

Pengaruh Propilen Glikol, Asam Oleat, Dan Isopropilalkohol Pada Formula *Patch* Transdermal Kalium Losartan

The Effect of Propylene glycol, Oleic Acid and Isopropilalcohol To The Transdermal Patch Losartan Potassium Formula

ABSTRAK

Nuryanti^{1*}, Akhmad
Kharis Nugroho²,
Ronny Martien²

¹Jurusan Farmasi,
Universitas Jenderal
Soedirman

²Fakultas Farmasi,
Universitas Gadjah
Mada

e-mail:

nu_unsoed@yahoo.com

Kata kunci:

Kalium losartan, *patch*
transdermal, propilen
glikol, asam oleat,
isopropil alkohol

Keywords:

Pottasium losartan,
patch transdermal,
propylene glycol, oleic
acid, isopropyl alcohol

Losartan merupakan obat antihipertensi poten dengan bioavailabilitas rendah dan waktu paruh eliminasi cepat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui komposisi formula optimum, karakteristik dan profil transpor *in vitro patch* transdermal kalium losartan. Rancangan formula berdasarkan metode *simplex lattice design* menggunakan *software Design Expert*. Evaluasi karakteristik meliputi ketebalan, bobot, *moisture uptake*, *loss on drying*, *folding enduranc*, dan *drug content*. Uji transport *in vitro* menggunakan sel difusi vertikal, penetapan kadar transpor losartan menggunakan instrumen HPLC dan analisis data menggunakan *software* WinSAAM. Komposisi formula optimum *patch* transdermal losartan adalah 44,4% propilen glikol, 29,3% asam oleat, dan 26,3% isopropil alkohol, dengan karakteristik tebal 0,6 mm, bobot 82,2 mg, *loss on drying* 12,8%, *moisture uptake* 6,4%, *folding endurance* 300 lipatan dan *drug content* 98,9%. Profil transpor *in vitro* losartan menghasilkan model lima kompartemen dengan kinetika orde pertama.

Losartan is the potent antihypertension which has low oral bioavailability and short elimination half-life. This research was aimed to determine the optimum formula composition, characteristics and profile of transport *in vitro* transdermal patch losartan potassium. Design formulation was based on simplex lattice design method using Design Expert. The evaluations included visual appearance *patch*, weight and thickness, moisture uptake, loss on drying, folding endurance, and drug content. *In vitro* transport studies of losartan was evaluated in a vertical diffusion cells system. The assay of losartan was performed using HPLC method and analyzed by WinSAAM. The composition of the transdermal patch losartan of optimum formula was 44.4% propylene glycol, 29.3% oleic acid, and 26.3% isopropyl alcohol, with the characteristics thickness of 0.6 mm, weighs 82.2 mg, loss on drying 12.8%, moisture uptake 6.4%, folding endurance of 300 and drug contents 98.9%. Profie of transport *in vitro* losartan resulted in a five-compartment models with first-order kinetics.

Pendahuluan

Losartan sebagai antagonis reseptor angiotensin II banyak digunakan secara oral untuk pengobatan hipertensi dengan dosis 50-100 mg per hari. Potensi optimum losartan terhambat oleh bioavailabilitas yang rendah berkisar 25 – 33%, waktu paruh eliminasi yang cepat 1,5-2,5 jam serta terekskresi 35 % dalam urin dan 60% dalam feses. Sifat fisikokimia

losartan memenuhi karakteristik sifat fisikokimia obat untuk penghantaran transdermal yaitu, memiliki bobot molekul kurang dari 500 gram/mol, memiliki afinitas untuk kedua fase lipofilik dan hidrofilik, memiliki titik leleh yang rendah dan waktu paruh eliminasi yang pendek (Sweetman, 2009; Moffat dkk., 2011).

Sediaan transdermal sebagai alternatif sistem penghantaran obat memiliki kelebihan yang tidak dimiliki oleh sediaan oral, yaitu obat tidak mengalami metabolisme lintas pertama. *Patch* transdermal merupakan salah satu sistem penghantaran obat secara transdermal yang akan menghantarkan obat ke kulit dengan kecepatan tertentu untuk mencapai efek sistemik. Transpor sediaan transdermal berjalan perlahan dan kontinyu sehingga profil farmakokinetik menunjukkan puncak yang melebar, karakter ini akan menguntungkan untuk obat dengan waktu paruh eliminasi yang pendek seperti losartan. Dengan demikian bioavailabilitas losartan dapat ditingkatkan dengan cara membuat formulasi *patch* transdermal (Parivesh dkk., 2010).

