

PENGEMBANGAN FILM TRANSDERMAL DILTIAZEM HCl TIPE MATRIKS DENGAN KOMBINASI POLIMER POLIVINIL ALKOHOL DAN ETIL SELULOSA SERTA PENINGKAT PENETRASI PEG 400

Yulias Ninik Windriyati¹⁾, Aenul Sholikhah¹⁾, Fauziah Muliawati¹⁾

¹⁾ Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim

INTISARI

Diltiazem HCl merupakan antihipertensi golongan antagonis kalsium yang digunakan secara luas untuk mengatasi angina pectoris dan hipertensi. Setelah pemberian oral, bioavailabilitasnya hanya 40% karena mengalami metabolisme ekstensif di hati dan waktu paruhnya 3-4 jam, sehingga frekuensi pemberiannya lebih sering. Diperlukan upaya untuk meningkatkan bioavailabilitas dan kepatuhan pasien menggunakan obat ini melalui sediaan transdermal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik fisikokimia dan permeasi diltiazem HCl dari film matriks transdermal dengan kombinasi polimer polivinil alkohol (PVA) dan etil selulosa (EC) serta peningkat penetrasi PEG 400.

Telah dibuat 6 formula film transdermal diltiazem HCl dengan kombinasi polimer PVA dan EC (7:3 dan 5:5) serta 15%, 20% dan 25% PEG 400. Film transdermal yang diperoleh dievaluasi terhadap karakter fisikokimia berupa keragaman bobot, ketebalan, ketahanan terhadap pelipatan dan penyerapan lembab serta kandungan zat aktif. Studi permeasi *in vitro* film transdermal dilakukan menggunakan membran semipermeabel komersial. Evaluasi kristal hasil interaksi obat dan excipien dilakukan dengan teknik difraksi sinar X.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua formula tidak menunjukkan perbedaan signifikan pada karakter fisikokimia film transdermal. Hasil uji permeasi *in vitro* menunjukkan peningkatan nilai fluks seiring peningkatan kadar PEG 400 sebagai peningkat penetrasi. Terjadi penurunan kristalinitas diltiazem HCl dalam film transdermal dengan peningkatan kadar PVA.

Kata kunci: Diltiazem HCl, PEG 400, PVA, film transdermal, permeasi

ABSTRACT

Diltiazem hydrochloride (diltiazem HCl), a calcium channel blocker is widely used in the management of angina pectoris and hypertension. Because of its short biological half-life (3.5 h) and low oral bioavailability (40%) due to extensive hepatic metabolism leading to high frequency drug dosing. Therefore, diltiazem HCl is a suitable drug for transdermal formulation to improve bioavailability of the drug, patient's convenience and compliance due to less frequent administration. The objective was to characterized the physicochemical properties and permeation of matrix film transdermal diltiazem HCl that prepared with polymers (PVA & EC) and PEG 400 as penetration enhancer.

In this study, six formulation were prepared in different ratio of film forming polymers (5:5 & 7:3), and 15%, 20%, 25% of PEG 400. Developed transdermal film were characterized for weight uniformity, thickness, folding endurance, moisture uptake, drug content and *in vitro* permeation study using commercial semi permeable membrane. The crystal of drug excipient interaction were evaluated using X-ray diffraction technique.

All the formulations were found to be suitable for formulating in terms of physicochemical characteristics and there was no significant differences. The *in vitro* skin permeation profiles showed increased flux values with increase of PEG 400 as penetration enhancer. The X-ray diffraction studies revealed that the crystallinity of the drug decreased as the proportion of PVA in the film increased.

Keywords : diltiazem HCl, PEG 400, PVA, patch transdermal, permeation

PENDAHULUAN

Sistem penghantaran obat transdermal memfasilitasi lewatnya sejumlah obat melalui kulit dan masuk ke dalam sirkulasi sistemik dengan kecepatan terkontrol (Chien, 1991). Kelebihan sistem ini antara lain menghindari metabolisme pertama di hepar, menghindari masalah absorpsi obat di gastrointestinal yang disebabkan oleh pH, aktivitas enzim, dan incompatibilitas gastrointestinal lainnya, obat yang memiliki waktu paruh pendek dapat diperpanjang pelepasannya melalui reservoir obat, terapi obat dapat dihentikan secara cepat dengan penghapusan aplikasi dari permukaan kulit (Yadav, 2012). Bahan obat yang dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan transdermal diantaranya memiliki bobot molekul kurang dari 500 dalton, bioavailabilitas yang rendah serta waktu paruh pendek (Dhiman dkk., 2011).

