

FORMULASI COLD CREAM PROPRANOLOL UNTUK PENGHANTARAN TRANSDERMAL DENGAN BASIS EMULSI YANG MENGANDUNG VCO (*VIRGIN COCONUT OIL*)

FORMULATION OF PROPRANOLOL COLD CREAM FOR TRANSDERMAL DELIVERY USING VCO (*VIRGIN COCONUT OIL*) EMULSION BASE

Muji Lestari, Annas Binarjo

*Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta
Jalan Prof. Dr. Soepomo, Janturan, Yogyakarta
Email: annasbinarjo@yahoo.com*

Abstrak

Propranolol adalah β -blocker non selektif yang digunakan secara luas untuk mengatasi gangguan kardiovaskuler. Pengembangan propranolol secara transdermal diperlukan untuk menghindari metabolisme lintas pertama yang menyebabkan metabolit aktif tinggal 15-23%. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan minyak VCO (*Virgin Coconut Oil*) sebagai basis yang dapat membantu meningkatkan penetrasi propranolol dari sediaan *cold cream* melalui membran kulit tikus secara *in vitro*. Variasi kadar VCO (14%b/v, 28%b/v, 42%b/v) ditambahkan dalam *cold cream* propranolol. Uji transdermal *in vitro* dilakukan dengan menggunakan sel difusi tipe vertikal dengan PBS pH 7,4 sebagai medium reseptor. Suhu diatur pada 35°C dengan kecepatan pengadukan 300 rpm. Uji transport dilakukan selama 8 jam dengan parameter transpor yang dihitung yaitu fluks, efisiensi, dan *lag time*. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa fluks propranolol pada konsentrasi VCO (0%, 14%b/v, 28%b/v, 42%b/v) berturut-turut adalah 12,30; 14,13; 14,51; dan 23,06 $\mu\text{g jam}^{-1} \text{cm}^{-2}$. Efisiensi transport berturut-turut adalah $6,5 \times 10^{-4}$; $7,5 \times 10^{-4}$; $8,1 \times 10^{-4}$; dan $1,22 \times 10^{-3} \% \text{cm}^{-2}$. *Lag time* berturut-turut adalah 1,13; 1,26; 1,11; dan 0,92 jam. Dari hasil yang diperoleh disimpulkan bahwa minyak VCO dapat digunakan sebagai basis emulsi dalam sediaan *cold cream* dan dapat membantu meningkatkan permeasi transdermal propranolol secara signifikan ($p < 0,05$) dan konsentrasi minyak VCO yang paling baik sebagai basis adalah 42%b/v.

Kata kunci : propranolol, VCO, transdermal, *cold cream*

Abstract

Propranolol is a non-selective beta-blocker that is used widely to overcome cardiovascular disorder. Development of propranolol in transdermal delivery is necessary to avoid the first pass metabolism that reduces the active metabolite up to 15-23% left. This study was objected to determine the effect of VCO (*Virgin Coconut Oil*) concentration as a base and penetration enhancer of propranolol in the cold cream preparation through rat skin membrane in vitro. Variation concentration of VCO (0%, 14%, 28%, and 42%) was added to propranolol cold cream. Transdermal in vitro study was performed using vertical type diffusion cell with PBS pH 7,4 as receptor media. The temperature was maintained at 35°C with a constant stirring rate at 300 rpm. The transport was conducted for 8 hours. Flux, efficiency, and lag time were calculated as responses. The results showed that flux at various concentration of VCO (0%, 14%, 28%, 42%) were 12,30; 14,13; 14,52; and 23,06 $\mu\text{g}\ \eta\text{o}\nu\text{p}^{-1}\ \text{cm}^{-2}$ respectively. The transport efficiency were $6,5 \times 10^{-4}$; $7,5 \times 10^{-4}$; $8,1 \times 10^{-4}$; and $1,22 \times 10^{-3}\ \% \text{ cm}^{-2}$ respectively. The lag time were 1,13; 1,26; 1,11; and 0,92 hours respectively. It can be concluded that the VCO can be used mainly as a base in the preparation of cold cream and can increase percutaneous permeation of propranolol significantly ($p < 0.05$). VCO concentration of 42% has the highest performance.