Beberapa kelebihan lain dari sistem penghantaran obat *patch* transdermal yaitu aplikasi sederhana tanpa rasa sakit dan fleksibilitas pemberian obat karena penghentian aplikasi hanya dengan melepaskan *patch* dari kulit. Sedangkan kelemahan sistem penghantaran transdermal adalah rute penetrasi per-kutan yang terdiri dari 3 tahap, yaitu tahap absorpsi molekul pada lapisan *stratum corneum*, tahap berdifusi ke *viable* epidermis dan tahap molekul melalui papilla dermis mencapai mikrosirkulasi. *Stratum corneum* akan bertindak sebagai sawar penghalang masuknya zat-zat asing ke dalam tubuh melalui kulit. Untuk mengatasi kelemahan tersebut maka pada formulasi sediaan *patch* transdermal, selain bahan aktif obat diperlukan pula bahan tambahan (Walters dan Brain, 2009).

Bahan tambahan *patch* transdermal antara lain yaitu polimer, *plastizicer* dan *enhancer*. Polimer sering digunakan sebagai penyusun matriks pada pembuatan sediaan *patch* transdermal. Kalium losartan sebagai bahan aktif memiliki afinitas untuk fase hidrofilik dan lipofilik sehingga dapat digunakan kombinasi polimer hidrofilik hidroksipropil metil selulosa dan polimer lipofilik Eudragit RL₁₀₀ (Parivesh dkk., 2010; Vijayan dkk., 2010). Propilen glikol digunakan sebagai bahan *plastizicer* yang berfungsi memberikan sifat elastis pada sediaan *patch* transdermal (Rowe dkk, 2009). Asam oleat digunakan sebagai bahan *enhancer* yang dapat meningkatkan permeasi obat melewati kulit. Kombinasi asam oleat dengan propilen glikol diketahui menghasilkan suatu efek yang sinergis dalam hal meningkatkan permeasi obat. Asam oleat dapat ditingkatkan kelarutannya dalam air dengan

penambahan kosolven isopropil alkohol (Barry, 2001; Trommer dan Neubert, 2006).

Berdasarkan uraian di atas, maka perlu diteliti pengaruh aplikasi propilen glikol, asam oleat dan isopropil alkohol pada formula *patch* transdermal kalium losartan dengan polimer hidroksipropil metil selulosa (HPMC) dan Eudragit RL₁₀₀. Kombinasi proporsi campuran yang optimal *plastizicer*, *enhancer* dan kosolven dalam sediaan *patch* transdermal ditentukan menggunakan metode *simplex lattice design* (SLD) 3 komponen (2^{n-1}) untuk 7 formula percobaan dengan menggunakan piranti lunak *Design Expert* versi 7 (Bolton, 1997).

Bahan dan Metode

Kalium losartan, HPMC, Eudragit RL₁₀₀, propilen glikol, asam oleat, isopropil alkohol, diklorometan, etanol absolut, natrium klorida, kalium klorida, dinatrium hydrogen fosfat, kalium dihidrogen fosfat, asam asetat dan natrium asetat, aquabidest *steril pro injection*, asetonitril *for HPLC* dan tikus jantan galur Wistar.

Desain Percobaan

Pembuatan *patch* transdermal: HPMC didispersikan dalam 3 mL etanol 96% dan 3 mL aquades dingin. Kalium losartan dilarutkan dalam 2 mL aquades kemudian ditambahkan ke dalam HPMC, aduk homogen (campuran 1). Eudragit RL₁₀₀ dilarutkan dalam 2 mL etanol 96% kemudian tambahkan isopropil alkohol, asam oleat dan propilen glikol lalu aduk homogen (campuran 2). Campuran 2 ditambahkan ke campuran 1, kemudian aduk homogen dan tambahkan aquades hingga volume campuran akhir 10 ml. Campuran *patch* dituang ke dalam cetakan dan dikeringkan pada suhu ruang selama 2 x 24 jam.

Karakterisasi Patch Transdermal

Evaluasi karakteristik *patch* transdermal meliputi pemeriksaan organoleptik, tebal, bobot, daya serap kelembaban (*moisture uptake*), susut pengeringan (*loss on drying*), ketahanan terhadap pelipatan (*folding endurance*) dan kandungan obat (*drug content*) dalam sediaan *patch* transdermal.

