

Kombinasi Asam Oleat Dan Propilen Glikol sebagai *Enhancer Cold Cream Verapamil* untuk Pengantaran Transdermal

Setyo Nurwaini^{1*}, Adilah Purbowati¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta

*Email: setyo.nurwaini@ums.ac.id

Abstrak

Keywords:
verapamil
hidroklorida; asam
oleat; propilen glikol;
transdermal

Verapamil HCl merupakan obat anti-hipertensi kelompok Calcium Channel Blocker (CCB) yang pada bentuk sediaan oral bioavailabilitasnya hanya 20%. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan enhancer asam oleat dan propilen glikol terhadap penetrasi verapamil HCl secara in vitro. Variasi kombinasi kadar asam oleat dan propilen glikol yang ditambahkan dalam cold cream verapamil HCl adalah F0 = 0:0 ; F1 = 10:2,5 ; F2 = 7,5:5 ; F3 = 6,25:6,25 ; F4 = 5:7,5 ; dan F5 = 2,5:10. Uji transdermal secara in vitro dilakukan dengan dengan sel difusi Franz dengan media Phosphate Buffer Saline (PBS) pH 7,4 ± 0,05 selama 8 jam. Paramater yang dihitung yaitu fluks, lag time dan efisiensi transport. Hasil menunjukkan bahwa dengan adanya penambahan enhancer asam oleat dan propilen glikol memberikan pengaruh terhadap sifat fisik dan penetrasi verapamil HCl. Sifat fisik cold cream verapamil HCl memenuhi persyaratan cold cream dan penetrasi verapamil HCl meningkat dengan adanya penambahan enhancer. Hasil menunjukkan jumlah kumulatif verapamil HCl yang terpenetrasi berturut paling baik adalah F4 dengan jumlah kumulatif sebesar 6350,17 ± 253,83 µg/cm². Fluks verapamil HCl yang paling baik adalah F4 dengan fluks sebesar 793,77 ± 13,16 µg/cm² jam, lag time yang paling baik adalah F4 dengan hasil 2,64 ± 0,09 jam. Efisiensi transport terbaik adalah F4 dengan hasil 63,72 ± 1,30 %. Diperoleh formula prediksi untuk mendapatkan hasil terbaik dengan penambahan asam oleat dan propilen glikol sebesar 9,47 dan 3,03 %.

1. PENDAHULUAN

Verapamil hidroklorida merupakan obat antiaritmia, antiangina dan anti-hipertensi devirat fenilalkilamin (non-dihidropiridin) yang termasuk kelompok CCB (*Calcium Chanel Blockers*). Verapamil hidroklorida bekerja dengan cara mengendurkan otot jantung dan pembuluh darah. Dibandingkan dengan

dihidropiridin, golongan CCB non-dihidropiridin memiliki efek samping yang lebih rendah sehingga verapamil hidroklorida banyak digunakan dalam penanganan hipertensi (DiPiro *et al.*, 2009). Bioavailabilitas dari verapamil yang diberikan secara oral sangat rendah, hanya sekitar 10 hingga 23% (Iswandana *et al.*, 2015). Pada penelitian Emami (2008),

disebutkan bahwa verapamil HCl cepat tereliminasi dari tubuh dan memiliki waktu paruh yang singkat yaitu 2-4 jam. Pada bentuk sediaan oral, walaupun absorpsinya mencapai 90% obat ini dapat mengalami metabolisme lintas pertama di hati.

Untuk mengatasi pemberian verapamil berulang dan mencegah terjadinya *first pass effect* dibuat sediaan transdermal. Penggunaan transdermal dapat mencegah first pass effect di hati, mengurangi efek samping dari obat daripada sediaan oral (Goodman, 2011). Untuk mencapai aksinya secara maksimal pada kerja obat transdermal salah satunya dapat melalui tahapan penetrasi melalui kulit. Kecepatan penetrasi obat ke dalam kulit dapat diamati melalui fluks obat. Fluks obat yang melalui membran dapat dipengaruhi oleh koefisien difusi obat melewati *stratum corneum* dengan cara mengganggu sistem penghalangan dari *stratum corneum*. Untuk meningkatkan fluks obat yang melewati membran kulit dapat digunakan senyawa-senyawa peningkat penetrasi (Dalglish et al., 2007).

Enhancer merupakan senyawa yang dapat meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit. Salah satu jenis enhancer kimia yang termasuk ke dalam kelompok asam lemak adalah asam oleat. Asam oleat bekerja dengan cara membentuk lapisan lipid baru bersama lapisan lipid *stratum corneum* untuk menurunkan kapasitas fungsi sawar kulit. Selain digunakan sebagai enhancer tunggal, asam oleat dapat digunakan bersama *enhancer* kimia lain sebagai kombinasi untuk memperbaiki penetrasi obat. Penggunaan asam oleat secara tunggal maupun kombinasi dapat meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit lebih baik dibandingkan *enhancer* kimia lainnya seperti seperti DMSO, span 20, asam laurat, *caprylic acid*, dan sebagainya. Kombinasi *enhancer* yang sering digunakan adalah asam oleat dengan propilen glikol karena dapat meningkatkan penetrasi obat dengan optimal. Kombinasi asam oleat dan propilen glikol sebagai *enhancer* dapat meningkatkan mobilitas intaseluler obat dan membantu

pengangkutan asam oleat menuju tempat aksi (Rahayu & Mita, 2016).

Dengan penambahan kombinasi enhancer propilen glikol dan asam oleat pada emulgel minyak atsiri bunga cengkeh dihasilkan mempunyai nilai fluks dan daya permeabilitas yang lebih besar daripada sediaan emulgel tanpa penambahan *enhancer* propilen glikol dan asam oleat serta mempunyai karakteristik fisik yang memenuhi persyaratan. *Enhancer* propilen glikol dan asam oleat mampu secara signifikan meningkatkan nilai fluks dan daya permeabilitas eugenol menembus lapisan *stratum corneum* kulit dan memiliki karakteristik fisik berupa nilai pH, daya lekat dan daya sebar yang memenuhi kriteria (Kurniawan dkk, 2019).

