

(Review Article)

# Evaluasi Penggunaan Berbagai Macam Polimer untuk Matriks Penghantaran Obat Secara Transdermal

Riska Kurnia Oktaviani<sup>1\*</sup>, Anita Sukmawati<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Farmasi, Universitas Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan

<sup>2</sup> Program Studi Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta

\* Correspondence author: [riskakurnia.oktaviani@gmail.com](mailto:riskakurnia.oktaviani@gmail.com)

## Article History:

Received: 3 Juni 2024

Revised: 28 Oktober 2024

Accepted: 14 November 2024

Published: 15 November 2024

## Keyword:

Matrix patch transdermal, Polymers, Ethyl cellulose, PVP, HPMC, Copolymers of acrylate



**Abstract:** The transdermal patch matrix delivery system can be modified by various of additives so that the drug delivery profile can be controlled. Polymer is a part important in the drug delivery system in transdermal determine and control the rate of release of drug from the reservoir of the drug in the patch transdermal, enables the delivery of drug that is safe, constant, and effectively to the body. This study aims to determine the effect of using various polymers for transdermal drug delivery matrix based on several literatures that have been published in the last 5 years. Research is a literature review. Sources of data using a database of scientific to get the sources relevant to that associated with the use of polymers in the formulation of the matrix patch transdermal. The samples were the articles of research that is associated with the use of polymers in the formulation of the matrix patch transdermal, which published 5 years past and can be accessed free full text. The use of polymers in the formulation of the matrix transdermal patch could affect the physicochemical characteristic of the matrix transdermal patch. Use of ethyl cellulose preferably in combination with polymer hydrophilic such as PVP and HPMC, because the patch become drier and brittle, however the use of PVP and HPMC in the huge amount may affects preparations more moist, thicker and heavier so it will increase patient's convenience of. The combination of hydrophobic and hydrophilic polymers affected the drug release process from transdermal patch preparation. The addition of polymer hydrophilic was a factor essential to increase the overall solubility. Increasing high concentrations of PVP or HPMC combined with ethylcellulose and concentration eudragit®RL 100 combined with eudragit®RS 100 would increase the release profiles of the drug.

## 1. PENDAHULUAN

Pemberian obat melalui sistem transdermal telah bersaing dengan pengobatan oral sebagai bidang penelitian inovatif yang paling sukses dalam pengobatan. Sifat fisikokimia molekul obat dengan waktu paruh pendek dan bioavailabilitas yang buruk sangat cocok dibuat dalam bentuk sediaan transdermal (Gujjar & Banga, 2014). Diperlukan sifat fisikokimia yang optimal supaya obat dapat dihantarkan secara transdermal. Penghantaran obat secara transdermal memberikan beberapa keuntungan seperti peningkatan kepatuhan pasien, biaya rendah, sustained release, menghindari iritasi lambung dan presistematik first pass effect (Alkilani et al., 2015). Akan tetapi pengiriman obat ke dalam kulit melalui sistem dermal dan transdermal mengalami kesulitan akibat adanya penghalang stratum korneum yang mencegah sebagian besar obat atau agen terapeutik untuk menembus ke dalam tubuh pada tingkat terapeutik (Larrañeta et al., 2016).

Teknologi matriks patch transdermal merupakan salah satu sistem penghantaran transdermal yang dapat mengirimkan obat secara terkendali melalui kulit dalam periode waktu tertentu (Ramadhani et al., 2017). Sistem penghantaran transdermal dapat dimodifikasi dengan menggunakan sejumlah bahan tambahan sehingga profil pengiriman obat dapat dikendalikan. Berbagai sistem penghantaran transdermal memiliki mekanisme pengendalian laju pelepasan obat yang berbeda, seperti *single layer drug-in-adhesive patch*, *multilayer drug-in-adhesive patch*, *vapor transdermal patch*, *membrane moderated transdermal reservoir patch*, *microreservoir transdermal patch*, *matrix system: drug-in-adhesive*, *matrix system: matrix dispersion*, dan berbagai macam *patch* transdermal lainnya (Hanbali, 2019).

Polimer merupakan bagian penting dalam sistem penghantaran obat secara transdermal. Polimer menentukan dan mengontrol laju pelepasan obat dari reservoir obat pada *patch* transdermal, memungkinkan penghantaran obat

yang aman, konstan, dan efektif ke dalam tubuh (Hanbali, 2019). Polimer hidrofilik akan meningkatkan permeabilitas matriks transdermal, sehingga difusi obat melewati kulit akan berlangsung lebih cepat. Polimer hidrofobik akan menurunkan laju pelepasan obat (Akram & Ahmad, 2018).

Literatur review ini dibuat untuk mengetahui hasil dari percobaan-percobaan yang telah dilakukan dalam pembuatan sediaan matriks *patch* transdermal dengan berbagai macam polimer yang digunakan. Diharapkan *literature review* ini dapat bermanfaat dalam pengembangan ilmu farmasi di bidang teknologi formulasi khususnya untuk memberikan informasi mengenai pemilihan penggunaan polimer pada formulasi matriks *patch* transdermal.