Tabel 1. Desain formula eksperimen *patch* transdermal kalium losartan

Formula	Proporsi real tiap <i>patch</i>					
	Losartan (mg)	HPMC (mg)	Eudragit (mg)	As. oleat (mL)	IPA (mL)	PG (mL)
F1	300	200	100	0,1	0,1	1,4
F2	300	200	100	1	0,1	0,5
F3	300	200	100	0,1	1	0,5
F4	300	200	100	0,55	0,1	0,95
F5	300	200	100	0,55	0,55	0,5
F6	300	200	100	0,1	0,55	0,95
F7	300	200	100	0,40	0,40	0,80

Penentuan dan Verifikasi Formula Optimum

Penentuan formula optimum *patch* transdermal berdasarkan *diagram desirability contour plot* dengan bantuan *software Design Expert* versi 7. Verifikasi formula optimum dengan membandingkan nilai teoritis dan nilai observasi menggunakan *Software OpenStat* versi 2012.

Transpor *In Vitro* Losartan

Uji transpor losartan dalam formula optimum *patch* transdermal secara *in vitro* menggunakan membran kulit tikus dengan alat sel difusi vertikal yang dimodifikasi. Penetapan kadar losartan tertranspor menggunakan instrumen HPLC. Fase gerak yang digunakan campuran dapar asetat pH 4,0 dan asetonitril (60:40) (Binarjo, 2010). Hasil uji transpor losartan dianalisis menggunakan *software WinSAAM* versi 3.0.7.

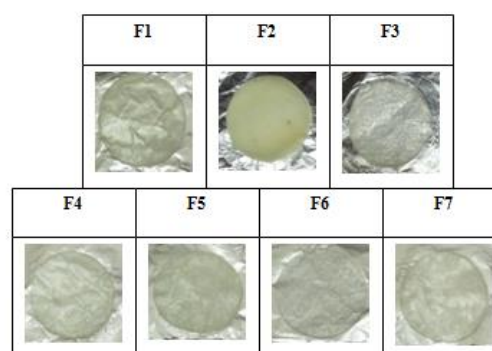
Hasil dan Pembahasan

Karakteristik *Patch* Transdermal

Hasil observasi visual *patch* oleh responden terhadap ketujuh formula *patch* menghasilkan data nilai visual rata-rata 9,05 – 12,65 dengan SD < 2%. Tabel 2 menginformasikan *patch* F7 memperoleh nilai visual paling tinggi yaitu 12,65, diikuti F1, F3 dan F6 dengan nilai yang sama yaitu 11,50 kemudian F5 (11,20) F2 (9,50) dan F3 (9,05). Gambar visual *patch* ketujuh formula disajikan pada Gambar 1. Komponen isopropil alkohol dan propilen glikol menunjukkan efek positif meningkatkan nilai visual *patch* transdermal. Sedangkan komponen asam oleat menunjukkan efek menurunkan nilai visual *patch* transdermal. Berkaitan dengan pemilihan formula terbaik, penilaian kesan visual oleh responden tidak terlalu berpengaruh karena nilai antara formula 1 sampai formula 7 tidak berbeda bermakna.

Pengamatan tebal *patch* transdermal untuk ketujuh formula menghasilkan data nilai tebal rata-rata

patch dengan rentang 0,33 mm – 1,52 mm dengan nilai CV < 2%. F2 merupakan *patch* yang paling tebal dengan tebal rata-rata 1,52 mm, diikuti F1 (0,73 mm), F4 (0,67 mm), F7 (0,63 mm), F5 (0,52 mm), F6 (0,52 mm) dan F3 merupakan *patch* yang paling tipis dengan tebal 0,33 mm. Nilai probabilitas hasil analisis statistik anova ketujuh formula diketahui lebih kecil dari 0,05 sehingga diketahui ketebalan ketujuh formula *patch* berbeda secara signifikan.



Gambar 1. Gambar *patch* transdermal kalium losartan ketujuh formula. Keterangan: F1 (100% propilen glikol); F2 (100% asam oleat); F3 (100% isopropil alkohol); F4 (50% propilen glikol + 50% asam oleat); F5 (50% asam oleat + 50% isopropil alkohol); F6 (50% isopropil alkohol + 50% propilenglikol); F7 (33,3% asam oleat + 33,3% propilenglikol).

Pengamatan bobot *patch* untuk ketujuh formula menghasilkan data nilai bobot rata-rata *patch* dengan rentang 51,0 mg – 110,1 mg dengan SD < 2%. F1 merupakan *patch* dengan bobot yang paling tinggi yaitu dengan bobot rata-rata 108,67 mg, diikuti F2 (83,33 mg), F4 (82,67 mg), F7 (81,33 mg), F5 (81,00 mg), F6 (59,67 mg) dan F3 (51 mg). Nilai probabilitas hasil analisis statistik anova ketujuh formula diketahui lebih kecil dari 0,05 sehingga diketahui bobot ketujuh formula *patch* berbeda secara signifikan.