Berdasarkan uraian di atas, verapamil dibuat dalam bentuk sediaan cold cream dengan asam oleat dan propilen glikol sebagai *enhancer*. Dari formula tersebut diharapkan memiliki sifat fisik yang baik berdasarkan uji daya sebar, daya lekat, daya proteksi dan pH serta memiliki kemampuan transport secara *in vitro* yang baik dilihat dari profil penghantaran di antaranya fluks, *lag time* dan efisiensi transport.

2. METODE

2.1. Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah seperangkat alat-alat gelas (Pyrex), neraca analitik (Ohaus-Jerman), sel difusi Franz, penangas air (Mommert Type WNB 7), kompor listrik (Maspion SD-302), pH meter (Ohaus Starter 3100), Spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10s UV-Vis), alat uji daya lekat dan alat uji daya sebar.

2.2. Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah verapamil HCl (*pharmaceutical grade*, PT Calbiochem), cetaceum (*cosmetic grade*, Merck), cera alba (*cosmetic grade*, PT. Brataco), parafin cair (*cosmetic grade*, PT. Brataco), Na₂HPO₄. H₂O (teknis, Merck), NaH₂PO₄.H₂O (teknis, Merck), NaOH (teknis, PT. Brataco), membran selofan (Spectra/Por).

2.3. Jalannya Penelitian

2.3.1. Penentuan Panjang Gelombang Optimum Verapamil HCl

Verapamil HCl ditimbang sebanyak 10,0 mg lalu dilarutkan dengan 100,0 mL larutan PBS (*Phosphate Buffer Saline*) pH $7,4 \pm 0,05$ untuk memperoleh larutan baku 100 $\mu\text{g/mL}$. Larutan ini dibaca absorbansinya dengan spektrofotometri UV/Vis pada panjang gelombang 200-400 nm.

2.3.3. Pembuatan Cold Cream Verapamil HCl

Dibuat formulasi *cold cream* verapamil HCl dengan formula seperti

2.3.2. Pembuatan Kurva Baku Verapamil HCl

Verapamil HCl ditimbang sebanyak 30,0 mg lalu dilarutkan dengan 100,0 mL larutan PBS pH $7,4 \pm 0,05$ untuk memperoleh larutan baku 300 $\mu\text{g/mL}$. Dari larutan baku verapamil HCl 300 $\mu\text{g/mL}$ diencerkan dengan larutan PBS pH $7,4 \pm 0,05$ hingga diperoleh satu seri konsentrasi. Masing-masing konsentrasi dibaca dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh 278,2 nm.

pada Tabel 1., dengan variasi konsentrasi kombinasi asam oleat dan propilen glikol.

Tabel 1. Formula *cold cream* verapamil HCl

Bahan	Jumlah bahan tiap formula (gram)					
	F0	F1	F2	F3	F4	F5
Verapamil HCl	1	1	1	1	1	1
Asam oleat	0	0,5	1	1,25	1,5	2
Propilen Glikol	0	2	1,5	1,25	1	0,5
Cera alba	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Cetaceum	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Parafin cair	11,2	11,2	11,2	11,2	11,2	11,2
Na tetraborat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Aquadest sampai	20	20	20	20	20	20

Cold cream dibuat dengan mencampurkan antara fase minyak dengan fase air. Fase minyak dibuat dengan mencampurkan asam oleat, cera alba, cetaceum dan paraffin cair di atas waterbath dengan suhu $70 \pm 0,05^\circ \text{C}$ hingga homogen. Fase air dibuat dengan melarutkan verapamil HCl ke dalam

aquadest kemudian ditambahkan propilen glikol dan Na tetraborat diaduk sampai homogen. Kemudian fase air dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam fase minyak sembari diaduk hingga homogen. Jika sudah homogen diangkat dari waterbath diaduk hingga dingin membentuk masa *cold cream*.

2.3.4. Uji Sifat Fisik Cold Cream Verapamil HCl

Uji pH

Uji pH sediaan ditentukan dengan menggunakan alat pH meter.

Uji Daya Sebar

Krim ditimbang sebanyak 0,5 gram, diletakkan di tengah cawan petri yang berada dalam posisi terbalik. Diletakkan cawan petri yang lain di atas krim, dibiarkan 1 menit. Diukur diameter krim yang menyebar. Ditambahkan 50 gram beban tambahan, didiamkan 1 menit. Kemudian ditambahkan 100 gram beban

didiamkan selama 1 menit. Dicatat diameter krim yang menyebar tiap waktu. Pengukuran dilakukan sebanyak tiga kali untuk masing-masing sediaan.

Uji Daya Lekat

Krim ditimbang sebanyak 0,25 gram diletakkan di atas gelas obyek yang telah ditentukan luasnya. Diletakkan gelas obyek yang lain di atas krim tersebut. Gelas obyek ditekan dengan beban 1 kg selama 5 menit. Gelas obyek dipasang pada alat tes. Beban seberat 80 gram dilepas. Waktunya dicatat hingga kedua gelas obyek tersebut terlepas. Pengukuran

dilakukan sebanyak tiga kali untuk masing-masing sediaan.

Uji Daya Proteksi

Kertas saring (10x10cm) dibasahi dengan fenoftalein dan dikeringkan. Krim ditimbang sebanyak 1 gram, dioleskan di atas kertas tersebut. Pada kertas saring yang lain dibuat satu area (2,5x2,5cm) pada pinggir area tersebut dan ditutup dengan paraffin padat yang dilelehkan. Ditempelkan kertas saring ini di atas kertas saring sebelumnya. KOH 0,1 N ditetaskan pada area tersebut. Diamati pada waktu 15, 30, 45, 60 detik, 3 dan 5 menit. Jika tidak ada noda merah berarti krim memberikan proteksi. Pengukuran dilakukan sebanyak tiga kali untuk masing-masing sediaan.