Key words : propranolol HCl, VCO, transdermal, *cold cream*

PENDAHULUAN

Propranolol merupakan obat golongan antagonis beta yang tidak selektif yang banyak digunakan untuk terapi penyakit kardiovaskuler seperti aritmia, hipertensi dan angina pektoris. Mekanisme aksi propranolol adalah memblok reseptor epinephrine β_1 dan β_2 -adrenergik yang memberi efek kronotropik, inotropik, dan penurunan respon vasodilator beta-adrenergik (Krishnaias *et al.*, 2005).

Pada penggunaan per oral, propranolol memiliki keterbatasan karena rendahnya waktu paruh (*half-life*), serta mengalami metabolisme oleh sitokrom P-450 di hati sehingga menyebabkan rendahnya bioavailabilitas sistemik (sekitar 15–23%) (Rao *et al.*, 2003; Namdeo dan Jain, 2002). Propranolol adalah obat yang mengalami metabolisme di hati yang intensif bila diberikan secara oral dengan bioavailabilitas sebesar 26% (Anderson and Knoben, 1993). Penghantaran transdermal menjadi alternatif untuk mengatasi masalah tersebut.

Sistem penghantaran transdermal adalah sistem penghantaran obat secara sistemik melalui kulit sebagai tempat absorpsi/permeasi obat secara perkutan (Nugroho *et al.*, 2004). Sediaan transdermal dapat bekerja secara efektif jika zat aktif yang terkandung dalam sediaan tersebut dapat berpenetrasi ke lapisan bawah kulit. Kecepatan penetrasi obat ke dalam kulit dapat diamati melalui fluks obat. Untuk meningkatkan fluks obat dapat digunakan senyawa peningkat penetrasi (Williams dan Barry, 2004).

Pemanfaatan *Virgin Coconut Oil* (VCO) dalam sediaan semi padat dimungkinkan karena memiliki

sejumlah sifat yang baik terhadap kulit yaitu bersifat emolien dan *moisturizer*. Hal ini membuat kulit menjadi lembut dan lembab sehingga dapat menurunkan tahanan difusinya (Agero dan Verallo-Rowell, 2004). Asam-asam lemak rantai pendek dan sedang seperti asam laurat dan asam oleat mudah diserap melalui kulit sehingga dapat meningkatkan laju penetrasi zat aktif dari sediaan krim berbasis VCO (Lucida *et al.*, 2008).

Penelitian ini bertujuan untuk memformulasi sediaan cold cream propranolol dengan basis emulsi yang mengandung VCO. Formula yang diperoleh diuji kemampuannya secara *in vitro* dalam menghantarkan propranolol secara transdermal dengan parameter yang diukur yaitu fluks, efisiensi transport, dan *lag time*

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah propranolol HCl (diperoleh dari PT. Indofarma), VCO (diperoleh dari Apotek Nurani), cetacium, cera alba, minyak zaitun, aqua destilata, masing-masing dengan derajat farmasi; larutan *phospat bufer saline* yang terdiri dari dinatrium hidrogen fosfat (Na_2HPO_4), kalium dihidrogen fosfat (KH_2PO_4), natrium klorida (NaCl), NaOH dan HCl sebagai pengontrol pH; yang masing-masing dengan derajat pro analisis produksi E. Merck Jerman, kloroform, phenol ptalein, kalium hidroksida (KOH), kulit tikus jantan galur *Wistar* dengan usia 2 bulan diperoleh dari Laboratorium Farmakologi-Toksikologi Fakultas Farmasi UGM.

Tabel I. Formulasi Cold Cream propranolol HCl basis VCO (Sagarin, 1957)

Bahan	Jumlah bahan pada tiap formula %			
	F0	F1	F2	F3
Propranolol HCl	7	7	7	7
VCO	-	14	28	42
Cera alba	12	12	12	12
Setasium	12,5	12,5	12,5	12,5
Minyak Zaitun	56	42	28	14
Aquadest	12,5	12,5	12,5	12,5

Keterangan:

F0 = formulasi *cold cream* tanpa VCO

F1 = formulasi *cold cream* dengan VCO 14% b/v

F3 = formulasi *cold cream* dengan VCO 28% b/v

F4 = formulasi *cold cream* dengan VCO 42% b/v

Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah seperangkat alat bedah, alat-alat gelas, neraca analitik, sel difusi vertikal (Buatan Laboratorium Proses Material, Teknik Fisika, ITB, Bandung), jangka sorong, penangas air, kompor listrik, pH meter, pipet volume 2 ml, pipet ukur, pipet tetes, mikropipet, propipet, cawan poselen, mortir dan stamper, Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1700), *thermoline*, *magnetic stirrer*.