Tabel 2. Karakteristik *Patch* Transdermal Losartan.

Formula	Nilai rata-rata visual \pm SD (n = 3)	Tebal rata-rata <i>patch</i> (mm) \pm SD (n = 3)	Bobot rata-rata <i>patch</i> (mg) \pm SD (n = 3)	Moisture uptake rata-rata (%) \pm SD (n = 3)	Loss on drying rata-rata (%) \pm SD (n = 3)	Folding endurance (lipatan)	Drug content rata-rata (%) \pm SD (n = 3)
F1	11,50 \pm 1,05	0,73 \pm 0,00	108,67 \pm 1,25	27,14 \pm 0,13	22,85 \pm 0,08	>300	101,67 \pm 0,97
F2	9,50 \pm 1,00	1,52 \pm 0,02	83,33 \pm 1,76	9,22 \pm 0,19	3,84 \pm 0,14	>300	117,17 \pm 0,87
F3	11,50 \pm 1,28	0,33 \pm 0,00	51,00 \pm 0,26	9,60 \pm 0,26	12,89 \pm 0,07	>300	89,79 \pm 0,87
F4	9,05 \pm 0,83	0,67 \pm 0,00	82,67 \pm 1,37	17,43 \pm 0,33	9,04 \pm 0,09	>300	96,99 \pm 0,80
F5	11,20 \pm 1,06	0,62 \pm 0,02	81,00 \pm 0,53	13,55 \pm 0,16	7,29 \pm 0,27	>300	94,04 \pm 0,58
F6	11,50 \pm 0,83	0,52 \pm 0,02	59,67 \pm 1,17	22,77 \pm 0,26	17,48 \pm 0,36	>300	91,85 \pm 0,43
F7	12,65 \pm 1,39	0,63 \pm 0,00	81,33 \pm 1,15	14,23 \pm 0,16	7,87 \pm 0,12	>300	99,19 \pm 0,87

Uji *moisture uptake* ketujuh formula *patch* menghasilkan nilai rata-rata dengan rentang 3,84% – 22,85%, SD < 1 %. F1 memiliki nilai daya serap kelembaban ata-rata yang paling tinggi yaitu 22,85%, diikuti F6 (17,48%), F3 (12,89%), F4 (9,04%), F7 (7,87%), F5 (7,29%) dan F2 (3,84%). Nilai probabilitas hasil analisis statistik anova ketujuh formula diketahui lebih kecil dari 0,05 sehingga diketahui nilai *moisture uptake* ketujuh formula *patch* berbeda secara signifikan.

Hasil uji *Loss on drying* ketujuh formula *patch* menghasilkan nilai rata-rata dengan rentang 9,22% – 27,14%, SD < 1 %. F1 memiliki nilai susut pengeringan rata-rata yang paling tinggi yaitu 27,14%, diikuti F6 (22,27%), F4 (17,43%), F7 (14,23%), F5 (13,55%), F3 (9,60%) dan F2 (9,22%). Nilai probabilitas hasil analisis statistik anova ketujuh formula diketahui lebih kecil dari 0,05 sehingga diketahui nilai susut pengeringan ketujuh formula *patch* berbeda secara signifikan.

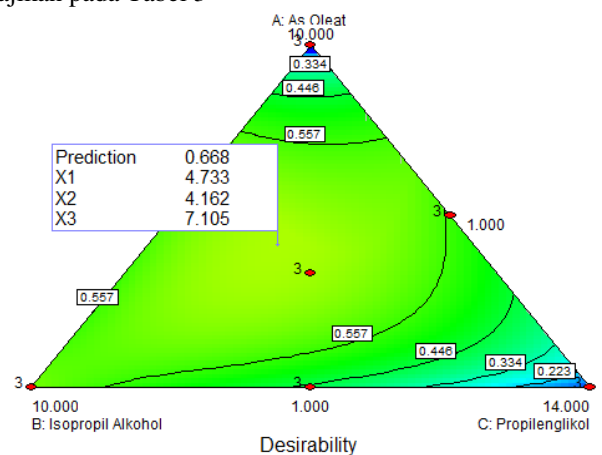
Hasil uji *folding endurance* menunjukkan bahwa pada ketujuh formula *patch* transdermal losartan tahan terhadap lebih dari 300 lipatan, dengan demikian semua formula memenuhi persyaratan ketahanan terhadap lipatan. Ketahanan lipatan *patch* dipengaruhi oleh komponen propilen glikol sebagai *plastisizer* sehingga *patch* menjadi bersifat fleksibel, elastis dan tidak mudah patah. Proporsi propilen glikol dengan rentang 0,5 – 1,4 mL tidak menunjukkan adanya perbedaan nilai ketahanan terhadap pelipatan pada ketujuh *patch* yang dihasilkan.

