

1. Halaman Sampul
2. Redaksi
3. Daftar Isi
4. Bukti Kinerja
5. Bukti korespondensi co-author;
 - Paper submission
 - Acceptance letter
 - Proses review

1. HALAMAN SAMPUL



Home > Vol 12, No 3 (2022)

Pharmaciana

Journal title	Pharmaciana
Initials	Pharmaciana
Abbreviation	Pharmaciana
Frequency	3 issues per year March, July, and November
DOI	Prefix 10.12928
ISSN	2088-4559 (print) 2477-0256 (online)
Editor-in-chief	Prof.Dr. apt. Nurkhasanah Mahfudh, M.Si
Publisher	Universitas Ahmad Dahlan
Citation Analysis	Google Scholar

Pharmaciana is a scientific journal published by the University of Ahmad Dahlan worked closely with Ikatan Apoteker Indonesia (IAI). Pharmaciana published three times a year, namely March, July and November, with ISSN 2088-4559 and e-ISSN 2477-0256. The article published in the Journal Pharmaciana selected by editors and reviewed by the reviewer. Articles published in Pharmaciana must not be published in other journals or have been previously published.

Pharmaciana is indexed in google scholar, ACI (Asean Citation Index), Dimension (Crossreff), Garuda, Sinta, Sherpa Romeo, Index Copernicus International, DOAJ, and BASE. Pharmaciana is accredited by DIKTI (DGHE) of Indonesia No. 105/E/KPT/2022 April 07, 2022



Announcements

IMPORTANT NOTIFICATION

Article publication charge

Starting from 2022, the article publication charge of Pharmaciana Will be IDR 1,200,000. The charge is applied for accepted manuscript only.

Beside the publication fee, authors also have to pay the proofreading cost which will be charged depend on the number of page

Posted: 2022-01-24

IMPORTANT NOTIFICATION

Regarding the huge of manuscripts submitted to Pharmaciana, Pharmaciana will add the number of publication frequency. Starting from 2020, Pharmaciana will published three times a year. The period of published were March, July and November.

Posted: 2020-02-21

IMPORTANT NOTIFICATION For May Issue 2018

Starting in May 2018 edition, the article will be published **in English**. Therefore, the author should submit articles **in English**. The author may also submit articles in Indonesian, but **will be charged** translations in accordance with terms and conditions.

For more information, don't hesitate to ask us if you have any questions. Please contact at pharmaciana@pharm.uad.ac.id

- Author Guidelines
- Editorial Boards
- Reviewers
- Focus and Scope
- Publications Frequency
- Copyright Notice
- Open Access Process
- Publication Ethics
- Withdrawal of Manuscripts
- Retraction
- Author(s) fee
- Contact Us

USER

Username

Password

Remember me

PUBLISHED BY



Universitas Ahmad Dahlan
in collaboration with
Ikatan Apoteker Indonesia (IAI)

PHARMACIANA TEMPLATES



PHARMACIANA INDEXED BY



Posted: 2017-10-28

Pharmaciana Journal Call for Paper

Authors are invited to submit electronically no more than 12 pages full paper through journal website. The submitted paper should follow the format available on the journal template.

The scopes of accepted papers are: Pharmaceutics, Biopharmaceutics, Drug Delivery System, Physical Pharmacy, Chemical Pharmacy, Pharmaceutical Technology, Pharmaceutical Microbiology and Biotechnology, Pharmacology and Toxicology, Pharmacokinetics, , Pharmaceutical Chemistry, Pharmaceutical Biology, Community and Clinical Pharmacy, Regulatory Affairs and Pharmaceutical Marketing Research, and Alternative Medicines.

Posted: 2016-03-22

[More Announcements...](#)

Vol 12, No 3 (2022): Pharmaciana

Table of Contents

Phytochemicals and toxicity of ketapang fruit flesh (<i>Terminalia catappa</i>. Linn) using the BSLT method	PDF
<i>Senny Widyaningsih, Mochamad Chasani, Undri Rastuti, Umi Salamah</i>	275-282
Comparative analysis of the stability features of human alpha-defensins as candidates for the future COVID-19 therapy through molecular dynamics	PDF
<i>Taufik Muhammad Fakhri, Dwi Syah Fitra Ramadhan, Arfan Arfan</i>	283-291
Extraction and characterization of pectin from the fruit peel of <i>Benincasa hispida</i> (Thunb.) Cogn	PDF
<i>La Ode Akbar Rasydy, Nita Rusdiana, Mira Eria Anggraini</i>	292-300
Antidiabetic and antihyperlipidemic activity of ethanol extract of Ekor Naga leaves (<i>Rhaphidophora pinnata</i> (L.f) Schott) in alloxan-induced male white rats	PDF
<i>Fathnur Sani K, Yuliasati Yuliawati, Havizur Rahman, Agung Giri Samudra</i>	301-308
In vitro antimicrobial activity and formulation of herbal anti-acne gel containing <i>Rhizophora stylosa</i> fruits extract	PDF
<i>Azrifitria Azrifitria, Sri Purwaningsih, Annisa Rahma Fatmala</i>	309-318
The effect of surfactant on the solubility of kencur rhizome ethanol extract in self-nanoemulsifying drug delivery system	PDF
<i>Beti Pudyastuti, Triyadi Hendra Wijaya</i>	319-326
The effect of zinc oxide and Curcuma heyneana Val. combination on stability and sun protection factor (SPF) of lotion	PDF
<i>Dian Eka Ermawati, Dita Yuli Budiasih</i>	327-334
The effect of partially pregelatinized cassava starch as disintegrant for paracetamol tablet	PDF
<i>Okta Nama Putra, Winni Nur Auli, Musa Musa, Derina Paramitasari, Gabriela Kasih Mawarni</i>	335-345
Formulation optimization and wound healing activity of <i>Vitex trifolia</i> L leaf extract loaded chitosan hydrogel film on hyperglycemic rats	PDF
<i>Made Dwi Pradipta Wahyudi S, Dewa Ayu Arimurni, Komang Angelita Safira, Erika Yuda Colatama, Putu Bisma Duta Valenrika</i>	346-357
Fractionation of a phenolic compound from water spinach (<i>Ipomoea aquatica</i>) herbs as anti-dandruff against <i>Malassezia</i> sp.	PDF
<i>Meta Damaharyuningtyas, Kintoko Kintoko, Endang Darmawan</i>	358-363
Antibacterial activity of methanol extract <i>Rhizophora mucronata</i> leaves toward <i>Salmonella typhi</i>: leading the typhoid fever	PDF
<i>Rinto Muhammad Nur, Resmila Dewi, Sutriani Kalieu</i>	364-371
Analysis of plasmid profiles of <i>Escherichia coli</i> bacteria and their resistance to several antibiotics	PDF



