasi dicuci terlebih dahulu dengan menggunakan air panas suhu 80 ± 1°C untuk menghilangkan sisa vanilin (*starting material* sintesis PGV-0). Hasil pencucian yang telah dikeringkan dikarakterisasi meliputi pengujian titik lebur, kromatografi lapis tipis dan kromatografi cair kinerja tinggi terhadap baku pembanding PGV-0. Hasil pengujian kadar secara KCKT menunjukkan kadar PGV-0 yang digunakan sebagai zat aktif dalam formulasi matriks transdermal sebesar 96,93%. Persamaan kurva baku yang digunakan untuk analisis kadar PGV-0 dalam matriks dan PGV-0 terlepas yaitu $y = 0,1998x + 0,0024$ secara spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 412 nm dalam pelarut dapar fosfat salin 0,01 M pH 7,4 + 10% Tween 80 dalam rentang kadar PGV-0 0,01-10,0 µg/mL.



Gambar 1. Tampilan visual matriks transdermal PGV-0

Tabel II. Data Evaluasi Sifat Fisik dan Pelepasan Matriks Transdermal PGV-0

Formula	Nilai visual	Bobot (g)	Ketebalan (mm)	Moisture content (%)	Moisture uptake (%)	Folding endurance	Drug content (%)	DE ₃₆₀
Run 1	13,00	0,69	0,88	3,05	2,48	> 300	112,60	11,10
Run 2	15,70	0,64	0,78	5,01	2,90	> 300	107,04	9,37
Run 3	14,67	0,65	0,84	4,66	4,08	> 300	102,80	14,10
Run 4	13,93	0,67	0,85	4,11	3,98	> 300	104,67	10,06
Run 5	12,10	0,66	0,83	2,98	4,83	> 300	105,02	13,26
Run 6	15,93	0,67	0,84	2,81	4,81	> 300	104,05	13,87
Run 7	14,00	0,67	0,84	4,34	2,47	> 300	101,47	7,60
Run 8	8,23	0,67	0,85	2,79	6,55	> 300	98,69	11,32
p-value	0,0444	0,3903	0,3225	0,0155	0,1114	-	0,9323	0,0550

Keterangan: p-value merupakan nilai signifikansi secara statistik yang diperoleh dari analisis *simplex lattice design* dengan piranti lunak *Design Expert 7.1.5*, nilai p-value < 0,05 berarti berbeda signifikan.

Tabel III. Hasil Verifikasi Respon Formula Optimum Hasil Observasi terhadap Hasil Prediksi

Parameter optimasi	Nilai prediksi	Nilai observasi ± SB	p-value
Kesan visual	14,87	15,00 ± 0,63	0,268
Moisture content	3,76%	3,21 ± 0,79%	0,351
DE ₃₆₀	12,71%	9,11 ± 0,37%	0,004

Keterangan: SB = Simpangan Baku

Pembuatan matriks transdermal dilakukan dengan metode penguapan pelarut (*solvent casting*). Pengamatan visual menunjukkan bahwa matriks transdermal PGV-0 yang diperoleh berwarna kuning, elastis, dan homogen kecuali pada formula run 8 (gambar 1).

Matriks transdermal PGV-0 yang dibuat memiliki bobot dan ketebalan yang seragam dengan kandungan PGV-0 dalam matriks berkisar antara 98,69-112,60%. Hasil analisis statistik (tabel II) menunjukkan kombinasi polimer PVP K30 dan HPMC sebagai faktor uji berpengaruh signifikan terhadap parameter nilai kesan visual, persen *moisture content*, dan laju pelepasan PGV-0 dari matriks (ditunjukkan dengan nilai DE₃₆₀).

