

**OPTIMASI PERBANDINGAN KONSENTRASI POLIMER
HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA (HPMC) DAN POLIMER
ETIL SELULOSA (EC) PADA MATRIKS *PATCH*
NANOEMULSI HIDROKLOROTIAZID**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



OLEH:

Eka Damayanti Putri

145070501111026

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG**

2018

DAFTAR ISI

	Halaman
JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. Manfaat	5
1.4.1. Manfaat Akademis	5
1.4.2. Manfaat Praktik	5

BAB II TINJAUAN PUSTAKA..	6
2.1. Hipertensi	6
2.1.1. Pengertian	7
2.1.2. Patofisiologi.....	7
2.1.3. Tatalaksana Hipertensi.....	8
2.2. Kulit	10
2.2.1. Definisi Kulit	10
2.2.2. Anatomi Kulit	11
2.2.3. Jalur Permeasi Kulit melalui Kulit	13
2.2.4. Sifat yang mempengaruhi penghantaran obat melalui transdermal	14
2.3. Hidroklorotiazid	16
2.3.1. Hidroklorotiazid.....	16
2.3.2. Farmakokinetik	17
2.4. Sistem Penghantaran Obat <i>Control Release</i>	17
2.4.1. Pengertian.....	17
2.4.2. Kekurangan dan Kelebihan	18
2.4.3. Model Kinetik dari Sistem Penghantaran Obat	18
2.5. Sediaan <i>Patch</i> Transdermal	25
2.5.1. Pengertian.....	25
2.5.2. Keuntungan dan Kerugian.....	27
2.5.3. Karakteristik <i>Transdermal Patch</i>	28
2.5.4. Komponen <i>Transdermal Patch</i>	28
2.5.4.1. Bahan Aktif	28
2.5.4.2. Polimer	29

2.5.4.3.	Lapisan <i>Backing</i>	29
2.5.4.4.	Lapisan <i>Adhesive</i>	29
2.5.4.5.	<i>Plasticizer</i>	30
2.5.4.6.	<i>Enhancer</i>	30
2.5.4.7.	<i>Release Liner</i>	30
2.5.5.	Optimasi Penetrasi <i>Transdermal Patch</i>	30
2.5.6.	Pemilihan Nanoemulsi	32
2.5.7.	Pemilihan Polimer	33
2.5.8.	Evaluasi Sediaan Patch	34
2.5.8.1.	Evaluasi Organoleptis	34
2.5.8.2.	Evaluasi Keragaman Bobot	34
2.5.8.3.	Evaluasi Data Lipat	34
2.5.8.4.	Evaluasi Ketebalan	35
2.5.8.5.	Evaluasi <i>Drug Conten</i>	35
2.5.8.6.	Evaluasi Penetrasi In Vitro menggunakan <i>Franz Diffusion Cell</i>	35
2.6.	Tinjauan Bahan Penelitian	36
2.6.1.	Hidroklorotiazid	37
2.6.2.	HPMC	39
2.6.3.	EC	40
2.6.4.	Propilen Glikol	40
2.6.5.	Kloroform	42
2.6.6.	Metanol	43

BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN 45

3.1.	Kerangka Konsep	45
------	-----------------------	----

3.2.	Hipotesis Penelitian	47
BAB IV METODE PENELITIAN		48
4.1.	Rancangan Penelitian.....	48
4.2.	Variabel Penelitian`	48
4.3.	Lokasi dan Waktu	48
4.4.	Alat dan Bahan	49
4.4.1.	Alat.....	49
4.4.2.	Bahan.....	49
4.4.3.	Rancangan Formulasi	49
4.4.3.1.	Formulasi	49
4.4.3.2.	Rasionalisasi Formula	50
4.5.	Definisi Operasional.....	52
4.6.	Spesifikasi Patch Nanoemulsi Hidroklorotiazid	53
4.7.	Prosedur Kerja.....	54
4.7.1.	Kerangka Kerja.....	54
4.7.2.	Prosedur Pembuatan Nanoemulsi Hidroklorotiazid...	55
4.7.3.	Prosedur Pembuatan Patch.....	57
4.7.4.	Evaluasi Sediaan Patch.....	63
4.7.4.1.	Organoleptis	63
4.7.4.2.	Ketebalan	63
4.7.4.3.	Daya Lipat	64
4.7.4.4.	Keragaman Bobot.....	64
4.7.4.5.	Uji <i>Drug Content</i>	65
4.7.4.6.	Uji Penetrasi In Vitro <i>menggunakan Frans</i> <i>Difussion Cell</i>	65

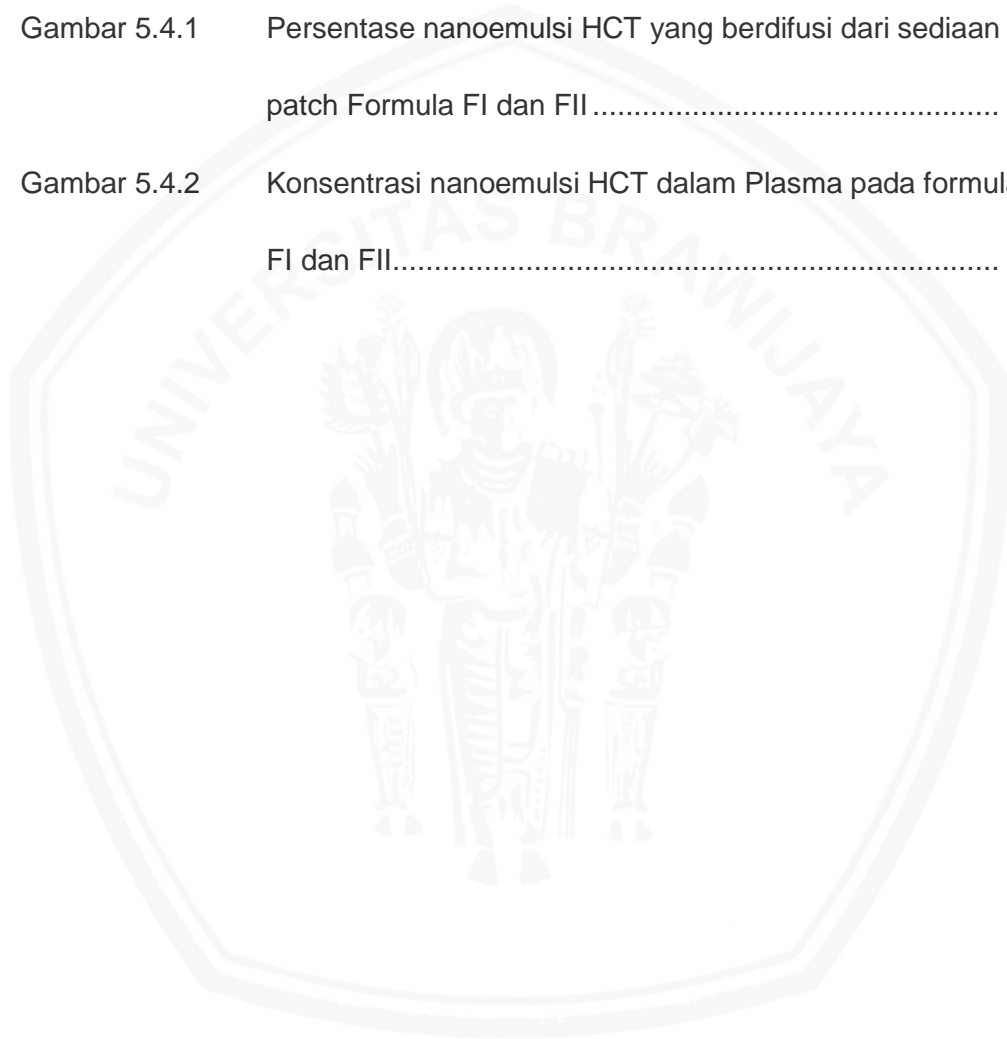
4.8.	Analisa Data	67
4.8.1.	Analisa Deskriptif.....	67
4.8.2.	Analisa Kinetika Pelepasan Obat	67
4.8.2.1.	Model Kinetika Orde nol.....	67
4.8.2.2.	Model Kinetika Orde pertama	68
4.8.2.3.	Model Higuchi.....	69
4.8.2.4.	Model Korsemeier-peppas.....	69
4.8.3.	Analisa Statistik.....	70
4.8.3.1.	Uji Normalitas	70
4.8.3.2.	Uji Homogentias	71
4.8.3.3.	Uji One Way ANOVA.....	71
4.8.3.4.	Uji <i>Independent Sample t-Test</i>	72
4.8.3.5.	<i>Tukey's Multiple Range Test</i>	72
BAB V	HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	74
5.1.	Hasil Organoleptis Nanoemulsi Hidroklorotiazid	74
5.2.	Hasil Evaluasi Karakteristik Fisik Sedian Transdermal <i>Patch</i>	74
5.2.1.	Organoleptis.....	76
5.2.2.	Keseragam Bobot.....	77
5.2.3.	Ketebalan.....	77
5.2.4.	Daya Lipat.....	78
5.3.	Hasil Evaluasi <i>Drug Content</i> Sediaan Transdermal <i>Patch</i> ...	78
5.4.	Hasil Evaluasi <i>In Vitro Permeation</i>	80
5.4.1.	Uji Difusi Jam ke-3	83
5.4.2.	Uji Difusi Jam ke-4	83
5.4.3.	Uji Difusi Jam ke-5	84

5.4.4. Uji Difusi Jam ke-6	84
5.4.5. Uji Difusi Jam ke-7	85
5.4.6. Uji Difusi Jam ke-8	85
5.4.7. Uji Difusi Jam ke-9	86
5.4.8. Uji Difusi Jam ke-10	87
5.4.9. Uji Difusi Jam ke-11	87
5.4.10. Uji Difusi Jam ke-12	88
BAB VI PEMBAHASAN	89
6.1. Pembahasan	89
6.2. Keterbatasan Penelitian	96
BAB VI PENUTUP	97
7.1. Kesimpulan	97
7.2. Saran	97
DAFTAR PUSTAKA.....	98

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1.2 Mekanisme Patofisiologi dari Hipertensi	8
Gambar 2.2.1 Struktur Kulit	11
Gambar 2.2.3.A Jalur Permeasi Rute Apendagel.....	13
Gambar 2.2.3.B Jalur Permeasi Rute Epidermal.....	14
Gambar 2.3.1 Struktur Hidroklorotiazid	16
Gambar 2.4.3 Plot Orde Nol	20
Gambar 2.4.3 Plot Orde Pertama	21
Gambar 2.6.1 Struktur Kimia Hidroklorotiazid	36
Gambar 2.6.2 Struktur Kimia HPMC	37
Gambar 2.6.3 Struktur Kimia EC.....	39
Gambar 2.6.4 Struktur Kimia Propilen Glikol.....	40
Gambar 2.6.5 Struktur Kimia Kloroform	42
Gambar 2.6.6 Struktur Kimia Metanol	43
Gambar 3.2 Kerangka Konsep Penelitian	45
Gambar 4.7.1 Kerangka Alur Kerja Optimasi Formula <i>Patch</i> Nanoemulsi HCT	54
Gambar 4.7.2 Kerangka Alur Kerja Pembuatan Nanoemulsi HCT	55
Gambar 4.7.3.A Kerangka Alur Kerja Pembuatan <i>Patch</i> Formula FI	57
Gambar 4.7.3.B Kerangka Alur Kerja Pembuatan <i>Patch</i> Formula FII	59
Gambar 4.7.3.C Kerangka Alur Kerja Pembuatan <i>Patch</i> Formula FIII	61

Gambar 5.1	Nanoemulsi HCT	74
Gambar 5.2.A	Patch FI (3:1)	76
Gambar 5.2.B	Patch FII (1:1)	76
Gambar 5.3.C	Patch FIII (3:1)	76
Gambar 5.4.1	Persentase nanoemulsi HCT yang berdifusi dari sediaan patch Formula FI dan FII	80
Gambar 5.4.2	Konsentrasi nanoemulsi HCT dalam Plasma pada formula FI dan FII.....	82



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1.1	Klasifikasi Tekanan Darah Orang Dewasa 6
Tabel 2.1.3	Modifikasi Gaya Hidup untuk Hipertensi 9
Tabel 4.4.3	Formulasi Sediaan <i>Patch</i> 49
Tabel 4.6	Spesifikasi <i>Patch</i> Nanoemulsi Hidroklorotiazid 53
Tabel 5.2	Hasil Evaluasi Karakteristik Fisik Sediaan 75
Tabel 5.3	Hasil Evaluasi Keseragaman <i>Drug Content Patch</i> 79
Tabel 5.4.1.A	Rata-rata % <i>Cumulative Drug Release</i> untuk 3 Replikasi ... 81
Tabel 5.4.1.B	Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Obat..... 82

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Surat Ijin Penelitian di Universitas Indonesia	104
Lampiran 2 Deskripsi Bahan	105
Lampiran 3. Hasil Pengujian Identifikasi Bahan Baku <i>Patch</i>	107
Lampiran 4. Penentuan Panjang Gelombang Maksimal HCT	109
Lampiran 5. Kurva Kalibrasi HCT dalam Metanol dan PBS PH 7,4	110
Lampiran 6. Hasil Evalusai Organoleptis <i>Patch</i> , Keseragaman Bobot <i>Patch</i> , Ketebalan <i>Patch</i> , <i>Daya Lipat</i> . dan <i>Drug Content</i>	111
Lampiran 7. Data Absorbansi Uji Difusi	114
Lampiran 8 Tabel Perhitungan % <i>Cumulatif Drug Release</i> dan % Terdifusi	116
Lampiran 9 Kurva Persen Terdifusi	122
Lampiran 10 Contoh Perhitungan % Terdifusi	123
Lampiran 11. Model Kinetika	125
Lampiran 12. Analisis Hasil Statistika.....	127

DAFTAR SINGKATAN

BB	= Berat Badan
BMI	= Body Mass Index
CV	= <i>Coefficient Variation</i>
EC	= Etil Selulosa
EMA	= European Medicine Agency
HPMC	= Hidroksipropil Metilselulosa
HCT	= Hidroklorotiazid
SD	= <i>Standart Deviation</i>



HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**OPTIMASI PERBANDINGAN KONSENTRASI POLIMER HIDROKSIPROPIL
METILSELULOSA (HPMC) DAN POLIMER ETIL SELULOSA (EC) PADA
MATRIKS PATCH NANOEMULSI HIDROKLOROTIAZID**

Oleh:

Eka Damayanti Putri
145070501111026

Telah diuji pada
Hari : Rabu
Tanggal : 18 Juli 2018
Dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I



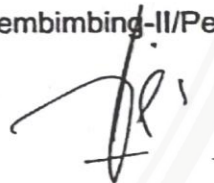
Bachtiar Rifai Pratita Ihsan, M. Farm., Apt
NIK. 2012058709291001

Pembimbing-I/Penguji-II



Oktavia Eka Puspita, S. Farm., M. Sc., Apt
NIK. 2011068510252001

Pembimbing-II/Penguji-III



Ferri Widodo, M. Biomed., Apt
NIK. 2009127503151001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Sarjana Farmasi




Dr. Dra. Sri Winarsih, Apt., M.si
NIP. 195408231981032001



ABSTRAK

Putri, Eka Damayanti. 2018. Optimasi Perbandingan Konsentrasi Polimer Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) dan Etil Selulosa (EC) pada Matriks *Patch* Nanoemulsi Hidroklorotiazid. Tugas Akhir, Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing (1) Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc., Apt. (2) Ferri Widodo, M. Biomed, Apt.

Hidroklorotiazid (HCT) merupakan obat anti hipertensi golongan thiazide yaitu diuretic yang memiliki potensi menurunkan tekanan darah dengan menurunkan jumlah cairan dalam tubuh. HCT memiliki efek samping *stomach cramps* dan memiliki waktu paruh ($t_{1/2}$) hanya 5,6 sampai 14,8 jam. Hal ini akan mempengaruhi pemberian secara oral hidroklorotiazid kepada pasien. Efek samping yang terjadi dan frekuensi pemberian obat yang banyak kepada pasien dapat menurunkan kepatuhan penggunaan obat tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk menegembangkan formula nanoemulsi HCT dalam sediaan *patch*. Nanoemulsi HCT didapatkan dengan metode *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS). Nanoemulsi HCT kemudian diformulasikan kedalam sediaan *patch* menggunakan metode *solvent evaporation* menggunakan variasi perbandingan HPMC dan EC yaitu 3 : 1; 1 : 1; dan 3 : 1. *Patch* dievaluasi organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan, daya lipat, % *drug content* dan *In vitro permeation*. Formula *patch* yang optimum adalah formula dengan perbandingan polimer HPMC : EC 1 : 1 yang berwarna *transparent*, tidak berbau, halus dan flexible, dengan bobot $1,2877 \pm 0,6099$ gram dan tebal $0,5973 \pm 0,021$ mm, memiliki ketahanan daya lipat > 200 kali dan % *drug content* yaitu $90,081 \pm 1,607$. Uji *In vitro permeation* menunjukkan % terdifusi puncak terdapat pada jam ke-8 sebesar 5,076% dan % cumulative drug release sebesar $34,5771 \pm 2,6988$ % selama 12 jam. Analisis kinetik menunjukkan pelepasan obat mengikuti model Higuchi.

Kata Kunci : HCT, *patch*, HPMC, EC, *In vitro permeation*

ABSTRACT

Putri, Eka Damayanti. 2018. Optimization Of Concentration Ratio Hydroxypropyl Methylcellulose Polymer And Ethyl Cellulose Polymer In Matrix Patch of Hydrochlorothiazide Nanoemulsion. Final Assignment, Pharmacy Program, Faculty of Medicine Brawijaya University. Supervisors : (1) Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc., Apt. (2) Ferri Widodo, M. Biomed, Apt.

Hydrochlorothiazide (HCT) is a anti-hypertention drug that belongs to thiazide class. HCT is a diuretic that potential reduce a blood pressure by decrease the amount of body fluids. HCT has side effect causing stomach cramps dan half time ($t_{1/2}$) 5,6 until 14,8 hours. That can effected oral administration of HCT to patients. Side effect and increasing frequency of drug administration can reduce patients' compliance. The aim of this research is to develop HCT nanoemulsion formula in patch preparation. HCT nanoemulsion was made using Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEEDS) method. HCT nanoemulsion was formulated into patch using solvent evaporation method with variation of concentration ratio HPMC : EC, that was 3 : 1; 1 : 1; and 1 : 3. The optimum patch formula was formula with ratio HPMC and EC polymer is 1 : 1 . The organoleptic of patch was transparant colour, odorless, dan flexible, folding endurance $> 200x$. and % drug content was $90.081 \pm 1,607$ %. In vitro permeation showed that % drug release had a peak in 8th hours with % release 5,076% % cumulative drug release $34,5771 \pm 2,6988$ % for 12 hours. Kinetic analysis showed that drug release of optimum formula was adequately described by Higuchi model.

Key Word : HCT, *patch*, HPMC, EC, *In vitro permeation*.

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hidroklorotiazid merupakan obat anti hipertensi golongan thiazide yaitu diuretik yang memiliki potensi menurunkan tekanan darah dengan menurunkan jumlah cairan dalam tubuh. Mekanisme kerja hidroklorotiazid yaitu dengan cara menghambat reabsorpsi natrium pada bagian awal tubulus distal sehingga dapat mengeluarkan cairan tubuh melalui urine (Attama *et al.*, 2008). Hidroklorotiazid memiliki efek samping antara lain pada penggunaan peroral dapat meningkatkan eksresi urine yang dapat menyebabkan *stomach cramps*. (Gormer, 2007). Selain itu, hidroklorotiazid juga tergolong dalam BSC IV yaitu memiliki kelarutan dan permeabilitas yang rendah (Ghadi dan Danh, 2017), selain itu juga memiliki waktu paruh ($t_{1/2}$) hanya 5,6 sampai 14,8 jam (Hariharan *et al.*, 2013). Beberapa permasalahan hidroklorotiazid diatas akan mempengaruhi pemberian hidroklorotiazid secara oral kepada pasien. Efek samping seperti *stormach cramps* yang terjadi dan frekuensi pemberian obat yang banyak kepada pasien dapat menurunkan kepatuhan penggunaan obat tersebut.

Namun pada rute transdermal beberapa obat akan sulit untuk berpenetrasi kedalam kulit. Beberapa *enhancer* digunakan untuk meningkatkan penetrasi dari obat tersebut (Marwah *et al.*, 2016). Peningkatan penetrasi adalah salah satu faktor kritis dalam sistem transdermal untuk memperbaiki flux (Dhamecha *et al.*, 2009 Selain itu, Hidroklorotiazid tergolong dalam BSC IV yaitu memiliki kelarutan dan

permeabilitas yang rendah (Ghadi dan Danh, 2017) sehingga Hidroklorotiazid perlu di formulasikan menjadi Nanoemulsi. Nanoemulsi didefinisikan sebagai dispersi minyak dan air yang bersifat isotropic, transparan atau *translucent* dimana stabil karena film interfasial dari molekul surfaktan dengan ukuran droplet 20 – 500 nm. Surfaktan pada komponen Nanoemulsi dapat larut pada lipid stratum corneum dan bekerja sebagai *penetration enhancer* (Singh, 2015).

Rute pemberian obat secara transdermal merupakan rute pemberian obat melalui kulit hingga masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Rute ini memiliki beberapa keuntungan dibandingkan rute peroral dan injeksi (Ansel dan Allen, 2014). Keuntungan tersebut antara lain seperti dapat digunakan untuk obat penggunaan jangka panjang dengan sekali pemakaian sehingga meningkatkan kepatuhan pasien, meminimalkan efek samping yang terjadi, penghentian terapi secara cepat dengan melepas sediaan dari kulit (Kumar *et al*, 2013), mempermudah absorpsi obat akibat pH dan aktivitas enzim di lambung, menghindari interaksi makanan dan minuman maupun obat oral lainnya, serta pada obat dengan $t_{1/2}$ yang pendek, pelepasan obat dapat diperpanjang dengan reservoir sehingga pelepasan obat terkontrol (Ansel dan Allen, 2014).

Transdermal patch adalah salah satu *Drug Delivery System* berupa sediaan lokal yang diletakkan dipermukaan kulit yang dapat berpenetrasi dan mendistribusikan obat secara lokal maupun sistemik ke sirkulasi darah dan pelepasan obat dapat dikontrol dengan menggunakan lapisan pelekat. *Transdermal patch* dibagi menjadi dua berdasarkan metode formulasi yaitu tipe membran dan tipe matriks (Jhawar *et al.*, 2013). Pada tipe membran,

pelepasan obat dari *transdermal patch* dikontrol oleh membran dengan cara berikatan dengan obat tipe matriks, sedangkan pada tipe matriks polimer berikatan dengan obat sehingga pelepasan obat dari *transdermal patch* dapat dikontrol (Metha, 2004). Penelitian ini, digunakan *transdermal patch* tipe matriks karena pada tipe ini dihasilkan patch dengan bentuk tipis dan elegan sehingga nyaman digunakan oleh pasien serta proses pembuatan untuk tipe patch ini mudah, cepat dan murah (Venkatraman *et al.*, 2002).

Pada pembuatan *transdermal patch* tipe matriks, komponen penting dalam sediaan yaitu polimer. Polimer berfungsi untuk mengontrol pelepasan obat dari sediaan (Yener *et al.*, 2010). Polimer yang digunakan sebagai pembawa ada dua jenis yaitu polimer hidrofilik dan hidrofobik. Polimer hidrofilik menyebabkan polimer akan cepat larut sehingga obat akan cepat dilepas dari sediaan, misalnya hidroksipropil metilselulosa (HPMC) dan polivinilpirolidon (PVP) sedangkan polimer hidrofobik memperlambat laju pelepasan obat dari sediaan patch, contohnya etil selulosa (EC) (Ubaidulla *et al.*, 2006) (Phrabkara *et al.*, 2010). Pada penelitian ini digunakan kombinasi antara HPMC dan EC. Polimer hidrofilik lebih populer digunakan dalam formulasi sediaan *Control Release*. HPMC banyak digunakan sebagai matriks hidrofilik untuk sediaan *sustain release*. Sedangkan EC adalah polimer hidrofobik, tidak beracun, dan inert yang telah banyak digunakan untuk preparasi sediaan farmasi (Enayatifard, *et al.*, 2009).