Diltiazem HCl adalah antagonis kalsium yang secara luas digunakan untuk menstabilkan angina pectoris, mengendalikan hipertensi sistemik, dan penyakit kardiovaskular lainnya dengan minimum efek samping. Diltiazem HCl mengalami metabolisme lintas pertama di hepar cukup ekstensif oleh CYP3A4 setelah pemberian oral, dan bioavailabilitas absolutnya hanya 40% dengan variasi individual yang sangat besar (Moffat dkk., 2005). Bobot molekul diltiazem HCl 450,98 (Depkes RI, 1995), koefisien partisinya optimum (2,79), dan t_{1/2} eliminasinya 3-5 jam (Sweetman, 2009). Hal inilah yang menjadikan diltiazem HCl sebagai kandidat untuk dibuat transdermal sehingga dapat menghindari metabolisme lintas pertama di hepar dan memungkinkan ketersediaan hayati obat yang mencapai reseptor lebih banyak dibandingkan dengan obat yang diberikan secara oral.

Formulasi film transdermal diltiazem HCl dengan polimer etil selulosa (EC) dan polivinil pirolidon (PVP) pada rasio 8:2 memiliki profil farmakokinetika dan

farmakodinamika yang baik (Rao dan Diwan, 1998). Penelitian lain menyebutkan bahwa kombinasi polimer hidroksi propil metal selulosa (HPMC) dan EC pada perbandingan 8:2 memiliki karakteristik fisik dan profil pelepasan diltiazem HCl yang baik (Limpongsa dan Umprayn, 2008). Sediaan film transdermal diltiazem HCl dengan polimer polivinil alkohol (PVA) memberikan profil pelepasan obat secara *in vitro* dan permeasi kulit secara *ex vivo* yang baik (Patel dkk., 2010).

Beberapa penelitian tersebut di atas menunjukkan bahwa kombinasi polimer hidrofilik dan lipofilik dapat mempengaruhi karakteristik fisikokimia dan permeasi sediaan film transdermal. Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi karakteristik film transdermal diltiazem HCl dengan kombinasi polimer PVA dan EC dengan beberapa variasi kadar peningkat penetrasi PEG 400.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini (kecuali dinyatakan lain) mempunyai kualitas farmasi yaitu serbuk diltiazem HCl (Aopharm, China), PEG 400, PVA, EC, propilen glikol, etanol, NaCl, NaOH, KH₂PO₄ (E.Merck), aquadest.

Alat

Sel difusi Franz, membran semipermeabel 0,45 μm (Sartorius), spektrofotometer UV (Shimadzu uv-vis), neraca analitik (OHAUS AR 3130), pipet mikro 1-1000 μL (Socorex), pH meter (Hanna Inst), alat gelas, X-Ray Diffractometer (Shimadzu XRD-7000).

Pembuatan film transdermal diltiazem HCl

Film transdermal diltiazem HCl dibuat dengan metode *solvent casting* dengan formula sebagai berikut:

Tabel I. Komposisi formula film transdermal diltiazem HCl

Bahan	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Diltiazem HCl (mg)	25	25	25	25	25	25
PVA (mg)	50	50	50	70	70	70
EC (mg)	50	50	50	30	30	30
PEG 400 (ml)	15	20	25	15	20	25
Propilenglikol (ml)	25	20	15	25	20	15
Etanol 70% (ml)	5	5	5	5	5	5

Sejumlah diltiazem HCl dilarutkan dalam akuades. Polimer yang digunakan didispersikan dalam akuades dengan bantuan pengaduk magnetik, dan dicampur dengan bahan lainnya, didiamkan pada suhu ruang untuk menghilangkan gelembung udara, kemudian dituang ke dalam wadah tahan panas dan dikeringkan pada 50°C dalam oven hingga film fleksibel terbentuk. Film dikeluarkan dari wadah dengan hati-hati. Dosis dari tiap unit film diatur dengan memotong film menjadi berukuran tertentu sehingga tiap film mengandung 25 mg diltiazem HCl, kemudian film ini dikemas dalam aluminium foil dan disimpan dalam desikator pada suhu ruang hingga berbagai pengujian dilakukan.