2.3.5. Uji Transport Secara *In Vitro*

Uji transport dilakukan secara *in vitro* menggunakan sel difusi dengan menggunakan membran selofan berbentuk lingkaran dengan luas 1,33 cm². Sebelum digunakan, membran selofan terlebih dahulu direndam dengan aquadest selama 5 menit. Media penetrasi adalah PBS pH 7,4 ± 0,05 sebanyak 50 mL dengan menggunakan suhu 37 ± 0,05°C di atas *waterbath* dan pengadukan 50 rpm. *Cold cream* ditimbang sebanyak 200 mg dioleskan secara merata pada membran yang diletakkan pada kompartemen donor. Sampel diambil sebanyak 3 mL pada menit ke-0 sampai 480. Setiap sampel yang diambil diganti dengan larutan adalah PBS pH 7,4 ± 0,05 dengan volume sama. Sampel dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 278,2 nm. Pengukuran dilakukan sebanyak tiga kali untuk masing-masing sediaan. Jumlah kumulatif verapamil yang terpenetrasi perluas area difusi (µg/cm²) dihitung menggunakan persamaan (1)

$$Q = \frac{C_n \cdot V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \cdot S}{A} \quad (1)$$

Keterangan:

Q = jumlah kumulatif zat yang melalui membran (µg/cm²)

C_n = konsentrasi verapamil (µg/mL) pada menit ke-n

V = volume sel difusi Franz (mL)

$\sum_{i=1}^{n-1} C_i$ = konsentrasi terpenetrasi menit sebelumnya (µg/mL)

S = volume sampling (mL)

A = luas area membran (cm²)

Kecepatan penetrasi obat tiap satuan waktu sebagai fluks yang dihitung berdasarkan hukum Fick I pada rumus (2)

$$J = \frac{M}{A \cdot t} \quad (2)$$

Keterangan:

J = fluks (µg/cm² perjam)

M = jumlah zat aktif yang terpenetrasi (µg)

A = luas area difusi (cm²)

t = waktu (jam)

Sesuai dengan persamaan (Martin *et al.*, 1993)

$$t_L = \frac{h^2}{6D} \quad (3)$$

Keterangan:

t_L = lag time (jam)

h = tebal membran (cm)

D = koefisien difusi

Persamaan untuk mendapatkan koefisien difusi (D) dapat dihitung dengan D = Slope dari profil difusi x luas area membran (1,33 cm²) x Jumlah kadar verapamil pada kompartemen donor.

Grafik hubungan antara jumlah kumulatif dan waktu pada *steady state* ditentukan sehingga persamaan regresi linier (y = bx + a) dapat diketahui. Lag time adalah nilai waktu yang memotong sumbu x, yaitu pada saat y = 0.

$$t_L = -\frac{a}{b} \quad (4)$$

t_L = lag time (jam)

a = intersep

b = slope

Konsentrasi tunak plasma setelah pemakaian transdermal dapat dihitung dengan persamaan (5) (Guy Hadgraft, 1992).

$$C_{ss} = \frac{A \times J}{Cl} \quad (5)$$

Keterangan:

C_{ss} = Konsentrasi tunak dalam Plasma

A = Luas Membran

J = Fluks

Cl = Klirens total

2.3.6. Analisis Data

Data hasil pengujian sifat fisik (daya sebar, daya lekat dan pH) dan uji transport secara *in vitro* (*fluks*, *lag time* dan efisiensi

transport) *cold cream* verapamil HCl dengan kombinasi asam oleat dan propilen glikol sebagai *enhancer*, diolah dalam *software Design Expert v.11 (Trial)* uji ANNOVA dengan taraf kepercayaan 95%.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Evaluasi Fisik Cold Cream Verapamil HCl

Semua formula krim dievaluasi karakteristik fisik. Evaluasi karakteristik fisik sediaan pada pemeriksaan organoleptis bertujuan untuk mengetahui penampakan fisik krim yaitu tekstur, warna dan aroma. Hasil pengamatan organoleptis *cold cream*

verapamil HCl F0, F1, F2, F3, F4 dan F5 terlihat pada Tabel 2. Dari hasil pengamatan organoleptis *cold cream* verapamil hidroklorida pada semua formula memiliki tekstur lembut dan tidak lengket, berwarna putih kekuningan, serta memiliki aroma minyak parafin.

Tabel 2. Hasil uji organoleptis *cold cream* Verapamil HCl

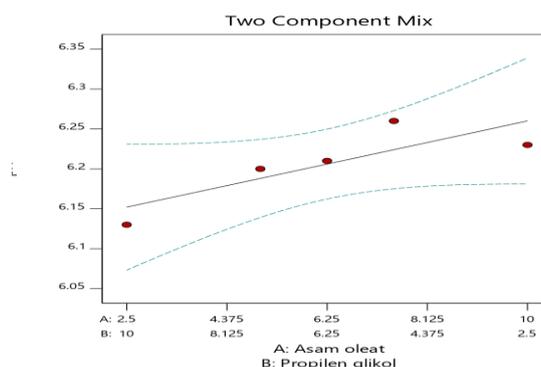
Formula	Pengamatan organoleptis <i>cold cream</i>		
	Warna	Tekstur	Aroma
F0	Putih kekuningan	Lembut, tidak lengket	Khas paraffin
F1	Putih kekuningan	Lembut, tidak lengket	Khas paraffin
F2	Putih kekuningan	Lembut, tidak lengket	Khas paraffin
F3	Putih kekuningan	Lembut, tidak lengket	Khas paraffin
F4	Putih kekuningan	Lembut, tidak lengket	Khas paraffin
F5	Putih kekuningan	Lembut, tidak lengket	Khas paraffin

Tabel 3. Hasil sifat fisik *cold cream* Verapamil HCl

Formula	pH	Daya sebar pada beban 185,68 gram (cm ²)	Daya Lekat (detik)	Daya proteksi
F0	6,18 ± 0,03	8,07 ± 0,08	1,83 ± 0,27	Ada
F1	6,13 ± 0,08	9,83 ± 0,77	1,97 ± 0,44	Ada
F2	6,20 ± 0,11	9,90 ± 0,74	1,97 ± 0,04	Ada
F3	6,21 ± 0,01	9,58 ± 0,06	2,08 ± 0,06	Ada
F4	6,26 ± 0,06	9,40 ± 0,043	2,26 ± 0,23	Ada
F5	6,23 ± 0,01	10,62 ± 0,63	1,97 ± 0,08	Ada