## 2. METODE PENELITIAN

Desain penelitian ini adalah literature review. Data yang dipilih merupakan artikel penelitian dengan berbahasa inggris, diterbitkan tahun 2015 – 2020, tersedia dalam *free full teks*. Setelah penerapan pencarian berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan, kemudian artikel yang diperoleh dievaluasi untuk studi relevan yang memenuhi kriteria inklusi. Sumber data menggunakan database ilmiah untuk mendapatkan sumber-sumber relevan yang berhubungan dengan penggunaan polimer untuk matriks penghantaran obat secara transdermal.

### 2.1 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Intervensi utama yang ditelaah pada penelusuran ilmiah ini adalah evaluasi penggunaan berbagai macam polimer untuk matriks penghantaran obat secara transdermal. Kriteria inklusi jurnal yang terpilih untuk review yaitu: macam-macam polimer untuk matriks *patch* transdermal, formulasi matriks patch transdermal dengan berbagai polimer, evaluasi dan hasil yang didapat dari hasil pembuatan dan pengujian matriks patch transdermal dengan berbagai polimer, dan keuntungan penggunaan polimer pada matriks patch transdermal. Sedangkan kriteria eksklusi yaitu : tahun publikasi jurnal lebih dari 5 tahun yang lalu (dibawah tahun 2015).

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan pada tahun 2020, hasil penelitian pada pencarian awal diperoleh 96 hasil penelitian dimana hasil penelitian kemudian disaring hingga diperoleh 19 artikel penelitian/ jurnal. Sembilan belas artikel kemudian dilakukan telaah (*screening*) cepat melalui judul dan *abstrak* hingga diperoleh 10 jurnal penelitian yang berisi tentang pembuatan matriks *patch* transdermal dengan berbagai macam polimer hingga berbagai evaluasinya mulai dari evaluasi karakteristik *moisture content*, *moisture uptake*, *folding endurance*, dan *drug content* matriks *patch* transdermal, evaluasi *in vitro* hingga evaluasi *in vivo*. Penelitian ini menggunakan 10 artikel penelitian yang kemudian dilakukan tahapan analisis, pembahasan dan kesimpulan.

**Tabel 1.** Komposisi Patch Transdermal

Zat aktif/ Obat	Polimer	Jenis sistem	Penelitian/ Referensi
Lornoxicam	Polietilen glikol	<i>Reservoir</i>	(Hashmat <i>et al.</i> , 2020)
Nifedipin	Etilselulosa + PVP Etilselulosa+HPMC	Gel	(Togatorop <i>et al.</i> , 2018)
Dexibuprofen	Etilselulosa + PVP	Matriks	(Akhlmaq <i>et al.</i> , 2016)
Lamotrigine	Eudragit®RS 100	Drug-in-adhesive	(Jafri <i>et al.</i> , 2019)
Pseudoephedrine HCL	Eudragit®RL100	Matriks	(Jan <i>et al.</i> , 2020)
Glimepirid	Eudragit®RL100+ Eudragit®RS100	Matriks	(Akram & Ahmad, 2018)
Piroxicam	Eudragit®RL100+ Eudragit®RS 100	Matriks	(DOUNGDAW <i>et al.</i> , 2017)
Tizanidine HCL	Eudragit®RL100+ PVP	Matriks	(Shahid <i>et al.</i> , 2018)
Fluoxetine	Acrylic PSA/ PIB	Drug-in-adhesive	(Jung <i>et al.</i> , 2015)
4-benzylpiperidine	Acrylic PSA/PIB	Drug-in-adhesive	(Ganti <i>et al.</i> , 2018)

### 3.1 Tampilan Fisik Matriks *Patch* Transdermal

Tampilan fisik matriks *patch* transdermal biasanya meliputi: warna, permukaan, dan bau. Penggunaan polimer biasanya mempengaruhi tampilan dari *patch* transdermal yang dihasilkan. Evaluasi tampilan fisik pada beberapa penelitian dapat dilihat pada Tabel 2.

**Tabel 1.** Hasil evaluasi tampilan fisik pada beberapa penelitian

Penelitian	Polimer	Zat aktif/ Obat	Tampilan Fisik Matriks
(Togatorop <i>et al.</i> , 2018)	Etilselulosa+ PVP/ Etilselulosa+ HPMC	Nifedipin	Berwarna kuning, tidak berbau, kering dan permukaan rata dan sedikit lembab pada F3 (kandungan PVP paling banyak)
(Akhlaq <i>et al.</i> , 2016)	Etilselulosa + PVP	Dexibuprofen	Homogen, transparan, tidak lengket, dan permukaan rata/halus
(Akram & Ahmad, 2018)	Eudragit®RL100 + Eudragit®RS 100	Glimepirid	Fleksibel, tidak rapuh, dan daya lekat yang baik
(Doungdaw <i>et al.</i> , 2017)	Eudragit®RL100 + Eudragit®RS 100	Piroxicam	Berwarna kuning, transparan dan permukaan rata/halus
(Jan <i>et al.</i> , 2020)	Eudragit®RL100	Pseudoephedrin e HCL	Permukaan relatif halus dan transparan
(Shahid <i>et al.</i> , 2018)	Eudragit®RL100 + PVP	Tizanidine HCL	Transparan, permukaan rata/halus, fleksibel, dan homogen