PHARMACIANA VISITOR

00508078

StatCounter
[View Pharmaciana Stats](#)

NOTIFICATIONS

» View
 » Subscribe

TOOLS



2. REDAKSI



Home > About the Journal > Editorial Team

Editorial Team

Editor in Chief

Prof.Dr. Nurkhasanah Mahfudh,M.Si.,Apt, Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Indonesia

Editorial Board

- apt., Phebe Hendra,M.Si., Ph.D, Sanata Dharma University, Indonesia
- Prof. Dr. apt. Dyah Aryani Perwitasari, M.Si., Ph.D., Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia
- Dr. Kenny Chitcholtan, Christchurch School of Medicine and Health Sciences, New Zealand
- Prof. Dr. Irwandi Jaswir, International Islamic University Malaysia (IIUM), Malaysia
- Dr. drh Sapto Yuliani, MP, Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia
- Sukanya Dej-adisai Ph.D, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University, Hat-Yai, Songkhla 90110 Thailand, Thailand
- Dr. Fezah Binti Othman, Universiti Putra Malaysia, Malaysia
- Prof. Dr. apt. Zullies Ikawati, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada,Yogyakarta, Indonesia
- Prof. Dr. apt. Abdul Rohman, MSi., Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, Indonesia
- Prof. Dr. apt. Akhmad Kharis Nugroho,M.Si., Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Indonesia
- Dadan Hermawan, M.Si., Ph.D, Fakultas MIPA, Universitas Jenderal Soedirman, Indonesia
- Dr. Moch. Saiful Bachri, Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Indonesia
- Prof. Dr. Achmad Mursyidi, Universitas Ahmad Dahlan, Indonesia
- Dr Isnaeni Yudi Haryanto, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Indonesia
- Dr. apt. Keri Lestari Dandan,M.Si., Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Indonesia
- Dr. apt. Laela Hayu Nurani, MSi., Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Indonesia
- apt., Anita Sukmawati, Ph.D, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Indonesia
- Dr. apt. Tedjo Yuwono, Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Indonesia
- Dr. apt. Nining Sugihartini, M.Si, Fakultas Farmasi, Universtas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia
- Dr. apt. Lannie Hadisoewignyo, M.Si, Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Indonesia
- Iin Narwanti, MSc., Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Indonesia
- Dr.apt. Nina Salamah, M.Sc, Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Indonesia
- apt Faridah Baroroh, MSc, Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Indonesia
- apt. Susan Fitria Candradewi, M.Sc, Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Indonesia
- apt. Citra Ariani Edityaningrum, M.Si, Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan

Copy Editor

Aning Setiya Rini, S.T, Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Indonesia

Pharmaciana

ISSN Print: 2088-4559 | ISSN Online: 2477-0256
 Website: <http://journal.uad.ac.id/index.php/PHARMACIANA>
 Office: Faculty of Pharmacy, Universitas Ahmad Dahlan
 Jl. Prof. Dr. Soepomo, S.H., Janturan, Warungboto, Umbulharjo, Yogyakarta, Indonesia
 Kode pos 55164
 Email: pharmaciana@pharm.uad.ac.id

INDEXING

- Author Guidelines
- Editorial Board
- For Authors
- Focus and Scope
- Publications Programs
- Copyright Policy
- Open Access Policy
- Publication Ethics
- Statement of Ownership
- Subscription
- Author's Choice
- Privacy Policy

USER

Username

Password

Remember me

Login

PUBLISHED BY

Universitas Ahmad Dahlan
in collaboration with
Ikatan Apoteker Indonesia (IAI)

PHARMACIANA TEMPLATES

PHARMACIANA INDEXED BY

3. DAFTAR ISI



Home > Archives > **Vol 8, No 1 (2018)**

Vol 8, No 1 (2018)

Pharmaciana

Table of Contents

Chemometrics-assisted spectrophotometry for simultaneous determination of sodium benzoate and citric acid in beverage products	PDF
<i>Ganjar Wahyu Rahardian, Sausa Monica, Hendri Wasito, Sri Sutji Susilowati</i>	1-10
The performance of derivate FTIR spectrophotometry method compared to colorimetry for tranexamic acid tablet content determination	PDF
<i>Ilma Nugrahani, Winni Nur Aulia</i>	11-24
Detoxification of 1,2-dihydroxy- 4-allylbenzene, a major phenolic compound in Piper betle, through glucuronidation using S9 protein of rat liver (Sprague Dawley)	PDF
<i>Erryana Martati</i>	25-32
Formulation and test activities of hair tonic with a combination of the aqueous extracts of aloe vera (Aloe vera L.) and licorice (Glycyrrhiza glabra L.)	PDF
<i>Sulistiorini Indriaty, Teti Indrawati, Shelly Taurhesia</i>	33-42
The gastroprotective effects of canna edulis ker. tuber starch on peptic ulcer and the histopathological profile of rat stomach	PDF
<i>Robby Najini, Moch Saiful Bachri, Sapto Yuliani</i>	43-52
Correlation of diuretic therapy toward clinical outcome of patients suffering from chronic kidney disease hospitalized in RSUP DR. M. Djamil Padang	PDF
<i>Fathnur Sani K., Armenia Nazar, Aina Fatkhil Haque</i>	53-62
The relationship between patient satisfaction and effectiveness of insulin-based therapy for type 2 diabetes mellitus at Ulin Regional Public Hospital, Banjarmasin	PDF
<i>Risya Mulyani, Dedi Hartanto</i>	63-70
Improvement of family caregivers' knowledge of polypharmacy in the elderly after health education	PDF
<i>Mustaming Mustaming, Rina Loriana, Azhari Azhari, Badar Badar</i>	71-76
Formulation and physical stability test of oleanolic acid cream and gel	PDF
<i>Kartini Kartini, Endang Wahyu Fitriani, Laurances Tansridjata</i>	77-86
The effects of croscarmellose sodium concentration on the physicochemical characteristics of orodispersible tablets of atenolol	PDF
<i>Nani Parfati, Karina Citra Rani</i>	87-96
The gel formulation of the aqueous phase of snakehead fish (Channa striata) extract with various combinations of HPMC K4M and Carbopol 934	PDF
<i>Wintari Taurina, Mohamad Andrie, Lea Anjeli</i>	97-106
Curcumin encapsulation using dendrimer PAMAM G4 conjugated with polyethylene glycol to improve the properties of gel dosage form	PDF
<i>Rahmah Elfiyani, Yudi Srifiana, Faisal Dharajat Al Rasyied</i>	107-118
Comparison of carbopol 934 and 941 as thickeners on ketoconazole microemulsions based on physical stability	PDF
<i>Pramulani Mulya Lestari, Kori Yati, Nanda Savira</i>	119-128
The formulation of probiotic Lactobacillus acidophilus granule with acacia and sodium alginate as binding agents	PDF