PROSEDUR PENELITIAN

Sejumlah kurang lebih 100 mg propranolol HCl secara seksama, kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 100 ml, ditambahkan larutan PBS 0,1 M pH 7,4 (8,52 gram Na_2HPO_4 ; 5,44 gram KH_2PO_4 , dan 2,045 gram NaCl) hingga tanda tera.

Pembuatan Kurva Baku dimulai dengan pembuatan seri kadar propranolol dibuat dalam pelarut PBS 0,1 M pH 7,4 dengan cara mengambil sejumlah volume tertentu larutan *stock* propranolol HCl kemudian kadar diperhitungkan sebagai propranolol basa atas dasar perbandingan bobot molekul lalu diencerkan dengan larutan PBS 0,1 M pH 7,4 hingga diperoleh beberapa seri konsentrasi propranolol, yaitu 0,09; 0,49; 0,99; 1,99; 2,98; 3,97; 4,97; 5,96; 6,96; 7,95; 8,94; 9,94; 11,93; 13,91; 15,90 ($\mu\text{g/mL}$). Masing-masing konsentrasi propranolol baku dibaca absorbansinya pada λ maksimumnya, Pembuatan Krim Propranolol HCl

Formulasi sediaan krim propranolol dengan variasi konsentrasi VCO disajikan pada Tabel 1.

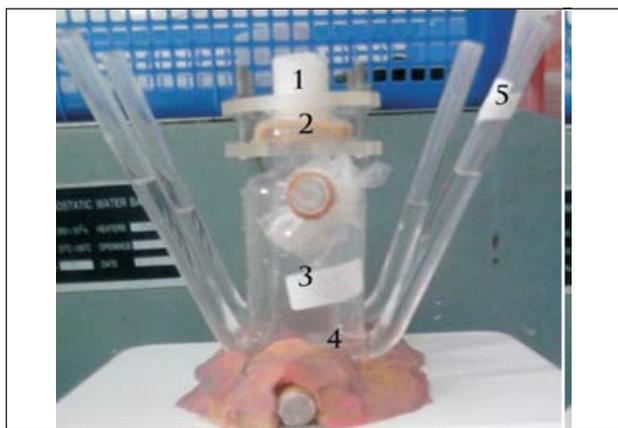
Cera alba dan setasium ditimbang kemudian dipanaskan di cawan porselen di atas penangas air sambil diaduk hingga melebur. VCO dan minyak

zaitun ditambahkan kemudian diaduk hingga homogen. Propranolol dilarutkan dengan air panas kemudian ditambahkan pada campuran fase minyak, diaduk hingga terbentuk campuran yang homogen. Cream yang diperoleh diuji organoleptis dan sifat fisiknya meliputi daya sebar, daya lekat, daya proteksi, dan pH.

Uji Difusi *In Vitro* Propranolol dilakukan dengan alat *vertical diffusion cell*. Potongan kulit tikus bagian punggung yang telah dibersihkan lemak dan rambutnya dipasang di antara kompartemen donor dan reseptor, dengan bagian stratum korneum menghadap ke sel donor. Kompartemen reseptor diisi larutan PBS 0,1 M pH 7,4 dengan volume $2 \times 10,0$ ml. Kompartemen donor diisi *cold cream* propranolol sebanyak 3 gram yang ditimbang secara seksama. Pada kompartemen reseptor dilakukan pengadukan menggunakan *magnetic bar* pada kecepatan 300 rpm dan suhu *thermoline* dipertahankan pada 35°C . Pengamatan dilakukan selama 8 jam, dengan pengambilan sampel masing-masing 2,0 ml setiap 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8 jam. Setiap pengambilan sampel, kekurangan volume reseptor diganti dengan larutan PBS 0,1 M pH 7,4 yang baru sebanyak sampel yang diambil dengan suhu yang sama. Foto alat difusi tipe vertikal yang digunakan pada penelitian dapat dilihat pada Gambar 1 berikut.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Spektra larutan propranolol HCl dalam PBS pH 7,4 0,01 M ditunjukkan dalam gambar 2. Puncak spektra yang dipakai, ditunjukkan dengan tanda panah, terjadi pada panjang gelombang 291,8 nm