Dari beberapa penelitian penggunaan polimer pada formulasi *patch* transdermal menunjukkan bahwa penggunaan polimer yang bersifat hidrofobik seperti etilselulosa sebaiknya dikombinasi dengan polimer yang bersifat hidrofilik, karena akan mempengaruhi tampilan fisik dari sediaan seperti *patch* menjadi lebih kering dan rapuh. Sama halnya dengan polimer eudragit®RS100 tanpa kombinasi polimer lain atau dengan jumlah yang lebih banyak menyebabkan *patch* lebih keras dan rapuh.

### 3.2 Tebal Matriks *Patch* Transdermal

Ketebalan matriks *patch* transdermal berhubungan dengan sifat polimer penyusun matriks seperti pada respon bobot matriks *patch* transdermal. Matriks yang cukup tebal akan memiliki bobot yang cukup tinggi dibandingkan matriks yang lebih tipis. Kenyamanan penggunaan berkaitan dengan ketebalan matriks *patch* transdermal. Semakin tipis matriks akan semakin disukai dalam pemakaiannya karena akan terasa lebih nyaman ketika digunakan. Ketebalan matriks *patch* transdermal ditentukan dengan menggunakan pengukur *micrometer screw* (Sharp fine Type-A, Zhejiang, China). Diambil tiga sampai lima dihitung rata-rata dan standar deviasinya (Akram & Ahmad, 2018; Hanbali, 2019). Evaluasi tebal matriks pada beberapa penelitian dapat dilihat pada Tabel 2.

**Tabel 2.** Hasil evaluasi tebal matriks pada beberapa penelitian

Penelitian/ Referensi	Polimer	Zat aktif/ Obat	Tebal Matriks ( $\mu\text{m}$ )
(Togatorop <i>et al.</i> , 2018)	EC + PVP/ EC + HPMC	Nifedipin	190 - 310
(Akhlaq <i>et al.</i> , 2016)	EC + PVP	Dexibuprofen	570 - 688
(Akram dan Ahmad, 2018)	Eudragit®R L100+	Glimepirid	710 - 725

	Eudragit®R S 100		
(Shahid <i>et al.</i> , 2018)	Eudragit®RL 100+ PVP	Tizanidine HCL	466,4 - 700
(Hashmat <i>et al.</i> , 2020)	PEG	Lornoxicam	130 – 143,5

Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan, dapat dilihat bahwa faktor yang mempengaruhi perbedaan ketebalan antar formula yaitu sifat fisika kimia dari polimer penyusunnya. Semakin tinggi konsentrasi polimer yang bersifat hidrofilik (PVP dan HPMC) maka matriks *patch* akan semakin tebal. Hal ini berbanding lurus dengan bobot matriks. Penggunaan polimer yang bersifat hidrofilik dalam jumlah banyak memiliki sifat *swelling*, sehingga akan mengembang apabila dilarutkan dengan pelarut yang sesuai (Rowe *et al.*, 2009).

### 3.3 Bobot Matriks *Patch* Transdermal

Pengujian bobot dilakukan untuk mengetahui keseragaman bobot dari tiap-tiap *patch*. Penggunaan berbagai macam polimer juga dapat mempengaruhi bobot matriks, misalnya pada penggunaan polimer metilselulosa dan PVP. Evaluasi bobot matriks pada beberapa penelitian dapat dilihat pada Tabel 3.

**Tabel 3.** Hasil evaluasi bobot matriks pada beberapa penelitian

Penelitian/ Referensi	Polimer	Zat aktif/ Obat	Bobot Matriks (mg)
(Togatorop <i>et al.</i> , 2018)	EC + PVP/ EC + HPMC	Nifedipin	90,24 – 95,16
(Akhlaq <i>et al.</i> , 2016)	EC + PVP	Dexibuprofen	80,09 ± 0,98
(Akram & Ahmad, 2018)	Eudragit®RL10 0 + Eudragit®RS 100	Glimepirid	32,3-33,7
(Dongdaw <i>et al.</i> , 2017)	Eudragit®RL10 0+ Eudragit®RS 100	Piroxicam	17
(Jan <i>et al.</i> , 2020)	Eudragit®RL10 0	Pseudoephedrin e HCL	28,12 – 30,21
(Shahid <i>et al.</i> , 2018)	Eudragit®RL10 0+ PVP	Tizanidine HCL	1538,6-1694,3
(Hashmat <i>et al.</i> , 2020)	PEG	Lornoxicam	5325 – 5702
(Jafri <i>et al.</i> , 2019)	Eudragit®RS 100	Lamotrigine	960-970

Tidak ada kriteria bobot matriks yang disyaratkan untuk sediaan matriks *patch* transdermal. Akan tetapi bobot matriks *patch* transdermal berkaitan dengan kenyamanan pasien dalam menggunakan bentuk sediaan tersebut. Semakin ringan bobot matriks penerimaan pasien akan semakin baik karena akan terasa lebih nyaman ketika digunakan.