[Author Guidelines](#)
[Editorial Boards](#)
[Reviewers](#)
[Focus and Scope](#)
[Publications Frequency](#)
[Copyright Notice](#)
[Open Access Process](#)
[Publication Ethics](#)
[Withdrawal of Manuscripts](#)
[Retraction](#)
[Author\(s\) fee](#)
[Contact Us](#)

USER

 Username

 Password
 Remember me

PUBLISHED BY



Universitas Ahmad Dahlan
in collaboration with
Ikatan Apoteker Indonesia (IAI)

PHARMACIANA TEMPLATES



PHARMACIANA INDEXED BY



<i>Ari Widayanti, Lusi Susannah, Priyo Wahyudi</i>	129-134
The formulation of carvedilol transdermal patch with resin gum as rate control	PDF
<i>Kori Yati, Septiana Tri Pamungkas</i>	135-144
Total phenol, flavonoid, and anthocyanin content and antioxidant activity of Etlingera elatior extract and nanoparticle	PDF
<i>Tresna Lestari, Tita Nofianti, Lilis Tuslinah, Ruswanto Ruswanto, Yulia Salmini, Dewi Dewi, Leli Siti Zaqiah, Anggi Agustira, Putri Pratiwi</i>	145-154
Screening of Antiradical Activity From Some Central Sulawesi Mangroves	PDF
<i>Didit Kustantio Dewanto, Wendy Alexander Tanod, Finarti Finarti, Renol Renol</i>	155-168
Antibacterial activity of two isolated endophytic extracts associated with Indonesian mangrove plant Rhizophora mucronata	PDF
<i>Muhamad Salman Fareza, Nur Amalia Choironi, Harwoko Harwoko, Sunarto Sunarto</i>	169-175

Pharmaciana

ISSN Print: 2088-4559 | ISSN Online: 2477-0256

Website: <http://journal.uad.ac.id/index.php/PHARMACIANA>

Office: Faculty of Pharmacy, Universitas Ahmad Dahlan

Jl. Prof. Dr. Soepomo, S.H., Janturan, Warungboto, Umbulharjo, Yogyakarta, Indonesia

Kode pos 55164

Email: pharmaciana@pharm.uad.ac.id



PHARMACIANA VISITOR

00508084

StatCounter
[View Pharmaciana Stats](#)

NOTIFICATIONS

- » [View](#)
- » [Subscribe](#)

TOOLS



4. BUKTI KINERJA

The formulation of carvedilol transdermal patch with resin gum as rate control

Kori Yati^{*}, Septiana Tri Pamungkas

*Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA
Jl. Delima II/IV Perumnas Klender Jakarta Timur*

Submitted: 19-03-2018

Reviewed: 27-03-2018

Accepted: 25-04-18

ABSTRACT

Carvedilol is widely prescribed for long-term hypertension treatment. It is rapidly absorbable by oral administration, but its bioavailability is merely about 20% in humans. Drug delivery is therefore imperative to overcome this weakness. One form of transdermal drug delivery system is a patch. Transdermal patch is composed of various systems, for instance, a reservoir that uses a rate control layer to manage the rate of drug release. This research aimed to observe the effect of using resin gum as the control of drug release rate on the physical characteristics and release of carvedilol in a transdermal patch. The patches were prepared in 5 formulas with different quantities of resin gum, namely 50, 100, 150, 200, and 250 mg. Afterward, they were evaluated physically, and their dissolution and diffusion rates were analyzed. The results showed that resin gum with concentrations of 150 mg and 200 mg was physically qualified for rate control. Besides, the results of dissolution and diffusion tests revealed that transdermal patches with 150 mg of resin gum exhibited the best drug release and penetration.

Keywords: carvedilol, rate control, reservoir, resin gum, transdermal patch

Corresponding author:

Kori Yati

Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA

Jl. Delima II/IV Perumnas Klender Jakarta Timur

Email: koriyati@uhamka.ac.id

INTRODUCTION

Carvedilol is a non-selective β -blocker that can block α -1, β -1, and β -2 adrenergic receptors. It is widely prescribed for long-term hypertension treatment. Clinically, it has been proven not only to treat hypertension but also to be used in myocardial infarction and congestive heart failure. It is rapidly absorbable when administered orally. However, its bioavailability in humans is merely around 20% because it undergoes the first-pass metabolism that converts it into its inactive form and, thereby, provides no therapeutic effect. Due to the low oral bioavailability, it requires a repeated administration that may reduce medication compliance (Ahad *et al.*, 2015).

A drug delivery system is required to overcome these weaknesses. Carvedilol has a low molecular weight (406.5 Da) and a favorable log P (4.115) with $t_{1/2}$ = 6 hours, allowing it to penetrate the lipophilic layer (Vora *et al.*, 2013). Transdermal drug delivery system (TDDS) is a delivery system that maintains the effectiveness of drug release over an extended period, reducing the intensity of administration and side effects associated with oral administration routes (Patel *et al.*, 2012). One form of TDDS is a patch. Transdermal patches are pharmaceutical preparations with a variety of size containing one or more active ingredients intended to be applied to the skin and accommodate these ingredients to enter the systemic circulation after passing through the skin barrier (Premjee *et al.*, 2011). TDDS has several advantages, including convenience in drug delivery, pain reduction, and easy treatment in case of systemic toxicity (Alexander *et al.*, 2012).