Data disajikan sebagai rerata ± SD (n=3)

3.1.1. pH

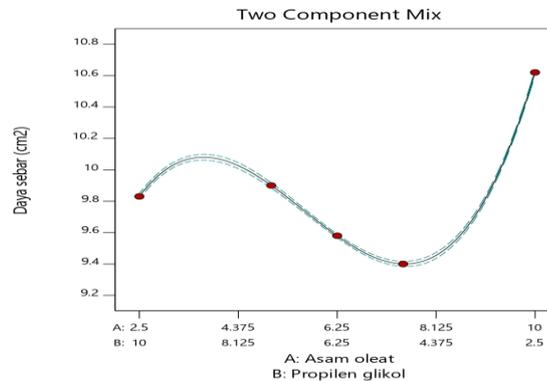


Gambar 1. Grafik respon pH dari software Design Expert v.11 (Trial)

Syarat pH sediaan topikal yang aman untuk kulit menurut penelitian Magdalena (2016) yaitu 4,5-6,5. Hasil pengukuran pH sudah memasuki rentang pH yang aman. Hasil pengolahan data statistik pada *software Design Expert v.11 (Trial)* menunjukkan bahwa setiap formula yang diuji memiliki perbedaan yang tidak

signifikan ($p > 0,05$). Kenaikan pH dipengaruhi oleh asam oleat dan propilen glikol dengan persamaan $y = 6,26(a) + 6,15(b)$ dengan (a) sebagai asam oleat dan (b) sebagai propilen glikol. Hal ini menandakan bahwa kenaikan pH dipengaruhi oleh adanya penambahan asam oleat dan propilen glikol.

3.1.2. Daya Sebar

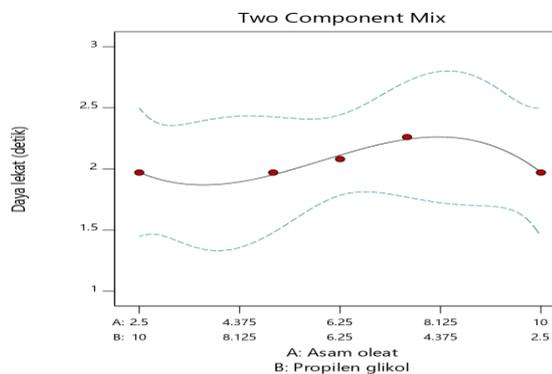


Gambar 2. Grafik respon daya sebar dari *software Design Expert v.11 (Trial)*

Uji daya sebar krim bertujuan untuk mengetahui kelunakan massa krim sehingga dapat dilihat kemudahan pengolesan sediaan ke kulit (Rahmawati *et al.*, 2010). Hasil pengolahan data statistik pada beban 185,68 gram pada *software Design Expert v.11 (Trial)* menunjukkan bahwa setiap formula yang diuji memiliki perbedaan signifikan ($p < 0,05$). Kenaikan daya sebar dipengaruhi oleh asam oleat

dan propilen glikol dengan persamaan $y = 10,62(a) + 9,83(b) - 2,58$ dengan (a) sebagai asam oleat dan (b) sebagai propilen glikol. Berdasarkan Tabel 4, menunjukkan bahwa F0 memiliki daya sebar yang paling kecil jika dibandingkan dengan F1, F2, F3, F4 dan F5. Hal ini menandakan bahwa dengan adanya penambahan *enhancer* asam oleat dan propilen glikol menaikkan daya sebar.

3.1.3. Daya Lekat



Gambar 3. Grafik respon daya lekat dari *software Design Expert v.11 (Trial)*

Uji daya lekat dilakukan untuk mengetahui waktu yang dibutuhkan oleh krim untuk melekat di kulit (Rahmawati *et al.*, 2010), menurut Riski (2017) semakin lama waktu krim melekat pada kulit maka

semakin baik krim yang dihasilkan karena zat aktif yang terkandung dalam sediaan krim semakin lama melekat pada kulit dan memberikan efek. Hasil pengolahan data statistik pada *software Design Expert v.11*

(*Trial*) menunjukkan bahwa setiap formula yang diuji memiliki perbedaan yang tidak signifikan ($p > 0,05$). Kenaikan daya sebar dipengaruhi oleh asam oleat dan propilen glikol dengan persamaan $y = 1,97(a) + 1,97(b) + 0,56$ dengan (a) sebagai asam oleat dan (b) sebagai propilen glikol. Berdasarkan Tabel 4, F0 memiliki daya lekat yang paling kecil jika dibandingkan dengan F1, F2, F3, F4 dan F5. Hal ini menandakan bahwa dengan adanya penambahan *enhancer* asam oleat dan propilen glikol menaikkan daya lekat. Asam oleat memisahkan komponen-komponen membran stratum korneum, mengurangi proporsi lipid kristalin, dan meningkatkan permeabilitas terhadap asam oleat sehingga kontak obat dengan kulit lebih lama.

3.1.4. Daya Proteksi

Uji daya proteksi bertujuan untuk melihat kemampuan proteksi atau perlindungan terhadap pengaruh asing dari luar yang mempengaruhi efektifitas dari krim tersebut (Rahmawati *et al.*, 2010). Dari hasil pengukuran daya proteksi *cold cream* verapamil diperoleh hasil bahwa semua formula memberikan proteksi dalam waktu 5 menit.

3.2. Uji Transport Secara *In Vitro*

Pengujian penetrasi *cold cream* verapamil dilakukan dengan menggunakan sel difusi. Uji penetrasi verapamil HCl pada sediaan *cold cream* menggunakan membran *selophane* yang sebelum digunakan direndam dalam aquadest selama 5 menit. Membran diletakkan diantara kompartemen donor dan reseptor.

Membran harus kontak langsung dengan cairan kompartemen reseptor agar sediaan yang diaplikasikan dapat berpenetrasi ke dalam kulit menuju kompartemen reseptor. Pada kondisi seperti ini dihindari gelembung atau pusaran arus. Hal ini akan menyebabkan timbulnya celah antara membran dengan cairan kompartemen reseptor sehingga menghalangi penetrasi zat aktif menuju kompartemen donor (Lanimarta, 2012).