Nilai kesan visual antara 8,23-15,93 dengan persamaan *simplex lattice design* $Y = -2,1594 (A) - 29,9994 (B) + 9,3856 (A)(B)$, menunjukkan bahwa PVP K30 (faktor B) merupakan komponen yang paling berpengaruh terhadap nilai visual matriks, jika dibandingkan dengan HPMC (faktor A) dan interaksi kedua komponen. Penurunan nilai visual matriks pada peningkatan proporsi PVP K30 berhubungan dengan sifat PVP K30 yang higroskopis (Rowe *et al.*, 2009) yaitu mudah menarik kelembaban

udara disekitarnya sehingga permukaan matriks yang dihasilkan akan lebih mudah lembab dan menjadi lengket. Hal ini sebanding dengan hasil pengujian *moisture uptake*. Matriks dengan proporsi PVP K30 tertinggi yaitu 2,5% menghasilkan persen *moisture uptake* terbesar yaitu 6,55%. Selain itu, peningkatan proporsi PVP K30 akan mengurangi proporsi HPMC 615 dalam formula sehingga rantai-rantai polimer yang terbentuk dalam matriks berkurang, terlihat secara visual permukaan matriks menjadi tidak halus dan tidak rata seperti pada formula run 8.

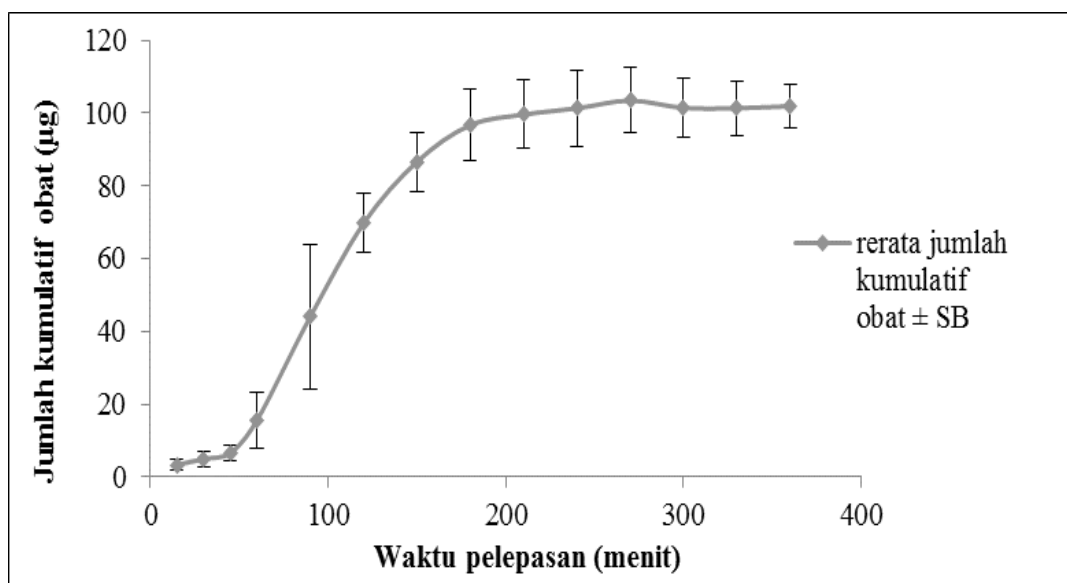
Persamaan *simplex lattice design* dari hasil pengujian *moisture content* matriks transdermal yaitu $Y = 1,1336 (A) - 0,6919 (B)$, menunjukkan bahwa komponen HPMC memberikan pengaruh lebih besar terhadap nilai persen *moisture content* matriks dibandingkan komponen PVP K30. Peningkatan persen *moisture content* matriks berhubungan dengan peningkatan viskositas matriks dikarenakan peningkatan proporsi HPMC dalam formula. Semakin besar proporsi HPMC, rantai-rantai polimer yang terbentuk dalam matriks semakin banyak dan rapat sehingga akan memperlambat penguapan air dari dalam matriks selama proses pengeringan.