As a dosage form, transdermal patch consists of many systems, i.e., adhesive system (using adhesive polymers), matrix system (using polymers as a matrix/drug container), reservoir system (using polymers as drug containers and controls of drug release rate,) and micro-reservoir system. This study prepared transdermal patches with reservoir system due to its several advantages, for instance, reservoirs (drug carriers) have separate adhesive layer and a control layer of drug release rate (Alexander *et al.*, 2012; Saroha *et al.*, 2011). Moreover, if the carvedilol patches were prepared with a matrix system, then a combination of hydrophobic and hydrophilic polymers would be needed and, at the same time, complicate the time of preparation. Transdermal patch with reservoir system is composed of active substance, matrix polymer, polymer as rate control, penetration enhancer, plasticizer (preventing the formation of a brittle film layer), release liner (protecting the adhesive layer during storage), and backing layer (the outermost layer that protects the patch) (Premjeet *et al.*, 2011).

Polymers as rate control have an essential role in a transdermal patch with reservoir systems. An example of these polymers is resin gum. It is mainly used as an emulsifier and a stabilizer in the production of colors, paints, inks, and aromatic emulsions in food and cosmetic industry, primarily because it is one of the relatively cheap and readily available polymers (Coppen, 1995). Resin gum is a hydrophobic polymer that can form a good film layer and release the drug gradually, which justifies its application as excellent rate control. Previous studies prove that it can create a functional film layer with the addition of 40% of dibutyl phthalate (hydrophobic) as a plasticizer. The drug diffusion through this film provides zero-order release over an extended period at a controlled level (Mundada and Avari, 2009). This reason has encouraged researchers to observe the effect of using resin gum as rate control on the physical characteristics and the release of carvedilol in a transdermal patch.

MATERIALS AND METHODS

Materials

The materials used in this research were carvedilol (Sigma) and resin gum (BiUma Bhakti).

Formulation of transdermal patches (Mundada and Avari, 2009; Rajhpur and Lakshmi, 2015)

The five formulas used to prepare the carvedilol transdermal patches are presented in Table I.

Table I. Formulas of carvedilol transdermal patch

Formulas	Carvedilol (mg)	3% HPMC K100M Gel (mg)	Resin Gum (mg)	Dibutyl phthalate (% from the amount of resin gum)
F1	13	100	50	40
F2	13	100	100	40
F3	13	100	150	40
F4	13	100	200	40
F5	13	100	250	40

Preparation of carvedilol-containing gel

HPMC K100M was dispersed in distilled water. The dispersion solution was stirred until homogeneous using a magnetic stirrer and then left to rest for \pm 24 hours at room temperature until it expanded and gelatinized. The carvedilol was dissolved in methanol, added to the gel, and stirred until homogeneous. Afterward, the gel in which carvedilol was present was observed organoleptically and evaluated for content uniformity.

Preparation of rate control layer

The resin gum was dissolved in chloroform until it reached a concentration of 10% w/v. It was then added with 40% dibutyl phthalate, stirred until homogeneous, and placed in a Petri dish. After a film layer was formed, it was evaluated organoleptically and tested experimentally for thickness, weight uniformity, folding endurance, and water vapor transmission rate.

Preparation of transdermal patches

The gel containing carvedilol was placed on the backing layer, and the resin gum layer was put on top of it. Afterward, the transdermal patch was closed with a release liner and tested for in vitro drug release and diffusion.

Evaluations**Organoleptic analysis of carvedilol-containing gel** (Sonjoy *et al.*, 2011; Rajhpur and Lakshmi, 2015)

This evaluation included visual observation on the shape, color, and odor of the gel.

Content uniformity analysis of carvedilol-containing gel (Sonjoy *et al.*, 2011; Rajhpur and Lakshmi, 2015)

This test was performed by pouring the gel into a volumetric flask. The gel was added with 10 mL of methanol and stirred in a shaker bath for 24 hours. Then, it was added with phosphate buffer solution (pH 7.4) up to 100 mL. The absorbent was measured with UV-Vis spectrophotometer at a wavelength of 286 nm.

Organoleptic analysis of rate control layer (Sonjoy *et al.*, 2011)

This evaluation included visual observation on the shape, color, and odor of the rate control layer.

Thickness measurement of rate control layer (Sonjoy *et al.*, 2011)

The thickness of rate control layer was measured using a caliper. The result represented the average thickness of the rate control layers of three different patches.

Weight uniformity analysis of rate control layer (Sonjoy *et al.*, 2011)

Three rate control layers of each formula were weighed one by one with an analytical scale. The variation of their weight was calculated.

Folding endurance test of rate control layer (Sonjoy *et al.*, 2011)

This test was performed by folding the rate control layer repeatedly for 300 times until it was broken or folded. The number of folds that could be applied to the layer without breaking it was selected as the degree of folding endurance.

Water vapor transmission rate (WVTR) analysis of rate control layer (Sonjoy *et al.*, 2011)

This test used glass vials as a transmission cell. The vials were washed and then dried in the oven. Afterward, 1 gram of calcium chloride was placed in them, and the rate control was set on the edge with the help of an adhesive. The accurate weight of the vials was recorded. They were put in a desiccator containing a saturated potassium chloride solution with a relative humidity of 63%. The vials were removed after 72 hours. The water vapor transmission rate was calculated using Eq. 1.

$$WVTR = \frac{W \times L}{S} \dots\dots\dots (Eq. 1).$$

where:

W = Weight difference or reduction (gram)

L = Thickness of transdermal patch (cm)

S = Area (cm²)

In vitro drug release test of transdermal patch (Sonjoy *et al.*, 2011)

The drug release was measured using a U.S.P dissolution tester at a temperature of 37°C±1°C and stirred at 50 rpm. The transdermal patches were placed on the glass object with the help of cyanoacrylate adhesive substance so that the drug could not separate from the glass object. The glass object was inserted into a chamber containing 900 mL of phosphate buffer solution (pH 7.4). Afterward, 5 ml of the solution in the chamber was discharged every hour up to the twentieth hour and diluted with phosphate buffer solution (pH 7.4). The absorbent was read using a UV-Vis spectrophotometer at a wavelength of 286 nm.

In vitro drug penetration test of transdermal patch (Sonjoy *et al.*, 2011)

This test used the Frans diffusion cell tool. The transdermal patches were placed on the Millipore membrane (pore size= 0.22 µm) in the Franz diffusion cell tool. Millipore membranes were inserted between the donor and receptor compartments. The receptor compartment contained 100 mL of phosphate buffer solution (pH 7.4). This buffer was stirred with a magnetic stirrer at 100 rpm and a temperature of 37°C±1°C. It was drawn by 5 mL per predefined time interval for 24 hours. The solution was diluted with phosphate buffer solution (pH 7.4) and then analyzed using a UV-Vis spectrophotometer at a wavelength of 286 nm.