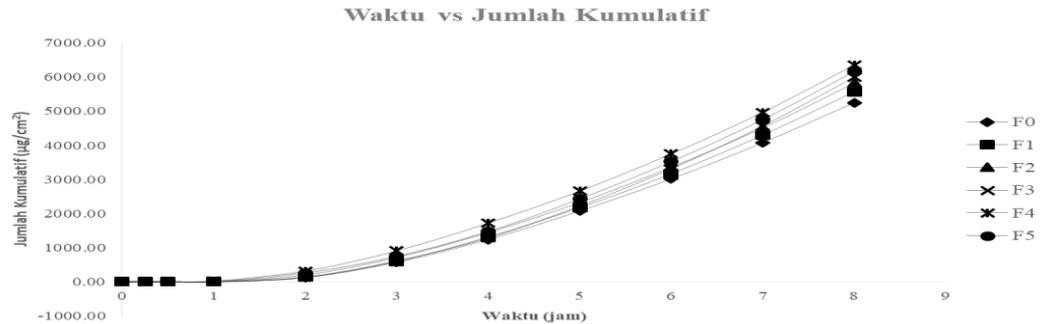
Penentuan bobot sediaan yang diaplikasikan berdasarkan luas membran dan penyebaran sediaan yang merata. Sediaan yang diaplikasikan dengan bobot yang terlalu besar pada luas membran yang kecil akan menyebabkan terjadinya penumpukan sediaan diatas membran, sehingga zat aktif tidak sepenuhnya terlepas dari sediaan dan hanya tertinggal di permukaan kulit (Simanjuntak, 2004). Uji penetrasi bertujuan untuk mengetahui jumlah verapami HCl yang tertransportasi melalui membran tiap satuan luas dan tiap satuan waktu. Pengujian ini menggunakan alat difusi pada suhu $37 \pm 0,05$ °C agar sesuai dengan suhu tubuh manusia dan menggunakan PBS pH $7,4 \pm 0,05$ agar sesuai dengan pH darah. Senyawa-senyawa yang melewati membran transdermal menuju ke cairan reseptor diukur kadarnya menggunakan teknik analisis spektrofotometri UV-VIS pada panjang gelombang 278,2 nm. Kemudian konsentrasi verapamil HCl di dalam cairan reseptor dihitung dengan persamaan $y = 0,0041x + 0,0416$ dan nilai koefisien relasi 0,996.

Tabel 4. Hasil *fluks*, *lag time* dan % efisiensi transport

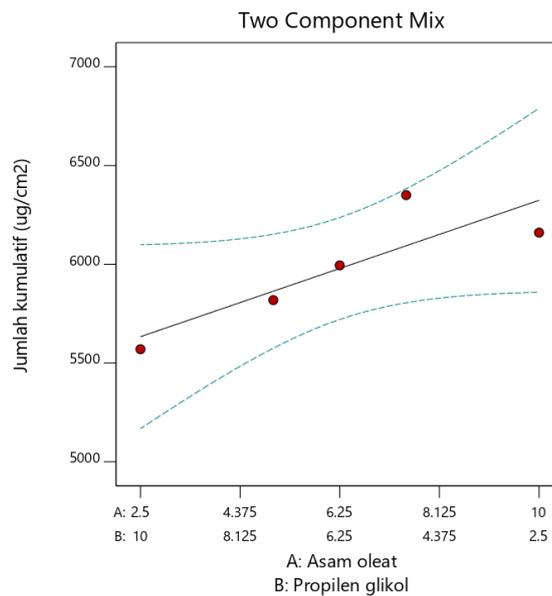
Formula	Jumlah kumulatif (mg cm ⁻²) ± SD	Fluks rata-rata (mg cm ⁻² jam ⁻¹) ± SD	Lag Time rata-rata (jam) ± SD	Efisiensi rata-rata (%) ± SD
F0	5250,01 ± 253,83	656,25 ± 31,73	2,88 ± 0,12	52,77 ± 2,66
F1	5570,21 ± 84,94	696,28 ± 10,62	2,89 ± 0,06	55,61 ± 0,69
F2	5818,59 ± 126,58	727,32 ± 15,82	2,81 ± 0,12	58,19 ± 1,55
F3	5994,66 ± 143,93	749,33 ± 17,99	3,05 ± 0,05	59,95 ± 1,44
F4	6350,17 ± 105,28	793,77 ± 13,16	2,64 ± 0,09	63,72 ± 1,30
F5	6160,31 ± 116,90	770,04 ± 14,61	2,86 ± 0,04	61,71 ± 1,14

Data disajikan sebagai rerata ± SD (n=3)

3.2.1. Jumlah Kumulatif Verapamil HCl



Gambar 5. Grafik jumlah kumulatif Verapamil HCl selama 8 jam

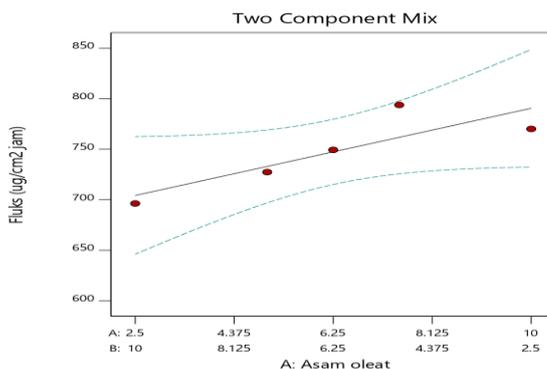


Gambar 6. Grafik respon jumlah kumulatif dari software Design Expert v.11 (Trial)