Hasil pengujian pelepasan PGV-0 dari matriks transdermal selama 6 jam (DE_{360}) menghasilkan persamaan *simplex lattice design* $Y = -5,5605 (A) - 28,0379 (B) + 10,4345 (A)(B)$, yang menunjukkan bahwa PVP K30 merupakan komponen yang paling berpengaruh terhadap pelepasan PGV-0, jika dibandingkan dengan HPMC dan interaksi kedua komponen. PVP K30 dapat meningkatkan pelepasan obat karena adanya mekanisme pembentukan pori dan mencegah kristalisasi obat dalam matriks (Kandavilli *et al.*, 2002 dan Bharkatiya *et al.*, 2010). Selain PVP K30, proporsi HPMC juga berpengaruh terhadap pelepasan PGV-0. Peningkatan proporsi HPMC akan menghambat pelepasan PGV-0 karena adanya peningkatan viskositas matriks dan terbentuk struktur matriks yang rapat sehingga menghalangi masuknya pelarut ke dalam matriks.

Berdasarkan nilai respon yang signifikan dilakukan proses optimasi dengan piranti lunak *Design Expert* versi 7.1.5, di mana diperoleh formula optimum matriks pada proporsi PVP K30 sebesar 1,98% dan HPMC sebesar 4,52%. Diperoleh matriks berwarna kuning, elastis, dan homogen pada formula optimum. Hasil verifikasi formula optimum terhadap hasil prediksi dengan bantuan piranti lunak *OpenStat* (tabel III) menunjukkan tidak ada perbedaan yang

signifikan antara hasil prediksi dengan hasil observasi kecuali untuk respon uji pelepasan.

Grafik uji pelepasan (gambar 2) menunjukkan bahwa pelepasan PGV-0 dari matriks mengalami penundaan yang terlihat dengan adanya *lag time* di menit-menit awal pelepasan sebagai waktu yang dibutuhkan untuk difusi pelarut ke dalam matriks hingga terjadi proses pengembangan (*swelling*) polimer HPMC dan proses pembentukan pori oleh polimer PVP K30 dalam matriks. Rerata jumlah PGV-0 yang dapat dilepaskan sebesar 101,93 μg dari total 800 μg PGV-0 dalam matriks. Kecilnya jumlah PGV-0 yang dapat dilepaskan dari matriks disebabkan karena adanya *lag time* dan hambatan dari struktur polimer dalam matriks terutama karena ikatan-ikatan yang dibentuk oleh struktur HPMC sehingga akan menghalangi masuknya pelarut ke dalam matriks. Selain itu, kelarutan PGV-0 yang kecil dalam air menyebabkan PGV-0 akan cenderung dilepaskan secara perlahan ke dalam medium aseptor, sehingga akan menghasilkan pelepasan yang kecil pula (Maderuelo *et al.*, 2011). Penelitian lanjutan untuk menguji transpor transdermal PGV-0 baik secara *in vitro* maupun *in vivo* masih diperlukan untuk melihat banyaknya PGV-0 yang dapat tertranspor.



Gambar 2. Grafik hubungan antara jumlah kumulatif PGV-0 dengan waktu pelepasan

4. Kesimpulan

Kombinasi polimer PVP K30 dan HPMC dapat digunakan sebagai matriks dalam formulasi matriks transdermal PGV-0. Kombinasi PVP K30 sebesar 1,98% dan HPMC sebesar 4,52% sebagai formula optimum matriks transdermal menghasilkan matriks yang elastis dan homogen dengan nilai *moisture content* sebesar 3,21% dan DE₃₆₀ sebesar 9,11 yang mengindikasikan 101,93 µg PGV-0 dapat dilepaskan dari matriks selama 6 jam.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada yang telah membiayai penelitian melalui dana Hibah Penelitian Utama tahun anggaran 2013 atas nama Dr. Akhmad Kharis Nugroho, M.Si., Apt. dan Prof. Dr. Sudibyo Martono, M.S., Apt. atas bantuan pengadaan baku pembanding PGV-0 yang digunakan dalam penelitian.