Bobot matrik *patch* dipengaruhi oleh kandungan polimer. Penggunaan kombinasi EC dan PVP (1:3) memiliki bobot matriks yang paling tinggi. Hal ini dikarenakan PVP bersifat higroskopis yang mampu menyerap molekul air dari lingkungan, sehingga akan berperan dalam meningkatkan bobot matriks. Semakin tinggi konsentrasi PVP

yang digunakan semakin meningkat bobot matriks, sehingga penggunaan polimer dengan kombinasi polimer PVP perlu diperhatikan kadarnya. Semakin tinggi kadar polimer yang bersifat hidrofilik akan menghasilkan bobot matriks yang lebih besar, yang akan mempengaruhi kenyamanan pasien pada saat pemakaian. Selain itu penggunaan polimer EC juga berpengaruh dalam meningkatkan bobot *patch*, hal ini disebabkan karena polimer EC apabila diberikan berlebih akan membentuk serat yang tebal dan tidak merata sehingga mempengaruhi bobot *patch*.

### 3.4 Moisture Content Matriks Patch Transdermal

Persen *moisture content* menunjukkan kadar air dalam matriks yang dapat mempengaruhi stabilitas sediaan. Persen *moisture content* yang rendah artinya kadar air yang ada dalam matriks rendah, sehingga akan membuat matriks tetap stabil dan menjadi matriks yang benar-benar kering. Kadar air yang rendah akan melindungi matriks dari kontaminasi mikroba, sedangkan persen *moisture content* yang terlalu rendah akan mengakibatkan matriks lebih rapuh (Hanbali, 2019). Apabila kadar air terlalu tinggi maka dapat menyebabkan kontaminasi mikroorganisme sehingga stabilitas sediaan akan berkurang (Togatorop et al., 2018). Hasil uji *moisture content* matriks transdermal dengan berbagai kombinasi polimer dapat dilihat pada Tabel 4.

**Tabel 4.** Hasil evaluasi *moisture content* pada beberapa penelitian

Penelitian/ Referensi	Zat aktif/ Obat	Polimer	Rata-rata <i>moisture content</i> (%)
(Togatorop et al., 2018)	Nifedipin	EC + PVP/ EC + HPMC	3,4658-4,8602 1,1068-2,4693
(Akhlq et al., 2016)	Dexibuprofen	EC + PVP	9,45
(Akram & Ahmad, 2018)	Glimepirid	Eudragit®R L100+ Eudragit®RS 100	3,39 - 4,89
(Shahid et al., 2018)	Tizanidine HCL	Eudragit®R L10+ PVP	3,56- 15,135
(Jafri et al., 2019)	Lamotrigine	Eudragit®RS 100	0,10 – 0,52
(Jan et al., 2020)	Pseudoephedrin e HCL	Eudragit®R L100	2,9-3,4

Hasil evaluasi persen *moisture content* pada sediaan patch transdermal dipengaruhi oleh penggunaan polimer pada saat formulasi. Penggunaan konsentrasi polimer yang bersifat hidrofilik memiliki persen *moisture content* lebih tinggi. Sedangkan polimer yang bersifat hidrofobik memiliki *moisture content* yang rendah. Sehingga penggunaan polimer hidrofilik dan hidrofobik memberikan persen *moisture content* yang optimal. Penggunaan polimer Eudragit®RS100 memiliki persen *moisture content* terlalu rendah yang dapat mengakibatkan matriks lebih rapuh. Namun dapat menggunakan kombinasi polimer Eudragit RS 100 dan Eudragit RL 100 agar formulasi lebih stabil.

### 3.5 Moisture Uptake Matriks Patch Transdermal

Pengujian *moisture uptake* matriks bertujuan untuk mengetahui kemampuan matriks untuk menyerap kembali kelembaban/air dilingkungan sekitar, kandungan air dalam sediaan dapat membantu penetrasi obat dengan proses hidrasi. Hasil uji *moisture uptake* matriks transdermal dapat dilihat pada Tabel 5.