Gambar 1. Alat difusi vertikal buatan ITB

Keterangan gambar:

- 1). Kompartemen donor (tempat krim propranolol); 2) membran difusi (kulit tikus); 3) kompartemen reseptor (larutan PBS 0,1 M pH 7,4); 4) *magnetic stirrer*; dan 5) tempat pengambilan sampel (dengan pipet volum)

Metode yang digunakan untuk menganalisis data percobaan harus memenuhi nilai batas kepekaan. Kepekaan suatu metode analisis biasanya diukur berdasarkan nilai LOD (*Limit of Detection*) yang merupakan nilai yang menunjukkan kadar terkecil yang mampu dideteksi dengan metode analisis yang digunakan (Miller and Miller, 1991). Nilai LOQ (*Limit of Quantification*) merupakan parameter pada analisis yang diartikan sebagai kuantitas terkecil analit dalam sampel yang masih dapat memenuhi kriteria cermat dan seksama (Harmita, 2004). Hasil pengukuran diperoleh harga LOD sebesar 1,026 $\mu\text{g/ml}$. Ini berarti bahwa kadar terkecil yang dapat dideteksi dengan metode ini adalah 1,026 $\mu\text{g/ml}$, sedangkan hasil perhitungan untuk LOQ sebesar 3,418 $\mu\text{g/ml}$, jika data yang diperoleh dibawah LOQ maka hasil yang diperoleh diabaikan karena tidak dapat dikuantifikasi.

Hasil penentuan kurva baku senyawa propranolol dalam larutan PBS 0,01 M pH 7,4 pada panjang gelombang (λ) 291,8 nm dapat dilihat pada Gambar 3.

Hasil pengamatan organoleptis *cold cream* propranolol formula 1, formula 2, dan formula 3 memiliki bentuk semi padat, berwarna putih, dan memiliki aroma dominan minyak VCO tetapi tidak menyengat. Sedangkan pada formula 0 berwarna putih kekuningan dan aroma minyak zaitun.

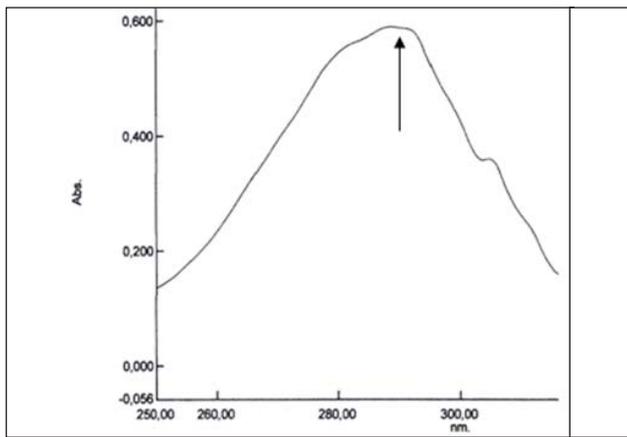
Hasil evaluasi daya sebar *cold cream* propranolol, seperti yang terlihat pada Tabel II, menunjukkan bahwa luas penyebaran yang paling besar adalah pada formula 3 dengan VCO 42%, diikuti formula 2 dengan VCO 28%; formula 1 dengan VCO 14%; dan formula 0 dengan VCO 0% krim. Hal tersebut dikarenakan konsistensi dari sediaan krim tersebut, makin tinggi konsentrasi VCO makin lembut dan basah konsistensinya sehingga lebih mudah menyebar. Absorpsi obat ditingkatkan dari pembawa yang dapat dengan mudah menyebar di permukaan kulit (Ansel, 1989).

Uji daya lekat menunjukkan waktu yang didapat adalah lebih dari 15 menit pada semua formula. Pada umumnya, semakin lama waktu pemakaian obat menempel pada kulit, semakin banyak kemungkinan obat untuk diabsorpsi (Ansel, 1989). Semua formula juga menunjukkan kemampuan proteksi pada pengujian selama 15 menit. Kemampuan proteksi terhadap air mencegah kehilangan air dari permukaan kulit sehingga akan meningkatkan hidrasi kulit yang akhirnya memperbaiki permeasi obat menembus kulit.