Statistical analysis

The physical characteristics of the rate control layer and the transdermal patch, as identified from the evaluations, were analyzed using One-way ANOVA with $\alpha = 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

The organoleptic properties and content uniformity of the carvedilol-containing gel

The gel base used in this research was a high viscosity grade of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) with a concentration of 3%. The organoleptic test results of the HPMC gel are presented in Table II.

Table II. The organoleptic properties of HPMC gel

Organoleptic Characteristics	Results
Shape	Gel
Color	Transparent (colorless)
Odor	Odorless

The carvedilol content in each part of the gel has to be uniform. Therefore, the content uniformity of HPMC gel in which carvedilol is present is necessary to evaluate. The carvedilol-containing HPMC gel was sampled by 100 mg, dissolved in phosphate buffer solution (pH 7.4), and measured using a UV-Vis spectrophotometer at a wavelength of 286 nm. As presented in Table III, the results indicate that the carvedilol content in the tested HPMC gel meets the standard of content uniformity, i.e., no deviation above 15% (Kemenkes RI, 2014).

Table III. The results of content uniformity test of carvedilol-containing HPMC gel

No	Results (%)
1.	100.5
2.	99.8
3.	99.5
4.	100.3
5.	100.2
6.	99.7
7.	99.8
8.	100.2
9.	100.4
10.	99.6
Mean	100.0

The evaluation results of the rate control layer

The rate control layer was prepared with resin gum using the film casting solvent method, which evaporated the solvent used in the preparation of the rate control layer. The film layer formed in this process was evaluated organoleptically. As summarized in Table IV, the results showed that formulas 3 and 4 had the most favorable organoleptic properties because they produced non-friable and non-sticky rate control layers. These characteristics are influenced by the amount of resin gum used in each formula. The higher the amount of the resin gum used to a certain extent, the better the film layer (Mundada and Avari, 2009).

The next evaluation was the thickness measurement of the film layer using a micrometer scrub. The number of polymers used in the preparation of the rate control layer affects the thickness of the film layer (Mundada and Avari, 2009; Babu *et al.*, 2012). The results, as presented in Table V, affirmed that the amount of resin gum used in the preparation could produce film layers with significantly different thickness ($p < 0.05$).

Aside from thickness, the research analysis included the weight uniformity evaluation of the rate control layer. Three transdermal patches of each formula were weighed using an analytical scale. The

amount of resin gum used as the former of film layer affects the weight of the dosage form (Mundada and Avari, 2009). As listed in Table VI, the results proved that the amount of resin gum used in the preparation could produce rate control layer with significantly different weights ($p < 0.05$).

Table IV. The results of the organoleptic test of the resin gum-based rate control layer

Formulas	Results
Formula 1	Shape: Friable thin film layer Color: Transparent brown Odor: Odorless
Formula 2	Shape: Slightly friable, thin film layer Color: Transparent brown Odor: Odorless
Formula 3	Shape: Thin film layer Color: Transparent brown Odor: Odorless
Formula 4	Shape: Thin film layer Color: Transparent brown Odor: Odorless
Formula 5	Shape: Slightly sticky, thin film layer Color: Transparent brown Odor: Odorless

Table V. The thickness of the resin gum-based rate control layer

Formulas	Results (μm)
Formula 1	83.5 ± 0.45
Formula 2	95.6 ± 1.01
Formula 3	130.2 ± 0.58
Formula 4	167.8 ± 0.34
Formula 5	201.7 ± 0.48

Table VI. The weight uniformity of the resin gum-based rate control layer

Formulas	Results (mg)
Formula 1	53.86 ± 0.28
Formula 2	102.55 ± 0.30
Formula 3	153.75 ± 0.31
Formula 4	203.30 ± 0.55
Formula 5	252.48 ± 0.32

The folding endurance test was performed by folding the patches 300 times in the same section. A good film can withstand at least 300 folds (Barhate *et al.*, 2011). The evaluation results showed that the film layer of formula 1 was only able to survive 238 folds, while the one created using formula 2 survived 273 folds. Similar case applied to formula 5 where the film layer endured 280 folds. However, the film layers of formulas 3 and 4 were able to withstand the three-hundredth fold without any damage. Such endurance to folding was caused by the use of 40% of dibutyl phthalate as a plasticizer (Mundada and Avari, 2009). The amount of the resin gum used in the formula potentially affects the endurance of the film layer to folding. The higher the amount of the polymers used as the

former of the film layer, the stronger its endurance to folding (Barhate *et al.*, 2011). The number of folding endured by the film layers continually increased from formula 1 to formulas 3 and 4 that used 150 mg and 200 mg of resin gum. However, this number decreased when the formula used 250 mg of resin gum because it resulted in a slightly sticky layer. These evaluation results suggested that formulas 3 and 4 produced the best film layers of resin gum. Furthermore, they affirm that the amount of resin gum in a formula can create significantly different endurance to folding ($p < 0.05$).

The water vapor transmission rate (WVTR) test was performed by measuring the amount of water vapor that passed through the film layer. This amount is influenced by the thickness of said film layer (Premjeet *et al.*, 2011). As summarized in Table VII, the test results showed that a thicker film layer allowed a smaller amount of water to pass through. They also proved that the amount of resin gum used in the preparation of the rate control layer produced different thickness and, therefore, significantly different water vapor transmission rate ($p < 0.05$).

Table VII. The water vapor transmission rate of the resin gum-based rate control layer

Formulas	Results (g.cm/cm ²) (72 hours)
Formula 1	7.73 ± 0.07
Formula 2	7.11 ± 0.12
Formula 3	6.38 ± 0.08
Formula 4	5.85 ± 0.04
Formula 5	5.02 ± 0.10

The evaluation results of the carvedilol transdermal patch

The dissolution test was performed to identify the ability of the transdermal patch to release active substance from its dosage form. It tested the carvedilol transdermal patches prepared with formulas 3 and 4 because they were the best and most eligible according to the physical evaluation results of the resin gum-based film layer. The results of the dissolution test of the carvedilol transdermal patch are summarized in Table VIII. The drug release in a transdermal dosage form with reservoir system is influenced by the properties of the polymer, such as rate control, the thickness of the rate control layer, and the characteristics of the active ingredient (Premjeet *et al.*, 2011). Based on the dissolution test results, formula 3 released more active substance compared to formula 4 despite the less significant thickness difference between their rate control layers. This finding affirms that a thicker rate control layer decreases the speed of the active substance to penetrate; in other words, the active ingredient takes a longer time to exit the dosage form (Sonjoy *et al.*, 2011). The statistical analysis results indicated that the two formulas yielded inconsiderably different percentage of dissolved active ingredient ($p > 0.05$).