Daftar Pustaka

- Amish, D, Zankhana, S, dan Joshi, J., 2012, Formulation and Evaluation of Transdermal Ondansetron Hydrochloride Matrix Patch: In Vitro Skin Permeation and Irritation Study, *Int. J. Pharm. Res. App. Sci.*, 1(2):26-34.
- Bharkatiya, M, Nema, R. K, dan Bhatnagar, M, 2010, Development and Characterization of Transdermal Patches of Metoprolol Tartrate, *AJPCR*, 3(2):130-134.
- Darwhekar, G, Jain, D. K, dan Patidar, V. K, 2011, Formulation and Evaluation of Transdermal Drug Delivery System of Clopidogrel Bisulfate, *Asian J. Pharm. Life Sci.*, 1(3):269-278.
- Hakim, A.R, Nugroho, A.E, dan Hakim, L, 2006, Profil Farmakokinetika Pentagamavunon-0 setelah Pemberian Kalium Pentagamavunon-0 secara Peroral pada Tikus, *MFI*, 17(4):204-211.
- Harsanti, D, 2007, Pengaruh Kombinasi Enhancer Natrium Lauril Sulfat dan Propilen Glikol serta Perubahan Konsentrasi Zat Aktif terhadap Transpor Transdermal Pentagamavunon-0 secara In Vitro, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Kandavilli, S, Nair, V, dan Panchagnula, R, 2002, Polymers in Transdermal Drug Delivery Systems, *Pharm. Technol.*, 26(5):62-81.
- Laksitorini, M. D, 2007, Pengaruh Natrium Lauril Sulfat pada Gel terhadap Transpor Transdermal Pentagamavunon-0 In Vitro, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Maderuelo, C., Zarzuelo, A., dan Lanao, J.M., 2011, Critical Factors in the Release of Drugs from Sustained Release Hydrophilic Matrices, *J. Controlled release*, 154(1): 2-19.
- Nanjwade, B. K, Suryadevara, K, Kella, M. R, dan Susmitha, S, 2010, Formulation and Evaluation of Transdermal Patches of Ondansetron Hydrochloride using Various Polymers in Different Ratio, *Curr. Trends. Biotechnol. Pharm.*, 4(4):917-921.
- Nugroho, A. K, Respati, A. K, Laksitorini, M. D, Harsanti, D. D, Supraptiyah, C, Isdwiani, R, dan Suwanto, T. K, 2007, Profil Transpor Perkutan Pentagamavunon Melewati Kulit Mencit In vitro, *MFI*, 3:155-162.
- Oetari, R.A, Sardjiman, Yuwono, T, dan Hakim, L, 2001, Upaya Peningkatan Absorpsi Senyawa Baru Anti-inflamasi PGV-0, *Laporan Penelitian*, Lembaga Penelitian Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Prajapati, S.T, Patel, C.G, dan Patel, C.N, 2011, Formulation and Evaluation of Transdermal Patch of Repaglinide, *ISRN Pharm.*, 1-9.
- Rowe, R. C, Sheskey, P.J, dan Quinn, M.E. (Eds), 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed., Pharmaceutical Press, London, pp. 326-329, 581-585, 592-593.
- Sardjiman, 2000, Synthesis of Some New Series of Curcumin Analogues, Antioxidative, Antiinflammatory, Antibacterial Activities, and Qualitative-Structure Activity Relationships, *Dissertation*, Gadjah Mada University, Yogyakarta.
- U.S. Pharmacopeial Convention, 2006, General Chapter: <905> Uniformity of Dosage Unit in U.S. Pharmacopeial Convention, *USP 29-NF 24*, Pharmacopeial Convention Inc., USA, p 2778.
- Valenta, C, dan Auner, B. G, 2004, The Use of Polymers for Dermal and Transdermal Delivery, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 58(2): 279-289.