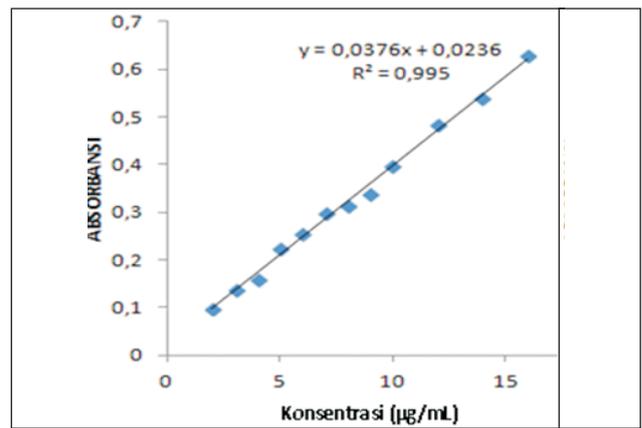
Hasil uji pH menunjukkan bahwa semua formula dengan berbagai konsentrasi VCO memiliki pH 5, artinya masing-masing sediaan aman

Tabel II. Hasil evaluasi daya sebar *cold cream* propranolol

Formula	Beban	A (cm^2) \pm SD
F0 (Formula 0)	Penutup	3,2 \pm 1,17
	50 g	5,0 \pm 0,23
	100 g	6,3 \pm 1,25
F1 (Formula 1)	Penutup	3,5 \pm 0,33
	50 g	8,7 \pm 0,30
	100 g	9,4 \pm 0,83
F2 (Formula 2)	Penutup	3,8 \pm 0,61
	50 g	9,1 \pm 0,00
	100 g	10,6 \pm 1,31
F3 (Formula 3)	Penutup	4,3 \pm 0,21
	50 g	13,4 \pm 0,38
	100 g	14,5 \pm 0,68



Gambar 2. Hasil scanning panjang gelombang larutan propranolol HCl dalam PBS pH 7,4



Gambar 3. Grafik kurva baku propranolol dalam larutan PBS 0,01 M pH 7,4 pada panjang gelombang 291,8 nm. Persamaan yang diperoleh adalah $y = 0,0376x + 0,0236$ dengan $R^2 = 0,9975 > R_{Tabel} 0,576$ (Fisher dan Yates, 1963)

digunakan, karena masih memenuhi persyaratan pH mantel kulit (4,5–6,5), jika pH di luar rentang pH mantel kulit dikhawatirkan akan terjadi iritasi (Sutriyo *et al.*, 2004).

Hasil Uji Transpor Propranolol

Jumlah kumulatif obat yang tertransport ke dalam kompartemen reseptor setelah melewati membrane kulit tikus ditunjukkan dalam Tabel III.

Hasil uji menunjukkan bahwa formula 0 (konsentrasi VCO 0%) memiliki jumlah transfer obat yang paling kecil dibanding formula 1 (VCO konsentrasi 14%), formula 2 (VCO 28%), maupun formula 3 (VCO 42%). Sehingga dapat disimpulkan bahwa kelompok Kontrol pada formula 0 memiliki transfer kumulatif paling kecil. Semakin banyak jumlah VCO yang ditambahkan sampai konsentrasi maksimal maka semakin besar propranolol yang tertransfer, hal ini dikarenakan VCO selain berfungsi sebagai basis juga memiliki kemampuan sebagai

enhancer permeasi. Dari penelitian sebelumnya (Wulandari dan Binarjo, 2013) diketahui bahwa adanya VCO dalam formula sediaan cream propranolol akan meningkatkan laju disolusinya. Semakin besar konsentrasi propranolol (dari 14% sampai dengan 42%) semakin meningkat disolusi obat.

Dalam laju penyerapan melalui kulit, teramati adanya *lag time* sebelum tercapainya keadaan tunak (*steady state*) yang ditunjukkan dengan perpotongan kurva dengan sumbu x (waktu) yang bernilai positif. Dari profil grafik pada waktu 0 sampai 8 jam didapat harga fluks, *lag time* dan efisiensi (%) transpor *cold cream* propranolol melalui membran kulit tikus ($A = 1,5386 \text{ cm}^2$) seperti tertera pada Tabel IV.