Uji keragaman bobot dan ketebalan film

Untuk evaluasi bobot dan tebal film, 10 lembar film dari setiap hasil formulasi diambil dan ditimbang satu per satu dengan timbangan analitik serta diukur ketebalannya pada titik lokasi berbeda (di tengah dan di tepi film) dengan mikrometer sekrup. Nilai rata-rata dan standar deviasi bobot dan tebal film dihitung.

Persentase absorpsi lembab

Persentase absorpsi lembab adalah uji yang dilakukan untuk mengetahui kestabilan fisik film transdermal pada kondisi dengan kelembaban tinggi. Persentase absorpsi lembab dihitung dari kenaikan bobot film yang dikondisikan dalam desikator berisi larutan jenuh natrium klorida (RH 70%) selama tiga hari.

Uji ketahanan terhadap pelipatan

Ketahanan pelipatan film ditentukan dengan pengulangan pelipatan film dari tiap formulasi pada lokasi yang sama hingga film tersebut sobek. Jumlah pelipatan film dapat dilipat pada tempat yang sama tanpa mengalami sobek merupakan nilai ketahanan pelipatan.

Penetapan kandungan obat dalam film

Satu lembar sediaan film transdermal diltiazem HCl dilarutkan dengan dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur 250,0 ml. Jumlah diltiazem HCl yang terkandung dalam film ditentukan dengan spektrofotometri pada λ maks 236 nm. Rata-rata kandungan obat dari tiga lembar film dihitung.

Uji permeasi kulit secara in vitro

Uji permeasi secara in vitro menggunakan alat *Franz diffusion cell*

dengan membran kulit tiruan berupa membran semipermeabel 0,45 μ m komersial yang telah direndam dalam larutan isopropyl miristat selama 30 menit. Kompartemen aseptor berupa larutan NaCl 0,9% sedangkan kompartemen aseptor berupa larutan dapar fosfat pH 7,4. Suhu dalam kompartemen dipertahankan $32 \pm 0,5$ °C. Volume sampel diambil dari kompartemen aseptor pada interval waktu tertentu dan diganti sejumlah volume yang diambil dengan cairan medium yang baru. Sampel disaring dengan membran filter 0,45 μ m, dan dianalisis kadarnya dengan spektrofotometri pada panjang gelombang 236 nm (Dhiman dkk., 2011).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Film transdermal diltiazem HCl yang dibuat sebanyak 6 formula dengan kombinasi polimer hidrofilik dan hidrofobik untuk mendapatkan kemampuan permeasi yang baik melewati kulit. Tiga formula menggunakan kombinasi polimer PVA dan EC 5:5 dan 3 formula dengan perbandingan 7:3 berdasarkan hasil penelitian pendahuluan bahwa pada kombinasi 7:3 film transdermal dapat melepaskan diltiazem HCl dan terjadi permeasi melewati kulit (data tidak ditampilkan). Bahan peningkat penetrasi yang digunakan PEG 400 berbagai variasi kadar untuk kedua kombinasi polimer PVA dan EC. Hasil uji karakteristik fisikokimia 6 formula film transdermal tampak pada tabel II.

Tabel II menunjukkan keragaman bobot film transdermal cukup seragam yang ditunjukkan dengan simpangan baku relatif < 6%. Hal ini sangat dipengaruhi oleh ketebalan film, yaitu tebal film yang relatif sama akan menghasilkan bobot film yang sama pula. Hasil uji ketahanan pelipatan menunjukkan film transdermal diltiazem HCl dengan kombinasi polimer PVA dan EC cukup kuat dan elastis sehingga matriks polimer tetap utuh dan diharapkan dapat terus melepaskan obatnya selama jangka waktu pemakaian.