In addition to the dissolution test, the evaluation of carvedilol patch also included diffusion test. It was performed using Franz diffusion cell. The Millipore membrane used to simulate skin layer in this test had to be impregnated first with isopropyl myristate to produce oily membrane and mimic the structure of stratum corneum. The drug diffusion test started with identifying the optimum impregnation time in 10, 30, 45, 60, and 75 minutes. As presented in Table IX, the percentages showed that the optimum impregnation time was 10 minutes (Hendrardi and Martodihardjo, 1997).

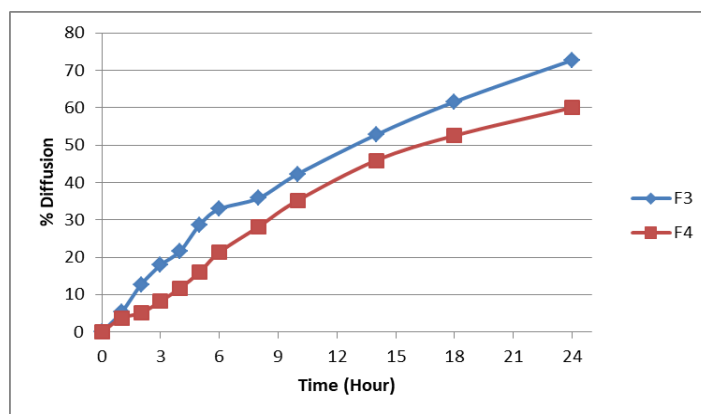
The diffusion test was performed to identify the ability of active substances to penetrate the stratum corneum on the skin to be able to enter the systemic circulation. It tested the carvedilol transdermal patches prepared with formulas 3 and 4 due to their most favorable organoleptic properties and degrees of folding endurance. It used a diffusion tool that was connected to a peristaltic pump. The receptor compartment containing 330 mL of phosphate buffer solution (pH 7.4) was conditioned at a temperature $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ by running water with the same temperature into the water jacket. The previous study used Eudagrit L to form the rate control layer and Span 80 as a penetration enhancer, and it resulted in 90% dissolved active substance in 24 hours (Tanwar *et al.*, 2007).

Table VIII. The dissolution test results of the carvedilol transdermal patch

Time (hour)	Results (%) F3	Results (%) F4
0	0 ± 0	0 ± 0
1	8.98 ± 0.13	5.25 ± 0.19
2	15.67 ± 0.05	7.15 ± 0.07
3	22.37 ± 0.14	15.67 ± 0.14
4	33.90 ± 0.23	23.54 ± 0.12
5	40.86 ± 0.21	30.78 ± 0.24
6	52.35 ± 0.18	40.44 ± 0.13
8	60.75 ± 0.13	48.92 ± 0.21
10	68.34 ± 0.16	52.45 ± 0.07
14	73.54 ± 0.18	60.34 ± 0.03
24	80.21 ± 0.16	68.62 ± 0.13

Table IX. The optimization of millipore membrane

Time (minute)	% average impregnation (%)
10	9.08 ± 0.3872
30	14.89 ± 0.4979
45	22.10 ± 0.7349
60	28.68 ± 0.2573
75	31.13 ± 0.7556

**Figure 1. The diffusion test results of carvedilol transdermal patches prepared with formula 3 and formula 4**

The percentage of the diffused active substance by the carvedilol transdermal patch prepared with formula 3 was higher than formula 4, as illustrated in Figure I. This difference was caused by the thicker rate control layer in formula 4 (72.7%) compared to formula 3 (60.01%), which prevented drug from penetrating to the rate control layer and reduced the amount of the diffused drug. A long drug release is also influenced by the hydrophobicity of the rate control layer. Resin gum is a hydrophobic polymer; therefore, medicinal materials can hardly penetrate it and diffuse out of a dosage system. In

this case, only a smaller amount of drug can penetrate the skin and enter the systemic circulation (Babu *et al.*, 2012). Compared to the previous study (Tanwar *et al.*, 2007), the diffusion test results showed that transdermal patches with resin gum as the rate control layer exhibited a reasonably good diffusion even without the addition of penetration enhancer. The statistical analysis results showed that carvedilol patches prepared with formulas 3 and 4 produced insignificantly different percentage of diffused active substance ($p > 0.05$).

CONCLUSIONS

The results indicate that a higher concentration of resin gum as a rate control affects the physical properties of the formed rate control layer. The amount of resin gum used in the preparation also determines the results of the dissolution and diffusion test of the carvedilol transdermal patch. Formula 3, with 150 mg of resin gum, is the best formula.

REFERENCES

- Ahad, A., Al-Jenoobi, F., Al-Mohizea, A.M., Akhtar, N., Raish, M., and Aqil, M., 2015. Systemic delivery of β -blockers via transdermal route for hypertension, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(6): 587-602.
- Alexander, A., Dwivedi, S., Ajazuddin, Giri T.K., Saraf, S., and Tripathi D.K., 2012. Approaches for Breaking the Barriers of Drug Permeation Through Transdermal Drug Delivery, *Journal of Controlled Release*, 164(1): 26–40.
- Babu, G.D., Sagar, K.C., and Bhootr M.R., 2012. Design and evaluation of valsartan transdermal patches. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 3(3), 462-464.
- Barhate, S.D., and Potdar, M.B., 2011. Formulation of Transdermal Patch of Carvedilol Using Novel Polymers, *Pelagia Research Library*, 2(2): 185-189.
- Coppen, J.J.W., 1995. *Non-Wood Forest Products 6: Gums, Resins and Latexes of Plant Origin*. Food and Agriculture Organization of The United Nations, Rome, 65.
- Hendradi, E., and Martodihardjo, S., 1997. Difusi astemizol melewati membran isopropil miristat, *Majalah Farmasi Indonesia*, 8(4): 143-149.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI), 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, pp.1526-1529.
- Mundada, A.S., and Avari, J.G., 2009. Permeability studies of damar batu free films for transdermal application, *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly*, 15(2), 83–88.
- Patel, H., Bhimani B., and Patel G., 2012. Transdermal Drug Delivery System As Prominent Dosage Forms for the Highly Lipophilic Drugs, *International Journal of Pharmaceutical Bio-Science*, 1(3): 42–65.
- Premjeet, S., Bilandi, A., Sahil, K., and Akanksha M., 2011. Transdermal Drug Delivery System (Patches), Applications In Present Scenario, *International Journal Of Research In Pharmacy And Chemistry*, 1(4): 1139–1151.
- Rajhpur, A., and Lakshmi, P.K., 2015. Development of reservoir type transdermal drug delivery system of alfuzosin hydrochloride for the treatment of benign prostate hyperplasia. *Der Pharmacia Lettre*, 7(4): 31-39.
- Saroha, K., Yadav, B., and Sharma, B., 2011. Transdermal Patch: A Discrete Dosage Form. International, *Journal of Current Pharmaceutical Research*, 3(3): 98-108.
- Sonjoy M., Thimmasetty, R., and Kilarimath, 2011. Formulation and Evaluation of Carvedilol Transdermal Patches, *International Research Journal of Pharmacy*, 2(1), 237-248.
- Tanwar, Y.S., Cauchan, C.S., and Sharma, A., 2007. Development and Evaluation of Carvedilol Transdermal Patches, *Acta Pharma*, 57: 151-159.
- Vora, N., Lin, S., and Madan, P.L., 2013. Development and in-vitro evaluation of an optimized carvedilol transdermal therapeutic system using experimental design approach. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8, 28-38.