Dari hasil penetrasi *cold cream* verapamil HCl diperoleh jumlah kumulatif verapamil HCl terendah oleh F0 sebesar $2,82 \pm 0,03 \text{ mg/cm}^2$ dan tertinggi oleh F4 sebesar $4,52 \pm 0,05 \text{ mg/cm}^2$. Hasil pengolahan data statistik pada software Design Expert v.11 (Trial) menunjukkan bahwa setiap formula yang diuji memiliki perbedaan yang tidak signifikan ($p > 0,05$). Perbedaan terjadi pada jam ke-0,25 sampai dengan jam ke-8. Jumlah kumulatif verapamil HCl menunjukkan banyaknya kadar verapamil HCl yang terdapat dalam cairan kompartemen akseptor. Kenaikan jumlah kumulatif verapamil HCl dipengaruhi oleh asam oleat dan propilen

glikol dengan persamaan $y = 6324,12(a) + 5633,38(b)$ dengan (a) sebagai asam oleat dan (b) sebagai propilen glikol. Berdasarkan Tabel 5, F0 memiliki jumlah kumulatif verapamil HCl yang paling sedikit jika dibandingkan dengan F1, F2, F3, F4 dan F5. Dan F4 memiliki jumlah kumulatif yang paling besar dibandingkan formula lainnya. Hal ini menandakan bahwa dengan adanya *enhancer* dapat meningkatkan jumlah kumulatif verapamil HCl. Kharimah (2018) melaporkan bahwa dengan adanya penambahan asam oleat dan propilen glikol pada permeasi andrografolid menaikkan jumlah kumulatif andrografolid.

3.2.2. *Fluks*

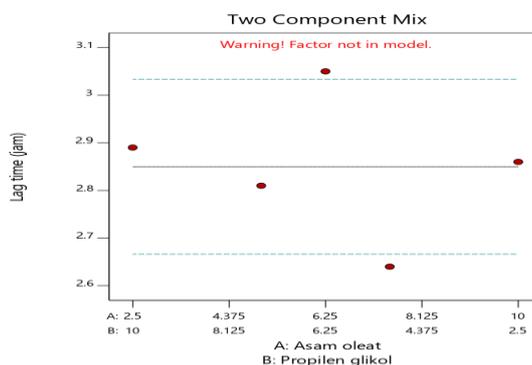


Gambar 7. Grafik respon *fluks* dari *software Design Expert v.11 (Trial)*

Fluks adalah jumlah zat aktif yang melewati membran per-satuan waktu. Dari hasil penetrasi *cold cream* verapamil HCl diperoleh *fluks* verapamil HCl terendah oleh F0 dan tertinggi oleh F4. Hasil pengolahan data statistik pada *software Design Expert v.11 (Trial)* menunjukkan bahwa setiap formula yang diuji memiliki perbedaan yang tidak signifikan ($p > 0,05$). Kenaikan *fluks* verapamil HCl dipengaruhi oleh asam oleat dan propilen glikol dengan persamaan $y = 790,51(a) + 704,19(b)$ dengan (a) sebagai asam oleat dan (b) sebagai propilen glikol. Nilai *fluks* dari masing-masing formula dengan jumlah

peningkat penetrasi yang berbeda menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan. Berdasarkan Tabel 5, F0 memiliki *fluks* yang paling kecil jika dibandingkan dengan F1, F2, F3, F4 dan F5. Dan F4 memiliki *fluks* yang paling besar dibandingkan formula lainnya. Penambahan asam oleat dan propilen glikol sebagai *enhancer* menghasilkan peningkatan *fluks* verapamil HCl. Pada penelitian Kharimah (2018) dengan adanya penambahan asam oleat dan propilen glikol pada permeasi andrografolid menaikkan *fluks* andrografolid.

3.2.3. *Lag Time*

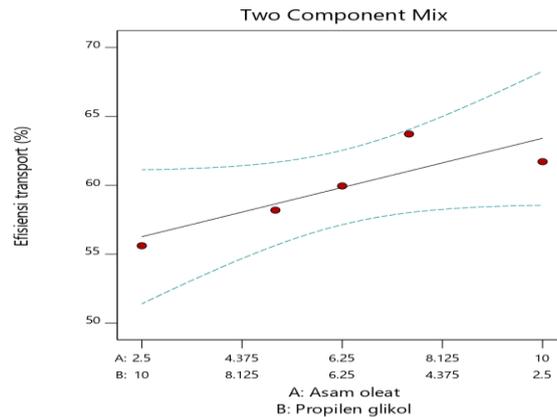


Gambar 8. Grafik respon *lag time* dari *software Design Expert v.11 (Trial)*

Lag time adalah waktu yang dibutuhkan bagi suatu senyawa untuk mencapai *steady state* yang didapat dari eksploitasi hubungan antara masa senyawa yang terpenetrasi dengan waktu (EPA, 1992). Dari hasil penetrasi *cold cream* verapamil HCl diperoleh *lag time* verapamil HCl terendah oleh F4 jika dibandingkan dengan F0 sebagai formula kontrol. Hasil pengolahan data statistik

pada *software Design Expert v.11 (Trial)* tidak dapat didefinisikan. *Lag time* digunakan untuk mengetahui terganggunya struktur lipid lamela. *Lag time* dipengaruhi oleh tebal membran dan koefisien difusi, jika dengan nilai tebal membran yang sama besaran *lag time* tergantung pada koefisien difusi. Semakin kecil nilai *lag time* maka semakin besar nilai koefisien difusi. Hal ini menunjukkan

bahwa terjadinya gangguan lipid berakibat menaikkan koefisien difusi.
3.2.4. Efisiensi Transport



Gambar 9. Grafik respon efisiensi transport dari *software Design Expert v.11 (Trial)*

Berdasarkan Tabel 5, F0 memiliki efisiensi transport yang rendah jika dibandingkan dengan dengan F1, F2, F3, F4, dan F5. Dan efisiensi transport yang besar dimiliki oleh F4, hal ini menandakan bahwa dengan adanya penambahan asam oleat dan propilen glikol sebagai *enhancer* dapat meningkatkan efisiensi transportnya. Efisiensi transport dihitung selama 8 jam karena secara umum penggunaan obat selama 8 jam dan sudah mencapai keadaan tunak. Hasil pengolahan data statistik pada *software Design Expert v.11 (Trial)* menunjukkan bahwa setiap formula yang diuji memiliki perbedaan yang tidak signifikan ($p < 0,05$). Tingginya Efisiensi transport verapamil HCl dipengaruhi oleh asam oleat dan propilen glikol dengan persamaan $y = 63,41(a) + 56,26(b)$ dengan (a) sebagai asam oleat dan (b) sebagai propilen glikol.