Pemilihan kombinasi dari kedua polimer ini mengikuti penelitian sebelumnya yaitu penelitian yang dilakukan pada *transdermal patch* metoprolol tartrat membuktikan bahwa penggunaan kombinasi HPMC dan EC dapat menghasilkan *transdermal patch* yang lebih baik dibandingkan

dengan kombinasi polimer lainnya misalnya EC dan PVP berdasarkan sifat fisikokimia dan pelepasan obat. Pelepasan obat pada kombinasi polimer tersebut lebih terhambat dibandingkan dengan kombinasi lainnya sehingga pelepasan lebih terkontrol. Selain itu, pada pembuatan *transdermal patch* Ramipril, kombinasi kedua polimer HPMC dan EC juga menghasilkan *patch* dengan karakteristik fisik yang stabil selama penyimpanan dengan persen kumulatif pelepasan obat yang terkontrol. Berdasarkan studi penelitian yang dilakukan pada pembuatan *transdermal patch* Atenolol menggunakan polimer HPMC dan EC menunjukkan sifat pelepasan obat yang terkontrol selama 24 jam untuk pengobatan hipertensi (Amjad *et al.*, 2011) (Anisree *et al.*, 2012) (Kumar *et al.*, 2014). Berdasarkan uraian tersebut, maka dalam penelitian ini akan dilakukan optimasi suatu formulasi sediaan *patch* transdermal nanoemulsi hidroklorotiazid menggunakan polimer HPMC dan polimer EC untuk mengatur pelepasan obat (*control release*).

1.2. Rumusan Masalah

1. Berapakah perbandingan polimer HPMC dan Polimer EC pada matriks *patch* untuk menghasilkan *transdermal patch* nanoemulsi hidroklorotiazid yang optimal berdasarkan karakteristik fisik dan kinetika pelepasan obat dari *patch*

1.3. Tujuan

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui jumlah perbandingan polimer HPMC dan Polimer EC pada matriks *patch* untuk menghasilkan *transdermal patch*

nanoemulsi hidroklorotiazid yang optimal berdasarkan karakteristik fisik dan kinetika pelepasan obat dari patch.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik fisik antara lain organoleptik, keragaman bobot, ketebalan, daya lipat dan *drug content* dari *transdermal patch* nanoemulsi hidroklorotiazid dengan menggunakan polimer HPMC dan EC.
2. Mengetahui profil pelepasan obat antara lain laju pelepasan obat dan kadar obat yang dilepaskan dari *transdermal patch* nanoemulsi hidroklorotiazid dengan menggunakan polimer HPMC dan EC.

1.4. Manfaat

1.4.1. Manfaat Akademis

Secara akademis, hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi bagi pembaca terkait jumlah perbandingan polimer HPMC dan polimer EC pada matriks *transdermal patch* nanoemulsi hidroklorotiazid yang optimal berdasarkan karakteristik pelepasan obat dan karakteristik fisik obat.

1.4.2. Manfaat Praktik

Secara praktis, hasil penelitian dapat menjadi masukan bagi pihak yang memproduksi dan mengembangkan obat dalam pengembangan sediaan terapi yang baru di masa mendatang.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Hipertensi

2.1.1. Pengertian

Hipertensi yang juga dikenal sebagai tekanan darah tinggi merupakan penyakit *silent killer* yang didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah lebih dari 140/90 milimeter merkuri (mmHg). Sekitar 77,9 juta orang dewasa di Amerika Serikat (1 dalam 3 orang) dan kira – kira sekitar 970 juta orang di dunia memiliki tekanan darah tinggi. Diperkirakan pada tahun 2025, sekitar 1,56 miliar orang dewasa akan mengalami tekanan darah tinggi atau hipertensi (DepKes RI, 2006).

Tekanan darah diklasifikasikan menjadi 4 kategori untuk pasien dewasa (umur ≥ 18 tahun) berdasarkan rata-rata pengukuran dua tekanan darah atau lebih pada dua atau lebih kunjungan klinis yaitu sebagai berikut (Chobaniam, A. V., 2003) :

Tabel 2.1.1 Klasifikasi Tekanan Darah Orang Dewasa

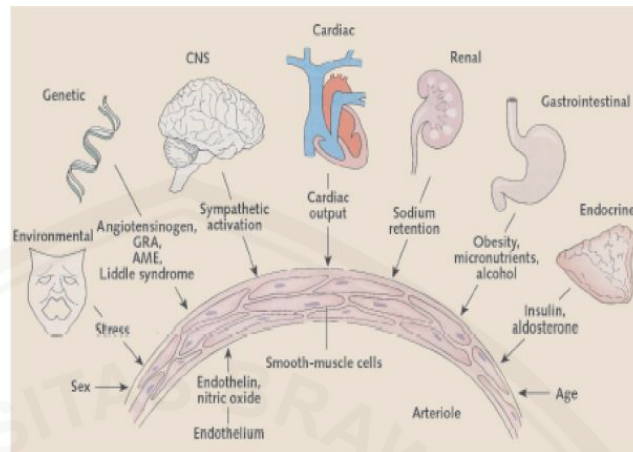
Klasifikasi	Tek. darah sistolik (mmHg)	Dan	Tek. darah diastolic (mmHg)
Normal	< 120	Dan	< 80
Prehipertensi	120–139	Atau	80–89
Hipertensi Stage 1	140–159	Atau	90–99
Hipertensi Stage 2	≥ 160	Atau	≥ 100

2.1.2. Patofisiologi

Tekanan darah arteri adalah tekanan yang diukur pada dinding arteri dalam millimeter merkuri. Dua tekanan darah arteri yang biasanya diukur, tekanan darah sistolik (TDS) dan tekanan darah diastolik (TDD). TDS diperoleh selama kontraksi jantung dan TDD diperoleh setelah kontraksi sewaktu bilik jantung diisi. Banyak faktor yang mengontrol tekanan darah berkontribusi secara potensial dalam terbentuknya hipertensi; faktor-faktor tersebut adalah (Depkes RI, 2009) :

1. Meningkatnya aktifitas sistem saraf simpatik (tonus simpatis dan/atau variasi diurnal), mungkin berhubungan dengan meningkatnya respons terhadap stress psikososial dll
2. Produksi berlebihan hormon yang menahan natrium dan vasokonstriktor
3. Asupan natrium (garam) berlebihan
4. Tidak cukupnya asupan kalium dan kalsium
5. Meningkatnya sekresi renin sehingga mengakibatkan meningkatnya produksi angiotensin II dan aldosterone
6. Defisiensi vasodilator seperti prostasiklin, nitrik oksida (NO), dan *peptide natriuretic*
7. Perubahan dalam ekspresi sistem kallikrein-kinin yang mempengaruhi tonus vaskular oleh ginjal
8. Abnormalitas tahanan pembuluh darah, termasuk gangguan pada pembuluh darah kecil di ginjal

- Perubahan reseptor adrenergik yang mempengaruhi denyut jantung, karakteristik inotropik dari jantung, dan tonus vascular



Gambar 2.1.2 Mekanisme Patofisiologi dari Hipertensi (DepKes RI, 2006)

Ket Gambar = Beberapa faktor yang dapat menyebabkan hipertensi yaitu antara lain jenis kelamin, lingkungan, genetik, Gangguan pada CNS, Jantung, Ginjal, Gastrointestinal, Endokrin dan Usia dimana faktor resiko diatas akan mempengaruhi penyempitan pada pembuluh darah akibat pelepasan *Nitric oxide* sehingga terjadi peningkatan tekanan darah.

Ket. AME = Apparent Mineralocorticoid Excess, CNS = Central Nervous System, GRA = Glucocorticoid-Remediable Aldosterone. Reproduced with Permission from Crawford and DiMarco

2.1.3. Tatalaksana Hipertensi

1. Tujuan umum dan Target Terapi

Tujuan umum pengobatan hipertensi adalah penurunan mortalitas dan morbiditas yang berhubungan dengan kerusakan organ target akibat hipertensi (misal: kejadian kardiovaskular atau serebrovaskular, gagal jantung, dan penyakit ginjal) dan mengurangi resiko yang merupakan tujuan utama dari terapi hipertensi (DepKes RI, 2006).

Sedangkan Target tekanan darah kebanyakan pasien yang direkomendasikan antara lain <140/90 mmHg, pasien dengan

diabetes <130/80 mmHg dan pasien dengan penyakit ginjal kronis <130/80 mmHg (DepKes RI, 2006).

2. Terapi Farmakologi dan Non Farmakologi

Terapi Farmakologi Hipertensi yaitu 9 golongan obat antihipertensi, antara lain diuretik, β -blockers, penghambat enzim konversi angiotensin (ACE-I), penghambat reseptor angiotensin (ARB), dan antagonis kalsium dianggap sebagai obat antihipertensi utama. Obat-obat ini baik sendiri atau dikombinasi, harus digunakan untuk mengobati mayoritas pasien dengan hipertensi karena bukti menunjukkan adanya keuntungan pada penggunaan obat kelas ini. Beberapa dari obat kelas ini (misalnya diuretik dan antagonis kalsium) mempunyai subkelas yang berbeda berdasarkan mekanisme kerja, penggunaan klinis atau efek samping (DepKes RI, 2006).

Sedangkan terapi non farmakologi hipertensi yaitu modifikasi gaya hidup antara lain sebagai berikut (DepKes RI, 2006) :

Tabel 2.1.3 Modifikasi Gaya Hidup untuk Hipertensi (DepKes RI, 2006)

Modifikasi	Rekomendasi	Kira – Kira Penurunan Tekanan Darah, range
Penurunan Berat Badan	Pemeliharaan berat badan normal (BMI 18,5–24,9)	5–20 mmHg/10 kg penurunan BB
Adopsi pola makan DASH	Diet kaya dengan buah, sayur, dan produk susu rendah lemak	8-14 mm Hg
Aktifitas fisik	Regular aktifitas fisik aerobic seperti jalan kaki 30 menit/hari, beberapa hari/minggu	4-9 mm Hg

Minum alkohol sedikit saja	Limit minum alkohol tidak lebih dari 2/hari (30 ml etanol mis.720 ml beer, 300ml wine) untuk laki-laki dan 1/hari untuk perempuan	2-4 mm Hg
----------------------------	---	-----------

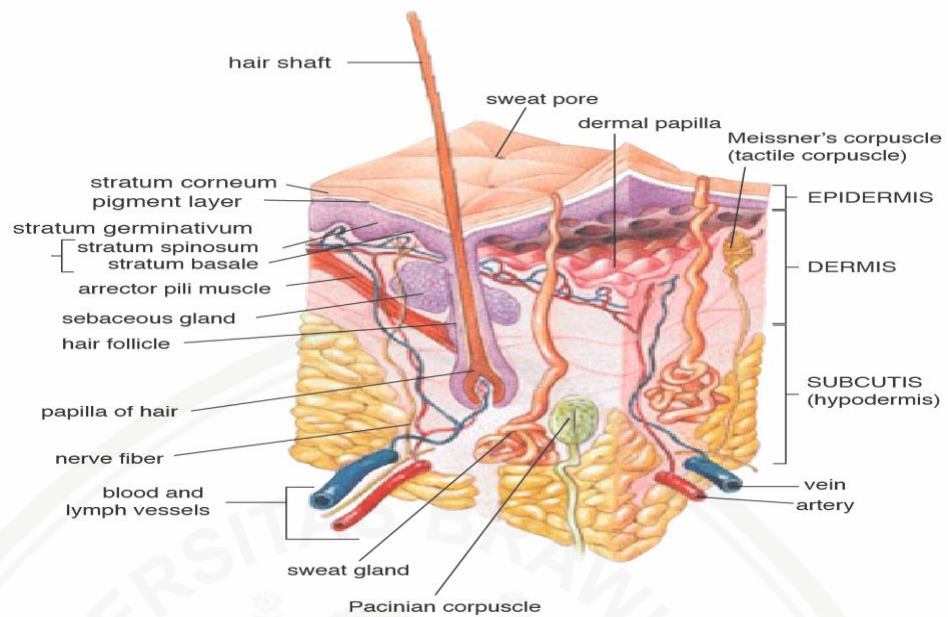
Singkatan: BMI, body mass index, BB, berat badan, DASH, Dietary Approach to Stop Hypertension

2.2. Kulit

2.2.1. Definisi Kulit

Kulit dikenal sebagai sistem integumen adalah organ terbesar dalam tubuh. Kulit berfungsi untuk membantu menyimpan cairan tubuh dan mencegah terjadinya dehidrasi dan mencegah masuknya organisme infeksius dan zat beracun ke dalam tubuh, melindungi struktur – struktur internal dari kerusakan mekanis seperti trauma eksternal dan kerusakan yang diakibatkan sumber – sumber yang kurang kentara misalnya radiasi ultraviolet (Jones dan Rospond, 2009).

Kulit juga berfungsi sebagai medium untuk aliran darah dan eksresi sampah melalui kelenjar keringat sehingga dapat berperan dalam pengaturan suhu dan hidrasi, serta terdapat persarafan sensasi sehingga menyebabkan seseorang dapat merasakan suhu dan kelembapan dari lingkungan (Jones dan Rospond, 2009). Seluruh kulit beratnya sekitar 26% dari berat tubuh, dengan ketebalan yang bervariasi sekitar 0,5–6 mm tergantung dari letak, usia dan jenis kelamin (Sharma *et al.*, 2011)



Gambar 2.2 Struktur Kulit (Sharma *et al.*, 2011)

2.2.2. Anatomi Kulit

Kulit dibagi menjadi 3 lapisan yaitu antara lain (Sharma *et al.*, 2011):

1. Epidermis

Epidermis merupakan bagian kulit multilayer yang memiliki ketebalan yang berbeda-beda berdasarkan ukuran dan jumlah sel dari lapisan epidermis, mulai dari 0,8 mm pada telapak tangan dan kaki, 0,06 mm pada kelopak mata. Lapisan epidermis terdiri dari *stratum corneum* dan *viable epidermis* (Sharma *et al.*, 2011).

a. *Stratum corneum*

Stratum corneum adalah lapisan terluar dari kulit yang disebut juga dengan lapisan *horney* dengan ketebalan sekitar 10 mm saat kondisi kulit kering namun dapat membesar atau membengkak ketika terdehidrasi menjadi

10-25 kali ukuran semula sampai pada sel keratin atau korneosit. *Stratum corneum* memiliki sifat fleksibel dan relatif impermeable. *Stratum corneum* merupakan penghalang dalam penetrasi obat. Struktur *Stratum corneum* dimodelkan seperti struktur dinding, dimana sel keratin sebagai protein diibaratkan sebagai “batu bata” dan lipid merupakan “semen”. Lipid tersusun secara bilayer yang bersifat amfifilik yang terdiri dari asam lemak bebas, dan kolesterol untuk mengatur lapisan bilayer tersebut (Sharma *et al.*, 2011).

b. *Variable epidermis*

Lapisan ini terletak dibawah *stratum corneum* dan memiliki ketebalan yang bervariasi juga seperti 0,06 mm pada kelopak mata dan 0,8 pada telapak tangan. Lapisan ini terdiri dari beberapa lapisan antara lain *stratum lucidum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum* dan *stratum basal*. Pada lapisan basal, sel –sel secara terus menerus mengalami mitosis untuk memperbarui epidermis (Sharma *et al.*, 2011).

2. Dermis

Dermis merupakan lapisan yang memiliki ketebalan sekitar 3,05 mm dan terdiri dari matriks jaringan ikat yang terdapat pembuluh darah, pembuluh limfa dan syaraf. Suplai darah pada kutan memiliki fungsi yang penting dalam mengatur suhu tubuh. Selain itu juga berfungsi untuk memberi nutrisi dan oksigen pada kulit dan mengeluarkan toksin dan hasil ekskresi keluar dari tubuh (Sharma *et al.*, 2011).

3. Subkutan

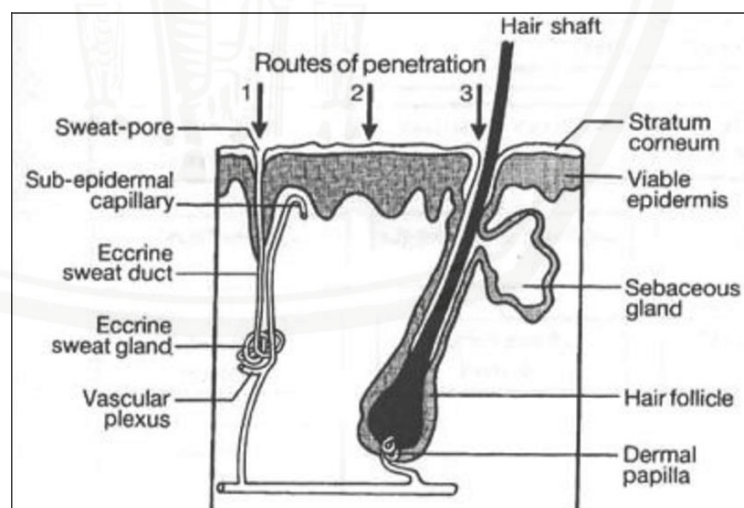
Lapisan subkutan atau yang disebut juga hipodermis merupakan lapisan pendukung dermis dan epidermis. Lapisan ini berfungsi sebagai penyimpanan lemak, mengatur suhu, memberikan nutrisi dan perlindungan mekanik (Sharma *et al.*, 2011).

2.2.3. Jalur Permeasi melalui Kulit

Absorpsi perkutan melibatkan difusi pasif zat melalui kulit. Terdapat dua jenis rute difusi molekul untuk dapat berpenetrasi pada kulit *intact* yaitu (Sharma *et al.*, 2011) :

1. Rute *Appendageal*

Rute *appendageal* terdiri dari transport melalui kelenjar keringat dan folikel rambut yang berhubungan dengan kelenjar sebaceous. Rute ini menghindari lapisan *stratum corneum* sehingga dikenal sebagai rute “shunt”.



Gambar 2.3.3.A Jalur Permeasi Rute *Appendageal* (Sharma *et al.*, 2011)

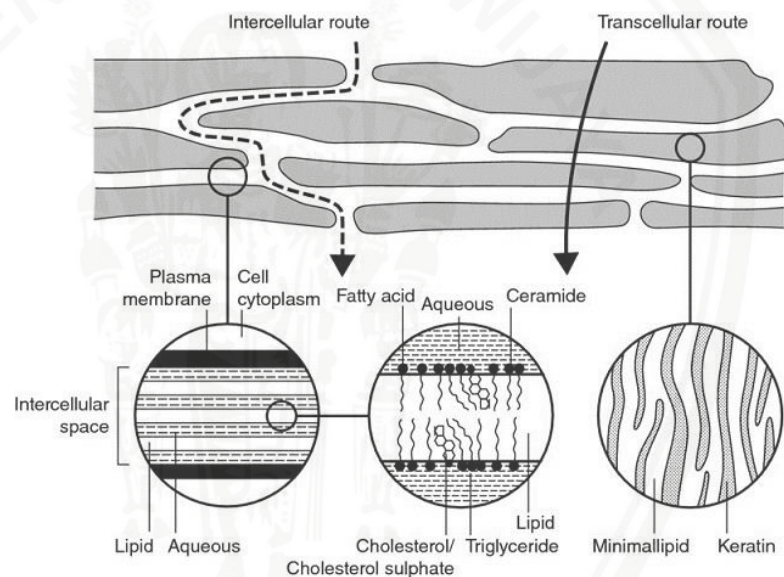
2. Rute Epidermal

a. Transeluler

Jalur transeluler berarti transport molekul melalui seluruh membran sel epitel. Pada jalur ini dapat berupa transport pasif molekul kecil, transport pasif senyawa ionik dan polar, dan endositosis atau transitosi makromolekul

b. Paraseluler

Jalur paraseluler berarti transport molekul di sekitar sel atau antar sel.



Gambar 2.3.3.B Jalur Permasi Rute Epidermal (Sharma *et al.*, 2011)

2.2.4. Sifat yang mempengaruhi penghantaran obat melalui transdermal

Penghantaran obat transdermal yang efektif harus mempertimbangkan beberapa faktor seperti obat, kulit dan

pembawa. Sehingga faktor yang mempengaruhi obat dikelompokkan menjadi dua kelompok yaitu (Sharma et al., 2011) :

1. Faktor Biologi

Kondisi kulit seperti asam dan basa dapat menyebabkan kerusakan sel kulit dan meningkatkan penetrasi obat, usia kulit, suplai darah, dan metabolisme kulit.

2. Faktor Fisikokimia

- a. Hidrasi kulit

Saat kontak dengan air, dapat menyebabkan permeabilitas kulit meningkat secara signifikan. Hidrasi merupakan faktor yang penting untuk meningkatkan permeasi kulit. Sehingga penggunaan humektan diperlukan untuk penghantaran obat transdermal.

- b. Suhu dan pH

Permeasi obat akan meningkat 10 kali lipat dengan perbedaan suhu. Koefisien partisi menurun saat suhu berkurang. Asam lemah atau basa lemah terdisosiasi berdasarkan nilai pH dan pKa atau pKb.

- c. Koefisien difusi

Penetrasi obat berdasarkan koefisien difusi dari obat. Pada suhu yang tetap koefisien difusi obat bergantung pada sifat obat, media difusi dan interaksi antar keduanya.

- d. Konsentrasi obat

Flux adalah perbandingan gradien konsentrasi antara barrier dengan konsentrasi. Gradien konsentrasi akan

meningkat bila konsentrasi obat yang melewati barrier lebih tinggi.

e. Koefisien partisi

Koefisien partisi (K) yang optimal adalah sangat dibutuhkan. Obat dengan nilai K yang tinggi akan lama meninggalkan bagian lipid pada kulit, sedangkan obat yang memiliki nilai K rendah tidak akan mudah mengalami permeasi.

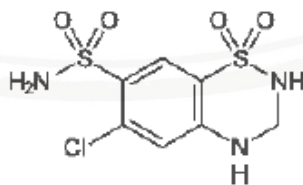
f. Ukuran dan bentuk molekul

Absorpsi obat berbanding terbalik dengan berat molekul, semakin kecil ukuran molekul maka akan mempercepat penetrasi obat.

2.3. Hidroklorotiazid

2.3.1. Hidroklorotiazid (HCT)

HCT adalah derivat dari 3,4–hydrochlorothiazid dengan nama kimia 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7sulfonamide 1,1-dioxide dengan rumus molekul $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ dan berat molekul yaitu 297,74 (PubChem, 2015). HCT memiliki rumus struktur yaitu:



Gambar. 2.3.1 Struktur Hidroklorotiazid (PubChem, 2015)

HCT merupakan obat anti hipertensi golongan *thiazide* yaitu diuretik yang memiliki potensi menurunkan tekanan darah dengan menurunkan jumlah cairan dalam tubuh . Mekanisme kerja

hidroklorotiazid yaitu menghambat reabsorpsi ion natrium dan klorida, dengan demikian dapat meningkatkan jumlah natrium dan air yang melintasi tubulus ginjal untuk di eksresikan. Adanya peningkatan eksresi natrium dan air tersebut menyebabkan volume cairan tubuh berkurang yang dapat mengakibatkan daya pompa jantung menjadi lebih ringan (Attama *et al.*, 2008).

2.3.2. Farmakokinetik

HCT tidak dimetabolisme namun dieliminasi dengan cepat oleh ginjal. Hidroklorotiazid mempunyai profil farmakokinetik yaitu waktu paruh ($t_{1/2}$) hanya sampai 5,6 – 14,8 jam (Hariharan, *et al.*, 2013) dan tergolong dalam BCS IV yaitu memiliki kelarutan dan permeabilitas yang rendah (Ghadi dan Dahn., 2017). Dimana obat-obat yang tergolong dalam BCS IV tidak dapat diberikan secara efektif pada pemberian oral. HCT memiliki onset aksi sekitar 2 jam dan mencapai puncak dalam 4 sampai 6 jam (U.S Department of Health and Human Service, 2000).

2.4. Sistem Pengantaran Obat *Control Release*

2.4.1. Pengertian

Modifikasi dosis didefinisikan sebagai salah satu pelepasan obat yang waktu dan tempatnya ditentukan untuk mencapai tujuan terapeutik dan kenyamanan yang diinginkan dalam bentuk sediaan konvensional. Salah satu contoh modifikasi dosis yaitu *control-release* yang didefinisikan sebagai modifikasi dosis sebanyak 2 kali lipat atau pengurangan frekuensi penggunaan yang signifikan

sehingga meningkatkan kepatuhan pasien atau terapi (Bhowmik *et al.*, 2012).