5. BUKTI KORESPONDENSI AUTHOR

- Paper submission
- Acceptance letter
- Proses review

FORMULASI *TRANSDERMAL PATCH* KARVEDILOL MENGUNAKAN GUM DAMAR SEBAGAI *RATE CONTROL*

FORMULATION OF CARVEDILOL *TRANSDERMAL PATCH* WITH GUM DAMAR AS *RATE CONTROL*

Kori Yati^{1*} dan Septiana Tri Pamungkas²

^{1,2}Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA
Jakarta

Submitted :

Reviewed :

Accepted :

ABSTRAK

Karvedilol merupakan obat yang banyak diresepkan dalam pengobatan hipertensi jangka panjang. Karvedilol cepat diabsorpsi secara per oral, namun bioavailabilitas oral karvedilol pada manusia hanya sekitar 20%. Untuk mengatasi kelemahan tersebut, perlu dilakukan pengembangan dalam sistem penghantaran obat. Salah satu bentuk sistem penghantaran obat transdermal adalah dalam bentuk *patch*. *Transdermal patch* terdiri dari berbagai sistem, salah satunya adalah sistem reservoir yang menggunakan lapisan *rate control* untuk mengatur laju pelepasan obat. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh penggunaan gum dammar sebagai pengatur laju pelepasan obat terhadap karakteristik fisik dan pelepasan karvedilol dalam sediaan *transdermal patch*. *Transdermal patch* karvedilol dibuat dalam 5 formula dengan gum dammar sebagai *rate control* sebanyak 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg dan 250 mg yang selanjutnya dievaluasi secara fisik dan dievaluasi laju difusinya. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan gum dammar sebagai *rate control* pada konsentrasi 150 mg dan 200 mg memenuhi syarat sifat fisik dari *rate control* yang selanjutnya dilanjutkan dengan uji difusi. Berdasarkan hasil uji difusi dapat diketahui bahwa gum dammar dengan konsentrasi 150 mg mampu memberikan hasil difusi yang terbaik.

Kata Kunci : *Transdermal Patch*, Karvedilol, Gum Damar, *Rate Control*, *Reservoir*

ABSTRACT

Carvedilol is widely prescribed in the treatment of long-term hypertension. Carvedilol can be absorbed rapidly, but its bioavailability is only about 20% in humans. To overcome these weaknesses, drug delivery needs to be improved. One form of transdermal drug delivery system is the form of patch. The transdermal patch is composed of various systems, one of which is the reservoir system which uses a layer of control for regulating the rate of drug release. The aim of this research is to observe the effect of the use of gum resin as a drug release rate regulator on its physical characteristics and the release of carvedilol in transdermal patches. Transdermal patches of carvedilol were made in 5 formulas with gum resin as rate control as much as 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, and 250 mg, which were further evaluated physically and its rate of diffusion. The results of this research indicate that the use of gum resin as rate control at concentrations of 150 mg and 200 mg was physically qualified from rate control, which was further followed by a diffusion test. Based on the results of the diffusion test, it can be known that gum resin with a concentration of 150 mg is able to provide the best results of diffusion.

Kata Kunci : *Transdermal Patch*, Reservoir, Carvedilol, *Rate Control*, Gum Damar

Penulis korespondensi:

Kori Yati

Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA
Jl. Delima II/IV Perumnas Klender Jakarta Timur

koriyati@uhamka.ac.id

PENDAHULUAN

Karvedilol adalah β -bloker non selektif. Karvedilol mampu memblokreseptor β -1 dan β -2 adrenergik serta reseptor α -1 adrenergik. Karvedilol merupakan obat yang banyak diresepkan dalam pengobatan hipertensi jangka panjang. Secara klinis telah ditunjukkan bahwa karvedilol tidak hanya mampu mengobati hipertensi, tetapi dapat digunakan untuk infark miokard dan gagal jantung kongestif. Karvedilol cepat diabsorpsi secara per oral, namun bioavailabilitas oral karvedilol pada manusia hanya sekitar 20%, karena mengalami *first pass effect metabolism* sehingga berubah menjadi bentuk inaktifnya dan tidak memberikan efek terapi. Karena bioavailabilitas oral yang rendah tersebut, mengharuskan pemberian obat yang berulang sehingga dapat mengurangi kepatuhan pasien. (Ahad *et.al.*, 2014).

Untuk mengatasi kelemahan-kelemahan tersebut, maka perlu dilakukan pengembangan dalam sistem penghantaran obat. Karvedilol memiliki berat molekul rendah (406,5 Da), dan log P yang menguntungkan (4,115), dengan $t_{1/2}$ selama 6 jam sehingga memungkinkan karvedilol untuk mampu menembus lapisan kulit yang lipofilik (Vora *et.al.*, 2013). Sistem penghantaran obat transdermal (TDDS) merupakan sistem penghantaran dengan mempertahankan pelepasan obat agar tetap efektif dalam waktu yang panjang sehingga mengurangi intensitas pemberian dan mampu mengurangi efek samping yang terkait dengan rute pemberian oral (Patel *et.al.*, 2012).