**Tabel 5.** Hasil evaluasi *moisture uptake* pada beberapa penelitian

Penelitian/ Referensi	Zat aktif/ Obat	Polimer	<i>moisture uptake</i> (%) <sup>b</sup>
(Togatorop <i>et al.</i> , 2018)	Nifedipin	EC + PVP/ EC + HPMC	1,3090-2,0601 0,3356-0,9042
(Akhlaq <i>et al.</i> , 2016)	Dexibuprofen	EC + PVP	$\pi 6,5 \pm 0,07$
(Akram & Ahmad, 2018)	Glimepirid	Eudragit®RL10 0+ Eudragit®RS 100	4,47 – 7,16
(Shahid <i>et al.</i> , 2018)	Tizanidine HCL	Eudragit®RL100 + PVP	4,02 – 10,60
(Jafri <i>et al.</i> , 2019)	Lamotrigine	Eudragit®RS 100	0,21 – 0,72

Persen *moisture uptake* matriks *patch* transdermal hampir sama dengan persen *moisture content* matriks *patch* transdermal. Semakin tinggi konsentrasi polimer yang bersifat hidrofilik maka semakin tinggi pula persen *moisture uptake* pada sediaan *patch* transdermal. Akan tetapi sifat penyerapan tidak terlalu besar apabila dikombinasikan dengan polimer yang bersifat lipofilik.

### 3.6 *Folding Endurance* Matriks *Patch* Transdermal

*Folding endurance* atau daya tahan lipat adalah berapa kali *patch* dapat dilipat pada posisi yang sama hingga patah (Hanbali, 2019). Uji ini dilakukan untuk mengetahui elastisitas dan kerapuhan *patch* transdermal. Pengujiannya dilakukan dengan cara melipat *patch* berkali-kali pada posisi yang sama sampai *patch* tersebut patah. Jumlah pelipatan tersebutlah yang dianggap sebagai nilai ketahanan terhadap pelipatan (Togatorop *et al.* , 2018). *Patch* dikatakan memenuhi kriteria bila tahan terhadap lipatan sebanyak lebih dari 300 kali (Lakhani *et al.* , 2015).

*Folding endurance* atau daya tahan lipat menunjukkan bahwa semakin banyak penambahan konsentrasi polimer yang bersifat hidrofilik memiliki persen *moisture content* lebih tinggi. Sedangkan polimer yang bersifat hidrofobik memiliki *moisture content* yang rendah. Persen *moisture content* berpengaruh pada *folding endurance* sediaan matriks *patch* transdermal. Semakin tinggi persen *moisture content*, maka sediaan akan lebih lembek sehingga daya tahan lipatnya lebih kecil. Dan penggunaan EC saja pada formulasi matriks *patch* transdermal akan membuat *patch* lebih kering (*moisture content* rendah) sehingga akan lebih mudah rapuh dan juga memiliki ketahanan terhadap lipatan yang rendah. Penggunaan harus dikombinasi dengan polimer hidrofilik dengan kadar yang sesuai, karena terlalu tinggi kadar polimer yang bersifat hidrofobik akan mempengaruhi *folding endurance* karena *patch* yang lembek maka *folding endurance* nya juga lebih kecil. Terlalu tinggi ataupun terlalu rendah persen *moisture content* memiliki ketahanan terhadap daya lipat yang rendah.

### 3.7 *Drug Content* Matriks *Patch* Transdermal

Pengujian *drug content* dilakukan untuk mengukur kandungan obat dari *patch* transdermal. Pengujiannya dilakukan dengan cara melarutkan matriks *patch* transdermal ke dalam pelarut yang dipilih dengan *magnetic stirres* dan diencerkan dengan pelarut yang dipilih, dihomogenkan lalu dilakukan filtrasi. Setelah difiltrasi kandungan obat ditentukan dengan spektrofotometri pada panjang gelombang serapan maksimum. Rentang persen perolehan kembali *drug content* yang masih dapat diterima adalah sebesar 85 – 115 %. Dari Tabel 6 memperlihatkan bahwa data hasil pengukuran *drug content* matriks tidak ada yang *outlier* yang artinya besarnya variasi data pada masing-masing penelitian masih dapat diterima dan tidak melebihi batas yang telah ditentukan.

**Tabel 6.** - Hasil evaluasi *drug content* pada beberapa penelitian

Penelitian Referensi	Zat aktif/ Obat	Polimer	<i>Drug content</i> (%) <sup>b</sup>
(Togatorop <i>et al.</i> , 2018)	Nifedipin	EC + PVP/ EC + HPMC	96,90 – 99,38
(Akhlaq <i>et al.</i> , 2016)	Dexibuprofen	EC + PVP	99,99
(Akram & Ahmad, 2018)	Glimepirid	Eudragit®RL10 0+ Eudragit®RS 100	97,25 – 101,98
(Shahid <i>et al.</i> , 2018)	Tizanidine HCL	Eudragit®RL10 0+ PVP	97,25 – 99,89
(Jafri <i>et al.</i> , 2019)	Lamotrigine	Eudragit®RS 100	95,50 – 98,20
(Jan <i>et al.</i> , 2020)	Pseudoephedrine HCL	Eudragit®RL10 0	98,54 – 102,1
(Hashmat <i>et al.</i> , 2020)	Lornoxicam	PEG	99,05 – 100,54

Polimer etilselulosa berpengaruh paling besar dalam menentukan respon persen *drug content*. Formulasi dengan penambahan polimer etilselulosa akan menurunkan persen *drug content*. Polimer PVP dan HPMC dengan etilselulosa memberikan pengaruh menaikkan persen *drug content*.