Hasil uji kandungan zat aktif *patch* untuk ketujuh formula menghasilkan nilai rata-rata dengan rentang 89,79% – 117,17%, SD < 1 %. Enam formula memenuhi syarat kandungan zat aktif yaitu berada dalam rentang 85 % - 115 %. Formula F1 menghasilkan *patch* dengan kadar losartan paling tinggi yaitu 101,67%, diikuti F7 (99,19%), F4 (96,99%), F5 (94,04%), F6 (91,85%) dan F3

(89,79%). Formula F2 tidak memenuhi syarat uji kandungan zat aktif karena kadar losartan rata-rata 117,17% melebihi syarat kandungan zat aktif.

Penentuan dan Verifikasi Formula Optimum

Berdasarkan *Desirability contour plot* pada gambar 2, didapatkan satu titik daerah optimum formula *patch* transdermal losartan dengan nilai prediksi 0,662. Daerah optimum berwarna hijau dengan komposisi campuran ketiga komponen yaitu komponen X1 (asam oleat) 4,7, X2 (isopropil alkohol) 4,2 dan X3 (propilen glikol) 7,1. Masing-masing bagian ditransformasikan ke dalam satuan volume mililiter sehingga diperoleh formula optimum untuk satu *patch* transdermal losartan dengan komposisi bahan: Losartan potassium 300 mg, HPMC 200 mg, Eudragit RL₁₀₀ 100 mg, asam oleat 0,47 mL, isopropil alkohol 0,42 mL, propilen glikol 0,71 mL, aqua 5 mL dan etanol 96% hingga 10 mL. Nilai respon teoritis formula optimum dihitung menggunakan persamaan matematis secara *simplex lattice design* yang disajikan pada Tabel 3



Gambar 2. *Desirability contour plot* *patch* transdermal losartan

Tabel 3. Nilai teoritis respon dan hasil evaluasi formula optimum *patch* transdermal losartan

No.	Respon teoritis	Nilai teoritis	Nilai percobaan + SD (n = 3)	p
1.	Tebal	0,60 mm	0,60±0,01	0,12
2.	Bobot	82,48 mg	82,23±0,45	0,44
3.	LOD	12,89 %	12,84±0,23	0,74
4.	Moisture uptake	6,48 %	6,44±0,06	0,48
5.	Drug content	99,39 %	98,99±1,22	0,64

Formula optimum yang dipilih diberi perlakuan yang sama seperti formula pendahuluan, mulai dari pembuatan *patch* transdermal sampai dengan uji karakteristik *patch* transdermal losartan. *Patch* transdermal losartan secara visual memiliki permukaan yang halus, tidak berminyak dan lentur (Gambar 3).

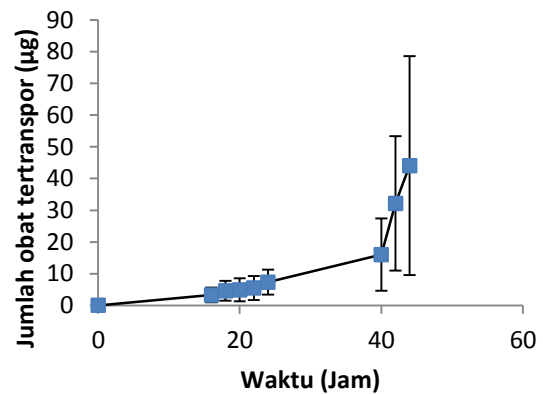
Hasil evaluasi formula optimum disajikan pada Tabel 3 yang menginformasikan bahwa hasil evaluasi formula optimum *patch* transdermal losartan menghasilkan nilai rata-rata ketebalan 0,60 mm, bobot 82,23 mg, susut pengeringan 12,84 %, daya serap kelembaban 6,44 % dan kandungan zat aktif 98,99 %. Hasil analisis statistik menggunakan *OpenStat* versi 2012 respon teoritis tidak berbeda signifikan dengan respon observasi karena probabilitas > 0,05.