Harga klirens total verapamil HCl sebesar $0,9 \pm 0,36$ L/hari. Bila hasil *fluks* tunak *in vitro* sebesar $324,65 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ jam yang diasumsikan dapat dicapai pada kondisi *in vivo*, maka sediaan dengan luas ukuran $1,33 \text{ cm}^2$ akan menghasilkan konsentrasi tunak dalam plasma $19,93 \mu\text{g}/\text{L}$. Melihat jendela terapi verapamil HCl $50\text{--}100 \mu\text{g}/\text{L}$ (Anderson *et al.*, 2002), maka sediaan *cold cream* dapat menghantarkan verapamil HCl di bawah rentang jendela terapi. Peningkatan jumlah *cold cream* yang diberikan atau dengan penghantaran luas area pemberian dapat menjadi solusi untuk meningkatkan kadar obat dalam

tubuh, sehingga penghantaran verapamil HCl secara transdermal dapat memenuhi rentang jendela terapinya.

Menurut Iang & Hou (2003) penggunaan asam oleat dan propilen glikol secara bersamaan mengakibatkan perubahan *struktur* lamela lipid *stratum corneum* secara bermakna. Penelitian Troummer & Neubert (2006) menunjukkan bahwa asam oleat dalam domain lipid membentuk semacam pori yang menyebabkan molekul polar lebih mudah melewati lipid. Kombinasi asam oleat dengan propilen glikol diketahui menghasilkan suatu efek yang sinergis dalam hal meningkatkan permeasi obat. Mekanisme asam oleat sebagai *enhancer* adalah dengan dipengaruhi menjadi bagian polar *bilayer* lipid sehingga lebih mudah dilewati oleh senyawa hidrofilik. Hanafi *et al* (1997) menyebutkan bahwa asam oleat bekerja dengan memodifikasi lapisan lemak dari *stratum corneum* untuk membentuk rantai panjang asam lemak dengan konfigurasi *cis*. Asam oleat bekerja sebagai peningkat penetrasi dengan membentuk lapisan lipid baru bersama lapisan lipid *stratum corneum* untuk menurunkan kapasitas fungsi sawar kulit setelah pengobatan dengan asam oleat. Dan asam oleat memisahkan komponen-komponen membran *stratum corneum*, mengurangi proporsi lipid kristalin, dan meningkatkan permeabilitas terhadap asam oleat. Penggunaan kombinasi *enhancer* asam oleat juga telah diujikan pada

sianokobalamin (Vitamin B12). Kombinasi antara asam oleat dan propilen glikol bekerja sebagai pembawa sehingga penetrasi dan penyebaran vitamin B12 meningkat secara signifikan (Yang *et al.*, 2011). Kombinasi antara asam oleat 10%, 20% dengan propilen glikol 10% meningkatkan penetrasi dan penyebaran

tranilast dibandingkan dengan penggunaan satu macam *enhancer* saja baik asam oleat atau propilen glikol (Murakami *et al.*, 1998).

Ditentukan variabel bebas dan variabel terikat SLD untuk menentukan formula terbaik yang diolah dalam *software Design Expert v.11 (Trial)*.

Tabel 5. Variabel bebas dan variabel terikat pada SLD untuk menentukan formula terbaik

Variabel Percobaan	Batasan		
Variabel bebas	Komposisi rendah	Komposisi tinggi	Jumlah
Asam Oleat	2,5%	10%	12,5%
Propilen Glikol	2,5%	10%	12,5%
Variabel terikat	Batas bawah	Batas atas	Target
pH	4,5	6,5	<i>In range</i>
Daya sebar	9,4 cm ²	10,62 cm ²	Maksimum
Daya lekat	1,83 detik	2,26 detik	Maksimum
Jumlah kumulatif	5570,01 µg/cm ²	6350,17 µg/cm ²	Maksimum
Fluks	656,25 µg/cm jam	793,77 µg/cm jam	Maksimum
Lag time	0 jam	3 jam	Minimum
Efisiensi transport	50 %	100 %	Maksimum

Dari hasil pengolahan data dengan menggunakan *software Design Expert v.11 (Trial)* diperoleh formula prediksi dimana akan mendapatkan formula terbaik dengan penambahan asam oleat dan propilen glikol sebesar 9,47 dan 3,03 % tetapi tidak

dilakukan verifikasi. Diperoleh prediksi hasil respon seperti pada Tabel 6.

Dari hasil jumlah kumulatif, *fluks*, *lag time* dan % efisiensi transport menunjukkan bahwa adanya penambahan *enhancer* asam oleat dan propilen glikol menaikkan penetrasi verapamil HCl.

Tabel 6. Prediksi hasil respon dari formula prediksi yang dihasilkan oleh Design Expert v.11 (*Trial*)

Solution 1 of 3 Response	Predicted Mean	Predicted Median	Observed	Std Dev	SE Mean	95% CI low for Mean	95% CI high for Mean	95% TI low for 99% Pop	95% TI high for 99% Pop
pH	6,25	6,25		0,030	0,022	6,18	6,32	5,96	6,53
Daya sebar	10,10	10,10		0,001	0,001	10,08	10,12	10,03	10,17
Daya lekat	2,11	2,11		0,041	0,036	1,66	2,57	0,18	4,05
Jumlah kumulatif	6275,48	6275,48		181,49	132,4	5854,13	6696,84	4598,81	7952,16
Fluks	784,43	784,43		22,68	16,5471	731,769	837,09	574,88	993,97
Lag time	2,85	2,85		0,14	0,066	2,66	3,03	1,80	3,89
Efisiensi transport	62,90	62,90		1,89	1,38	58,50	67,30	45,39	80,42

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa adanya penambahan *enhancer* asam oleat dan propilen glikol

memberikan pengaruh terhadap sifat fisik dan penetrasi verapamil HCl. Dimana sifat fisik *cold cream* verapamil HCl semakin baik dan penetrasi verapamil HCl

meningkat dengan adanya penambahan *enhancer*. Hasil menunjukkan jumlah kumulatif verapamil HCl yang terpenetrasi berturut paling baik adalah F4 dengan jumlah kumulatif sebesar $6350,17 \pm 253,83 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. *Fluks* verapamil HCl yang paling baik adalah F4 dengan *fluks* sebesar $793,77 \pm 13,16 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ jam, *lag time* yang paling baik adalah F4 dengan hasil $2,64 \pm 0,09$ jam. Efisiensi transport terbaik adalah F4 dengan hasil $63,72 \pm 1,30$ %. Diperoleh formula prediksi untuk mendapatkan hasil terbaik dengan penambahan asam oleat dan propilen glikol sebesar 9,47 dan 3,03 % tetapi tidak dilakukan verifikasi.