### 3.8 Pelepasan Obat Secara *In Vitro*

Pengujian pelepasan obat dari matriks transdermal dilakukan untuk mengetahui bahwa matriks dapat melepaskan obat, sehingga ketika matriks sudah dapat melepaskan obatnya maka obat dapat berdifusi menembus kulit untuk masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Dalam *patch* transdermal tipe *reservoir* pada penelitian (Hashmat *et al.*, 2020), pengiriman obat diatur oleh pelepasan obat dari *patch*, karena dalam sistem tersebut terdapat *rate controlling membrane*.

Profil pelepasan nifedipin dari matriks *patch* transdermal secara *in vitro* (Togatorop *et al.*, 2018) menunjukkan jumlah kumulatif yang terpenetrasi antara 65,56% sampai 88,77%. Semua formula mengikuti orde pelepasan Higuchi. Pada formula dengan kombinasi EC dan HPMC (1:3) memiliki nilai fluks yang lebih besar dibandingkan dengan formulasi lainnya. Ini karena HPMC merupakan polimer hidrofilik yang dapat mengembang (*swellable*) apabila berada dalam pelarut yang sesuai (Rowe *et al.*, 2009). Polimer yang dapat mengembang (*swellable*) dapat meningkatkan tortuositas dan difusi bahan aktif sehingga mengakibatkan pelepasan obat lebih cepat. Semakin tinggi polimer HPMC yang digunakan maka dapat meningkatkan proses penyerapan air dan hidrasi dari polimer matriks, sehingga obat akan lebih mudah terlepas (Kumar *et al.*, 2012).

Pada penelitian (Akhlaq *et al.*, 2016) diperoleh profil pelepasan obat dari *patch* transdermal dexibuprofen secara *in vitro* yang menunjukkan bahwa 91% dari obat dilepaskan secara berkelanjutan dalam 24 jam. Dengan kombinasi EC dan PVP dapat mempercepat obat untuk mencapai efek terapeutik. Karena PVP memiliki afinitas yang lebih besar sehingga dapat mempercepat proses pelepasan obat.

Penelitian (Akram & Ahmad, 2018) menunjukkan profil pelepasan *patch* transdermal Glimepirid pada formulasi G3 dengan rasio polimer Eudragit RL 100 dan Eudragit RS 100 7 : 3, pelepasan obat lebih maksimum dibandingkan dengan rasio kombinasi polimer yang lain. *Patch* dengan Eudragit RS 100 lebih banyak menunjukkan pelepasan obatnya menurun secara signifikan. Eudragit RS 100 memiliki kemampuan permeabilitas dan pelepasan yang rendah, sehingga profil pelepasan tergantung pada Eudragit RL 100, peningkatan profil pelepasan meningkat apabila kadar Eudragit RL 100 meningkat. Sama halnya pada penelitian (Doundaw *et al.*, 2017) matrik *patch* yang mengandung 100% Eudragit RL 100 menunjukkan profil pelepasan kumulatif paling tinggi yaitu  $179,72 \pm 2,49 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ . Dan pada formulasi D3 dengan rasio Eudragit®RL100 : Eudragit®RS100 1:3 menunjukkan profil pelepasan kumulatif terendah yaitu  $25,39 \pm 1,52 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ , sehingga dapat disimpulkan dengan meningkatnya jumlah Eudragit®RS100 pada formulasi *patch* maka profil pelepasan obatnya akan berkurang pula.

Dari hasil evaluasi pelepasan obat secara *in vitro* yang dilakukan oleh beberapa peneliti menunjukkan bahwa penggunaan polimer dapat mempengaruhi proses pelepasan obat dari sediaan. Kombinasi EC-PVP dan EC-HPMC menunjukkan pelepasan *patch* transdermal dapat dikendalikan. EC berfungsi untuk membatasi pelepasan dengan menghalangi penetrasi cairan ke dalam matriks. PVP berfungsi untuk membentuk suatu pori yang dapat meningkatkan pelepasan zat aktif dari basisnya, begitu pula dengan HPMC, semakin tinggi polimer HPMC yang digunakan maka dapat meningkatkan proses penyerapan air dan hidrasi dari polimer matriks, sehingga obat akan lebih mudah terlepas. Sedangkan pada formulasi dengan kombinasi polimer Eudragit®RL 100 dan Eudragit®RS 100, semakin tinggi konsentrasi Eudragit®RL 100 maka profil pelepasan obat akan meningkat, sebaliknya semakin tinggi konsentrasi Eudragit®RS 100 maka profil pelepasan obat akan menurun.