Dari hasil tersebut dapat diketahui bahwa harga fluks dan efisiensi formula yang diberi VCO, yaitu formula 1, formula 2, dan formula 3 lebih tinggi daripada formula 0 (kontrol). Kecepatan transfer

Tabel III. Jumlah kumulatif rata-rata propranolol yang tertransport tiap waktu

Waktu (jam)	Jumlah propranolol tertransport ($\mu\text{g cm}^{-2}$) \pm SD			
	Formula 0	Formula 1	Formula 2	Formula 3
0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
0,5	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
1	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
1,5	0 \pm 0	0 \pm 0	17,23 \pm 4,73	42,59 \pm 0,18
2	62,18 \pm 0,12	67,71 \pm 0,48	60,39 \pm 1,48	58,56 \pm 1,15
3	73,08 \pm 0,46	85,66 \pm 0,33	73,60 \pm 1,36	108,69 \pm 0,75
4	84,56 \pm 0,26	96,74 \pm 0,23	86,80 \pm 1,29	137,97 \pm 2,29
5	98,64 \pm 0,58	110,28 \pm 0,34	104,38 \pm 1,13	182,07 \pm 0,68
6	109,59 \pm 0,57	124,02 \pm 0,22	131,20 \pm 0,78	207,14 \pm 1,33
7	124,25 \pm 0,64	142,09 \pm 0,99	144,44 \pm 0,59	233,74 \pm 1,98
8	138,49 \pm 0,46	160,73 \pm 0,49	171,71 \pm 2,86	258,42 \pm 1,89

Tabel IV. Nilai fluks, lag time, dan efisiensi transpor propranolol dengan variasi konsentrasi VCO, formula 1 dan formula 2 memberikan fluks dan efisiensi yang tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$).

Sediaan	Fluks rata-rata ($\mu\text{g jam}^{-1}\text{cm}^{-2}$) \pm SD	Lag time rata-rata (jam) \pm SD	Efisiensi rata-rata (%) / $1,54\text{cm}^2$ \pm SD
Formula 0	12,30 \pm 0,053	1,13 \pm 1,94 $\times 10^{-2}$	6,5 $\times 10^{-4}$ \pm 1,19 $\times 10^{-5}$
Formula 1	14,13 \pm 0,034	1,26 \pm 2,20 $\times 10^{-1}$	7,5 $\times 10^{-4}$ \pm 1,19 $\times 10^{-5}$
Formula 2	14,52 \pm 0,085	1,11 \pm 1,19 $\times 10^{-1}$	8,1 $\times 10^{-4}$ \pm 6,86 $\times 10^{-5}$
Formula 3	23,06 \pm 0,163	0,92 \pm 2,15 $\times 10^{-2}$	1,22 $\times 10^{-3}$ \pm 3,83 $\times 10^{-5}$

rata-rata propranolol lebih besar pada formula 3 dengan konsentrasi VCO 42% jika dibandingkan dengan formula 0, formula 1, dan formula 2 dengan konsentrasi VCO 0%, 14% dan 28%. Disimpulkan bahwa semakin besar konsentrasi VCO maka kecepatan transfer propranolol semakin besar. Sedangkan jumlah transfer rata-rata propranolol lebih besar juga pada formula 3 dengan konsentrasi VCO 42%. Dapat disimpulkan bahwa konsentrasi 42% VCO sebagai basis krim mampu meningkatkan transfer obat lebih maksimal dibandingkan dengan formula yang mengandung VCO 14% dan 28%.

Secara teoritis, mekanisme *enhancer* VCO yang mengandung asam laurat adalah pada konsentrasi tinggi asam laurat dapat meningkatkan permeasi obat baik lipofilik dan hidrofilik dengan mengganggu antar struktur lipid lamella (Singh, *et al.*, 2011) dengan melepas ikatan antar *ceramide* menyebabkan turunya viskositas membran (Kumar, *et al.*, 2011). Untuk memastikan apakah mekanisme ini terjadi, dapat dievaluasi besarnya *lag time*. Terganggunya struktur lipid lamella dapat diketahui dari meningkatnya nilai *lag time*. Sesuai dengan persamaan 1 (Martin *et al.*, 1993) dan persamaan 2, persamaan Stoke-Einstein yang juga disebut persamaan Sutherland-Einstein (Hoener dan Benet, 1995, Martin *et al.*, 1993), gangguan lipid lamella akan meningkatkan koefisien difusi (D) karena penurunan viskositas (η) membran.