REFERENSI

- Binarjo, A., & Nugroho, A. K., 2014, Permeasi Transdermal Losartan In Vitro dari Larutan dengan Variasi Kadar Losartan dan Propilen Glikol, *Skripsi*, Universitas Ahmad Dahlan, 4(1), 6-12.
- Dalgleish, T., Williams, J. M. G. ., Golden, A.-M. J., Perkins, N., Barrett, L. F., Barnard, P. J., Watkins, E., 2007, Antimicrobial Essential Oils to Combat Bacterial Infection, *Journal of Experimental Psychology: General*, 136(1), 23–42.
- DiPiro, J. T., DiPiro, C. V., Wells, B. G., & Schwinghammer, T. L., 2009, *Pharmacotherapy Handbook* (9th ed.), New York, Mc Graw Hill Education.
- EPA, 1992, *Dermal Exposure Assessment: Principal and Application*, Office of Health and Environmental Assessment, Washington, pp. 30-32, 109, 175-176.
- Kharimah, Hani'atul, 2018, Pengujian Permeasi Andrografolid Menggunakan Asam Oleat dan Propilen Glikol Sebagai Enhancer Melalui Membran Strat-M, *Skripsi*, Universitas Islam Indonesia
- M, Kurniawan., Sugihartini, N., & Yuwono, T., 2019, Permeabilitas dan Karakteristik Fisik Emulgel Minyak Atsiri Bunga Cengkeh , *ISSN*, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, 3(1), 1-10.
- Purnama, Handi & Mita, Soraya. R., 2016, Studi In Vitro Ketoprofen Melalui rute Transdermal, *Farmaka*, Universitas Padjadjaran, 14, 70–81.
- Goodman, M. P., 2011, A Review of Oral vs Transdermal Therapy. *Journal of Women's Health*, 21(2), 161–169.
- Hanafi, T., Anita, Bos, V. G., Joke, A.B., Hans, E. J. dan Harry, E.B. 1997. In vitro human skin perturbation by Oleic acid: Thermal analysis and freeze fracture electron microscopy studies. *Thermochimica Acta*. 293:77-85.
- Iang, S. J. J. dan Hou, X. J. Z., 2003, Examination of the Mechanism of Oleic Acid-Induced Percutaneous Penetration Enhancement: Ultrastructural Study, 26(1), 66–68.
- Riski, R., Aisyah, A. N., Awaluddin, A. dan Nurindasari, 2017, Formulasi Krim Pemutih Dari Fitosom Ekstrak Daun Murbei (*Morus alba L.*), *Jurnal Farmasi Indonesia*, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makasar 5(4), 233–238.
- Iswandana, R., Anwar, E. dan Jufri, M., 2015, Nanoparticle Formulation of Verapamil Hydrochloride from Chitosan and Sodium Tripolyphosphate Using Ionic Gelation Method Artikel Penelitian Formulasi Nanopartikel Verapamil Hidroklorida dari Kitosan. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 6(4), 201–210.
- Emami, J., Varshosaz dan N., Saljaughian, 2008, Development and Evaluation of Controlled-release Buccoadhesive Verapamil Hydrochloride Tablets, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Isfahan University of Medical Sciences, 16(2), 60–69.
- Lanimarta, Y., 2012, Pembuatan Dan Uji Penetrasi Nanopartikel Kurkumin – Dendrimer Poliamidoamin (Pamam) Generasi 4 Dalam Sediaan Gel Dengan Menggunakan Sel Difusi Franz, *Skripsi*, Universitas Indonesia.
- Magdalena, B. A., Bardi, S., Indriyanti, W., Maelaningsih, F. S., 2016, Formulasi Krim Antihiperpigmentasi Ekstrak Kulit Buah Delima (*Punica granatum L.*), *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, Universitas Padjadjaran, 3(1), 17–25.
- Murakami, T., Yoshioka, M., Yumoto, R., Higashi, Y., Shigeki S., Ikuta, Y., Yata N., 1998, Topical Delivery of Keloid Therapeutic Drug, Tranilast, by Combined Use of Oleic Acid and

- Propylene Glycol as a Penetration Enhancer: Evaluation by Skin Microdialysis in Rats, *Journal Pharm Pharmacol.* 50, 49-54.
- Rahayu, N., & Mita, S. R., 2016, Efek Penggunaan Tunggal Dan Kombinasi Asam Oleat Sebagai Peningkat Penetrasi Pada Sediaan Transdermal, *Farmaka*, Universitas Padjadjaran.
- Rahmawati, D., Sugihartini, N., dan Yuwono, T., 2017, Daya Antiinflamasi Salep Basis Larut Air Minyak Atsiri Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) dengan Variasi Komposisi Enhancer Asam Oleat dan Propilen Glikol, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta.
- Singh, T. P., Kumar, S. R., Shah, J. N., Mehta, T. A., 2014. Mucoadhesi bilayer buccal patches of verapamil hydrochloride formulation development and characterization. *Internasional Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science: India*.
- Sood, Kaur, V. dan Pawar, P., 2013, Transdermal Delivery of Verapamil HCl : Effect of penetration agent on In Vitro Penetration Trough rat Skin, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 3(03), 044-051.
- Williams, A. C. dan Barry, B.W., 2012, Penetration enhancers. *Advanced Drug Delivey Reviews*, Issue 64, 128-137.
- Words, K., 2006, Overcoming the Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration, Martin Luther University, Germany.