### 3.9 Pelepasan Obat Secara *In Vivo*

Penentuan konsentrasi obat secara *in vivo* dilakukan dengan menggunakan darah dari hewan uji yang sebelumnya sudah disiapkan dan diberikan obat secara transdermal. Data yang digunakan adalah data jumlah obat yang terlepas tiap waktunya.

Profil pelepasan nifedipin dari matriks *patch* transdermal secara *in vivo* pada penelitian (Togatorop *et al.*, 2018) menunjukkan konsentrasi maksimum ( $C_{maks}$ )  $3,98 \pm 0,42 \mu\text{g/mL}$  dan waktu maksimum ( $T_{maks}$ ) adalah 960 menit. Nilai korelasi *in vitro* dan *in vivo* 0,966. Nilai  $C_{maks}$  menunjukkan bahwa obat cukup untuk diabsorpsi secara sistemik agar menghasilkan efek terapeutik dan juga memberi petunjuk kemungkinan adanya kadar toksik obat dalam tubuh. Sedangkan hasil evaluasi *in vivo* formulasi *patch* dexibuprofen didapatkan ( $C_{maks}$ )  $16,6 \pm 1,21 \mu\text{g/mL}$  yang secara signifikan ( $p < 0,05$ ) lebih tinggi dari formulasi oral dexibuprofen dengan ( $C_{maks}$ )  $28,33 \pm 0,51 \mu\text{g/mL}$ , yang setidaknya 1,9 kali lebih tinggi dari formulasi oral dexibuprofen (Akhlaiq *et al.*, 2016). Sedangkan pada formulasi *patch drug-in-adhesive* fluoxetin dengan polimer Eur RL 100 dan Eur RS 100 menunjukkan nilai  $C_{maks}$   $52,38 \mu\text{g/mL}$ , dan konsentrasi plasma fluoxetin dipertahankan selama 36 jam pada formulasi *patch* yang mengandung 20% (w/w) fluoxetin. Dari hasil penelitian yang dilakukan (Jung *et al.*, 2015) ini dapat berfungsi sebagai sistem penghantaran transdermal yang efektif untuk fluoxetin. Berdasarkan hasil uji pelepasan obat secara *in vivo* pada sediaan matriks *patch* transdermal dengan polimer PEG menunjukkan pelepasan obat yang cukup untuk menghasilkan efek terapeutik dari zat aktif yaitu aktivitas anti inflamasi yang cocok dan tidak menyebabkan iritasi kulit. Begitu juga pada sediaan sediaan matriks *patch* transdermal dengan kombinasi polimer EC dan HPMC maupun EC dan PVP.

Penambahan polimer hidrofilik pada formulasi matriks *patch* transdermal merupakan faktor yang penting untuk meningkatkan kelarutan secara keseluruhan baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.

## 4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil review jurnal, dapat disimpulkan:

1. Penggunaan polimer yang bersifat hidrofobik seperti etilselulosa sebaiknya dikombinasi dengan polimer hidrofilik (PVP dan HPMC) dengan konsentrasi yang lebih tinggi karena akan mempengaruhi karakteristik matriks *patch* transdermal, semakin tinggi konsentrasi polimer hidrofilik akan semakin baik karakteristik matriks *patch* transdermal yang didapatkan.
2. Penggunaan kombinasi polimer hidrofobik dan hidrofilik mempengaruhi proses pelepasan obat dari sediaan *patch* transdermal. Penambahan polimer hidrofilik merupakan faktor penting untuk meningkatkan kelarutan secara keseluruhan. Semakin tinggi konsentrasi PVP atau HPMC yang dikombinasikan dengan etilselulosa dan ataupun eudragit®RS100 maka profil pelepasan obatnya akan meningkat, sebaliknya semakin tinggi konsentrasi polimer etilselulosa ataupun eudragit®RS100 maka profil pelepasan obat akan menurun.
3. Penggunaan kombinasi yang disarankan untuk pengembangan sediaan *patch* transdermal yaitu kombinasi PVP dengan etilselulosa, dengan konsentrasi PVP yang lebih tinggi.