$$t_L = \frac{h^2}{6D} \dots\dots\dots(1)$$

$$D = \frac{RT}{6\pi rN} \dots\dots\dots(2)$$

Dari rumus tersebut dapat dilihat bahwa harga *lag time* berbanding terbalik dengan koefisien difusi (D). Dalam penelitian ini formula yang diberi VCO sampai dengan kadar 28% memiliki *lag time* tidak berbeda bermakna dengan kontrol artinya tidak terjadi gangguan lipid yang sampai berakibat penurunan viskositas dan kenaikan koefisien difusi. Hal ini dapat disebabkan karena dalam penelitian yang digunakan adalah VCO tanpa dihidrolisis terlebih dahulu sehingga asam laurat bebas hanya sedikit,

sebagian besar masih dalam struktur lemak yang sulit mengganggu struktur lipid lamella. Pada kadar yang lebih tinggi (42%) terjadi penurunan *lag time* yang bermakna, artinya sudah mulai terjadi gangguan terhadap lipid lamella. Hasil penelitian sebelumnya (Wulandari dan Binarjo, 2013) menunjukkan bahwa adanya VCO meningkatkan disolusi propranolol. Semakin tinggi kecepatan disolusi menyebabkan kadar propranolol dalam mantel kulit semakin tinggi sehingga *driving force* transport difusi pasif maupun konvektif juga meningkat.

Harga fluks yang paling tinggi ditunjukkan oleh formula 3 yaitu *cold cream* propranolol mengandung VCO 42% sebagai bagian minyak dalam emulsi *cold cream*. Fluks tunak *in vitro* maksimum yang diperoleh dalam penelitian ini adalah 23,06 \pm 0,163 $\mu\text{g jam}^{-1}\text{cm}^{-2}$. Untuk memprediksikan konsentrasi tunak plasma setelah pemakaian transdermal dapat dihitung dengan persamaan 11 (Guy Hadgraft, 1992).

$$C_{ss} = \frac{A \times J}{Cl} \dots\dots\dots(3)$$

C_{ss} adalah konsentrasi tunak dalam plasma, A adalah luas permukaan *patch*, J adalah fluks propranolol, dan Cl adalah klirens total. Sesuai persamaan di atas, bila fluks tunak *in vitro* sebesar 23,06 \pm 0,163 $\mu\text{g jam}^{-1}\text{cm}^{-2}$ diasumsikan dapat dicapai pada kondisi *in vivo*, dengan harga klirens total propranolol manusia dewasa (70 kg bobot badan) sebesar 41,58 mL/jam (Rao *et al.*, 2003), maka sediaan dengan ukuran 1 cm^2 akan menghasilkan konsentrasi tunak dalam plasma 2189 ng/mL. Mengingat jendela terapi propranolol 5,3-300 ng/mL (Wong *et al.*, 1979), maka sediaan dapat menghantarkan propranolol melebihi rentang jendela terapi. Penurunan kadar propranolol dalam *cream* dapat menjadi solusi untuk menurunkan kecepatan permeasi transdermal, sehingga prospek penghantaran transdermal propranolol cukup cerah.

KESIMPULAN

Hasil menunjukkan bahwa basis *cold cream* yang mengandung VCO 14%, 28%, dan 42% memberikan pengaruh terhadap transpor propranolol.