2.4.2. Kekurangan dan Kelebihan

Keuntungan penggunaan sistem *control realese* yaitu (Bhowmik *et al.*, 2012) :

1. Mengurangi frekuensi dari administrasi obat dan mengurangi total penggunaan obat jika dibandingkan dengan obat konvensional.
2. Meningkatkan kepatuhan pasien.
3. Mengurangi fluktuasi obat di darah, akumulasi obat pada terapi kronik dan toksisitas obat (lokal/sistemik).
4. Stabil pada kondisi medis.
5. Meningkatkan bioavailabilitas beberapa obat.

Kekurangan penggunaan sistem *control realese* yaitu (Bhowmik *et al.*, 2012) :

1. Kemungkinan dosis yang kurang akurat pada penyesuaian dosis dalam beberapa kasus.
2. *Onset of action* dari obat terlambat.
3. Biaya per unit dosis lebih tinggi dibandingkan penggunaan obat konvensional.
4. Tidak semua obat dapat diformulasikan kedalam bentuk *control release*.

2.4.3. Model Kinetik dari Sistem Penghantaran obat

Beberapa teori dan model kinetik dapat menjelaskan karakteristik pelepasan obat terkontrol, menggunakan data disolusi dan

interpretasi nilai kuantitatif yang diperoleh dalam uji disolusi (Bhowmik *et al.*, 2012). Beberapa model yang digunakan untuk mengetahui mekanisme pelepasan obat pada sistem *control release*:

1. Model Difusi

Difusi adalah "proses dimana perpindahan massa molekul dari suatu zat dibawa oleh gerakan molekul secara acak dan dikaitkan dengan gradien konsentrasi." Perpindahan molekul zat yang terlarut dengan cara permease molekul sederhana atau dengan pergerakan melalui *pore* dan *channel*.

Difusi molekul obat yang dapat dijelaskan dengan baik pada "Hukum difusi Fick." Hukum Difusi Fick adalah hukum yang berhubungan dengan fluks difusi terhadap konsentrasi dengan asumsi sampai keadaan tunak. Fluks mengalir dari konsentrasi yang lebih tinggi ke konsentrasi yang lebih rendah, yang sebanding dengan gradien konsentrasi. Rumus hukum ini yaitu:

$$J = -D(dc/dx)$$

Dimana:

J = jumlah zat yang lewat melalui luas permukaan unit per waktu.

D = koefisien difusi

dc / dx = konsentrasi gradien

Hukum Fick II

$$J_{ax} = -CD(dX_A/dx)$$

Dimana:

J = jumlah zat yang terlewat pada larutan

C = konsentrasi pada larutan

X_A = fraksi mol A pada larutan

D = koefisien difusi

Aplikasi untuk hukum fick I dan II diaplikasikan pada flux fluida dan konsentrasi yang melewati membran.

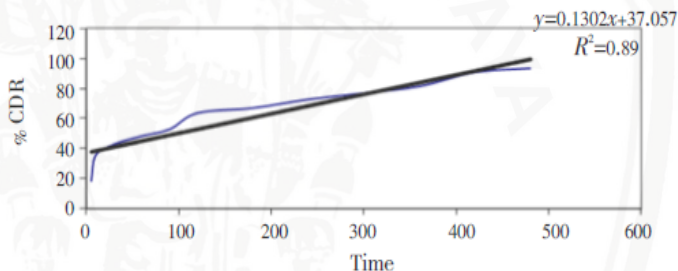
2. Order nol

Disolusi obat pada sediaan farmasi memiliki pelepasan obat secara perlahan-lahan (Bhowmik *et al.*, 2012), pelepasan obat pada order nol dapat digunakan untuk tablet osmotik, sistem transdermal tablet matriks dan obat yang kelarutan dalam air rendah (Kakar *et al.*, 2014) seperti pada persamaan berikut:

$$Q_t = Q_0 + K_0t \dots \dots \dots (1)$$

Dimana:

- Q_t = jumlah obat yang di lepaskan dalam waktu t
- Q₀ = jumlah awal obat yang terdisolusi
- K₀ = Konstanta orde nol



Gambar 2.6 Plot order nol (Kakar *et al.*, 2014)

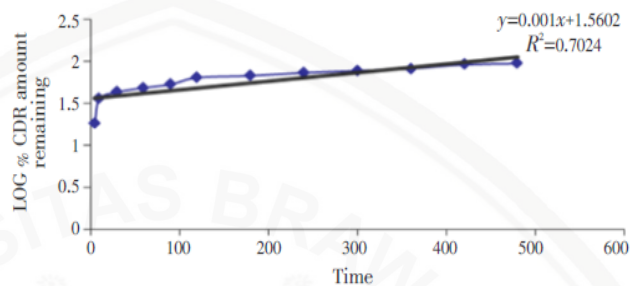
3. Order pertama

Disolusi obat model ini pertama kali dilakukan oleh Gibaldi dan Feldman di tahun 1967 dan dilanjutkan oleh Wagner pada tahun 1969. Model ini digunakan untuk mendeskripsikan absorpsi dan/atau eliminasi dari beberapa obat, meskipun secara konseptual sulit untuk dijelaskan secara teoritis. Model ini menghubungkan “log jumlah obat yang tersisa vs waktu” akan linier, ditunjukkan dalam persamaan berikut (Bhowmik *et al.*, 2012) :

$$\text{Log } Q_t = \text{Log } Q_e + K_i \cdot t / 2,303 \dots \dots \dots (1)$$

Dimana:

- Q_t = jumlah obat yang di lepaskan dalam waktu t
- Q_e = jumlah awal obat yang terdisolusi
- K_i = Konstanta orde satu



Gambar 2.7 Plot order pertama (Kakar et al., 2014)

4. Model Higuchi

Higuchi menyatakan persamaan matematis yang paling terkenal dan paling sering digunakan untuk menggambarkan pelepasan obat dari sistem matriks. Persamaan dasar model Higuchi adalah:

$$C = [D (2qt - C_s) Cst]^{1/2}$$

Dimana:

- C = jumlah pelepasan obat per satuan luas matriks [mg/cm²]
- D = koefisien difusi untuk obat dalam matrik [cm²/hr]
- qt = jumlah total obat dalam satuan volume matriks polimer [mg/cm³]
- Cs = kelarutan dimensional obat dalam matriks polimer [mg/cm³]
- t = waktu [hr]

Data yang diperoleh kemudian diplot sebagai “ % Kumulatif obat yang terlepas (% cumulative drug release) vs akar dari waktu, atau menggunakan persamaan :



$$Q_t = K_H \sqrt{t}$$

Dimana:

- Q_t = jumlah obat yang terlepas pada waktu ke t
- K_H = konstanta Higuchi
- \sqrt{t} = Akar dari waktu

Model Higuchi dapat digunakan untuk mendeskripsikan disolusi dari beberapa tipe sediaan farmasi pelepasan termodifikasi (*modified release*) seperti beberapa sistem transdermal dan tablet matriks dengan kelarutan yang rendah.

5. Model Korsemeyer-peppas

Korsemeyer et al (1983) memperoleh hubungan sederhana yang menggambarkan pelepasan obat dari sistem polimer. Untuk menggambarkan mekanisme pelepasan obat, pertama 60% obat yang dilepaskan dihitung menggunakan model Korsemeyer-Peppas :

$$C_t / C_\infty = kt^n \dots\dots\dots(1)$$

Dimana:

- C_t/C_∞ = fraksi pelepasan obat waktu "t".
- k = konstanta laju
- n = eksponen pelepasan

Bentuk modifikasi dari persamaan ini dikembangkan untuk menyesuaikan *lag time* (l) pada awal pelepasan obat dari bentuk sediaan.

$$C (t-1) / C_\infty = a (t-l) ^n \dots\dots\dots(2)$$

Dimana kemungkinan dapat terjadi *burst effect*, "b" persamaan ini menjadi :

$$C_t / C_\infty = at^n + b \dots\dots\dots(3)$$

Model matematis ini, yang juga dikenal dengan "Power Law".



Aplikasi model ini menggambarkan pelepasan obat untuk beberapa bentuk sediaan dengan pelepasan obat yang dimodifikasi. Model ini secara umum digunakan untuk menganalisis pelepasan polimerik pada sediaan farmasi, ketika mekanisme pelepasan obat tidak diketahui atau ketika lebih dari satu tipe mekanisme pelepasan yang ditemukan.

6. Model Hixon – crowell

Model ini menggambarkan pelepasan obat dari sistem, dimana terjadi perubahan pada luas permukaan dan diameter partikel atau tablet. Hal ini memungkinkan untuk memperoleh turunan persamaan untuk obat yang mengandung partikel dengan ukuran seragam yang mendeskripsikan laju disolusi berdasarkan akar kubik dari partikel dengan persamaannya yaitu :

$$C_0^{1/3} - C_t^{1/3} = K_{HC}t$$

Dimana:

C_t = jumlah obat yang dilepaskan pada waktu "t".

C_0 = jumlah awal obat dalam tablet.

K_{HC} = konstanta laju Hixson-Crowell.

Bila model ini digunakan, maka laju pelepasannya dibatasi oleh laju disolusi partikel obat dan bukan oleh difusi yang mungkin terjadi melalui matriks polimer. Model ini digunakan untuk menggambarkan profil pelepasan dengan permukaan partikel obat akan berkurang selama disolusi.

Plot yang dibuat yaitu antara "akar kubik dari persentase obat yang tersisa dalam matriks versus waktu".

Aplikasi model ini diterapkan pada bentuk sediaan farmasi seperti tablet yang disolusinya terjadi pada permukaan obat yang memiliki bidang yang sejajar, sehingga persen obat yang tersisa tetap konstan pada semua waktu.

7. Model Hopfenberg

Model ini dibuat untuk mengkorelasikan pelepasan obat akibat erosi permukaan polimer, sehingga daerah permukaan tetap konstan selama proses degradasi. Fraksi kumulatif obat yang dilepaskan pada waktu "t" digambarkan sebagai :

$$C_t / C_{\infty} = 1 - [1 - K_0 t / CL a]^n$$

Dimana:

- Ko = konstanta laju orde nol yang menggambarkan degradasi polimer (proses erosi permukaan).
- CL = inisial obat awal melalui sistem.
- a = ketebalan setengah sistem (yaitu radius untuk bola atau silinder).
- n = eksponen yang bervariasi dengan geometri, n = 1, 2, 3 untuk lempengan (datar, silindris dan bola geometri, masing-masing.)

Aplikasi model ini digunakan untuk mengidentifikasi mekanisme pelepasan dari optimasi *oily-sphere* menggunakan data derivat profil komposit, yang menunjukkan tempat yang spesifik untuk kinetika pelepasan *biphasic*.

8. Model Gompertz

Profil disolusi in vitro sering digambarkan dengan model eksponensial sederhana yang dikenal sebagai, "Model Gompertz" diungkapkan oleh persamaan :

$$C(t) = C_{\max} \exp [-\alpha e^{\beta \log t}]$$

Dimana:

- C_t = persen terlarut pada waktu "t" dibagi 100.
 C_{maks} = disolusi maksimum
 α = menentukan proporsi yang tidak larut pada waktu "t" = 1, yang digambarkan sebagai skala parameter.
 β = laju disolusi per satuan waktu

Model ini secara bertahap meningkat pada awalnya dan kemudian akan melambat ke disolusi asimtotik maksimal

Aplikasi model ini berguna untuk membandingkan profil pelepasan obat yang memiliki kelarutan yang baik dan laju pelepasan sedang (*immediate*).

9. Model Lapisan Sequential

Model sekuensial digunakan untuk mengetahui sifat *swelling* dan pelepasan dari matriks hidrofilik tablet dan untuk menjelaskan efek geometri pada pola pelepasan obat. Hal ini digunakan untuk memprediksi pelepasan molekul *swelling controlled system*.

Aplikasi model ini berguna untuk memprediksi pelepasan molekul yang mengalami *swelling* dan pelepasan dari tablet yang mengandung matriks hidrofilik dan juga berguna untuk penentuan bentuk dan dimensi tablet.

2.5. Sediaan Patch Transdermal

2.5.1. Pengertian

Transdermal Patch atau Patches kulit didefinisikan sebagai patch perekat yang menempel pada kulit untuk mengantarkan obat dengan dosis tertentu melalui kulit untuk didistribusikan ke aliran darah (Patel

et al., 2012). Terdapat 2 jenis patch transdermal yang umum digunakan yaitu :

1. Tipe Matriks

Sistem Matriks terdiri dari lapisan matriks semipadat yang mengandung larutan obat atau suspensi. Lapisan adesif di patch ini mengelilingi sebagian lapisan obat yang merekat pada lapisan adesif tersebut (Patel *et al.*, 2012). Tipe matriks dirancang agar zat aktif, komponen dan bahan lainnya dapat dicampur bersamaan (Sharvan *et al.*, 2012)

2. Tipe Reservoir

Sistem reservoir mengandung lapisan obat berupa kompartemen cairan misalnya larutan atau suspensi yang terpisah dengan lapisan adesif (Patel *et al.*, 2012). Tipe reservoir terdapat lapisan *backing* yang bersifat *impermeable* yang berfungsi untuk mengontrol arah pelepasan dari zat aktif (Sharvan *et al.*, 2012)

Pembuatan patch *solvent evaporation* merupakan metode pembuatan transdermal *patch* dengan cara menguapkan pelarut yang digunakan hingga terbentuk film yang padat (Nawarish, *et al.*, 2013). Polimer dilarutkan terlebih dahulu pada pelarut yang sesuai hingga terlarut kemudian bahan aktif dan eksipien lainnya misalnya *plasticizer* ditambahkan pada larutan polimer. Penggunaan metode *solvent evaporation* dapat menghasilkan *patch* dengan keragaman bobot dan kandungan yang stabil.

2.5.2. Keuntungan dan Kerugian

Penggunaan Sediaan Patch Transdermal memiliki keuntungan dan kerugian. Berikut beberapa keuntungan dari pemberian obat rute transdermal antara lain (Kumar *et al.*, 2013) (Prabhakara *et al.*, 2010):

1. Menghindari *first pass metabolism* dan menghindari degradasi obat dalam saluran GIT saat digunakan rute peroral sehingga dapat meningkatkan efek terapi dari obat.
2. Mengurangi fluktuasi kadar obat dalam plasma sebagai pemanfaatan kandidat obat dengan waktu paruh pendek dan indeks terapi rendah.
3. Pengurangan frekuensi dosis sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien karena penggunaan obat sekali pemakaian.
4. Mudah diterapkan pada pasien anak – anak, orang tua dan cacat mental
5. Mudah dihilangkan jika terjadi toksisitas dengan cara penghentian terapi dengan cepat dengan melepaskan sediaan dari kulit.
6. Mudah di aplikasikan sendiri oleh pasien.

Sedangkan kerugian yang dapat terjadi pada pemberian obat rute transdermal antara lain (Dhiman *et al.*, 2011) (Kavitha dan Bajendra, 2011):

1. Terbatas pada bahan obat yang memiliki sifat tertentu seperti bersifat impermeabilitas terhadap kulit dan memiliki berat molekul kurang dari 500 Dalton

2. Dapat menyebabkan reaksi alergi dan mengiritasi kulit untuk beberapa bahan yang tidak cocok.
3. Menyebabkan aritema, gatal – gatal dan lokal edema yang disebabkan karena bahan aktif, *adhesive* dan eksipien yang digunakan dalam formulasi patch

2.5.3. Karakteristik *Transdermal Patch*

Bahan obat yang diformulasikan dalam bentuk sediaan transdermal harus sesuai dengan persyaratan yang ada, adapun syarat bahan obat yang diberikan secara transdermal antara lain berat molekul obat kurang dari sama dengan 500 Dalton (Kumar *et al.*, 2013) (Okyar *et al.*, 2012), nilai koefisien partisi (log P) antara 1–4, tidak mengiritasi kulit, memiliki indeks terapi sempit, bioavailabilitas obat peroral rendah, waktu paruh kurang dari 10 jam dan dapat larut dalam pelarut air atau lipofilik (Kumar *et al.*, 2013)

2.5.4. Komponen *Transdermal Patch*

2.5.4.1. Bahan Aktif

Bahan aktif yang digunakan harus memiliki beberapa sifat fisikokimia yang sesuai untuk penghantaran obat melalui kulit. Bahan obat harus memiliki sifat seperti berat molekul rendah (sampai 500 Dalton) (Kumar *et al.*, 2013), titik leleh rendah (sekitar 5°C), waktu paruh pendek, afinitas untuk Lipofilik dan hidrofilik tinggi, poten, dan tidak mengiritasi (Jhawat *et al.*, 2013)

2.5.4.2. Polimer

Polimer adalah komponen utama pada sistem penghantaran transdermal. Fungsi utama dari polimer adalah untuk menentukan dan mengontrol jumlah obat, rata – rata laju pelepasan obat dan pelekatan patch pada kulit. Oleh karena itu, penentuan polimer merupakan titik kritis dalam membuat sistem penghantaran obat. Matriks polimer dibentuk ketika polimer yang memuat obat terjepit antara lapisan backing dan laminasi. Polimer harus mampu menggabungkan berbagai obat dalam jumlah yang besar dan mampu berdifusi ke seluruh tubuh. Polimer yang digunakan harus memiliki sifat antara lain biokompatibel dengan kulit dan kompatibel dengan obat dan eksipien lain (Jhawat *et al.*, 2013).

2.5.4.3. Lapisan *Backing*

Lapisan backing berfungsi untuk melindungi reservoir obat dari lingkungan luar. Membran backing harus memiliki sifat elastisitas yang optimum, fleksibel, dan impermeable untuk difusi obat agar mencegah kehilangan obat. Lapisan ini harus kompatibel dengan polimer, eksipien lainnya dan bahan aktif serta tidak menimbulkan reaksi lain (Jhawat *et al.*, 2013).

2.5.4.4. Lapisan *Adhesive*

Adhesive berfungsi untuk mempertahankan *patch* agar terus menerus kontak dengan kulit. *Adhesive* harus

menempel dikulit dengan tekanan jari dan menahan patch agar tetap pada tempatnya dalam waktu yang lama saat diaplikasikan dikulit. *Adhesive* harus bersifat tidak iritatif, kompatibel dengan kulit dan bahan lainnya serta mudah dilepaskan (Jhawat *et al.*, 2013).

2.5.4.5. *Plasticizer*

Plasticizer dapat merubah parameter fisikokimia dari polimer, sehingga dapat menyebabkan fleksibilitas dan meningkatkan kerapuhan polimer (Jhawat *et al.*, 2013).

2.5.4.6. *Enhancer*

Enhancer digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan penetrasi obat kedalam kulit dengan cara mengganggu struktur lapisan terluar dari kulit yaitu *stratum corneum* (Sharma *et al.*, 2013). *Enhancer* harus memiliki sifat aman, tidak toksik, inert, tidak iritatif dan tidak menyebabkan alergi (Kumar *et al.*, 2013)

2.5.4.7. *Release Liner*

Release liner berfungsi sebagai bagian pengemas primer agar dapat mencegah kehilangan obat dari matriks polimer dan mencegah terjadinya kontaminasi dari lingkungan luar selama proses penyimpanan dan pendistribusian (Jhawat *et al.*, 2013).

2.5.5. Optimasi Penetrasi *Transdermal Patch*

Mayoritas obat tidak akan berpenetrasi kedalam kulit pada penggunaan terapi. Beberapa *enhancer* digunakan untuk

meningkatkan penetrasi dari obat tersebut (Marwah *et al.*, 2016). Peningkatan penetrasi adalah salah satu faktor kritis dalam sistem transdermal untuk memperbaiki flux (Dhamecha *et al.*, 2009). Metode peningkatan penetrasi dapat dilakukan dengan beberapa cara antara lain:

1. Drug/prodrug

Pendekatan prodrug telah digunakan untuk meningkatkan penghantaran obat secara transdermal atau dermal dengan koefisien partisi yang tinggi. Desain prodrug melibatkan penambahan *promoiety* untuk meningkatkan koefisien partisi sehingga meningkatkan kelarutan dan transport dari obat utama menu kojugat stratum.

2. Sistem eutektik

Sistem eutektik adalah campuran dari senyawa kimia atau elemen unsur yang memiliki satu komposisi ilmiah yang membeku pada suhu rendah dibandingkan dengan komposisi lainnya.

3. Liposom dan pembawa

Liposom adalah partikel koloid yang berbentuk lapisan nanomolekuler konsentrik yang dapat mengenkapsulasi obat.

4. *Solid Lipid Nanoparticles (SLN)*

SLN baru diselidiki sebagai pembawa untuk meningkatkan penghantaran obat melalui kulit seperti *sunscreen*, vitamin A dan E, triplotit dan glukokortikoid. SLN dapat meningkatkan penetrasi

kulit dengan cara meningkatkan hidrasi kulit karena terbentuknya oklusi film pada permukaan kulit

5. Ultrasonik

Teknik ini menggunakan energi ultrasonik untuk meningkatkan kelarutan dari penghantaran transdermal. Ultrasonik menggunakan gelombang ultrasonic frekuensi rendah (55 kHz) dengan durasi rata-rata 15 detik untuk meningkatkan permeabilitas kulit.

2.5.6. Pemilihan Nanoemulsi

Nano drug Delivery System (NDDS) dapat meningkatkan bioavailabilitas dan kelarutan suatu senyawa untuk menembus seluler. Nanoemulsi didefinisikan sebagai dispersi minyak dan air yang bersifat isotropic, transparan atau *translucent* dimana bersifat stabil karena film *interfacial* dari molekul surfaktan dengan ukuran droplet 20 – 500 nm. Saat ini, untuk meningkatkan transport pada barrier kulit, maka digunakan *penetration enhancer*. Nanoemulsi terdiri dari minyak, surfaktan, ko-surfaktan dan fase air dapat meningkatkan permeasi transdermal pada beberapa obat (obat lipofilik), Surfaktan dapat larut pada lipid stratum corneum dan bekerja sebagai *penetration enhancer*. Mekanisme nanoemulsi sebagai *penetration enhancer* yaitu (Singh, 2015):

1. Potensi kelarutan yang tinggi untuk obat sistem nanoemulsi dapat meningkatkan permeasi obat pada kulit.
2. Nanoemulsi dapat meningkatkan fluks obat melalui kulit.

Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) merupakan campuran isotropik dari minyak natural atau sintetik, surfaktan, dan kosurfaktan yang memiliki kemampuan pembentukan nanoemulsi minyak dalam air (o/w) dengan adanya sedikit agitasi (Savale, 2015). Penggunaan nanoemulsi baik digunakan sebagai sarana peningkat penetrasi (*penetration enhancer*) sediaan transdermal *patch* terutama dengan bahan aktif yang sukar larut dalam air (Singh, 2015). Penggunaan nanoemulsi digunakan sebagai sarana peningkatan penetrasi sediaan *patch* transdermal.

2.5.7. Pemilihan Polimer

Pemilihan polimer juga harus diperhatikan dalam formulasi sediaan transdermal. Sifat fisikokimia polimer yang digunakan merupakan faktor yang utama dalam mempengaruhi mekanisme pelepasan obat. Beberapa syarat polimer yang dapat digunakan untuk formulasi bentuk sediaan *patch* antara lain harus stabil, tidak toksik, mampu melepaskan obat dalam jumlah yang besar, mudah diproduksi dan dibuat menjadi produk yang diinginkan dan tidak boleh terdekomposisi dengan adanya bahan obat atau eksipien lainnya (Kumar *et al.*, 2013). Polimer pada sistem transdermal terbagi menjadi beberapa jenis antara lain (Nawarizh *et al.*, 2013):

1. Polimer natural, antara lain turunan selulosa, zein, gelatin, *shellac*, lilin, gum, karet natural dan kitosan.

2. Elastomer sintesis, antara lain polibutadin, karet hidrin, polisobutilen, karet silicon, nitril, akrilonitril, neoprene, dan karet butil.
3. Polimer sintesis, antara lain polivinil alcohol, polivinil, polietilen, propilen, poliaktilat, poliamida, poliurea, polivinilpirolidon, dan polimetilen.
4. Polimer *cross linked*, antara lain polietilen glikol, eudagrit, etil selulosa dan hidroksipropil metilselulosa.