Gambar 3 *Patch* transdermal losartan formula optimum dengan 3 replikasi

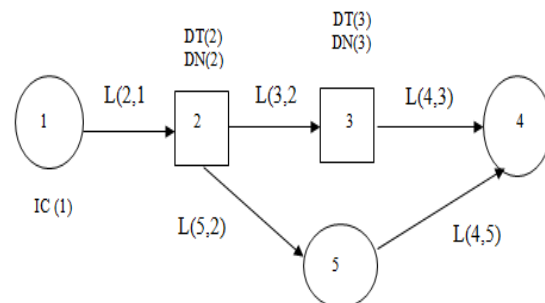
Uji Transpor In Vitro Losartan

Profil transpor kalium losartan dalam formula optimum *patch* transdermal secara *in vitro* melalui kulit tikus selama 44 jam disajikan pada Gambar 4. Kalium losartan mulai tertranspor pada jam ke 16 dan cenderung menunjukkan profil naik secara perlahan hingga jam ke 24. Setelah jam ke 24 transpor kalium losartan meningkat tajam hingga jam ke 44.



Gambar 4. Profil transpor kumulatif losartan

Jumlah losartan yang tertranspor dalam replikasi formula optimum *patch* transdermal dianalisis dengan menggunakan program WinSAAM versi 3.0.7. Model kompartemen dapat digunakan untuk *fitting* profil transpor dengan bantuan *software* WinSAAM. Skema model kompartemen transpor losartan dalam formula optimum *patch* transdermal yang diusulkan adalah merupakan model lima kompartemen dengan kinetika orde pertama (Gambar 5).



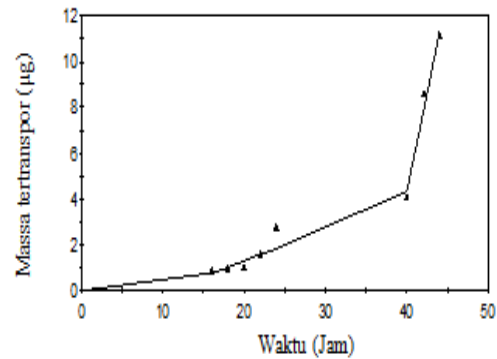
Gambar 5 Skema model kompartemen transpor losartan

Kompartemen satu menggambarkan kompartemen donor dimana matriks polimer HPMC dan Eudragit RL₁₀₀ akan melepaskan kalium losartan dari sistem.

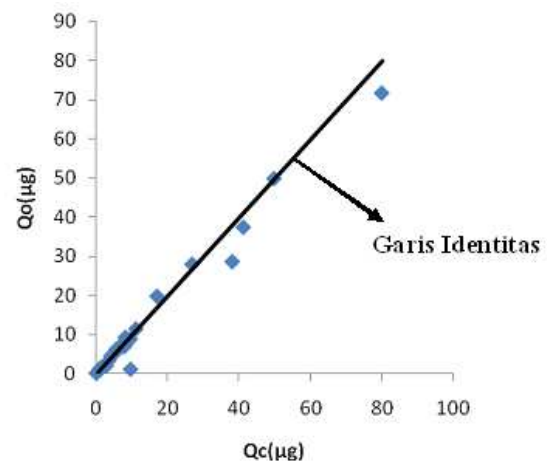
Kompartemen dua adalah kompartemen *delay/lag* yang menggambarkan lapisan epidermis. Lapisan epidermis terdiri atas *stratum corneum*, *stratum lucidum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum*, *basal layer* dan *basal lamina* (Walters dan Brain, 2009), sehingga kalium losartan akan mengalami penundaan transpor pada lapisan ini. Pada lapisan di bawahnya, yaitu lapisan dermis, kalium losartan akan mengalami 2 tipe transpor. Pada lapisan ini kalium losartan mengalami penundaan transpor pada kompartemen *lag* (kompartemen 3) dan tanpa penundaan pada kompartemen 5. Lapisan dermis terdapat pembuluh darah dan kelenjar sebaceous yang memberikan sawar yang minimal terhadap transpor obat yang bersifat hidrofil serta memberikan sawar yang signifikan terhadap transpor obat yang bersifat lipofil (William, 2003; Walters, 2007).