Semakin tinggi konsentrasi VCO maka semakin besar harga fluks yang menunjukkan semakin banyak obat yang tertransportasi dan nilai efisiensinya juga semakin besar. Hal ini dikarenakan semakin banyak VCO yang ditambahkan maka semakin mudah propranolol terlepas dari basis. Konsentrasi maksimal yang didapat pada penelitian ini adalah 42%, dengan nilai fluks dan efisiensi yang maksimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Agero, A.L. and Verallo-Rowell, V.M., 2004, A randomized double-blind controlled trial comparing extra virgin coconut oil as a moisturizer for mild to moderate xerosis, *Dermatitis*, 15(3): 109-16.
- Anderson, P.O. and Knoben, J.E., 1993, Handbook of Clinical Drug Data, 281, Drug Intelligence Publication, Hamilton
- Ansel, H. C., 1989, *Pengaruh Bentuk Sediaan Farmasi*, Edisi IV, 494-501, Univeristas Indonesia, Jakarta.
- Fisher, R.A., dan Yates, F., 1963, Statistical Table for Biological, *Agricultural and Medical Research*, Edisi VI, 63, Oliver and Boyd, London.
- Guy, R., dan Hadgraft, J., 1992. Percutaneous Penetration Enhancement : Physicochemical Consideration and Implication for Prodrug Design, dalam Sloan, K.B (ed), *Prodrugs, Topical and Ocular Drug Delivery*, Marcel Dekker, New York, 5-11.
- Harmita, 2004, Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 1(3): 117-135
- Hoener, B. dan Benet, L.Z., 1995, Factors Influencing Drug Absorption and Drug Availability, in Banker, G.S. dan Rhode, C., *Modern Pharmaceutic*, ed 3, hal 121-153, Marcel Dekker, New York
- Krishnaias, Y. S. R., Alsaidan M. S., Chandrasekhar V. D., Satyanarayana V., 2005, Bioavailability of Nerodilol Based Transdermal Therapeutic System of Nicorandil in Human Volunteers, *J. Controlled. Release*, 106 (1): 111-122.
- Kumar, S., Tyagi, L.K., Chandra, A., 2011, Chemical Penetration Enhancers: An Approach for Better Transdermal Drug Delivery, *Int. J. Pharm. Res. And Dev.*, 3(7): 87-95
- Lucida, H., Patihul, H., dan Hosiana, V., 2008, Kinetika Permeasi Klotrimazol Dari Matriks Basis Krim Yang Mengandung Virgin Coconut Oil (VCO), *J. Ris. Kim*, 13(1): 1410 – 0177
- Martin, A., Bustamante, P., dan Chun, A.H.C., 1993, *Physical Pharmacy*, Edisi IV, hal 324-327, 401, Lea and Febiger, Philadelphia
- Miller, J.C., dan Miller, J.N., 1991, *Statistika untuk Kimia Analitik*, diterjemahkan oleh Suroso, ITB Press, Bandung
- Namdeo, A., dan Jain, N. K., 2002, Liquid Crystalline Pharmacogel Based Enhanced Transdermal Delivery of Propranolol Hydrochloride, *Int. J. Pharm.*, 82(1): 223 – 236.
- Nugroho, A.K., Della-Pasqua, O., Danhof, M., and Bouwstra, J.A., 2004, Compartmental Modeling of Transdermal Iontophoretic Transport : in vitro Model Derivation and Application, *Pharm. Res.*, 21(1) : 1974– 1984.
- Rao, P. R., Reddy, M. N., Ramakrishna, S., dan Diwana, P. V., 2003, Comparative in Vivo Evaluation of Propranolol Hydrochloride After Oral and Transdermal Administration in Rabbits, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 56(1): 81 – 85.
- Sagarin, E., 1957, *Cosmetics: Science and technology*, Interscience Publishers, Inc., New York.
- Singh, A., Singh, Manjul P., Alam, G., Patel, R., Vishvakarma, D., and Datt, N., 2011, Expanding opportunities for transdermal delivery systems: An overview, *J. Pharm. Res.*, 4(5): 1417-1420.
- Sutriyo, Djajadisastra J., Novitasari A., 2004, Mikroenkapsulasi Propranolol Hidroklorida dengan Penyalut Etil Selulosa Menggunakan Metode Penguapan Pelarut, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 1(2): 93-101.
- Williams, A. C., dan Barry, B. W., 2004, Penetration Enhancer, *Adv. Drug Deliv*, 56(1): 603-618.
- Wong, L., Nation, R.L., Chiou, W.L., and Mehta, P.K., 1979, Plasma Concentration of Propranolol and 4-Hydroxypropranolol During Chronic Oral Propranolol Therapy, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 8(2): 163-167
- Wulandari, P.D. dan Binarjo, A., 2013, Formulation Of Propranolol Cream With VCO (Virgin Coconut Oil) Contained Base, *Proceeding SMCCR*, Farmasi UAD, Yogyakarta.