2.5.8. Evaluasi Sediaan Patch

2.5.8.1. Evaluasi Organoleptis

Pengamatan secara makroskopis terhadap karakteristik fisik patch seperti bau, warna, dan tekstur patch (Balasubmanian *et al.*, 2012)

2.5.8.2. Evaluasi Keragaman bobot

Keragaman bobot dari patch transdermal diukur dengan menimbang 10 patch yang diambil secara acak kemudian dihitung masing – masing bobotnya kemudian dihitung rata – rata dan tidak boleh memiliki simpangan deviasi yang berbeda secara signifikan (Samanta *et al.*, 2003).

2.5.8.3. Evaluasi Daya Lipat

Evaluasi daya lipat ditentukan dengan berulang kali melipat patch ditempat yang sama sebanyak > 200 untuk mengetahui ketahanan patch terhadap adanya lipatan ketika digunakan (Chattajee *et al.*, 2014)

2.5.8.4. **Evaluasi Ketebalan**

Ketebalan dari patch transdermal diukur dengan *travelling microscope*, *dial gauge*, *screw guaze* atau *micrometer* pada tiga patch yang berbeda kemudian di hitung rata – rata ketebalan dari ketiga patch tersebut (Jhawat *et al.*, 2013).

2.5.8.5. **Evaluasi *Drug Content***

Patch dilarutkan dengan menggunakan 4 ml buffer PBS pH 7,4 \pm 0,05 dan metanol dengan bantuan magnetic stirrer selama 60 menit. Larutan hasil kemudian disaring, dimasukkan dalam labu ukur 100 ml dan ditambah dengan metanol sampai tanda batas. Pengenceran dilakukan dengan memipet 0,5 ml larutan dimasukkan dalam 10 ml labu ukur kemudian ditambahkan dengan metanol hingga tanda batas.

2.5.8.6. **Evaluasi Penetrasi In Vitro menggunakan *Franz Diffusion Cell***

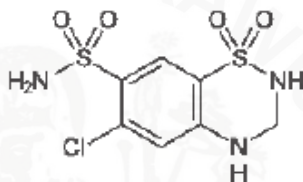
Uji penetrasi sediaan *transdermal patch* dilakukan dengan kulit ular menggunakan sel difusi Franz (luas area difusi 1,77 cm², volume kompartemen 13,0 mL, larutan dapar fosfat pH 7,4 pada kompartemen reseptor dan suhu 37 \pm 0,5 °C) (Rugiyati, 2015).

2.6. Tinjauan Bahan Penelitian

2.6.1. Hidroklorotiazid (Pubchem, 2015)

Nama lain : diklotiazid, esidrex, esidrix, HCTZ
 Nama Kimia : 2*H*-1,2,4-Benzothiadiazine-7-sulfonamide, 6-chloro-3,4-dihydro-,. 1,1-dioxide; Mode: LC
 6-Chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide.

Struktur Kimia :



Gambar 2.6.1 Struktur Kimia Hidroklorotiazid (Pubchem, 2015)

Rumus kimia : C₇H₈ClN₃O₄S
 Berat Molekul : 10.000 – 1.500.000
 Organoleptis : Kristal atau serbuk putih, tidak berbau, rasa pahit.

Karakteristik Fisikomekanik :

Titik lebur : 273 – 275 °C

Titid didih : -

Berat jenis : -

Karakteristik Fisikokimia

Kelarutan : larut pada air, dilusi ammonia, sodium hidroksida, methanol, ethanol dan acetone.

pH larut : -

Stabilitas : HCT dapat bertahan sampai 3 – 5 tahun untuk

sediaan tablet .

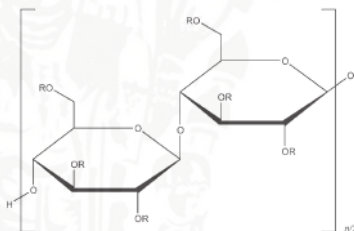
Inkompatibilitas : -

2.6.2. HPMC (Rowe *et al.*, 2009)

Nama Lain : Benecal MHPC, E464, Hydroxypropyl Methylcellulose, HPMC, hypomellose, Mehocel, Methylcellulose Propylene Glycol Ether, Methyl Hydroxypropylcellulose, Metolose, MPHPC, Pharmacoat, Tylopur, Tylose MO

Nama Kimia : Cellulose Hydroxypropyl Methyl Ether

Struktur Kimia :



Gambar 2.6.2 Struktur Kimia HPMC (Rowe *et al.*, 2009)

Rumus kimia : R adalah H atau $[\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}]_m\text{H}$

Berat Molekul : 10.000 – 1.500.000

Organoleptis : Serbuk atau granul berwarna putih atau putih kekuningan, berbau tajam dengan bau yang khas, dan tidak berasa.

Fungsi : Materi bioadhesif, penyalut, pengontrol pelepasan pendispersi, peningkat disolusi, pengemulsi, penstabil emulsi, pengembang pelepasan, pembentuk film, penyabun,

pengoptimal granulasi, pemodifikasi pelepasan, mukoadhesig, pelarut, penstabil, pensuspensi, pengikat tablet, penebal, peningkat viskositas

Karakteristik Fisikomekanik :

Titik lebur : Coklat pada 190 – 200⁰ C, chars pada 225 – 230⁰ C

Titid didih : -

Berat jenis : 1.3 g/cm³

Karakteristik Fisikokimia

Kelarutan : larut pada air dingin, membentuk larutan koloid viskus, praktis tidak larut pada air panas, kloroform, etanol 95%, dan eter, namun larut pada campuran etanol dan diklorometana dan diklorometana serta campuran air dan alkohol.

pKA : -

pH larut : 5 – 7,5 pada 1% w/v larutan suspensi

Stabilitas : Stabil dalam penyimpanan tepat, dapat Bersifat higroskopis serta pengeringan

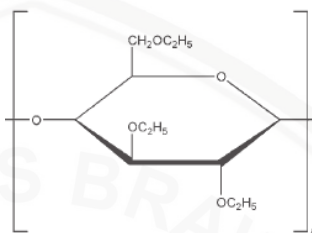
Inkompatibilitas : berinteraksi dengan substansi alkalin. Jika pada formulasi tablet dpat memperpanjang waktu desintegrasi setelah penyimpanan.

2.6.3. EC (Rowe *et al.*, 2009)

Nama Lain : *Aquacoat ECD, Aqualon, Ashacel, E462, Ethocel, ethylcellulosum, Surelease.*

Nama Kimia : Cellulose ethyl ether [9004-57-3]

Struktur Kimia :



Gambar 2.6.3 Struktur Kimia EC (Rowe *et al.*, 2009)

Rumus kimia : $C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_n C_{12}H_{23}O_5$

Berat Molekul : -

Organoleptis : Serbuk tidak berasa, mudah mengalir, dan berwarna putih sampai coklat muda.

Fungsi : digunakan untuk coating agent pada microencapsulasi dengan konsentrasi 10 – 20 %, tablet coating sustained- release 3 – 20 %, dan tablet coating atau tablet granulasi dengan konsentrasi 1 – 3 %, tablet binder, dan agent peningkat viskositas

Karakteristik Fisikomekanik :

Titik lebur : -

Titid didih : -

Berat jenis : 0,4 g/cm³

Karakteristik Fisikokimia

Kelarutan : praktis tidak larut dalam gliserin, propilen

glycol, dan air. Etilselulosa mengandung kurang dari 46,5 % grup etoksi yang sangat lurt pada kloroform, metil asetat, tetrahydrofuran dan campuran hidrokarbon aromatic dengan etanol (95 %). Sedangkan etilselulosa yang mengandung lebih dari 46.5 % grup etoksi sangat mudah larut

pKA : -

pH larut : 5 – 7,5 pada 1% w/v larutan suspensi

Stabilitas : stabil, sedikit bersifat higroskopis, tahan terhadap alkali, encer, dan sensitive terhadap bahan asam.

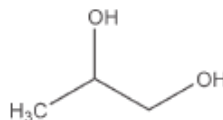
Inkompatibilitas : inkompatibel dengan paraffin dan wax mikrokristalin.

2.6.4. Propilen Glikol (Rowe *et al.*, 2009)

Nama Lain : 1,2-Dihydroxypropane, E1520, 2-hydroxypropanol, methyl ethylene glycol, methyl glycol, propane-1,2-diol, propylenglycolum

Nama Kimia : 1,2 - propanediol

Struktur Kimia :



Gambar 2.6.4 Struktur kimia propilen glikol (Rowe *et al.*, 2009)

Rumus molekul : C₃H₈O₂

- Berat Molekul : 76,09
- Organoleptis : cairan bening, tidak berwarna, tidak berbau, manis dan sedikit pedas menyerupai gliserin.
- Fungsi : dapat digunakan sebagai humektan pada sediaan topical dengan konsentrasi 15 %, sebagai solvent atau cosolvent pada sediaan topical dengan konsentrasi 5 – 80 %, *plasticizer* dan *stabilizing agent*.

Karakteristik Fisikomekanik :

- Titik lebur : - 59⁰ C
- Titid didih : 118⁰ C
- Berat jenis : 1.038 g/cm³ at 20⁰ C

Karakteristik Fisikokimia

- Kelarutan : larut pada aseton, kloroform, ethanol 95%, gliserin dan air, larut dalam 1 : 6 bagian eter, tidak terlarut dalam minyak mineral, tapi dapat terlarut pada minyak esensial

pKA : -

pH larut : -

- Stabilitas : Stabil dalam tempat yang dingin dan container tertutup, namun pada suhu tinggi yang terbuka, dapat terjadi oksidasi sehingga menghasilkan produk seperti propionaldehid, asam laktat, asam piruvat

dan asam asetat. Stabil ketika dicampur dengan etanol 95 %, gliserin atau air

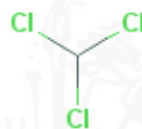
Inkompatibilitas : propilen glikol imkompatibel dengan reagen okisdatif seperti potassium permanganate.

2.6.5. Kloroform (Pubchem, 2015)

Nama Lain : 67-66-3; Formyl trichloride; Methane, trichloro-methane; Trichloroform

Nama Kimia : Trichloromethane;

Struktur Kimia :



Gambar 2.6.5 Struktur kimia Kloroform (Pubchem, 2015)

Rumus molekul : CHCl₃

Berat Molekul : 119,3969

Organoleptis : larutan derivate dari triklorometana dengan bau seperti eter, tidak berwarna, vilatil,

Fungsi : dapat digunakan sebagai pelarut.

Karakteristik Fisikomekanik :

Titik lebur : - 63,2 ° C

Titid didih : 62° C

Berat jenis : 1, 4832 g/cm³ at 20 ° C

Karakteristik Fisikokimia

Kelarutan : tercampur dengan alcohol, eter, benzene, karbin tetraklorida, minyak volatile, dan praktis larut dalam air

pH larut : -

Stabilitas : terurai pada suhu biasa di bawah sinar matahari karena tidak adanya udara dan didalam kegelapan karena adanya udara.

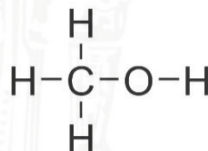
Inkompatibilitas : kloroform dan aseton berinteraksi kuat dan eksotermik degan adanya kalium hidroksida padat atau kalsium hidroksida membentuk 1,1,1 – trikloro 2 – hidroksi metilporpana.

2.6.6. Metanol (Pubchem, 2015)

Nama lain : Alcohol, Methyl, Alcohol, Wood,Carbinol, Methoxide, Sodium, Methyl Alcohol, Sodium Methoxide, Wood Alcohol

Nama Kimia : Methyl

Struktur Kimia :



Gambar 2.6.6 Struktur kimia Metanol

Rumus molekul : CH₄O atau CH₃OH

Berat Molekul : 32,042

Organoleptis : cairan bening, mudah terbakar pada pembuatan formal dehid dan asam asetat.

Fungsi : dapat digunakan pelarut

Karakteristik Fisikomekanik :

Titik lebur : - 97,6 ° C

Titid didih : 65 ° C

Berat jenis : 0,8100 g/cm³ pada suhu 0 atau 4 ° C

Karakteristik Fisikokimia

Kelarutan : larut dalam air.

pKA : -

pH larut : -

Stabilitas : mudah terbakar, reaktif pada alcohol dan poliol.

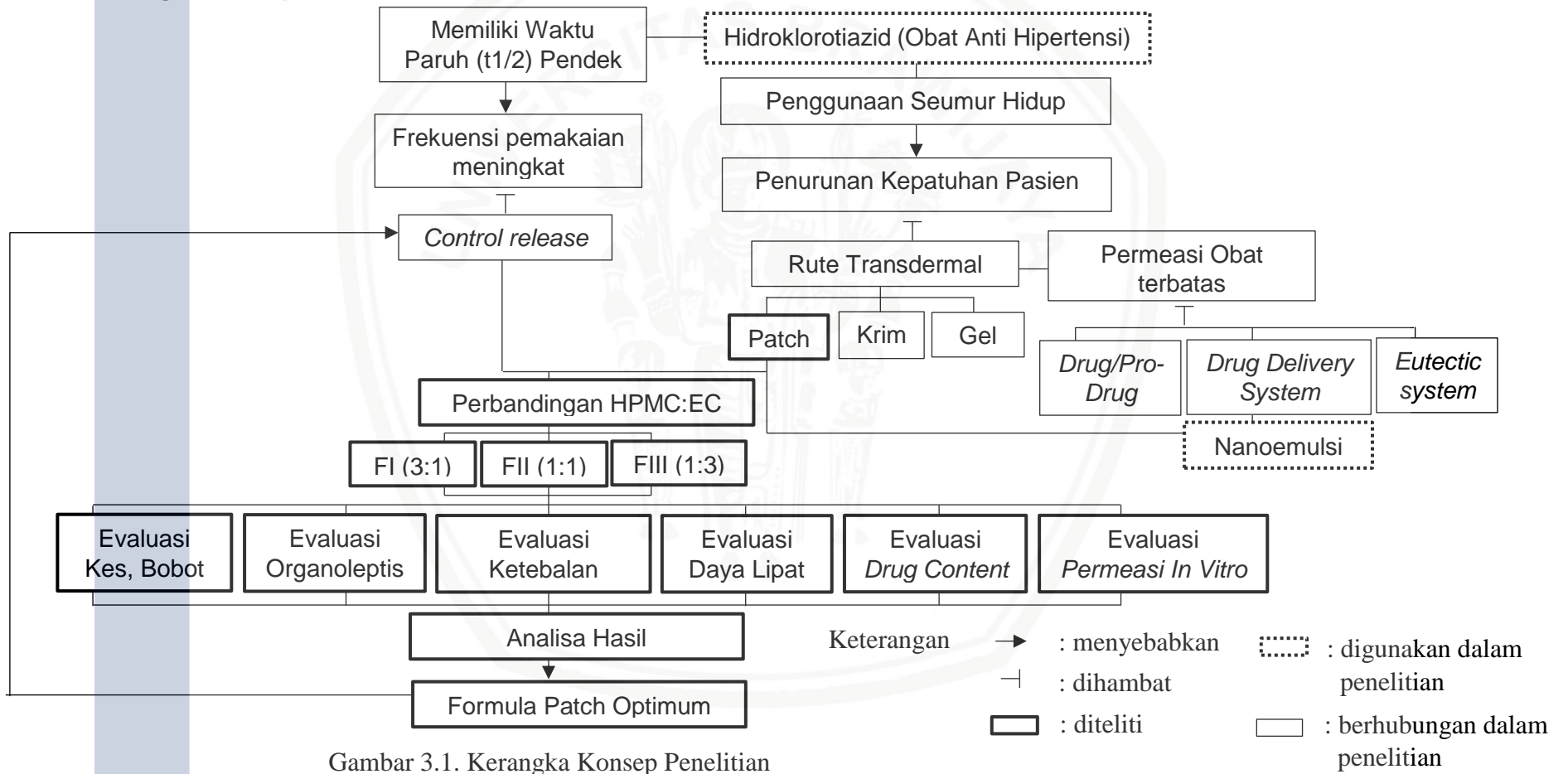
Inkompatibilitas : dapat bereaksi keras dengan bahan pengoksidasi.



BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka Konsep



Gambar 3.1. Kerangka Konsep Penelitian

Hidroklorotiazid adalah salah satu obat anti hipertensi golongan diuretik. Hipertensi tidak dapat disembuhkan namun dapat dikontrol. Oleh karena itu penggunaan obat hipertensi harus digunakan seumur hidup. Terapi seumur hidup dapat menyebabkan penurunan kepatuhan pasien. Penurunan kepatuhan pada pasien dapat diatasi dengan memberi obat melalui rute transdermal. Permasalahan pada rute transdermal salah satunya yaitu keterbatasan pada penetrasi obat menembus membran kulit (Phabkhar et al., 2013). Permasalahan ini diatasi dengan penambahan nanoemulsi sebagai permeation enhancer pada obat. Selain itu hidroklortiazid juga memiliki permasalahan yaitu waktu paruh yang pendek sehingga dapat meningkatkan frekuensi pemakaian obat. Permasalahan ini diatasi dengan mengatur pelepasan obat secara terkontrol (control release).

Pemberian rute transdermal terdiri dari beberapa jenis sediaan antara lain gel, krim dan patch. Pada penelitian ini akan menggunakan patch untuk diformulasikan dengan bahan aktif nanoemulsi hidroklorotiazid dengan menggunakan polimer matriks yaitu HPMC dan EC. HPMC merupakan polimer hidrofilik yang dapat mengatur pelepasan obat. Pengaruh polimer ini terhadap pelepasan obat yaitu terkait water uptake dan hidrasi dari polimer matriks yang mengakibatkan pelepasan obat yang banyak. Pelepasan obat meningkat jika konsentrasi polimer hidrofilik meningkat. Hal tersebut disebabkan karena kelarutan dari fraksi larut air polimer akan membentuk gelaneous pores. Pori tersebut akan menyebabkan laju difusi yang cepat sehingga laju pelepasan yang tinggi. EC merupakan polimer hidrofobik yang dapat mengatur pelepasan obat. Peningkatan konsentrasi EC pada

formulasi dapat menurunkan tingkat pelepasan obat karena formasi matriks yang kuat dengan porositas rendah. Hal ini dapat meningkatkan jalur difusi yang panjang yang menyebabkan penetrasi air berkurang melalui *micropore* sehingga menghasilkan pelepasan obat yang lambat. Oleh karena itu kombinasi kedua polimer tersebut dipilih agar dapat menghasilkan pelepasan obat yang terkontrol. Selanjutnya patch transdermal akan dilakukan evaluasi meliputi evaluasi keragaman bobot, evaluasi ketebalan patch, evaluasi daya lipat, evaluasi *drug content* dan evaluasi *permeation in vitro*. Hasil evaluasi akan menunjukkan formula patch yang optimum, dimana patch yang optimum akan dapat mengontrol pelepasan obat sehingga dapat mengatasi tekanan darah tinggi pada pasien hipertensi

3.2. Hipotesis Penelitian

1. Transdermal Patch nanoemulsi hidroklorotiazid dengan perbandingan polimer HMPC : EC yaitu 1 : 3 yang optimum berdasarkan karakteristik fisik dan kinetika pelepasan obat dari *patch*.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental yaitu penelitian yang dilakukan untuk mengungkapkan hubungan sebab akibat dua variabel atau lebih dengan mengendalikan pengaruh variabel lain dengan analisa *post test only* yaitu memanipulasi formulasi kemudian dilakukan evaluasi akhir sediaan.

4.2. Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini meliputi:

1. Variabel Bebas

Variasi perbandingan HPMC dan EC pada pembuatan patch yang terdiri dari perbandingan 375 mg : 125 mg ; 250 mg : 250 mg ; 125 mg : 375 mg.

2. Variabel terikat

Karakteristik *patch* nanoemulsi hidroklorotiazid yang terdiri dari organoleptis, ketebalan patch, daya lipat, keragaman bobot, *drug content* dan permeasi obat secara invitro.

4.3. Lokasi dan Waktu

Penelitian dilaksanakan pada bulan Februari sampai Juni tahun 2018 di laboratorium Farmasetika Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya untuk pembuatan patch dan evaluasi karakteristik *patch* dan di

laboratorium Farmasetika Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Indonesia untuk evaluasi % *drug content* dan *permeation in vitro*.

4.4. Alat dan Bahan

4.4.1. Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain neraca analitik (Melter Toledo), *magnetic stirrer* (AREC VELP), *hotplate* (IKA C-MAG7), jangka sorong, spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1800) dan Franz Diffusion Cell, plat cetak *patch*, gelas beaker, gelas arloji,.

4.4.2. Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini antara lain nanoemulsi Hidroklorotiazid (PT Kimia Farma tbk plant Bandung), HPMC (PT *Merck Sharp Dohme*), EC (PT Phapros tbk), Propilen Glikol (CV Makmur Sejati), Metanol (CV Makmur Sejati) dan kloroform (CV Makmur Sejati).

4.4.3. Rancangan Formulasi

4.4.3.1. Formula

Tabel 4.4.3.1 Formulasi Sediaan *Patch*

Bahan	Fungsi	Formula I	Formula II	Formula III
HCT	Bahan Aktif	12,5 mg/ 2,725 ml Nanoemulsi	12,5 mg/ 2,725 ml Nanoemulsi	12,5 mg/ 2,725 ml Nanoemulsi
HPMC (mg)	Polimer Matriks	375	250	125
EC (mg)	Polimer Matriks	125	250	375

Propilen Glikol	Plasticizer	5% w/w jumlah total polimer	5% w/w jumlah total polimer	5% w/w jumlah total polimer
Kloroform : Metanol	Pelarut	1:3	1:3	1:3

4.4.3.2. Rasionalisasi Formula

Hidroklorotiazid merupakan obat anti hipertensi golongan tiazid yaitu diuretic yang berpotensi menurunkan tekanan darah. Mekanisme kerja hidroklorotiazid yaitu menghambat reabsorpsi ion natrium dan klorida, dengan demikian dapat meningkatkan jumlah natrium dan air yang melintasi tubulus ginjal untuk di eksresikan. Adanya peningkatan ekskresi natrium dan air tersebut menyebabkan volume cairan tubuh berkurang yang dapat mengakibatkan daya pompa jantung menjadi lebih ringan (Attama et al., 2008). Kekuatan obat HCT yang digunakan pada sediaan *transdermal patch* yaitu 12,5 mg dalam 2,725 mL Nanoemulsi. Pemilihan dosis ini dikarenakan menyesuaikan dosis sekali pakai HCT dan mengikuti kekuatan sediaan tablet oral yang umum dipasaran.

Nanoemulsi dipilih sebagai sistem penghantar obat untuk meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit (Singh, 2015) serta memperbaiki sifat hidroklorotiazid yang memiliki kelarutan dan permeabilitas yang rendah (Ghadi dan Dahn., 2017). Nanoemulsi didefinisikan sebagai dispersi minyak dan air yang bersifat isotropic, transparan

atau *translucent* dimana stabil karena film interfasial dari molekul surfaktan dengan ukuran droplet 20 – 500 nm (Singh, 2015).

Polimer yang digunakan merupakan klasifikasi polimer sintesis. EC dan HPMC merupakan polimer sintesis yang digunakan dalam berbagai konsentrasi untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan karakteristik *patch* yang terbentuk dari perbandingan konsentrasi yang digunakan. Pemilihan polimer tersebut didasarkan pada seringnya bahan digunakan sebagai polimer, mudah didapatkan, dan harganya murah. Selain itu, menurut Anisree, 2012 dan Kumar, 2014 yang membandingkan 3 polimer yang berbeda antara EC-HPMC dan PVP-HPMC dengan beberapa perbandingan konsentrasi polimer yang berbeda menunjukkan bahwa EC-HPMC memiliki karakteristik yang baik dibandingkan dengan batch lainnya. Karakteristik *patch* yang dievaluasi misalnya organoleptis, keragaman bobot, ketebalan, kelembapan dan *drug content*. Selain itu berdasarkan hasil pelepasan obat, *patch* dengan polimer HPMC-EC menunjukkan karakteristik pelepasan yang lebih lama.

Propilen glikol digunakan sebagai *plasticizer* dengan bobot sebesar 5% dari berat total polimer, pemilihan propilen glikol didasarkan pada seringnya bahan digunakan sebagai *plasticizer*. Selain itu, menurut Jagtap,

et al., 2017 yang membandingkan 3 plasticizer yaitu gliserol. PEG 400 dan propilen glikol diperoleh bahwa propilen glikol lebih baik digunakan sebagai *plasticizer*. *Plasticizer* digunakan untuk memodifikasi karakteristik fisik *patch* sehingga *patch* akan lebih lembut, lentur, dan dapat tahan terhadap tahanan mekanik (Setyawan *et al.*, 2015)

Sedangkan pelarut yang digunakan, menggunakan 2 kombinasi pelarut yaitu kloroform dan metanol dengan perbandingan 1 : 3 berdasarkan kelarutan kedua polimer yang digunakan.