Beberapa parameter yang digunakan dalam proses *fitting* WinSAAM, yaitu: 1) IC(1) merupakan jumlah obat yang siap untuk ditranspor dalam kompartemen pertama, 2) L(2,1) adalah konstanta kecepatan transpor dari kompartemen pertama ke kompartemen kedua, 3) L(3,2), konstanta kecepatan transpor dari kompartemen kedua ke kompartemen ketiga, 4) L(4,3) adalah konstanta kecepatan transpor dari kompartemen ketiga ke kompartemen keempat, 5) L(5,2) adalah konstanta kecepatan transpor obat dari kompartemen dua ke kompartemen lima, 6) L(4,5) adalah konstanta kecepatan transpor obat dari kompartemen lima ke kompartemen empat, 7) DT(2) adalah lamanya obat tertahan dalam kompartemen dua, 8) DT(3) adalah lamanya obat tertahan dalam kompartemen tiga, 9) DN(2) adalah konstanta yang menunjukkan jumlah kompartemen *lag* teoritis yang ada pada kompartemen dua, dan 10) DN(3) adalah konstanta yang menunjukkan jumlah kompartemen *lag* teoritis yang ada pada kompartemen tiga. Kesesuaian antara model kompartemen yang dibangun dengan data transport dapat diuji dengan melakukan penilaian secara visual terhadap grafik *fitting* WinSAAM.

Penilaian secara visual dilakukan dengan melihat kedekatan antara kurva yang terbentuk dengan titik-titik yang menggambarkan data observasi pada uji transpor. Semakin dekat garis kurva dengan titik-titik data maka akan semakin baik. Gambar 6 menginformasikan bahwa ada kesesuaian antara model kompartemen yang dibangun dengan data transport.

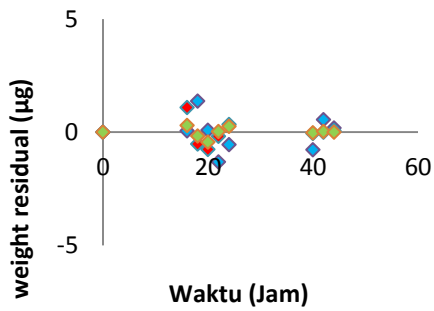


Gambar 6 Hasil *fitting* massa losartan dihitung sebagai kalium losartan.

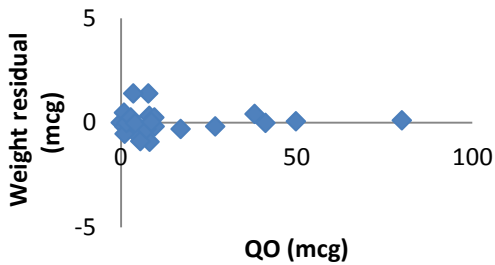


Gambar 7 Kurva hubungan antara Q_o vs Q_c

Parameter lain yang dapat digunakan untuk menilai kesesuaian antara model kompartemen yang dibangun dengan data transpor adalah hubungan antara jumlah kalium losartan tertransport hasil observasi (Q_o) dengan jumlah kalium losartan tertransport menurut model yang dibangun (Q_c) (Gambar 7), hubungan antara waktu dengan *weight residual* (selisih Q_o dan Q_c dikalikan bobot) (Gambar 8) serta hubungan antara Q_o dengan *weight residual* (Gambar 9). Kurva ini menginformasikan bahwa model yang dibangun sesuai dengan kondisi transpor yang diamati. Garis identitas merupakan garis teoritis dimana nilai Q_o sama dengan nilai Q_c yang membentuk sudut 45° baik terhadap sumbu x maupun sumbu y. Nilai maksimal dari Q_o dan Q_c adalah 79,95.



Gambar 8 Kurva hubungan antarawaktu vs *weight residual*



Gambar 9. Kurva hubungan antara Qo vs *weight residual*

Gambar 7, 8 dan 9 menginformasikan bahwa titik-titik data observasi tersebar merata di atas dan bawah sumbu x serta tidak membentuk pola

tertentu. Hal ini menunjukkan adanya kesesuaian antara model yang dibangun dengan transpor yang diamati. Dengan demikian hasil evaluasi visual terhadap parameter-parameter diatas menunjukkan model yang menggambarkan kinetika transpor yang diajukan sudah sesuai dengan data transpor.