## 5. DAFTAR PUSTAKA

- Akhlaq, M., Arshad, M. S., Mudassir, A. M., Hussain, A., Kucuk, I., Haj-Ahmad, R., Rasekh, M., & Ahmad, Z. (2016). Formulation and evaluation of anti-rheumatic dexibuprofen transdermal patches: a quality-by-design approach. *Journal of Drug Targeting*, 24(7), 603–612. <https://doi.org/10.3109/1061186X.2015.1116538>
- Akram, M. R., & Ahmad, M. (2018). *Formulation design and development of matrix diffusion controlled transdermal drug delivery of glimepiride*. 349–364.
- Alexander, A., Dwivedi, S., Giri, T. K., Saraf, S., Saraf, S., dan Tripathi, D. K. (2012). Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 164, 26–40.
- Alkilani, A. Z., Mccrudden, M. T. C., & Donnelly, R. F. (2015). *Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum*. 438–470. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics7040438>
- Bharkatiya, M., Nema, R. K., dan Bhatnagar, M. (2010). Designing and Characterization of Drug Free Patches for Transdermal Application. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 2 (1), 35-39
- Bartosova, L., dan Bajgar, J. (2012). Transdermal Drug Delivery In Vitro Using Diffusion Cells. *Czech Republic: Current Medicinal Chemistry* 19, 4671- 4677
- Doungdaw, C., Preeda, T., Amaraporn, W., Veerawat, T., & Buraphacheep, J. V. (2017). Fabrication and Evaluation of Eudragit® Polymeric Films for Transdermal Delivery of Piroxicam. *Pharmaceutical Development and Technology*, 0(0), 000. <https://doi.org/10.1080/10837450.2017.1319864>
- Ganti, S. S., Bhattacharjee, S. A., Murnane, K. S., Blough, B. E., & Banga, A. K. (2018). Formulation and evaluation of 4-benzylpiperidine drug-in-adhesive matrix type transdermal patch. *International Journal of Pharmaceutics*, 550(1–2), 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.08.033>
- Gujjar, M., & Banga, A. K. (2014). Iontophoretic and microneedle mediated transdermal delivery of glycopyrrolate. *Pharmaceutics*, 6(4), 663–671. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics6040663>
- Hanbali, O. A. A. L. (2019). *Transdermal patches : Design and current approaches to painless drug delivery*. 69, 197–215.
- Hashmat, D., Harris, M., Id, S., Ali, F. R., & Siddiqui, F. (2020). *Lornoxicam controlled release transdermal gel patch : Design , characterization and optimization using co-solvents as penetration enhancers*. 1–23. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228908>
- Jafri, I., Shoaib, M. H., Yousuf, R. I., & Ali, F. R. (2019). Effect of permeation enhancers on in vitro release and transdermal delivery of lamotrigine from Eudragit®RS100 polymer matrix-type drug in adhesive patches. *Progress in Biomaterials*, 8(2), 91–100. <https://doi.org/10.1007/s40204-019-0114-9>
- Jan, S. U., Gul, R., & Jalaludin, S. (2020). *Original Article FORMULATION AND EVALUATION OF TRANSDERMAL PATCHES OF PSEUDOEPHEDRINE HCL*. 12(3).
- Jung, E., Lee, E. Y., Choi, H. K., Ban, S. J., Choi, S. H., Kim, J. S., Yoon, I. S., & Kim, D. D. (2015). Development of drug-in-adhesive patch formulations for transdermal delivery of fluoxetine: In vitro and in vivo evaluations. *International Journal of Pharmaceutics*, 487(1–2), 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.04.012>
- Larrañeta, E., Lutton, R. E. M., Woolfson, A. D., & Donnelly, R. F. (2016). Microneedle arrays as transdermal and intradermal drug delivery systems: Materials science, manufacture and commercial development. *Materials Science and Engineering R: Reports*, 104, 1–32. <https://doi.org/10.1016/j.mser.2016.03.001>
- Lopez-Castellano, A., dan Merino, V. (2010). Chemical Enhancers. *Current Technologies to Increase the Transdermal Delivery of Drugs*, 23
- Ramadhani, U. K. S., Djajadisatra, J., & Iskandarsyah, I. (2017). Pengaruh Polimer dan Peningkat Penetrasi Terhadap Karakter Penetrasi Matriks Sediaan Patch Transdermal Karvedilol. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 15(2), 120. <https://doi.org/10.35814/jifi.v15i2.501>
- Rowe, R. ., Sheske, P. ., & Quinn, M. . (2009). Handbook of Pharmaceutical Exipient. In *Handbook of Pharmaceutical Exipient* (VI, hal. 257, 273, 413). Pharmaceutical Press and American Pharmacists Assosiation.
- Shahid, N., Siddique, M. I., Razaq, Z., Katas, H., Waqas, M. K., & Rahman, K. U. (2018). Fabrication and

characterization of matrix type transdermal patches loaded with tizanidine hydrochloride: potential sustained release delivery system. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 44(12), 2061–2070. <https://doi.org/10.1080/03639045.2018.1509081>

Togatorop, B., Sinaga, K. R., Suwarso, E., & Iksen, I. (2018). *EFFECT OF DIFFERENT POLYMER AND OLEIC ACID ENHANCER IN NIFEDIPINE MATRIX TRANSDERMAL PATCH FORMULATION AND EVALUATION*. 11(2), 516–521.

Watkinson, A.C. (2012). Transdermal and topical drug delivery today. *Transdermal and Topical Drug Delivery: Principles and Practice*. Halaman.357-366.

Wolff, H. (2000). *Optimal process design for the manufacture of transdermal drug delivery systems*. 3(5).