4.5. Definisi Operasional

1. Nanoemulsi Hidroklorotiazid adalah formula optimum yang mengandung bahan aktif hidroklorotiazid yang terdispersi dalam minyak dan air dengan ukuran droplet 20 – 500 nm.
2. *Transdermal Patch* adalah sediaan transdermal yang terbuat laminasi polimer matriks untuk mengatur pelepasan obat.
3. Polimer Matriks adalah komponen utama dalam sistem penghantaran obat *transdermal patch* yang berfungsi untuk mengatur pelepasan obat.
4. Formulasi *patch* optimum adalah formulasi *patch* nanoemulsi hidroklorotiazid yang memiliki karakteristik fisik dan pelepasan obat sesuai dengan spesifikasi antara lain karakteristik organoleptis, keragaman bobot, ketebalan, daya lipat, *drug content* dan *in vitro permeation*.
5. Permeasi adalah pergerakan obat nanoemulsi dari sediaan transdermal *patch* ke lingkungan lain yaitu kulit.

6. *Controlled release* adalah satu pelepasan obat yang lama pelepasan obatnya ditentukan untuk mencapai tujuan terapeutik dan kenyamanan yang diinginkan dengan bentuk sediaan konvensional.

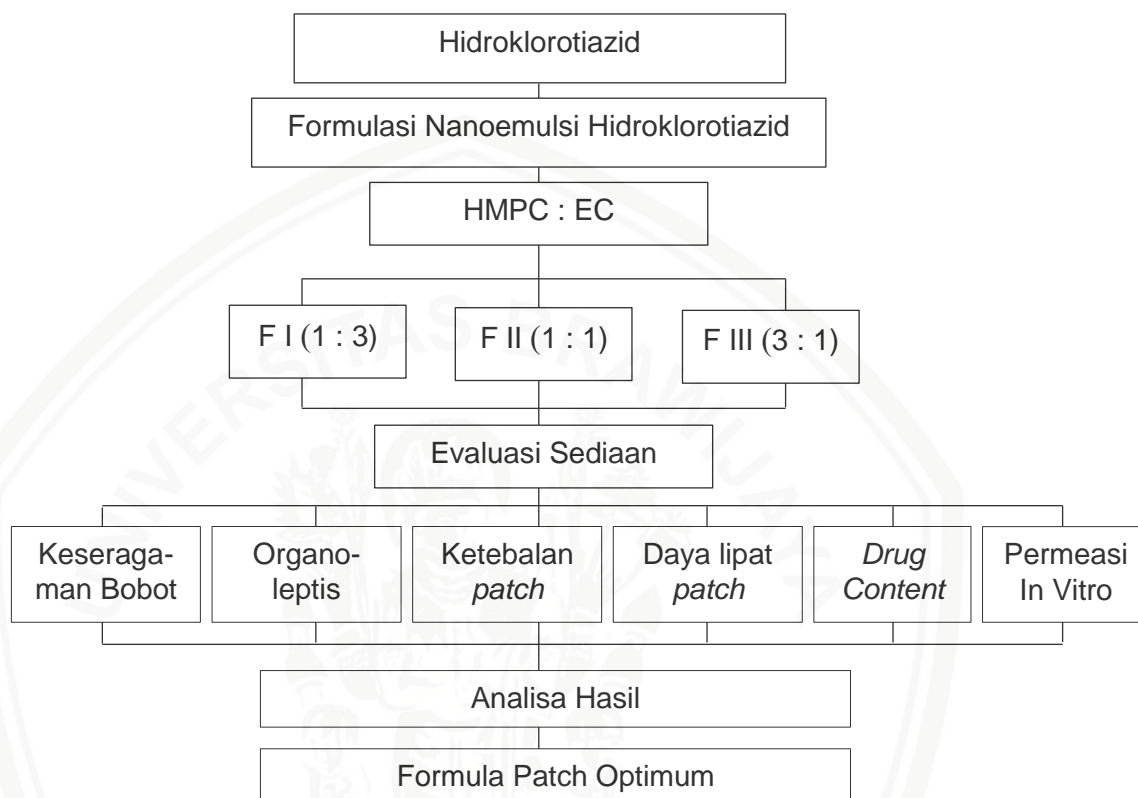
4.6. Spesifikasi Patch Nanoemulsi Hidroklorotiazid

Tabel 4.6. Spesifikasi Patch *Nanoemulsi* Hidroklorotiazid

Evaluasi Patch Nanoemulsi Hidroklorotiazid	Spesifikasi
Organoleptis	Berwarna transparan atau putih (Pokala, 2016), tidak berbau, bertekstur halus dan fleksibel (Kumar, 2013)
Keragaman bobot	Standar deviasi yang dihitung dan didapatkan dari keragaman bobot rata-rata rendah (Chattajee <i>et al</i> , 2014)
Ketebalan	0,4–0,7 mm Standar deviasi yang dihitung dan didapatkan dari keragaman bobot rata-rata rendah (Chattajee <i>et al</i> , 2014)
Daya Lipat	>200 (Chattajee <i>et al</i> , 2014)
<i>Drug Content</i>	% <i>Drug content</i> yaitu 80 – 110% dengan nilai CV <7,3% (Huber, 2007)
<i>In Vitro Permeation</i>	Dalam waktu 24 jam tidak kurang dari 90% sediaan melewati membrane

4.7. Prosedur Kerja

4.7.1. Kerangka Kerja

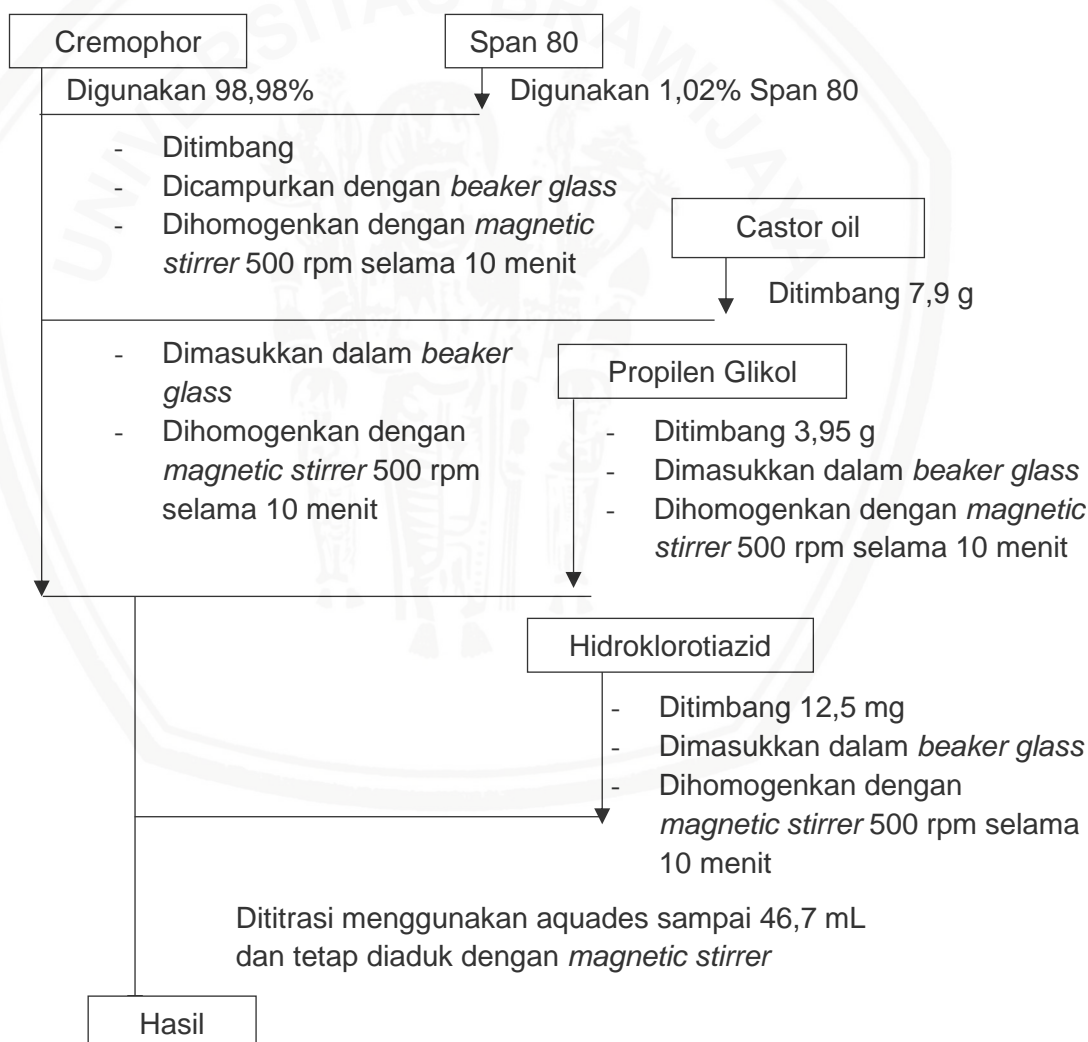


Gambar 4.6.1 Kerangka Alur Kerja Optimi Formula Patch Nanoemulsi HCT

Hidroklorotiazid diformulasikan dalam bentuk nanoemulsi dan dipilih formulasi yang optimal, kemudian dilanjutkan diformulasikan menjadi bentuk sediaan *patch*. Sediaan *patch* dibuat dengan 3 formulasi perbandingan polimer matriks HPMC dan EC. Pada penelitian ini terdapat 3 formulasi yaitu FI, FII, dan FIII dengan perbandingan polimer matriks HPMC : EC berturut – turut sebagai berikut 375 mg : 125 mg; 250 mg : 250 mg; 125 mg : 375 mg.

Ketiga formulasi tersebut dilakukan evaluasi untuk mengetahui karakteristik fisik dan pelepasan obat dari masing-masing formula. Evaluasi yang dilakukan meliputi organoleptis, keragaman bobot, ketebalan, daya lipat, *drug content* dan uji in vitro permeasi. Kemudian setelah dilakukan evaluasi maka di analisis data menggunakan statistika dan dipilih formulasi yang optimum dari ketiga formula tersebut berdasarkan hasil dari analisis data

4.7.2. Prosedur Pembuatan Nanoemulsi Hidroklorotiazid



Gambar 4.7.2. Kerangka Alur Kerja Pembuatan Nanoemulsi HCT

Pembuatan Nanoemulsi HCT PI dalam penelitian ini dijelaskan dalam tahap-tahap berikut ini :

Digunakan *Chremophor* sebanyak 98,98% dan Span 80 sebanyak 1,02% kemudian ditimbang *Chremophor* dan Span 80 selanjutnya dicampurkan *Chremophor* dan Span 80 kedalam dalam *beaker glass*. Campuran keduanya dihomogenkan dengan *magnetic stirre* rpm 500 selama 10 menit.

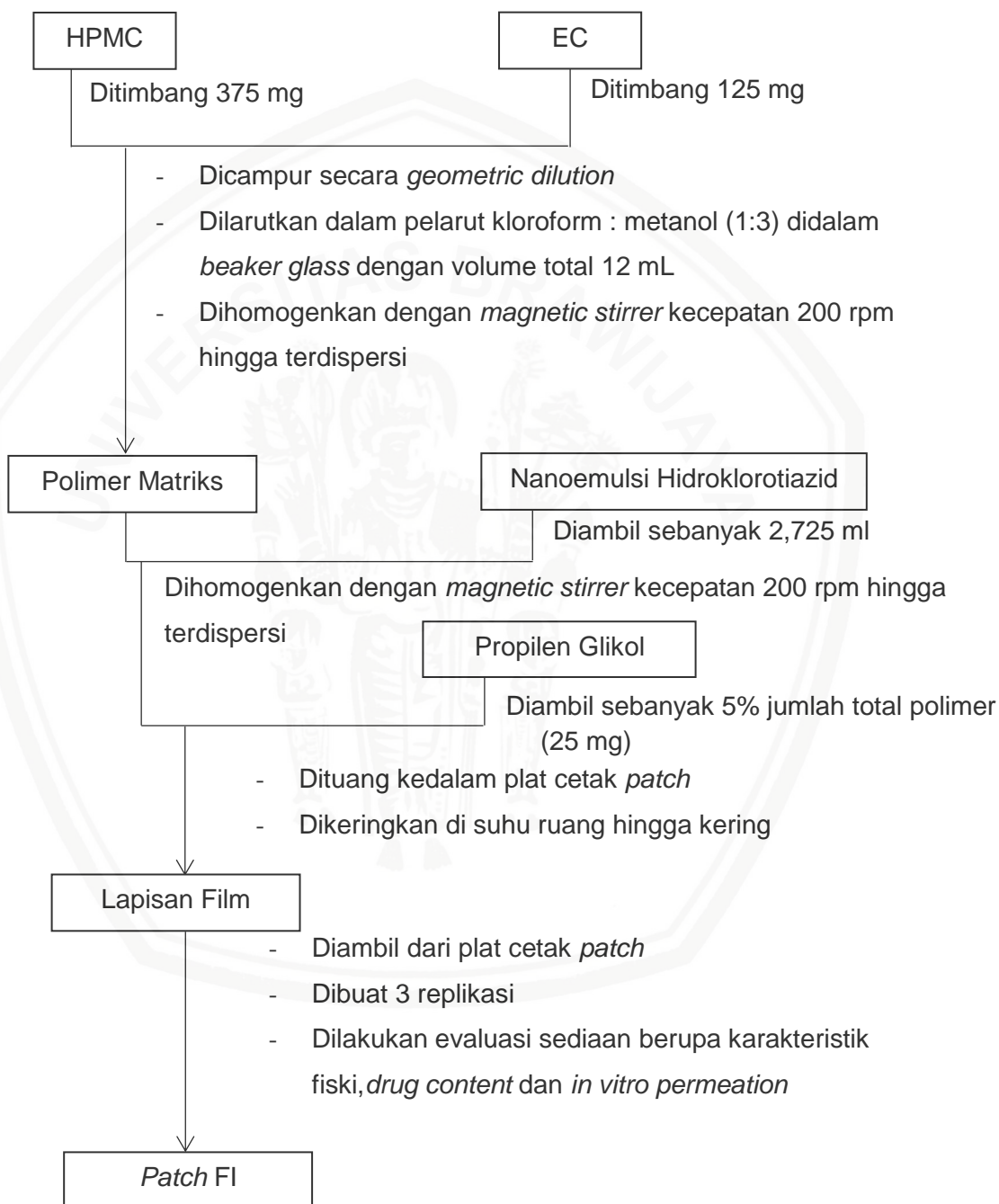
Ditimbang Castor oil sebanyak 7,9 mg dan dimasukkan Castor oil kedalam campuran *Cremophor* dan Span 80 didalam *beaker glass*. Dihomogenkan dengan *magnetic stirre* rpm 500 selama 10 menit. Selanjutnya ditimbang Propilen glikol sebanyak 3,95 mg dan dimasukkan Propilen glikol kedalam campuran *Cremophor*, Span 80 dan Castor oil didalam *beaker glass*. Dihomogenkan dengan *magnetic stirrer* rpm 500 selama 10 menit

Dimasukkan HCT sebanyak 12,5 mg dan HCT dimasukkan kedalam campuran *Cremophor*, Span 80, Castor oil dan Propilen Glikol selanjutnya dihomogenkan dengan *magnetic stirrer* 500 rpm selama 10 menit. Kemudian dititrasi menggunakan aquades sebanyak 46,7 mL dan tetap dihomogenkan dengan *magnetic stirrer* hingga diperoleh nanoemulsi HCT yang jernih

Setelah terbentuk nanoemulsi HCT, Dilakukan evaluasi nanoemulsi HCT berupa evaluasi organoleptis Nanoemulsi dan

4.7.3. Prosedur Pembuatan Patch

1. Formula FI



Gambar 4.6.3.A Kerangka Alur Kerja Pembuatan Patch Formula FI

Pembuatan *patch* FI dalam penelitian ini dijelaskan dalam tahap-tahap berikut ini :

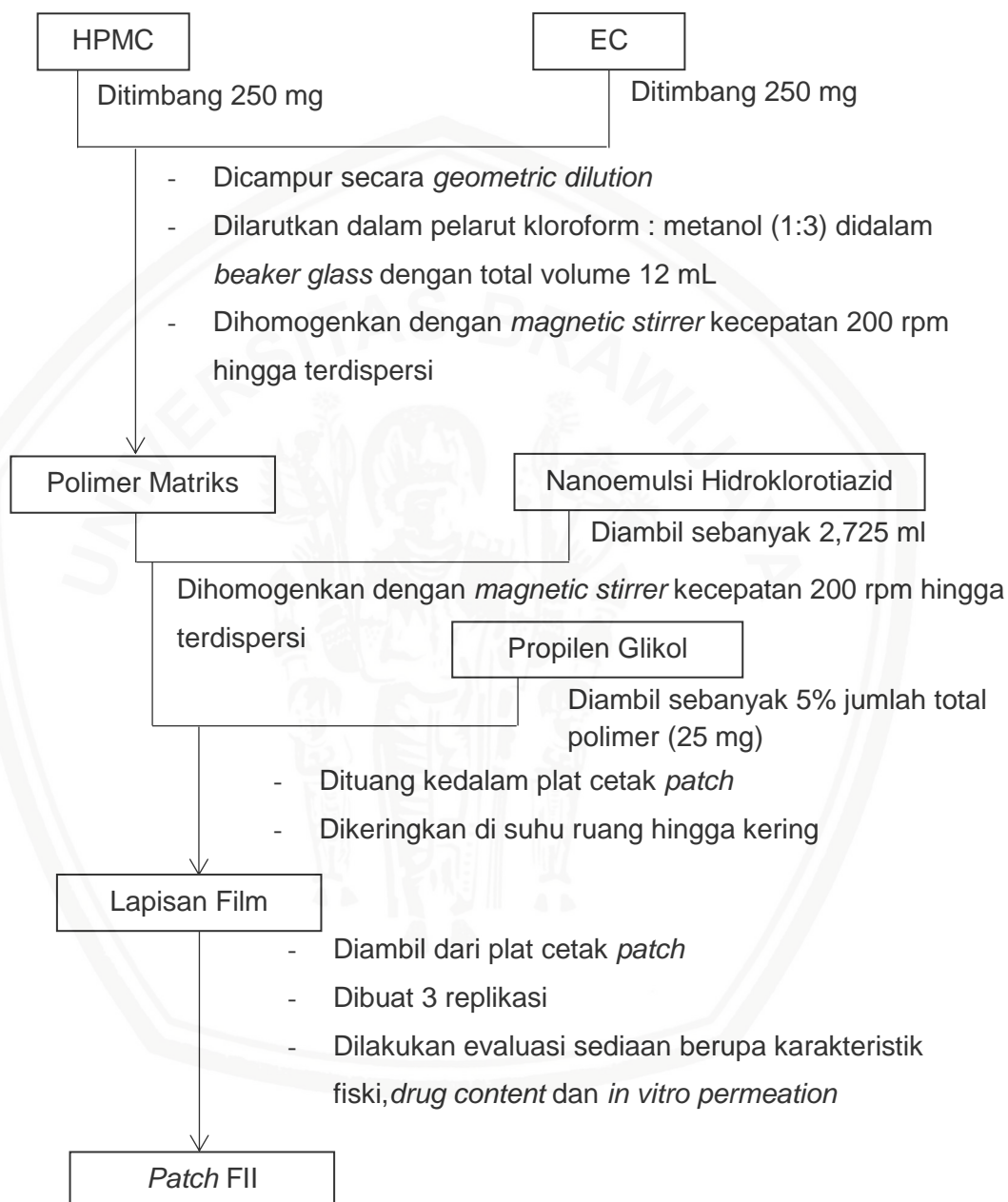
Tahapan pertama yaitu ditimbang HPMC 375 mg dan EC 125 mg. Dicampurkan HPMC dan EC secara *geometric dilution*. Campuran HPMC dan EC dilarutkan dalam pelarut kloroform : metanol dengan perbandingan 1:3 dengan volume total 12 mL. Larutan campuran HPMC dan EC diaduk dengan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 200 rpm hingga merata dan terbentuk polimer matriks

Tahapan selanjutnya yaitu disiapkan nanoemulsi hidroklorotiazid 2,725 dan dicampur kedalam polimer matriks dan dihomogenkan dengan *magnetic stirrer* kecepatan 200 rpm hingga merata .

Disiapkan propilen glikol sebanyak 5% dari berat total polimer yaitu sebanyak 25 mg dan dicampur kedalam polimer matriks. Dihomogenkan dengan *magnetic stirrer* kecepatan 200 rpm hingga merata dan terbentuk polimer matriks. Campuran di tuang ke dalam cawan petri diameter 5 cm. Dikeringkan dalam suhu ruang hingga *patch* kering selama 2 hari.

Setelah terbentuk *patch* nanoemulsi HCT maka dilakukan evaluasi *patch* berupa evaluasi organoleptis, keragaman bobot, daya lipat, ketebalan, *drug content* dan *in vitro permeation* dan dianalisa berdasarkan analisis statistika.

2. Formula FII



Gambar 4.6.3.B Kerangka Alur Kerja Pembuatan *Patch* Formula FII

Pembuatan *patch* FII dalam penelitian ini dijelaskan dalam tahap-tahap berikut ini :

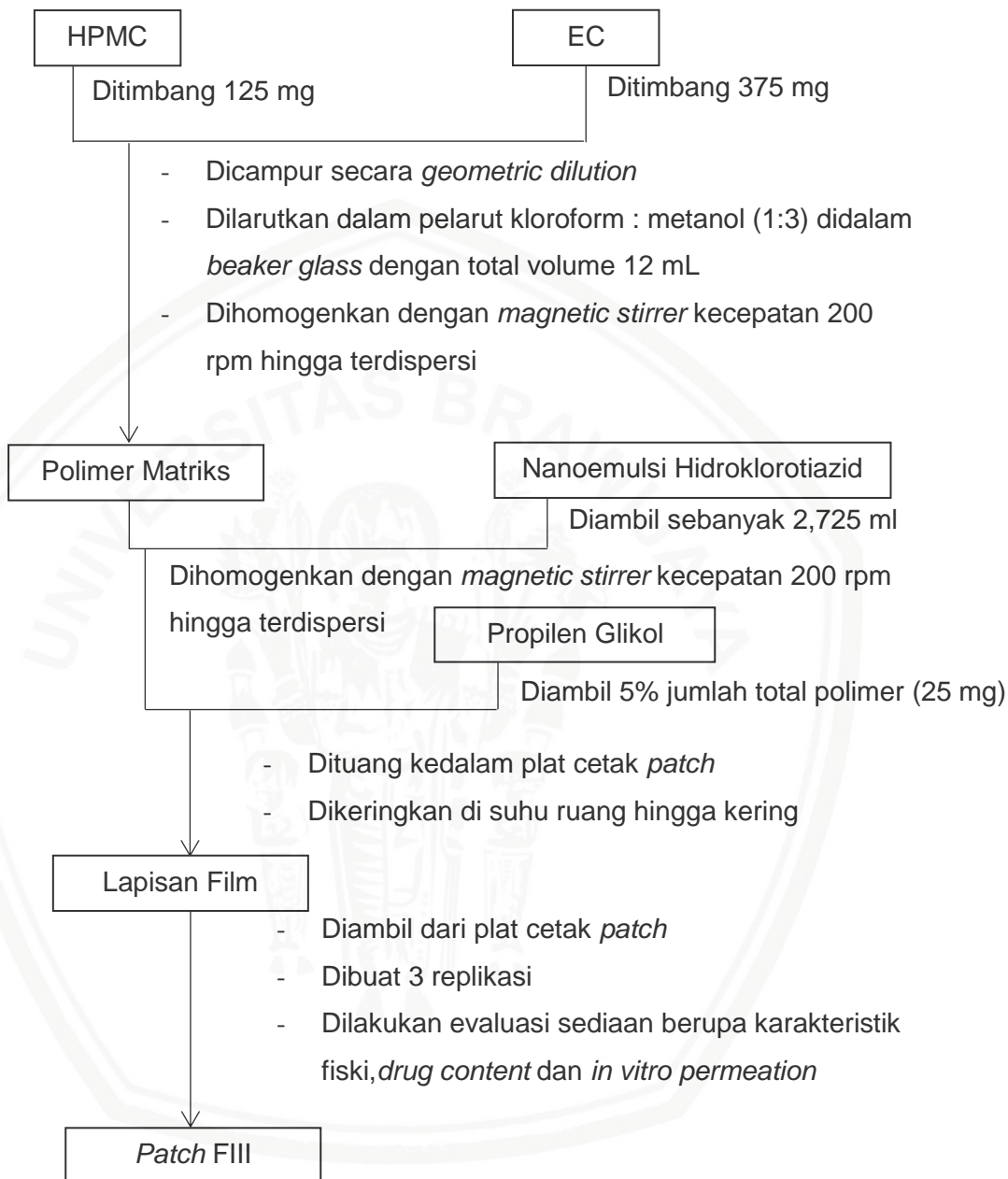
Tahapan pertama yaitu ditimbang HPMC 250 mg dan EC 250 mg. Dicampurkan HPMC dan EC secara *geometric dilution*. Campuran HPMC dan EC dilarutkan dalam pelarut kloroform : metanol dengan perbandingan 1:3 dengan volume total 12 mL. Larutan campuran HPMC dan EC diaduk dengan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 200 rpm hingga merata dan terbentuk polimer matriks.