Patch transdermal didesain dengan konsentrasi maksimum sebagai upaya untuk mencapai fluks maksimum dalam jangka waktu yang lebih lama. Konsentrasi maksimum obat dalam *patch* merupakan kekuatan pendorong partisi obat ke dalam stratum korneum untuk mencapai fluks maksimum obat melalui kulit. Kalium losartan diformulasikan pada sediaan *patch* transdermal dengan kadar 30.000 µg. Namun Tabel 4 menginformasikan bahwa nilai IC(1) rata-rata, yaitu jumlah obat yang tersedia di kompartemen donor untuk ditranspor hanya 120,56 µg. Ikatan antara obat dan pembawa menyebabkan jumlah obat yang siap tertranspor akan lebih kecil daripada jumlah obat yang berada dalam kompartemen donor. Dengan demikian sedikit saja obat yang tertranspor akan mempengaruhi jumlah obat yang berada dalam kompartemen donor, sehingga kecepatan transpor obat pada sediaan *patch* akan mengikuti kinetika orde pertama. Tabel 4 juga menginformasikan bahwa ketiga replikasi uji transpor memiliki rerata nilai *lag* time difusi sebesar 8 jam pada DT (2) dan 39 jam pada DT (3). Hal ini menunjukkan transpor obat melalui dua jalur permeasi yang berbeda.

Tabel 4 Parameter hasil model lima kompartemen dengan kinetika orde pertama

Parameter	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata	SD
IC(1) (µg)	147,36	178,25	36,08	120,56	74,78
L(2,1) (jam ⁻¹)	33,36	33,36	33,36	33,36	0
L(3,2) (jam ⁻¹)	31,33	31,33	31,33	31,33	0
L(4,3) (jam ⁻¹)	3	3	3	3	0
L(5,2) (jam ⁻¹)	6	6	6	6	0
L(4,5) (jam ⁻¹)	0,03	0,03	0,03	0,03	0
DT(2) (Jam)	6,12	9,96	9,53	8,54	2,10
DT(3) (Jam)	39,58	38,32	39,41	39,10	0,68

Simpulan

Penelitian pengaruh propilen glikol, asam oleat dan isopropil alkohol pada formula *patch* transdermal losartan dengan polimer HPMC dan Eudragit RL₁₀₀ menghasilkan kesimpulan sebagai berikut:

1. Perbandingan komposisi formula optimum *patch* transdermal losartan adalah 44,4% propilen glikol, 29,3% asam oleat dan 26,3% isopropil alkohol.
2. Karakteristik formula optimum *patch* transdermal losartan adalah tebal 0,6 mm, bobot 82,2 mg, *loss on drying* 12,8%, *moisture uptake* 6,4%, *folding endurance* 300 lipatan dan *drug content* 98,9%.
3. Profil transpor *in vitro patch* transdermal losartan menghasilkan model lima kompartemen dengan kinetika orde pertama.

Daftar Pustaka

- Barry, B.W., 2001, Novel Mechanisms and Devices to Enable Successful Transdermal Drug Delivery, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **14**: 101-114.
- Binarjo, A., 2010, Pengaruh Kadar Obat, Kadar Propilen Glikol, dan Lama Praperlakuan dengan Asam Oleat Terhadap Transpor Transdermal Losartan *In Vitro*, *Tesis*, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta.
- Bolton, S., 1997, *Pharmaceutical Statistic: Practical and Clinical Application*, 3rd edition, Marcel Dekker, Inc., New York.
- Moffat, A.C., Osselton, M.D., dan Widdop, B. (Eds), 2011, *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Material*, 4th edition, Pharmaceutical Press, London.
- Rowe, C.R., Sheskey, P.J., dan Quinn, M.E. (Eds), 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 6th ed, Pharmaceutical Press, London.
- Sweetman, S.C. (Ed), 2009, *Martindale: The Complete Drug Reference* 36th ed, Pharmaceutical Press, London.
- Trommer, H., dan Neubert, R.H.H., 2006, Overcoming the Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration, *Skin Pharmacol. Physiol.*, **19**: 106-121.
- Parivesh, S., Dwivedi, S., and Dwivedi, A., 2010, Design, Evaluation, Parameters and Marketed Products of transdermal patches: A Review, *J. Pharm. Res.*, **3**(2): 235-240.
- Vijayan, V., Sumanth, M.H., Suman, L., Vinay, T., Srinivasrao, D., dan Kumar, K.J., 2010, Development and Physicochemical, in Vitro Evaluation of Antihypertensive Transdermal Patches, *J. Pharm. Sci. & Res.*, **2** (3): 171-177.
- Walters. K.A. (Ed), 2007, *Dermatological and Transdermal Formulations*, Informa Healthcare, New York.
- Walters, K.A., and Brain, K.R., 2009, Topical and Transdermal Delivery dalam Gibson, M., *Pharceutical Preformulation and Formulation*, Second edition, Informa Healthcare, New York, London
- Williams, A.C., 2003, *Transdermal and Topical Drug Delivery*, Pharmaceutical Press, London.