Kandungan diltiazem HCl setiap formula memenuhi ketentuan Farmakope yaitu antara 85%-115%, meskipun semua formula hanya menunjukkan hasil berkisar 85%. Hal ini dimungkinkan karena melebarnya film ke dinding cetakan saat proses pengeringan seperti tampak pada

gambar 1. Namun demikian diltiazem HCl dapat terdistribusi homogen pada semua

formula yang ditunjukkan dengan data simpangan baku relatif yang rendah.

Tabel II. Karakter fisikokimia film transdermal diltiazem HCl

Karakter film	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Keragaman bobot (mg)	95,99±1,98	104,49±4,42	109,06±4,06	112,47±4,14	112,25±3,77	114,35±2,68
Ketebalan (mm)	0,023	0,023	0,023	0,023	0,023	0,023
Absorpsi lembab (%)	2,73±0,79	3,23±0,77	6,40±0,49	4,81±0,78	2,65±0,9	3,27±0,55
Ketahanan pelipatan	> 700	> 700	> 700	> 700	> 700	> 700
Kandungan obat (%)	88,52±3,8	86,45±5,85	87,57±0,57	92,50±5,08	84,72±4,70	86,27±2,89

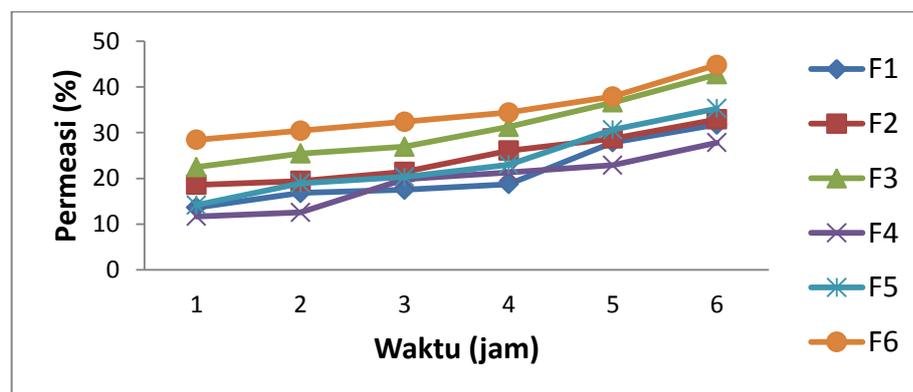


Gambar 1. Film transdermal diltiazem HCl

Hasil uji absorpsi lembab film transdermal F1 hingga F3 (kombinasi PVA dan EC 5:5) menunjukkan peningkatan sesuai dengan peningkatan kadar peningkat penetrasi PEG 400. Namun hal ini tidak ditunjukkan pada kombinasi PVA dan EC 7:3 (F4 - F6). Kemampuan film mengabsorpsi lembab menunjukkan

kemampuannya menahan laju penguapan dari permukaan kulit sehingga kulit tetap lembab dan obat dapat berpenetrasi melewatinya.

Hasil uji permeasi in vitro film transdermal diltiazem HCl menggunakan membran sintesis selama 6 jam dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Hasil uji permeasi film transdermal diltiazem HCl selama 6 jam (n=3)

Berdasarkan profil permeasi di atas, tampak ada peningkatan jumlah obat yang

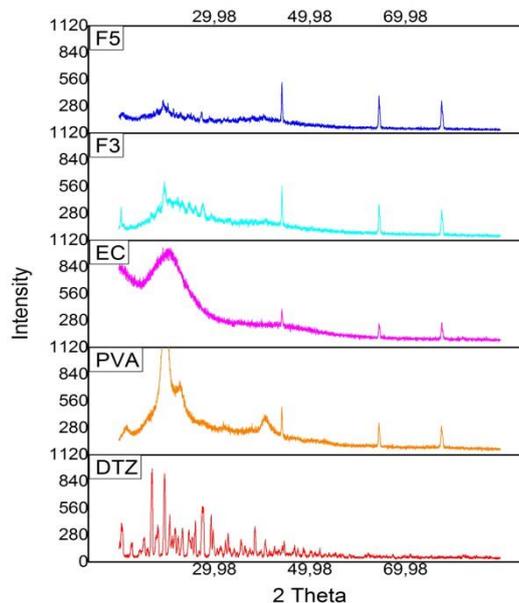
berpenetrasi melewati membran seiring dengan peningkatan jumlah PEG 400