Tahapan selanjutnya yaitu disiapkan nanoemulsi hidroklorotiazid 2,725 dan dicampur kedalam polimer matriks dan dihomogenkan dengan *magnetic stirrer* kecepatan 200 rpm hingga merata .

Disiapkan propilen glikol sebanyak 5% dari berat total (150 mg) polimer yaitu sebanyak 25 mg dan dicampur kedalam polimer matriks. Dihomogenkan dengan *magnetic stirrer* kecepatan 200 rpm hingga merata dan terbentuk polimer matriks. Campuran di tuang ke dalam cawan petri diameter 5 cm. Dikeringkan dalam suhu ruang hingga *patch* kering selama 2 hari.

Setelah terbentuk *patch* nanoemulsi HCT maka dilakukan evaluasi *patch* berupa evaluasi organoleptis, keragaman bobot, daya lipat, ketebalan, *drug content* dan *in vitro permeation* dan dianalisa berdasarkan analisis statistika.

3. Formula FIII



Gambar 4.6.3.B Kerangka Alur Kerja Pembuatan *Patch* Formula FIII

Pembuatan *patch* FIII dalam penelitian ini dijelaskan dalam tahap-tahap berikut ini :

Tahapan pertama yaitu ditimbang HPMC 125 mg dan EC 375 mg. Dicampurkan HPMC dan EC secara *geometric dilution*. Campuran HPMC dan EC dilarutkan dalam pelarut kloroform : metanol dengan perbandingan 1:3 dengan volume total 12 mL. Larutan campuran HPMC dan EC diaduk dengan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 200 rpm hingga merata dan terbentuk polimer matriks.

Tahapan selanjutnya yaitu disiapkan nanoemulsi hidroklorotiazid 2,725 dan dicampur kedalam polimer matriks dan dihomogenkan dengan *magnetic stirrer* kecepatan 200 rpm hingga merata .

Disiapkan propilen glikol sebanyak 5% dari berat total polimer yaitu sebanyak 25 mg dan dicampur kedalam polimer matriks. Dihomogenkan dengan *magnetic stirrer* kecepatan 200 rpm hingga merata dan terbentuk polimer matriks. Campuran di tuang ke dalam cawan petri diameter 5 cm. Dikeringkan dalam suhu ruang hingga *patch* kering selama 2 hari.

Setelah terbentuk *patch* nanoemulsi HCT maka dilakukan evaluasi *patch* berupa evaluasi organoleptis, keragaman bobot, daya lipat, ketebalan, *drug content* dan *in vitro permeation* dan dianalisa berdasarkan analisis statistika.

4.7.4. Evaluasi Sediaan Patch

4.7.4.1. Organoleptis

a. Tujuan

Mengetahui karakteristik fisik *transdermal patch* antara lain warna, bau dan tekstur dari *transdermal patch*

b. Metode

Pengamatan secara makroskopis terhadap karakteristik fisik *transdermal patch* meliputi bau, tekstur permukaan dan warna patch (Balasubramanian *et al.*, 2012)

c. Interpretasi Hasil

Warna : Transparant (Pokala, 2016)

Bau : tidak berbau

Tekstur : Halus dan *flexible* (Kumar, 2013)

4.7.4.2. Ketebalan

a. Tujuan

Mengetahui tingkat ketebalan *transdermal patch* yang dihasilkan

b. Metode

Ketebalan masing–masing patch diukur menggunakan jangka sorong digital di tiga titik yang berbeda dan kemudian dihitung rata–rata dan standart deviasi ketebalan *transdermal patch* (Charttajeet *et al.*, 2014).

c. Interpretasi Hasil

Ketebalan patch yang diinginkan yaitu 0,4-0,7 mm dan

Standart deviasi dari rata-rata ketebalan yang didapatkan rendah (Charttajeet *et al.*, 2014)

4.7.4.3. Daya Lipat

a. Tujuan

Mengetahui tingkat ketahanan *transdermal patch* yang dihasilkan terhadap adanya lipatan saat pemakaian

b. Metode

Evaluasi daya lipat ditentukan dengan berulang kali melipat patch ditempat yang sama sebanyak >200 kali untuk mengetahui ketahanan patch terhadap adanya lipatan ketika digunakan (Charttajeet *et al.*, 2014)

c. Interpretasi Hasil

Spesifikasi yang diinginkan yaitu *transdermal patch* dalam keadaan baik walaupun telah dilipat lebih dari 200 kali (Charttajeet *et al.*, 2014)

4.7.4.4. Keragaman bobot

a. Tujuan

Mengetahui tingkat keseragaman dari bobot *transdermal patch* yang dihasilkan

b. Metode

Keragaman bobot dilakukan dengan menimbang seluruh *transdermal patch* dari setiap batch kemudian dihitung masa rata-ratanya dan dihitung standart deviasi (Yoganda dan Rakesh, 2012).

c. Interpretasi Hasil

Standart deviasi dari rata-rata keragaman bobot yang didapatkan rendah (Charttajeet *et al.*, 2014).

4.7.4.5. Uji Drug Content

a. Tujuan

Mengetahui penetapan kadar obat dalam sediaan *transdermal patch*

b. Metode

Patch dilarutkan dengan menggunakan 4 ml buffer PBS pH $7,4 \pm 0,05$ dan metanol dengan bantuan magnetic stirrer selama 60 menit. Larutan hasil kemudian disaring, dimasukkan dalam labu ukur 100 ml dan ditambah dengan metanol sampai tanda batas. Pengenceran dilakukan dengan memipet 0,5 ml larutan dimasukkan dalam 10 ml labu ukur kemudian ditambahkan dengan metanol hingga tanda batas.

c. Interpretasi Hasil

Rentang kadar yang memenuhi persyaratan % *recovery* bahan aktif sediaan yaitu 80–110% dengan nilai CV kurang dari 7,3 (Huber, 2007)

4.7.4.6. Uji Penetrasi *In vitro* menggunakan Franz Diffusion Cell

a. Tujuan

Mengetahui profil pelepasan obat pada sediaan *transdermal patch*

b. Metode

Uji penetrasi sediaan *transdermal patch* dilakukan dengan kulit ular *Phyton morulus* dipotong seluas 5 x 5 cm² yang sebelumnya sudah direndam dalam dapar fosfat pH 5 selama 24 jam. Sel aseptor dibersihkan dan dimasukkan dengan PBS pH 7,4 sebanyak 1,4 mL. Kulit ular diletakkan diantara sel aseptor dan donor kemudian diklem agar tidak bergerak. Diatur kecepatan *stirrer* 600 rpm dan kondisi suhu kurang lebih 32° C.

Ambil sampel dari aseptor setiap jam ke 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12 sebanyak 2 mL. Setiap pengambilan sampel, kembalikan 2 mL PBS pH 7,4 untuk mempertahankan *sink condition*. Sampel dari setiap jam kemudian diencerkan dengan methanol sampai 5 mL. Diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer di panjang gelombang 270 nm.

Sink Condition merupakan kondisi dimana sampel pada kompartemen reseptor diambil/dipindahkan kemudian diganti kembali dengan pelarut yang baru untuk menjaga volume tetap sama dan menjaga agar konsentrasi tetap rendah.

c. Interpretasi Hasil

Profil pelepasan sediaan obat *transdermal patch* meliputi laju dan jumlah pelepasan obat terkontrol dalam waktu 24 jam.

4.8. Analisa Data

4.8.1. Analisa Deskripsi

Penelitian ini menggunakan evaluasi organoleptis *transdermal patch* yang hasilnya diinterpretasikan dengan pengamatan secara langsung atau menggunakan analisa deskripsi. Analisa deskripsi dilakukan dengan membandingkan hasil penelitian dengan spesifikasi yang telah dibuat sebelumnya.

4.8.2. Analisis Kinetika Pelepasan Obat

4.8.2.1. Model Kinetika orde nol

Kinetika Orde nol menggambarkan sistem di mana tingkat pelepasan obat tidak tergantung padanya konsentrasi. Persamaannya adalah:

$$C_t = C_0 - K_0 t$$

Dimana:

C_t = jumlah obat yang terlepas atau terlarut (dengan asumsi pelepasan tersebut terjadi dengan cepat setelah obat terlarut)

C_0 = jumlah awal obat dalam larutan (biasanya nol)

K_0 = konstanta laju orde nol

t = waktu

Untuk studi kinetika pelepasan ini, plot yang dibuat menghubungkan antara “jumlah kumulatif obat yang dilepaskan versus waktu (Cumulative drug release vs time)”.

Model ini dapat diaplikasikan untuk menggambarkan disolusi obat dari beberapa jenis bentuk sediaan dengan

pelepasan dimodifikasi seperti sistem transdermal, tablet matrik dengan kelarutan obat yang rendah dalam bentuk coated, sistem osmotik, dll.

Model ini dapat digunakan untuk beberapa kelas obat tertentu misalnya antibiotik, tekanan darah, pengendalian nyeri dan antidepresan.

4.8.2.2. Model Kinetika orde pertama

Model ini digunakan untuk menggambarkan absorpsi dan eliminasi dari beberapa obat, walaupun memang demikian sulit untuk memahami mekanisme dasar secara teoritis. Pelepasan obat pada kinetika orde pertama dapat dinyatakan dengan persamaan :

$$\text{Log } C_t = \text{Log } C_0 - K_1 t / 2.303$$

Dimana:

- C_t = jumlah obat yang terlepas atau terlarut (dengan asumsi pelepasan tersebut terjadi dengan cepat setelah obat terlarut)
 C_0 = jumlah awal obat dalam larutan (biasanya nol)
 K = konstanta laju orde satu
 t = waktu

Untuk studi kinetika pelepasan ini, plot yang dibuat menghubungkan antara “jumlah % kumulatif obat tersisa versus waktu (% Cumulative drug release vs time)”.

Hubungan ini bisa digunakan untuk menggambarkan obat terlarut dalam bentuk sediaan seperti obat larut air dalam bahan berpori.

4.8.2.3. Model Higuchi

Higuchi menyatakan persamaan matematis yang paling terkenal dan paling sering digunakan untuk menggambarkan pelepasan obat dari sistem matriks.

Persamaan dasar model Higuchi adalah :

$$Q_t = K_H \sqrt{t}$$

Dimana:

Q_t = jumlah obat yang terlepas pada waktu ke t

K_H = konstanta Higuchi

\sqrt{t} = Akar dari waktu

Untuk studi kinetika pelepasan ini, plot yang dibuat menghubungkan antara “jumlah % kumulatif obat yang terlepas versus akar waktu (% Cumulative drug release remaining vs square root time)”.

Model Higuchi dapat digunakan untuk mendeskripsikan disolusi dari beberapa tipe sediaan farmasi pelepasan termodifikasi (*modified release*) seperti beberapa sistem transdermal dan tablet matriks dengan kelarutan yang rendah.

4.8.2.4. Model Korsemeyer-peppas

Korsemeyer et al (1983) memperoleh hubungan sederhana yang menggambarkan pelepasan obat dari sistem polimer. Untuk menggambarkan mekanisme pelepasan obat, pertama 60% obat yang dilepaskan dihitung menggunakan model Korsemeyer-Peppas :

$$C_t / C_\infty = kt^n \dots\dots\dots(1)$$

Dimana:

C_t/C_∞ = fraksi pelepasan obat waktu "t".

K = konstanta laju

n = eksponen pelepasan

Bentuk modifikasi dari persamaan ini dikembangkan untuk menyesuaikan *lag time* (l) pada awal pelepasan obat dari bentuk sediaan.

$$C(t-l) / C_\infty = a(t-l)^n \dots\dots\dots(2)$$

Dimana kemungkinan dapat terjadi *burst effect*, "b" persamaan ini menjadi :

$$Ct / C_\infty = at^n + b \dots\dots\dots(3)$$

Model matematis ini, yang juga dikenal dengan "Power Law".

Aplikasi model ini menggambarkan pelepasan obat untuk beberapa bentuk sediaan dengan pelepasan obat yang dimodifikasi

4.8.3. Analisa Statistik

4.8.3.1. Uji Normalitas

Uji normalitas bertujuan untuk mengetahui apakah distribusi sebuah data mengikuti atau mendekati distribusi normal menggunakan metode *Shapiro Wilk test*. Signifikansi dari tes ini antara lain nilai $P > 0,05$ maka distribusi data normal sehingga dapat digunakan tes parametric sedangkan $P < 0,05$ maka distribusi data tidak normal sehingga dilakukan tes non parametrik (Hartati, 2013).

4.8.3.2. Uji Homogenitas

Uji homogenitas dimaksudkan untuk memperlihatkan bahwa dua atau lebih kelompok data sampel berasal dari populasi yang memiliki variansi yang sama (Candiasa, 2003). pemeriksaan asumsi homogenitas varian dilakukan menggunakan *Levene's Test*. (Hartati, 2013), dimana jika nilai signifikan kurang dari 0,05 menunjukkan data antar kelompok tidak sama (Field, 2009)

4.8.3.3. Uji One Way ANOVA

Uji statistik parametrik untuk analisa data dilakukan menggunakan uji *One Way ANOVA* karena jenis data yang digunakan diolah berasal dari tiga kelompok formula, dimana metode one way ANOVA digunakan untu membandingkan lebih dari 2 kelompok. Prosedur analisis varians (*Analysis of Variance—ANOVA*) menggunakan variabel numerik tunggal (*single numerical variable*) yang diukur dari sejumlah sampel untuk menguji hipotesis nol dari populasi yang (diperkirakan) memiliki rata-rata hitung (*mean*) sama. Variabel dimaksud harus berupa variabel kuantitatif. Variabel ini terkadang dinamakan sebagai variabel terikat (*dependent variable*) (Sugiharto, 2009). Apabila nilai signifikan dari uji *One Way ANOVA* kurang dari

0,05 maka dapat dilakukan uji non parametrik yaitu *Kruskal-Wallis Test* (Field,2009).

4.8.3.4. Uji *Independent Sample t-Test*

Independent Sample t-Test digunakan untuk menguji signifikansi beda rata-rata dari dua kelompok. Pada statistic parametric dapat menggunakan uji t untuk membandingkan nilai *mean* dari dua kelompok independen. Syarat dinyatakan terdapat perbedaan pada kedua kelompok data pada pengujian *Independent Sample t-Test* adalah $p > 0,05$ (Priyatno, 2008). Apabila nilai signifikan dari uji *One Way ANOVA* kurang dari 0,05 maka dapat dilakukan uji non parametrik yaitu *Mann-Whitney Test* (Field,2009).

4.8.3.5. *Tukey's Multiple Range Test*

Nilai F dan signifikansi pada uji ANOVA hanya menunjukkan adanya satu kelompok yang berbeda dibandingkan dengan kelompok lainnya sehingga perlu dibandingkan dengan kelompok lainnya sehingga perlu dilakukan uji *Post-Hoc* untuk mengetahui nilai perbedaan rata-rata antar kelompok (Gaur dan Gaur, 2009). Salah satu uji *Post-Hoc* yang dilakukan yaitu uji *Tukey's Multiple Range Test* dimana membandingkan nilai rata-rata antar kelompok dengan mempertahankan nilai α yang telah ditentukan (Bolton dan Bon, 2010). Jika nilai signifikansi dari hasil uji *Post-*

Hoc kurang dari 0,05 maka rata-rata antar kelompok yang dibandingkan berbeda (Field, 2009). Pada penelitian ini nilai α yang digunakan yaitu 0,05.



BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1. Hasil Organoleptis Nanoemulsi Hidroklorotiazid

Nanoemulsi HCT yang didapatkan kemudian dilakukan evaluasi organoleptis. Hasil yang didapatkan cairan jernih (transparan) dan berbau seperti Croduret 50SS dengan rata-rata ukuran droplet nanoemulsi sebesar $53,997 \pm 0,238$ nm (Islamiyah, 2018)



Gambar 5.1 Nanoemulsi HCT

5.2. Hasil Evaluasi Karakteristik Fisik Sediaan Transdermal *Patch*

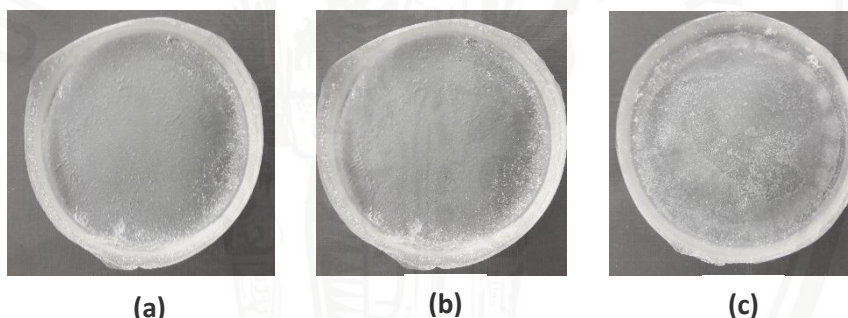
Nanoemulsi HCT yang didapatkan kemudian diformulasikan menjadi sediaan transdermal *patch* yang telah dibuat dengan penambahan bahan lainnya. Pada penelitian ini dibuat 3 formula *patch* yang dibedakan berdasarkan jumlah bahan HPMC dan EC. *Patch* yang telah dibuat dilanjutkan dengan evaluasi sediaan meliputi uji organoleptis, keragaman

bobot, ketebalan, daya lipat dan luas *patch*. Hasil evaluasi tersebut terdapat pada tabel 5.3 dan gambar 5.3

Tabel 5.3 Hasil Evaluasi Karakteristik Fisik Sediaan

Karakteristik	Formula	Spesifikasi	Hasil
Organoleptis	FI	Warna : Transparan ¹ Bau : tidak berbau Tekstur : Halus dan <i>flexible</i> ²	Warna : Transparan Bau : tidak berbau Tekstur : Halus dan <i>flexible</i>
	FII	Warna : Transparan ¹ Bau : tidak berbau Tekstur : Halus dan <i>flexible</i> ²	Warna : Transparan ¹ Bau : tidak berbau Tekstur : Halus dan <i>flexible</i> ²
	FIII	Warna : Transparan ¹ Bau : tidak berbau Tekstur : Halus dan <i>flexible</i> ²	Warna : <i>Transparan</i> namun terdapat endapan putih pada permukaan bawah <i>patch</i> Bau : tidak berbau Tekstur : kasar dan tidak <i>flexibel</i>
Keragaman bobot	FI	Standar deviasi yang dihitung dan didapatkan dari keragaman bobot rendah ³	1,3798 g ± 0,6344 g
	FII	Standar deviasi yang dihitung dan didapatkan dari keragaman bobot rendah ³	1,2877 g ± 0,6099 g
	FIII	Standar deviasi yang dihitung dan didapatkan dari keragaman bobot rendah ³	0,5794 g ± 0,0146 g
Ketebalan	FI	0,40 – 0,70 mm ³ Standar deviasi yang dihitung dan didapatkan dari keragaman bobot rendah ³	0,6213 mm ± 0,001 mm
	FII	0,40 – 0,70 mm ³ Standar deviasi yang dihitung dan didapatkan	0,5973 mm ± 0,021 mm

		dari keragaman bobot rendah ³	
	FIII	0,40 – 0,70 mm ³ Standar deviasi yang dihitung dan didapatkan dari keragaman bobot rendah ³	0,4830 mm ± 0,039 mm
Daya Lipat	FI	>200x ³	>200x
	FII	>200x ³	>200x
	FIII	>200x ³	>200x
Keterangan			
1. Pokala, 2016			
2. Kumar, 2013			
3. Chatterjee, et al., 2014			



Gambar 5.2 Formula Patch (HPMC:EC) (a) FI (3 : 1) (b) FII (1 : 1); dan (c) FIII (1 : 3)

5.2.1. Organoleptis

Uji organoleptis *patch* dilakukan secara pengamatan deskriptif.

Patch FI dan FII telah memenuhi spesifikasi yang ditentukan, namun *patch* FIII tidak memenuhi spesifikasi yang diinginkan. FIII memiliki warna dan tekstur yang berbeda dengan 2 formula lainnya yaitu berwarna *transparent* namun terdapat endapan putih di permukaan bawah *patch* dan bertekstur kasar. Sedangkan spesifikasi *patch* yang diharapkan yaitu berwarna *transparan* dan bertekstur halus.

5.2.2. Keragaman bobot

Evaluasi keragaman bobot dilakukan dengan menggunakan neraca analitik dan didapatkan hasil pengujian FI, FII, dan FIII secara berturut – turut yaitu $1,3798 \text{ g} \pm 0,6344 \text{ g}$; $1,2877 \text{ g} \pm 0,6099 \text{ g}$; $0,5794 \text{ g} \pm 0,0146 \text{ g}$. Hasil pengujian tersebut telah memenuhi spesifikasi yang diharapkan yaitu memiliki nilai standar deviasi yang kecil (Charttajeet *et al.*, 2014).

Hasil analisis *One Way Anova* pengukuran keragaman bobot disajikan dalam lampiran. Pada uji *tests of Normality Shapiro-Wilk*, nilai p untuk formula patch FI, FII, dan FIII berturut – turut yaitu 0,835; 0,103 dan 0,216 ($p > 0,05$) maka dapat diambil kesimpulan bahwa skor keragaman bobot ketiga formula memiliki distribusi normal.

Untuk uji homogenitas pada *One Way Anova* dapat dilihat pada kolom *Levene's Test* dan didapatkan nilai p yaitu sebesar 0,180 ($p > 0,05$) maka varians ketiga formula tersebut sama atau homogen, Karena varians data ketiga formula sama, maka dapat dilihat di kolom ANOVA didapatkan nilai p yaitu 0 ($p > 0,05$), maka dapat diambil kesimpulan ada perbedaan keragaman bobot yang bermakna antara kelompok patch formula FI, FII, dan FIII.

5.2.3. Ketebalan

Evaluasi ketebalan *patch* dilakukan menggunakan jangka sorong digital dan diperoleh hasil pengukuran ketebalan FI, FII, dan FIII secara berturut – turut yaitu $0,6213 \text{ mm} \pm 0,001 \text{ mm}$; $0,5973 \text{ mm} \pm 0,021 \text{ mm}$; $0,04830 \text{ mm} \pm 0,039 \text{ mm}$. Hasil pengukuran tersebut

telah memenuhi spesifikasi yang diharapkan yaitu 0,4–0,7 mm (Charttjee *et al.*, 2014).

Hasil analisis *One Way Anova* pengukuran ketebalan *patch* disajikan dalam lampiran. Pada uji *tests of Normality Shapiro-Wilk*, nilai *p* untuk formula *patch* FI, FII, dan FIII berturut – turut yaitu 1,000; 0,973 dan 0,077 ($p > 0,05$) maka dapat diambil kesimpulan bahwa skor ketebalan *patch* ketiga formula memiliki distribusi normal.

Untuk uji homogenitas pada *One Way Anova* dapat dilihat pada kolom *Levene's Test* dan didapatkan nilai *p* yaitu sebesar 0,164 ($p > 0,05$) maka varians ketiga formula tersebut sama atau homogen, Karena varians data ketiga formula sama, maka dapat dilihat di kolom ANOVA didapatkan nilai *p* yaitu 0 ($p > 0,05$), maka dapat diambil kesimpulan ada perbedaan ketebalan *patch* yang bermakna antara kelompok *patch* formula FI, FII, dan FIII.