sebagai peningkat penetrasi yaitu F1 hingga F3 (5:5) dan F4 hingga F6 (7:3). Hasil ini menggambarkan efektivitas PEG 400 sebagai peningkat penetrasi. Selain itu hasil pengujian ini juga menunjukkan kombinasi polimer hidrofilik yang lebih besar (7:3) tidak menghasilkan jumlah obat yang berpenetrasi lebih banyak, karena tidak ada perbedaan yang signifikan dari jumlah obat yang berpenetrasi pada kedua komposisi sistem matriks dengan jumlah peningkat penetrasi yang sama.

Nilai Fluks dari masing-masing formula dengan jumlah peningkat penetrasi yang sama menunjukkan perbedaan yang signifikan sebagaimana tampak dalam tabel III. Peningkatan jumlah PEG 400 sebagai peningkat penetrasi menghasilkan peningkatan Fluks diltiazem HCl. Dengan demikian peningkatan jumlah PEG 400 sebagai peningkat penetrasi dapat meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi juga mempengaruhi Fluksnya.

Tabel III. Nilai Fluks diltiazem HCl dari film transdermal

Formula	Fluks (mcg/cm ² /jam)
F1	234,85 ± 1,22
F2	195,52 ± 3,73
F3	262,75 ± 16,97
F4	212,87 ± 0,59
F5	269,18 ± 3,72
F6	299,51 ± 10,64



Gambar 3. Hasil uji difraksi sinar X diltiazem HCl murni, PVA, EC, serta film transdermal F3 dan F5

Hasil pengujian difraksi sinar X menunjukkan terjadi perubahan kristalinitas dari diltiazem HCl, yaitu menjadi amorf setelah dibuat film transdermal (F3 dan F5) dibandingkan dengan diltiazem murni. Hal ini terjadi karena saat preparasi film tersebut ditambahkan PVA dan EC sehingga struktur kristal diltiazem HCl berubah menjadi amorf. Film transdermal F5 tampak lebih

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Penggunaan kombinasi polimer PVA dan EC (5:5 dan & 7:3) serta PEG 400 sebagai peningkat penetrasi (15-25%) dalam film transdermal diltiazem HCl dapat meningkatkan penetrasi obat melewati kulit
2. Terjadi penurunan kristalinitas diltiazem HCl menjadi amorf setelah dibuat film transdermal dengan kombinasi PVA dan EC.

Saran

1. Perlu dilakukan evaluasi in vivo film transdermal diltiazem HCl.
2. Perlu dilakukan uji stabilitas film transdermal diltiazem HCl.

DAFTAR PUSTAKA

Chien, Y.W., 1991, *Novel Drug Delivery Systems*, Informa Healthcare, New York, 301. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, 107-108, 187.

Dhiman, S., Singh, T., dan Rehni, A., 2011, Transdermal Patch: A Recent

amorf dibanding F3, hal ini disebabkan komposisi PVA pada F5 lebih besar, berarti PVA lebih berperan dalam menurunkan kristalinitas diltiazem HCl. Perubahan kristalinitas inilah yang membuat diltiazem HCl dapat berpenetrasi melewati membran kulit buatan saat dilakukan uji permeasi.

Approach to New Drug Delivery System, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*, 3, 26-34.

- Limpongsa, E. and Umprayn, K., 2008, Preparation and Evaluation of Diltiazem hydrochloride Diffusion-Controlled Transdermal Drug Delivery System, *AAPS PharmSciTech*, Vol. 9 (2), 464-470.
- Moffat, A. C., Osselson, M. D., dan Widdop, B. (2005). *Clarke's analysis of drugs and poisons*. London : The Pharmaceutical Press.
- Rao, P.R. and Diwan, P.V., 1998, Formulation and In vitro Evaluation of Polymeric Film of Diltiazem Hydrochloride and Indomethacin for Transdermal Administration, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 24 (4), 327-336.
- Sweetman, S.C., (Ed), 2009, *Martindale: The Complete Drug Reference*, 36thEd, London Pharmaceutical Press.
- Yadav, V., 2012, Transdermal Drug Delivery System : Review, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(2), 376-382.