5.2.4. Daya Lipat

Evaluasi ketahanan daya lipat dilakukan dengan melipat *patch* berulang kali pada tempat yang sama sebanyak 300 kali dan diperoleh hasil pengujian daya lipat FI, FII dan FIII yaitu > 200 kali. Hasil pengujian tersebut telah memenuhi spesifikasi yang diharapkan yaitu daya lipat *patch* > 200 kali (Chatterjee *et al.*, 2014).

5.3. Hasil Evaluasi *Drug Content* Sediaan Transdermal *Patch*

Evaluasi *Drug Content* dilakukan dengan cara dianalisis menggunakan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum HCT yaitu 270,1 nm berdasarkan hasil verifikasi panjang

gelombang. Hasil pengujian keseragaman *drug content* dapat dilihat pada tabel 5.3 dan hasil selengkapnya dapat dilihat dalam Lampiran

Tabel 5.3 Hasil Evaluasi Keseragaman *Drug Content Patch*

Formula	% Drug content			Rata – Rata ± SD	CV
	Patch 1	Patch 2	Patch 3		
FI	90,449	94,464	94,966	93.293 ± 2.475	2.4757
FII	88,441	91,653	90,148	90.081 ± 1,607	1.6071
FIII	80,211	79,909	80,813	80.311 ± 0,460	0.46

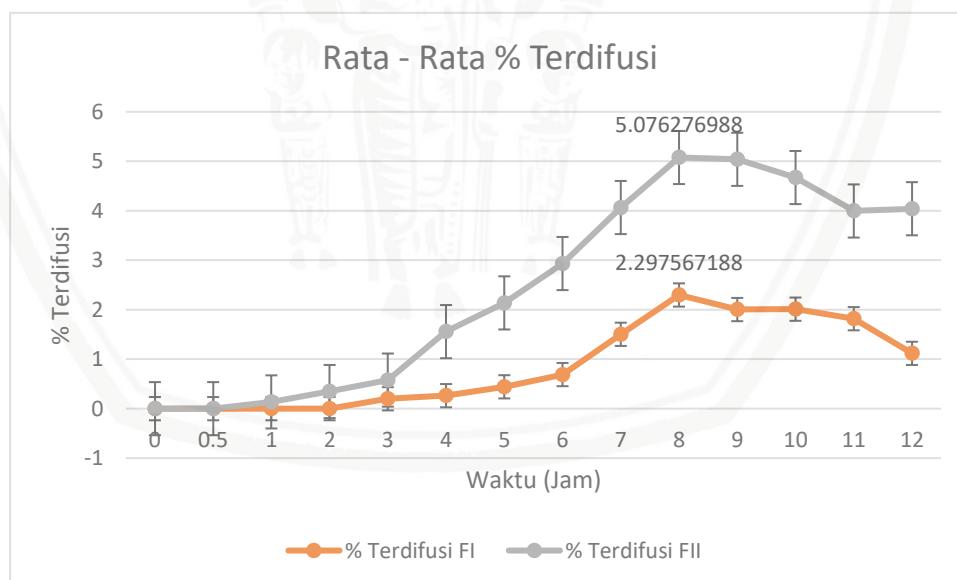
Hasil pengukuran tersebut telah memenuhi spesifikasi yang diharapkan yaitu % *Drug content* memenuhi rentang 80–110% dengan nilai CV < 7,3 (Huber, 2007).

Hasil analisis *One Way Anova* pengukuran % *drug content* disajikan dalam lampiran. Pada uji *tests of Normality Shapiro-Wilk*, nilai p untuk formula patch FI, FII, dan FIII berturut–turut yaitu 0,194; 0,931 dan 0,637 ($p > 0,05$) maka dapat diambil kesimpulan bahwa skor luas *patch* ketiga formula memiliki distribusi normal.

Untuk uji homogenitas pada *One Way Anova* dapat dilihat pada kolom *Levene's Test* dan didapatkan nilai p yaitu sebesar 0,099 ($p > 0,05$) maka varians ketiga formula tersebut sama atau homogen, Karena varians data ketiga formula sama, maka dapat dilihat di kolom ANOVA didapatkan nilai p yaitu 0,000 ($p > 0,05$), maka dapat diambil kesimpulan ada perbedaan luas *patch* yang bermakna antara kelompok patch formula FI, FII, dan FIII.

5.4. Hasil Evaluasi *In Vitro Permeation*

Evaluasi *In Vitro Permeation* dilakukan pada dua formula patch yang optimum berdasarkan karakteristik fisik dan % *drug content* yaitu FI dan FII. Hasil uji difusi nanoemulsi HCT dalam *patch* menggunakan membran kulit ular *Phyton morulus* selama 12 jam. Berdasarkan pengujian, FI dan FII pada jam ke-8 mencapai puncak dengan jumlah yang berdifusi masing-masing FI dan FII secara berturut – turut yaitu 2,297% dan 5,076%. Dari hasil tersebut dapat diketahui bahwa nanoemulsi HCT pada *patch* FII memiliki jumlah penetrasi lebih besar dibandingkan dengan FI. FI terdiri dari polimer HPMC dan EC pada perbandingan 3 : 1. Hasil pengujian difusi FI dan FII dapat dilihat pada gambar 5.4.1 dan hasil selengkapnya dapat dilihat dalam Lampiran



Gambar 5.4.1 Persentase nanoemulsi HCT yang berdifusi dari sediaan patch formula FI dan FII

Hasil dari uji difusi kemudian dihitung Persentase Kumulatif Pelepasan Obat HCT selama 12 jam. Patch FI menunjukkan % kumulatif pelepasan obat lebih kecil yaitu sebesar 13, 2526% sedangkan FII menunjukkan % pelepasan obat yaitu sebesar 34,5771% selama 12 jam. Hasil % Kumulasi Pelepasan Obat (% *Cumulative Drug Release*) dapat dilihat pada tabel 5.4.1.A dan data selengkapnya dapat dilihat pada lampiran

Tabel 5.4.1.A Rata-rata % *Cumulative Drug Release* untuk 3 Replikasi

Waktu (Jam ke-)	Rata-rata % <i>Cumulative Drug Release</i> ± SD	
	FI	FII
0,5	0	0
1	0	0,1367 ± 0,0981
2	0	0,4832 ± 0,1851
3	0,2001 ± 0,1813	1,0612 ± 0,2821
4	0,4759 ± 0,4041	2,6182 ± 0,3069
5	0,9506 ± 0,7018	4,7559 ± 0,1007
6	1,6635 ± 1,0845	7,6892 ± 0,1099
7	3,2088 ± 1,6852	11,7542 ± 0,2538
8	5,7052 ± 2,3044	16,8304 ± 0,3766
9	7,9228 ± 3,0221	21,8696 ± 0,6003
10	10,0543 ± 3,9739	26,5409 ± 0,9631
11	11,9272 ± 4,9058	30,5365 ± 1,8634
12	13,2526 ± 5,5076	34,5771 ± 2,6988

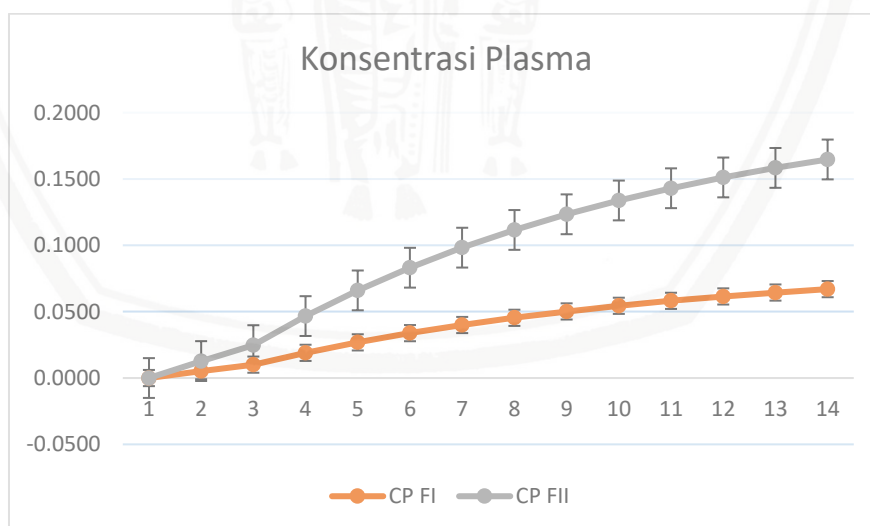
Hasil dari uji difusi diatas dilakukan analisa kinetika pelepasan obat yang meliputi orde nol, orde satu, Higuchi dan Korsmeyer-Peppas. Analisa kinetika pelepasan obat ditentukan dengan melihat hasil R^2 yang mendekati nilai 1. Patch FI mengikuti kinetika pelepasan model higuchi dengan R^2 yaitu

0,998 dan FII mengikuti kinetika pelepasan orde satu dengan hasil R^2 yaitu 0,995 . Hasil analisa kinetika pelepasan obat dapat dilihat pada tabel 5.4.1

Tabel 5.4.1.B Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Obat

Formula	Orde nol		Orde satu		Higucchi		Krosmeier-peppas	
	Ko	R^2	Ko	R^2	Ko	R^2	Ko	R^2
FI	0,0703	0,991	-0.0001	0,944	3,4956	0,998	0,7583	0,955
FII	0,0267	0,954	-0.0003	0,947	0,1278	0,995	0,5872	0,909

Selain itu, dilakukan juga analisis farmakokinetika yang lain seperti perhitungan K eliminasi, Nilai Klirens, dan Konsentrasi obat dalam plasma. Berdasarkan perhitungan, K eliminasi obat HCT yaitu sebesar 1,22375/jam dengan nilai klirens 3093,75 mL/jam. Estimasi konsentrasi obat, pada FI konsentrasi total obat yang masuk kedalam plasma yaitu sebesar 2,925 mg/mL sedangkan untuk FII yaitu 7,89 mg/mL. Hasil analisis farmakokinetika lainnya dapat dilihat pada gambar 5.4.2



Gambar 5.4.2 Konsentrasi HCT dalam Plasma pada formula FI dan FII

5.4.1. Uji Difusi Jam ke-3

Hasil analisis *Independent Sample T-test* pengukuran difusi patch FI dan FIII pada jam ke-3 disajikan dalam lampiran. Pada uji *tests of Normality Shapiro-Wilk*, nilai p untuk formula patch FI dan FII berturut – turut yaitu 0,621 dan 0,197 ($p > 0,05$) maka dapat diambil kesimpulan bahwa skor uji difusi pada jam ke-3 ketiga formula memiliki distribusi normal.

Untuk uji homogenitas pada *Independent Sample T-test* dapat dilihat pada kolom *Levene's Test* dan didapatkan nilai P yaitu sebesar 0,644 ($p > 0,05$) maka varians ketiga formula tersebut sama atau homogen, Karena varians data ketiga formula sama, maka dapat dilihat di kolom *Independent Sample T-test* didapatkan nilai p yaitu 0,046 ($p > 0,05$), maka dapat diambil kesimpulan ada perbedaan bermakna antara kelompok uji difusi patch formula FI dan FII.

5.4.2. Uji Difusi Jam ke-4

Hasil analisis *Independent Sample T-test* pengukuran difusi patch FI dan FIII pada jam ke-4 disajikan dalam lampiran. Pada uji *tests of Normality Shapiro-Wilk*, nilai p untuk formula patch FI dan FII berturut – turut yaitu 0,839 dan 0,744 ($p > 0,05$) maka dapat diambil kesimpulan bahwa skor uji difusi pada jam ke-4 ketiga formula memiliki distribusi normal.

Untuk uji homogenitas pada *Independent Sample T-test* dapat dilihat pada kolom *Levene's Test* dan didapatkan nilai P yaitu sebesar 0,167 ($p > 0,05$) maka varians ketiga formula tersebut sama atau homogen, Karena varians data ketiga formula sama, maka dapat

dilihat di kolom *Independent Sample T-test* didapatkan nilai p yaitu 0,001 ($p > 0,05$), maka dapat diambil kesimpulan ada perbedaan bermakna antara kelompok uji difusi patch formula FI dan FII.

5.4.3. Uji Difusi Jam ke-5

Hasil analisis *Independent Sample T-test* pengukuran difusi patch FI dan FIII pada jam ke-5 disajikan dalam lampiran. Pada uji *tests of Normality Shapiro-Wilk*, nilai p untuk formula patch FI dan FII berturut – turut yaitu 0,890 dan 0,658 ($p > 0,05$) maka dapat diambil kesimpulan bahwa skor uji difusi pada jam ke-5 ketiga formula memiliki distribusi normal.

Untuk uji homogenitas pada *Independent Sample T-test* dapat dilihat pada kolom *Levene's Test* dan didapatkan nilai P yaitu sebesar 0,668 ($p > 0,05$) maka varians ketiga formula tersebut sama atau homogen, Karena varians data ketiga formula sama, maka dapat dilihat di kolom *Independent Sample T-test* didapatkan nilai p yaitu 0,002 ($p > 0,05$), maka dapat diambil kesimpulan ada perbedaan bermakna antara kelompok uji difusi patch formula FI dan FII.

5.4.4. Uji Difusi Jam ke-6

Hasil analisis *Independent Sample T-test* pengukuran difusi patch FI dan FIII pada jam ke-6 disajikan dalam lampiran. Pada uji *tests of Normality Shapiro-Wilk*, nilai p untuk formula patch FI dan FII berturut – turut yaitu 0,950 dan 0,240 ($p > 0,05$) maka dapat diambil kesimpulan bahwa skor uji difusi pada jam ke-6 ketiga formula memiliki distribusi normal.

Untuk uji homogenitas pada *Independent Sample T-test* dapat dilihat pada kolom *Levene's Test* dan didapatkan nilai P yaitu sebesar 0,479 ($p > 0,05$) maka varians ketiga formula tersebut sama atau homogen, Karena varians data ketiga formula sama, maka dapat dilihat di kolom *Independent Sample T-test* didapatkan nilai p yaitu 0,001 ($p > 0,05$), maka dapat diambil kesimpulan ada perbedaan bermakna antara kelompok uji difusi patch formula FI dan FII.

5.4.5. Uji Difusi Jam ke-7

Hasil analisis *Independent Sample T-test* pengukuran difusi patch FI dan FIII pada jam ke-7 disajikan dalam lampiran. Pada uji *tests of Normality Shapiro-Wilk*, nilai p untuk formula patch FI dan FII berturut – turut yaitu 0,230 dan 0,740 ($p > 0,05$) maka dapat diambil kesimpulan bahwa skor uji difusi pada jam ke-7 ketiga formula memiliki distribusi normal.

Untuk uji homogenitas pada *Independent Sample T-test* dapat dilihat pada kolom *Levene's Test* dan didapatkan nilai P yaitu sebesar 0,051 ($p > 0,05$) maka varians ketiga formula tersebut sama atau homogen, Karena varians data ketiga formula sama, maka dapat dilihat di kolom *Independent Sample T-test* didapatkan nilai p yaitu 0,004 ($p > 0,05$), maka dapat diambil kesimpulan ada perbedaan bermakna antara kelompok uji difusi patch formula FI dan FII.

5.4.6. Uji Difusi Jam ke-8

Hasil analisis *Independent Sample T-test* pengukuran difusi patch FI dan FIII pada jam ke-8 disajikan dalam lampiran. Pada uji *tests of Normality Shapiro-Wilk*, nilai p untuk formula patch FI dan FII

berturut – turut yaitu 0,152 dan 0,860 ($p > 0,05$) maka dapat diambil kesimpulan bahwa skor uji difusi pada jam ke-8 ketiga formula memiliki distribusi normal.

Untuk uji homogenitas pada *Independent Sample T-test* dapat dilihat pada kolom *Levene's Test* dan didapatkan nilai P yaitu sebesar 0,07 ($p > 0,05$) maka varians ketiga formula tersebut sama atau homogen, Karena varians data ketiga formula sama, maka dapat dilihat di kolom *Independent Sample T-test* didapatkan nilai p yaitu 0,008 ($p > 0,05$), maka dapat diambil kesimpulan ada perbedaan bermakna antara kelompok uji difusi patch formula FI dan FII.

5.4.7. Uji Difusi Jam ke-9

Hasil analisis *Independent Sample T-test* pengukuran difusi patch FI dan FIII pada jam ke-9 disajikan dalam lampiran. Pada uji *tests of Normality Shapiro-Wilk*, nilai p untuk formula patch FI dan FII berturut – turut yaitu 0,231 dan 0,271 ($p > 0,05$) maka dapat diambil kesimpulan bahwa skor uji difusi pada jam ke-9 ketiga formula memiliki distribusi normal.

Untuk uji homogenitas pada *Independent Sample T-test* dapat dilihat pada kolom *Levene's Test* dan didapatkan nilai P yaitu sebesar 0,67 ($p > 0,05$) maka varians ketiga formula tersebut sama atau homogen, Karena varians data ketiga formula sama, maka dapat dilihat di kolom *Independent Sample T-test* didapatkan nilai p yaitu 0,010 ($p > 0,05$), maka dapat diambil kesimpulan ada perbedaan bermakna antara kelompok uji difusi patch formula FI dan FII.

5.4.8. Uji Difusi Jam ke-10

Hasil analisis *Independent Sample T-test* pengukuran difusi patch FI dan FIII pada jam ke-10 disajikan dalam lampiran. Pada uji *tests of Normality Shapiro-Wilk*, nilai p untuk formula patch FI dan FII berturut – turut yaitu 0,284 dan 0,664 ($p > 0,05$) maka dapat diambil kesimpulan bahwa skor uji difusi pada jam ke-10 ketiga formula memiliki distribusi normal.

Untuk uji homogenitas pada *Independent Sample T-test* dapat dilihat pada kolom *Levene's Test* dan didapatkan nilai P yaitu sebesar 0,134 ($p > 0,05$) maka varians ketiga formula tersebut sama atau homogen, Karena varians data ketiga formula sama, maka dapat dilihat di kolom *Independent Sample T-test* didapatkan nilai p yaitu 0,022 ($p > 0,05$), maka dapat diambil kesimpulan ada perbedaan bermakna antara kelompok uji difusi patch formula FI dan FII.

5.4.9. Uji Difusi Jam ke-11

Hasil analisis *Independent Sample T-test* pengukuran difusi patch FI dan FIII pada jam ke-11 disajikan dalam lampiran. Pada uji *tests of Normality Shapiro-Wilk*, nilai p untuk formula patch FI dan FII berturut – turut yaitu 0,095 dan 0,005 ($p > 0,05$) maka dapat diambil kesimpulan bahwa skor uji difusi pada jam ke-11 ketiga formula memiliki distribusi normal.

Untuk uji homogenitas pada *Independent Sample T-test* dapat dilihat pada kolom *Levene's Test* dan didapatkan nilai P yaitu sebesar 0,876 ($p > 0,05$) maka varians ketiga formula tersebut sama atau

homogen, Karena varians data ketiga formula sama, maka dapat dilihat di kolom *Independent Sample T-test* didapatkan nilai p yaitu 0,068 ($p > 0,05$), maka dapat diambil kesimpulan tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok uji difusi patch formula FI dan FII.

5.4.10. Uji Difusi Jam ke-12

Hasil analisis *Independent Sample T-test* pengukuran difusi patch FI dan FIII pada jam ke-12 disajikan dalam lampiran. Pada uji *tests of Normality Shapiro-Wilk*, nilai p untuk formula patch FI dan FII berturut – turut yaitu 0,253 dan 0,02 ($p > 0,05$) maka dapat diambil kesimpulan bahwa skor uji difusi pada jam ke-12 ketiga formula memiliki distribusi normal.

Untuk uji homogenitas pada *Independent Sample T-test* dapat dilihat pada kolom *Levene's Test* dan didapatkan nilai P yaitu sebesar 0,847 ($p > 0,05$) maka varians ketiga formula tersebut sama atau homogen, Karena varians data ketiga formula sama, maka dapat dilihat di kolom *Independent Sample T-test* didapatkan nilai p yaitu 0,022 ($p > 0,05$), maka dapat diambil kesimpulan ada perbedaan bermakna antara kelompok uji difusi patch formula FI dan FII.

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1. Pembahasan

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui optimasi formula nanoemulsi HCT transdermal *patch* dengan membandingkan konsentrasi polimer HPMC dan EC. Nanoemulsi merupakan sistem partikulat koloid dengan ukuran submikron sebagai karier molekul obat. Ukuran nanoemulsi antara 10–1000 nm. Sebagai sistem penghantaran obat, nanoemulsi dapat meningkatkan efikasi terapi dan meminimalkan efek dan reaksi yang tidak diinginkan. Tipe nanoemulsi ada 3, yaitu (1) minyak dalam air (o/w), (2) air dalam minyak (w/o), dan (3) nanoemulsi *bi-continuous* (Jaiswal *et al*, 2015).

Nanoemulsi HCT didapatkan dengan metode *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) dimana formula campuran minyak, surfaktan, kosurfaktan dan bahan aktif dapat membentuk nanoemulsi dengan cairan jernih atau *transparent* ketika ditambahkan air dengan menggunakan *magnetic stirrer* kecepatan 500 rpm. *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) merupakan campuran isotropik dari minyak natural atau sintetik, surfaktan, dan kosurfaktan yang memiliki kemampuan pembentukan nanoemulsi minyak dalam air (o/w) dengan adanya sedikit agitasi (Savale, 2015). Penggunaan nanoemulsi baik digunakan sebagai sarana peningkat penetrasi (*penetration enhancer*) sediaan transdermal *patch* terutama dengan bahan aktif yang sukar larut dalam air (Singh, 2015). Penggunaan nanoemulsi digunakan sebagai sarana peningkatan penetrasi sediaan *patch* transdermal. Hasil uji nanoemulsi HCT menghasilkan cairan jernih (*transparent*) dan berbau seperti croduret 50SS

dan hasil uji karakterisasi ukuran droplet nanoemulsi yang dilakukan dengan alat *Particle Size Analyzer* (PSA) menghasilkan rata – rata ukuran partikel $53,997 \text{ nm} \pm 0,238$.

Nanoemulsi HCT yang terbentuk diformulasikan menjadi sediaan *patch* transdermal dengan menggunakan metode *solvent evaporation*. *Solvent evaporation* merupakan metode pembuatan transdermal *patch* dengan cara menguapkan pelarut yang digunakan hingga terbentuk film yang padat (Nawarish, *et al.*, 2013). Penggunaan metode *solvent evaporation* dapat menghasilkan *patch* dengan keragaman bobot dan kandungan yang stabil.

Penelitian ini menggunakan dua jenis polimer yaitu HPMC dan EC. Kedua polimer ini dipilih agar dapat memberikan kekuatan mekanik, sifat pembentukan film yang baik dan pengatur pelepasan obat secara terkontrol pada sistem penghantaran transdermal HPMC merupakan polimer hidrofilik yang dapat mengatur pelepasan obat. Pengaruh polimer ini terhadap pelepasan obat yaitu terkait water uptake dan hidrasi dari polimer matriks yang mengakibatkan pelepasan obat yang banyak. Pelepasan obat meningkat jika konsentrasi polimer hidrofilik meningkat. Hal tersebut disebabkan karena kelarutan dari fraksi larut air polimer akan membentuk *gelaneous pores*. Pori tersebut akan menyebabkan laju difusi yang cepat sehingga laju pelepasan yang tinggi. EC merupakan polimer hidrofobik yang dapat mengatur pelepasan obat. Peningkatan konsentrasi EC pada formulasi dapat menurunkan tingkat pelepasan obat karena formasi matriks yang kuat dengan porositas rendah. Hal ini dapat meningkatkan jalur difusi yang panjang yang menyebabkan penetrasi air berkurang melalui *micropore*

sehingga menghasilkan pelepasan obat yang lambat. Oleh karena itu kombinasi kedua polimer tersebut dipilih agar dapat menghasilkan pelepasan obat yang terkontrol.

Hasil evaluasi organoleptis dianalisa secara deskriptif dimana hasil yang didapatkan yaitu *Patch* FI dan FII telah memenuhi spesifikasi yang ditentukan, namun *patch* FIII tidak memenuhi spesifikasi yang diinginkan. FIII memiliki warna dan tekstur yang berbeda dengan 2 formula lainnya yaitu berwarna *transparent* namun terdapat endapan putih di permukaan bawah *patch* dan bertekstur kasar. Sedangkan spesifikasi *patch* yang diharapkan yaitu berwarna *transparent* dan bertekstur halus. Hal ini dapat disebabkan karena ketika larutan polimer hidrofobik dicampurkan dengan dengan air/surfaktan.. Polimer yang tersebar dalam pelarut yang buruk (air) dapat menyebabkan polimer tersebut mulai bergabung, mengakibatkan *coalescence* dan membentuk partikel yang besar (Leboiille *et al*, 2014).

Hasil evaluasi keragaman bobot dari ketiga formula *patch* sudah memenuhi spesifikasi dari yaitu memiliki standar deviasi yang rendah. Analisa secara statistic menunjukkan adanya perbedaan bobot yang signifikan antar formula. Perbedaan tersebut dapat dipengaruhi penggunaan bahan dasar polimer dimana formula FI dengan bahan dasar polimer HPMC memiliki bobot yang paling berat dibandingkan dengan formula lainnya. Polimer hidrofilik seperti HPMC memiliki sifat higroskopis atau kemampuan menyerap air pada udara sekitarnya (Duan *et al.*, 2015 dan Rowe *et al.*, 2009). Selain itu HPMC juga memiliki tingkat kelembapan yang tinggi sehingga dapat mempengaruhi bobot *patch* yang telah dibuat (John dan Kumar., 2014). Hal tersebut yang menjelaskan mengapa fomula FI yang

menggunakan dengan bobot HPMC paling banyak memiliki berat patch yang paling tinggi.

Hasil evaluasi ketebalan *patch* menunjukkan bahwa ketiga formula telah memenuhi spesifikasi yang diinginkan yaitu 0,40–0,70 mm dengan standar deviasi yang rendah yang diperoleh dari rata – rata ketebalan *patch*. Nilai standar deviasi yang rendah pada pengukuran ketebalan *patch* mengindikasikan adanya reprobabilitas prosedur yang diikuti dalam pembuatan *patch*. Formula FI memiliki nilai ketebalan paling tinggi dibandingkan dengan formula FII dan FIII. Peningkatan ketebalan dan bobot *patch* dipengaruhi oleh jumlah polimer yang digunakan. Semakin banyak jumlah polimer yang digunakan, maka *patch* yang dihasilkan akan semakin tebal (Fitriyah, 2013). Selain itu pada formula FI menggunakan polimer HPMC dengan jumlah paling banyak. HPMC memiliki sifat *swelling*, sehingga akan mengembang apabila dilarutkan dengan pelarut yang sesuai (Rowe *et al.*, 2009). Sehingga semakin tinggi jumlah HPMC yang digunakan maka *patch* yang dihasilkan akan semakin tebal.

Hasil uji daya tahan lipatan *patch* memberikan hasil bahwa ketiga formula *patch* yang dibuat dapat dilipat lebih dari 200 kali pada tempat yang sama sehingga disimpulkan telah memenuhi spesifikasi. Pengujian ini bertujuan untuk menentukan kemampuan dari *plasticizer* yang digunakan dan kekuatan patch yang dipreparasi dengan menggunakan polimer yang berbeda (Shirsand, *et al.*, 2012). Hal ini berfungsi untuk menjaga integritas *patch* agar tidak mudah pecah setelah diaplikasikan ke kulit (Duan *et al.*, 2015).

Hasil evaluasi % *drug content* dari ketiga formula *patch* sudah memenuhi spesifikasi dari yaitu rentang kadar yang dipersyaratkan yaitu 80 – 110%. Analisa secara statistic menunjukkan adanya perbedaan % *drug content* yang signifikan antar formula. Formula FIII memiliki nilai % *drug content* paling rendah dibandingkan dengan formula FI dan FII. Hal ini disebabkan karena pada saat proses pengeringan terjadi pemisahan antara bahan aktif dengan polimer sehingga bahan aktif banyak yang tersisa di cawan petri. Hal ini dapat disebabkan karena EC pada FIII memiliki konsentrasi yang lebih besar dibandingkan dengan HPMC. EC merupakan polimer hidrofobik sedangkan pada bahan aktif menggunakan fase air sehingga terjadi pemisahan. Selain itu, HPMC dapat digunakan sebagai binder bahan aktif, sehingga HPMC dengan konsentrasi yang rendah dapat mengikat bahan aktif yang sedikit pula (Rowe *et al.*, 2009)

Berdasarkan hasil uji *patch* yang telah dilakukan meliputi uji organoleptis, keragaman bobot, ketebalan *patch*, daya tahan lipatan dan % *drug content* ditarik kesimpulan bahwa 2 formula yang optimum berdasarkan karakteristik fisiknya yaitu formula FI dan FII. Formula *patch* FI dan FII selanjutnya dilakukan uji difusi menggunakan alat *Franz Diffusion Cell* menggunakan membrane kulit ular *Phyton molurus* untuk diamati % terdisolusi dan kinetika pelepasan obat.

Berdasarkan hasil pengujian difusi, diperoleh % terdifusi FI lebih besar dibandingkan dengan FII, FI dan FII pada jam ke-8 mencapai puncak dengan jumlah yang berdifusi masing – masing FI dan FII secara berturut – turut yaitu 2,297% dan 5,076%. Selama 12 jam, % *Cumulative drug release* FI dan FII masing – masing sebesar $13,2526 \pm 5,5076\%$ dan $34,5771 \pm$

2,6988%. Berdasarkan literatur, % *Cumulative drug release* masih belum memenuhi spesifikasi yang ditentukan.

Dosis HCT yang digunakan dalam sediaan *patch* yaitu 12,5 mg. Pemilihan dosis berdasarkan kekuatan obat pada sediaan tablet konvensional. Pada pemberian rute peroral HCT mencapai *onset of action* pada jam ke 2 dan mencapai *peak action* pada jam ke 4 dengan *duration of action* selama 6 – 12 jam (Carter *et al.*, 2003) Pada sediaan *patch* rute transdermal ini diharapkan HCT mencapai *onset of action* pada jam ke 2 dan mencapai *peak of action* pada jam ke 12 dengan *duration of action* selama 24 jam. Oleh karena itu pelepasan obat harus dikontrol agar konsentrasi dalam plasma tetap terjaga selama 12 jam dan memastikan obat berefek pada konsentrasi tersebut. Menurut EMEA, spesifikasi untuk sediaan *control release* yaitu :

1. Titik waktu pertama obat harus terdisolusi sebanyak 20-30%.
2. Titik waktu selanjutnya obat harus terdisolusi sebanyak 50%.
3. Titik waktu terakhir obat sudah harus terdisolusi sebanyak >80%.

Sehingga pada sediaan ini pelepasan obat yang baik, jika difusi obat sesuai dengan spesifikasi diatas yaitu:

1. Pada jam ke-2 (*onset of action*), obat harus berdifusi sebanyak 20-30%.
2. Pada jam ke-6, obat harus berdifusi sebanyak 50%.
3. Pada jam ke-12 (mencapai *peak action*), obat harus berdifusi sebanyak >80%.

Hasil difusi dari kedua formula menunjukkan pelepasan obat yang minimum. Hal ini dapat disebabkan karena jumlah dari konsentrasi polimer.

Matriks polimer merupakan penyebab difusi dari molekul obat menjadi terhambat. Selain itu, konsentrasi polimer yang meningkat terutama pada polimer HPMC, dapat menyebabkan ketebalan patch menjadi meningkat sehingga dapat menurunkan difusi dari obat (Patel, *et al.*, 2012). Selain itu, dapat disebabkan karena dosis yang digunakan menggunakan dosis untuk rute peroral, sehingga konsentrasi obat yang berdifusi juga kecil. Sebaiknya dosis disesuaikan dengan tujuan *control release* dengan cara meningkatkan dosis dari Nanoemulsi HCT,. Peningkatan dosis HCT dapat menyesuaikan dengan *loading dose capacity* dari formula nanoemulsi. *Loading dose capacity* bertujuan untuk mengetahui kemampuan formula nanoemulsi dalam membawa HCT. Berdasarkan uji *loading dose capacity*, formula nanoemulsi mampu membawa 500 mg HCT (Islamiyah, 2018).

Adanya perbedaan % terdifusi dan % kumulatif dari kedua formula dapat disebabkan karena penetrasi dari obat dapat berhubungan dengan ketebalan dari film yang terbentuk, semakin tebal film, maka semakin sulit obat untuk berdifusi keluar dari film dan berpenetrasi ke dalam kulit (Purnama dan Soraya, 2014). Rata-rata ketebalan FI dan FII yaitu $0,6213 \text{ mm} \pm 0,001 \text{ mm}$ dan $0,5973 \text{ mm} \pm 0,021 \text{ mm}$. Berdasarkan analisis statistika, kedua formula memiliki perbedaan ketebalan yang signifikan, Ketebalan patch dapat mempengaruhi difusi sesuai dengan hukum fick's I dimana ketebalan membrane berbanding terbalik dengan laju difusi. Selain itu, adanya molekul hidrofobik yang besar dapat menekan dan merusak struktur gel dari HPMC secara terus menerus sehingga merusak barrier dan mempermudah penetrasi dari obat (Enayatifard *et al.*, 2009).

Hasil dari uji difusi diatas dilakukan analisa kinetika pelepasan obat yang meliputi orde nol, orde satu, higuchi dan korsmeyer –peppas. Analisa kinetika pelepasan obat ditentukan dengan melihat hasil R^2 yang mendekati nilai 1 . Pada kedua sediaan *patch* mengikuti pelepasan obat model higuchi satu dengan hasil R^2 untuk FI dan FII yaitu 0.906 dan 0,9809. Pada Kinetika pelepasan obat dengan Korsemeyer Peppas didapatkan nilai n pada FI dan FII secara berturut – turut yaitu 0,7583 dan 0,5873. Mekanisme pelepasan obat pada model ini yaitu secara erosi dan difusi. Pertama, saat patch terhidrasi oleh kulit, maka HPMC yang bersifat higroskopis akan mengalami sweling dan kemudian terlarut dalam air membentuk pori dan obat akan mengalami difusi pada polimer EC karena formasi polimer EC yang kuat dengan porositas yang rendah.

Sediaan *patch* FI dan FII mengikuti kinetika pelepasan model higuchi menunjukkan bahwa pelepasan obat yang terdispersi dalam matriks tidak larut air sebagai proses difusi. Menurut model ini, pelepasan zat aktif dipengaruhi oleh waktu, sehingga semakin lama zat aktif akan dilepaskan dengan kecepatan rendah, hal tersebut disebabkan oleh jarak difusi zat aktif yang semakin panjang (Banakar, 1992).

6.2. Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini, dosis obat yang digunakan menggunakan dosis untuk rute peroral bukan menggunakan dosis untuk tujuan *control release* sehingga menghasilkan % terdifusi dan % *cumulative drug release* yang rendah.

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa formula *patch* Nanoemulsi HCT FI dengan perbandingan polimer HPMC : EC yaitu 3 : 1 merupakan formula yang paling optimum berdasarkan karakterfisik fisik yaitu organoleptis, keragaman bobot, daya lipat, *drug content* dan karakteristik pelepasan obat selama 12 jam dengan jumlah akumulasi yang berdifusi $34,5771 \pm 2,6988 \%$.

7.2. Saran

Berdasarkan hasil penelitian, disarankan untuk meningkatkan dosis pada sediaan *transdermal patch* agar menyesuaikan penggunaan obat untuk tujuan *control release*.

DAFTAR PUSTAKA

- Amjad, Mohd., Mohd E., Chand S., Hanifa., Sabreesh M., Asia R and Kumar G.S. Formulation and Evaluation of Transdermal Patch of Atenolol. *Advance Research in Pharmaceuticals and Biologicals*, 2011. Vol-1(2) p: 109-119.
- Anisree, G.S., C. C. Ramasamy., John Ansel HC dan Allen, LV. 2014. *Ansel's Pharmaceuticual Dosage Forms and Drug Delivery System 10th Edition*. Philadelphia William & Wilkins Wolters Kluwer.
- Attama, A.A., Alpa P.A., Onungwu L.E., dan Igwilo. Novel buccoadhesive delivery system of hydrochlorothiazide formulated with ethyl cellulosehydroxypropyl methylcellulose interpolymmer complex. *Scientific Research and Essay*, 2008, Vol.3 (6). p: 343–347.
- Balasubmanian., Narayan N., Senthil, K., Vijaya K., Azhagesh. Formulation and Evaluation of Muchoadhesive buccal film of Diclofenac Sodium. *Indian J. Inovation Dev*, 2012, Vol. 1. p: 68–73.
- Banakar, U. V. 1992. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. Marcel Dekker Inc, New York
- Bhowmik, Debjit., Gopinath, H., Kumar, B.P., Duraivel, S., dan Kumar, K.P.S. Control Release Drug Delivery System. *The Pharma Journal*, 2012, Vol. 1 No.10. ISSN : 2277–7685. p: 24–32.
- Bindu, T. V. L. Preparation and Evaluation of Ciprofloxacin Loaded Chitosan_Gelatin Composite films for Wound Healing Activity. *International Journal od Drug Delivery*, 2010, p: 175.
- Candiasa, I Made. 2003. *Statistik Multivariat Disertai Aplikasi dengan SPSS*. Unit Penerbitan IKIP Negeri Singaraja, Singaraja.
- Carter, Barry L., Michea; E. E and Jorome D. Hydrochlorothiazide versus Chlorthalidone : Evidence Supporting Their Interchangeability. *Hyper.Aahajournal.org*. 2003.
- Chatterjee, A., Mohan, S., Himanshu, M., Varshney, M., Jaimini, M., Chauhan, B., Formulation and In-Vitro Characterization of Zaltoprofen Transdermal Patch Using Different Polymers, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 2014, 27(1): 277-282.
- Chobaniam A. V. 2003. *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of Hight Blood Pressure*. JAMA. 289 : 2560–2752,
- Dhamecha, D.L., Amit A. R., Maria,S ., Swaroop, R L., dan Mohd. Hassan, G.D., 2009. Drug Vehicle Based Approaches of Penetration Enhancemant. *Internasional Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Vol 1. Issue 1. P : 24 -46

- DepKes RI. 2009. *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Hipertensi*. Jakarta : Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan.
- Dhiman, S., Singh, T. G., Rehni, A. K. Transdermal Patch : A Recent Aproach To New Drug Delivery System. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2011, ISSN 0975–148 Vol 3. p: 26-34.
- Duan, X.D., Ji, C.J., Nie, L. 2015. Formulation and Development of Dendrimer-Based Transdermal Patches of Meloxicam for the Management of Arthritis. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. Volume 14(4): 583-590.
- Enayatifard, R. M., Saeedi, M., Akbari, J., Tabataba, Y. H., Effect of Hydroxypropyl Methylcellulose and Ethyl Cellulose Content on Release Profile and Kinetics of Diltiazem Hcl from Matrixes. *Tripocal Journal if Pharmaceutical Research.*, 2009. Vol 8 (5) p: 425-432.
- EMA. 2014. *Guideline on Quality of Oral Modifeid Release Products*. EMA, London
- Field, A. 2009. *Discovering Statistic Using SPSS (3rd ed)*. Sage Publication Inc, London.
- Fitriyah, Hissi. Formulasi *Patch* Natrium Dikofenak Berbasis Polimer Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) Sebagai Sediaan Lokal Penanganan Inflamasi Pada Penyakit Periodontal. **Skripsi**. Tidak Diterbitkan. Universitas Islam Negeri yarif Hidayatullah. Jakarta. 2013.
- Gaur, A. S and Gaur S. S. 20009. *Statistic Methods for Practice and Research a Guide to Data Analysis Using SPSS 2nd Edition*. Response, New Delhi, p: 76-68, 70-71.
- Gormer, Beth. 2017. Hypertension : Pharmacological Management. *Hospital Pharmacist*. Vol. 14. p: 119–125.
- Ghadi, Rohan dan Dand N. BCS class IV drugs: Highly notorious candidates for formulation development. *Journal of Controlled Release*, 2017, Vol 248. p: 71–95.
- Hariharan G., Sudhakar. M., Rao Vinay. Development and Optimization of Bilayer Hydrodyanamically Balanced System Of Amlodipine Besylate Immediate Release And Hydrochlorothiazide Controlled Release. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2013, Vol. 6 Suppl. 3. P : 243 – 246
- Hartati, Alif., Triastuti, W., dan Yuciana. W. Analisa Varian Dua Faktir Dalam Rancangan Pengamatan Berulang (*Repeated Measures*). *Journal Gaussia*, 2013, Vol 2. No 4 Hal : 279 – 288.

- Islamiyah, Lia Faridatul. 2018. Optimasi Formula Nanoemulsi Hidroklorotiazid Menggunakan Metode *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Sstem* (SNEDDS). **Skripsi**. Tidak Diterbitkan. Universitas Brawijaya. Malang.
- Huber, L. 2007 *Cvalidation and Qualification in Analytical Laboratories*. 2nd Edition. New York: Informa USA, Inc.
- Jaiswal, M., R. Dudhe, and P. K. Sharma. 2015. Nanoemulsion: An Advanced mode of Drug Delivery System. 3 *Biotech*. Vol.5 (2); 123-127.
- Jhawat, V. C., Saini, V., Kamboj, S., dan Maggon, N. Transdermal Drug Delivery system : Aproaches and Advancements in Drug Absorption through Skin. *Int J. Pharm. Sci. Rev*, 2013. ISSN : 0976 – 044X. Vol 20 (1). p: 47–56.
- John, Lincy and Kumar, Arun. Compariosn of Amlodipin Transdermal Patches Using Hydroxypropylmethylcellulose and Chitosan. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2013. Vol 7, Issue 1 p: 86-90.
- Jones, Rhonda M and Rospond, R.M. 2009. *Patient Assesment in Pharmacy Practice 2nd Edition*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. USA.
- Kakar, Satinder., Singh, R., dan Semwal, A. Drug release characteristic of dosage forms : a review. *Journal of Coastal Life Medicine*, 2014, Vol: 2(4). p: 332–336.
- Khavita, K., dan Rajendra, M.M. 2011. Design and Evaluation of Transdermal Films of Lonoxicam. *International Journal of pharma and Bio Sciences*. ISSN : 0975 – 6299. Vol 2, Issue 2. P : 54 – 62.
- Kumar, S. V., Tarun P., dan Kumar T.A. 2013. Transdermal Drug Delivery System for Non Steroidal Anti Inflammatory Drug : A Reviem. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. ISSN 2231 – 6876 Vol. 3 Issue %. P : 3588 – 3605
- Kumar, K.P.S., Debjit B., Rajnis K. S. Formulation and Evaluation of Ramipril Transdermal Patch. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 2014, Vol 4, Issue 4 p: 1850-1856.
- Lebouille, J. G. J. L., Stepanyan R., Slot j. J. M., Stuart, M. A. C., Tuiner R. Nanoprecipitation of Polymers in a Bad Solvent. *Colloids and Surfaces A: Phyicochem Eng. Aspects*, 2014 p:225-235.
- Marwah, Harneet., Garf, T., Goyal, A.K., dan Rath, Goutaman. Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery. *Drug Delivery*, 2016, vol 23(2). ISSN : 1071-7544 P : 564–578.
- Metha, R. 2004. *Topical and Transdermal Drug Delivery*. Grendale : InetCE 221 – 146-04-054-H01.

- Naiman, A., R. Rosenfeld, and G. Zirkel. 1986. *Understanding Statistics. Third Edition. McGraw-Hill International Editions: Mathematics and Statistics Series.* New York. NY. USA.
- Nawazish, A., Intakhab, A., Vikramjit, S., Sarfaraz, A., Sajid, A., Tarique, A., *et al.* Type, Preparation and Evaluation of Transdermal Patch: A Review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2013, Volume 2 (44): 2119-2233.
- Okyar, A., Ozsoy, Y., dan Gungor, S. 2012. *Novel Formulation Approaches for Dermal and Transdermal Delivery of Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs, Rheumatoid Arthritis, _ Treatment, Dr. Andrew Lemmey.* Europe : InTech Europe.
- Patel, Dipen., Chaudhary, S.A., Parmar, B., dan Bhura, N. Transdermal Drug Delivery System : A Review. *The Pharma Journal*, 2012. Vol 1 No. 4. P : 66 -75.
- Paten M. N., Bharadia, P. D., Patel M. N. Formulation and Evaluation of Matrix Type Transdermal Patches Base on Composite Polymers. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 2012. Vol 4, Issue 1 p:53-58.
- Pokala, Mounika, *et al.*. Formulation and Evaluation of Transdermal Patches of Salbutamol. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2016. Vol. 5(6) : 1358-1373.
- Prabhakara, P., Koland, M., Vijaya, ., Haris, N.M., Shankar, G., Ahmed M.G., Cgaryulu., dan Satyanaryana, D. Preparation and Evaluation of Transdermal Patches of Papaverin Hydrochloride. *Int. J. res. Pharm. Sci*, 2010,. ISSN : 0975 – 7538. Vol 1, Issue 3. . P : 259 – 266.
- Priyatno, D. 2008. *Mandiri Belajar SPSS.* Mediakom, Yogyakarta.
- PubChem. Chloroform. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=6212, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6212> . (accessed June 30, 2017).
- PubChem.2015. *Hydrochlorothiazide.* National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=3639, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3639>. (accessed June 30, 2017).
- PubChem. 2015. *Methanol.* National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=887, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/887>. (accessed June 30, 2017).

- Purnama, Handi dan Soraya R. M. Review Artikel: Studi *In vitro* Melalui Rute Transdermal. *Farmaka*, 2014. Vol 14 No. 1
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., and Quinn, M. E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th edision*. UK. Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.
- Rugiyati, Rini., Iskandarsyah., Djajadisatra, J. 2015. Formulasi dan Uji Penetrasi In Vitro Sediaan Gel Transferosom Mengandung Kofein sebagai Antiselulit. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Hal : 131 – 136
- Savale, Sagar K. A Riview – Self Nanoemulsifying Drug Delivery Sysytem (SNEDDS). *International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences*, 2015. Vol. 4(6) p; 385–397.
- Setyawan E. I., Warditiani, N. K dan Dewi, S. M. Pengaruh Penggunaan Propilen Glikol dan Mentol terhadap Matriks Patch Transdermal Ekstrak Air Herba Sambiloti (*Andrographis paniculata*) (Burn F. Ness). *Jurnal Farmasi Udayana*, 2015. ISSN 2302-7716.
- Sharma, Nikhil., Geta, A., A.C. Rana., Zulfiqar, A. B., Dinesh K. A Review : Transdermal Drug Delivery System : A Tool for Novel Drug Delivery System. *Int. J. Drug Dev. And Res*, 2011. 3 (3). p: 70–84.
- Shirsand, S. B., Iadhane, G. M., Prthap, S., and Prakash, P. V. Design and Evaluation od Matrix type od Transdermal Patches of Methotrexate. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*, 2012, 2 (4) p: 464-471.
- Shravan, Kumar Yamsani, Murali K.K., Nagaraju T., Gowthami, R., Rajashekar, M., Sandeep S., dan Himabindu S. Comprehensive Review on Bucal Delivery. *International Journal of Pharmacy*, 2012. 2(1). p: 205–2017.
- Singh, Rimmi., Abhishek, C., Priya , K., Ankita, C. Nanoemulsion : An Effective Theraphy for Transdermal Drug Delivery. *Reseach and Reviews : Research Journal of Biology*, 2015. Vol. 3. Issue 1.
- Sugiharto, Sijinjak. 2006. *Lisrel Edisi Pertama Cetakan Pertama*. Graha Ilmu, Yogyakarta.
- Ubaidulla, U., Reddy, M.VS., Ruckmani, K., Ahmad, F. J dan Khar, R.K. 2007. Transdermal Therapeutic System of Carvedilol : Effect of Hydrophilic and Hydrophobic Matrix on In Vitro and In Vivo Chareacteristics. *AAPS Pharm Sci Tech*. Vol 8 (1). P : 1 – 8.
- Venkatraman, S., Daver, N., Chester, A., dan Kleiner, L. 2002. An Overview of Controlled Release System. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York : Marcel Dkker Inc.

Yener, G., Uner, M., Ganullu U., Yildirim, S., dan Kilic, P. Design of Meloxicam and Lonoxicam Transdermal Patches : Preparation, Physocal Characterization Ex Vivo and In Vivo Studies. *Chem. Pharm. Bull*, 2010. 58 (11) 1466 – 1573.