Salah satu bentuk sistem penghantaran obat transdermal adalah dalam bentuk *patch*. *Transdermal patch* adalah sediaan farmasi yang terdiri dari berbagai ukuran, mengandung satu atau lebih bahan aktif yang dimaksudkan untuk diterapkan pada kulit dan menyebabkan bahan aktif masuk ke sirkulasi sistemik setelah melewati hambatan sawar kulit (Premjee *et.al.*, 2011). Sistem *transdermal patch* memiliki beberapa keuntungan diantaranya, memudahkan pada saat pemberian, mengurangi rasa sakit, mudah dilakukan penanganan jika terjadi toksisitas sistemik, dan lain-lain (Alexander *et.al.*, 2012). Sediaan transdermal terdiri dari berbagai macam sistem, diantaranya adalah sistem adhesive (menggunakan polimer yang bersifat adhesive), sistem matriks (menggunakan polimer sebagai matriks/tempat menampung obat), sistem reservoir (menggunakan polimer sebagai penampung obat dan pengatur laju pelepasan obat) dan sistem microreservoir. Pada penelitian ini, akan dibuat sediaan *transdermal patch* dengan sistem reservoir yang memiliki beberapa keuntungan, diantaranya adalah reservoir (pembawa obat) dengan lapisan *adhesive* dan lapisan pengatur laju pelepasan obat tidak bercampur menjadi satu (Alexander *et.al.*, 2012; Saroha *et.al.*, 2011). Selain alasan tersebut, bila karvedilol ingin dibuat dengan sistem matriks, maka diperlukan adanya kombinasi polimer hidrofobik dan hidrofilik yang akan menyulitkan pada saat pembuatan. *Transdermal patch* sistem *reservoir* terdiri dari beberapa komponen, diantaranya zat aktif, polimer matriks, polimer sebagai pengatur laju pelepasan obat, peningkat penetrasi, *plasticizer* (untuk mencegah lapisan film yang terbentuk agar tidak rapuh), *release linear* (pelindung lapisan adhesif) dan *backing layer* (tempat sediaan) (Premjee *et.al.*, 2011).

Pada *transdermal patch* dengan sistem reservoir, polimer sebagai pengatur laju pelepasan obat memiliki peranan yang sangat penting. Salah satu polimer yang dapat digunakan sebagai pengatur laju pelepasan obat pada sediaan transdermal adalah gum damar. Gum damar terutama digunakan sebagai pengemulsi dan penstabil untuk produksi warna, cat, tinta, dan emulsi aromatik dalam makanan dan industri kosmetik. Gum damar merupakan salah satu polimer yang murah dan mudah didapat (Coppen, 1995). Gum damar merupakan polimer yang bersifat hidrofobik dan dapat membentuk lapisan film yang baik serta mampu melepaskan obat secara bertahap sehingga dapat digunakan menjadi lapisan pengatur laju pelepasan obat yang baik. Dari hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, gum damar dapat membentuk lapisan film yang baik dengan penambahan *plasticizer* dibutil ftalat (bersifat hidrofobik) sebanyak 40%. Difusi obat melalui film ini mengikuti orde nol dan difusi obat diperpanjang selama periode waktu yang lebih lama pada tingkat yang terkendali. (Mundada & Avari, 2009). Hal ini yang mendorong peneliti ingin melihat pengaruh penggunaan gum damar sebagai pengatur laju pelepasan obat terhadap karakterisasi fisik dan pelepasan karvedilol dalam sediaan *transdermal patch*.

BAHAN DAN METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah Timbangan analitik, alat-alat gelas, jangkasorong, alumunium foil, oven, lemari pendingin, membrane milipore, vial, *dissolution tester*, desikator, seperangkat alat difusi Frans dan Spektrofotometer UV-Vis. Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah Karvedilol (Sigma), HPMC K100M (Ashland), aquadest, gum damar (bima bhakti), kloroform (merck), methanol (merck), dibutil pthalat, NaOH, K₂HPO₄, kalium klorida, kalsium klorida dan asetonitril.

Metode

1. Metode Pembuatan *Transdermal Patch* (Mundada & Avari, 2009; Rajhpur & Lakshmi, 2015)

Tabel I. Formula Transdermal Patch Karvedilol

Formula	Karvedilol (mg)	Gel HPMC K100M 3% (mg)	Gum Damar (mg)	Dibutil pthalat (% dari jumlah Gum Damar)
F1	13	100	50	40
F2	13	100	100	40
F3	13	100	150	40
F4	13	100	200	40
F5	13	100	250	40

a. Pembuatan Gel Pembawa

HPMC K100M didispersikan dalam aqua destillata. Aduk hingga homogen menggunakan *magnetic stirrer*. Diamkan selama \pm 24 jam pada suhu kamar hingga mengembang dan membentuk gel. Karvedilol dilarutkan dalam metanol, setelah itu tambahkan ke dalam gel, diaduk hingga homogen. Selanjutnya gel dievaluasi organoleptis dan keseragaman kandungannya

b. Pembuatan *Rate Control*

Gum damar dilarutkan ke dalam kloroform (hingga konsentrasi 10% w/v), lalu tambahkan 40% dibutil pthalat, diaduk hingga homogen, lalu dituang *petridish*. Selanjutnya lapisan film yang terbentuk dievaluasi organoleptis, ketebalan, keseragaman bobot, daya tahan terhadap lipatan dan *water vapor transmission rate* nya.

c. Pembuatan *Transdermal Patch*

Gel yang mengandung karvedilol dituang ke dalam *backing layer*, lalu letakkan lapisan gum damar di atasnya. Setelah itu, *patch* ditutup dengan *release linier*. Selanjutnya *transdermal patch* dievaluasi uji invitro pelepasan obat dan uji invitro difusinya.

2. Evaluasi

a. Evaluasi gel pembawa obat (Sonjoy *et.al.*, 2011; Rajhpur & Lakshmi, 2015)

1) Organoleptik

Diamati secara visual : bentuk, warna dan bau dari gel

2) Keseragaman kandungan

Pengujian ini dilakukan dengan cara memasukkan gel pada labu ukur. Tambahkan 10 ml metanol dan diaduk di *shaker bath* selama 24 jam. Tambahkan larutan pengencer dapar fosfat pH 7,4 hingga 100 ml. Absorban diukur menggunakan UV-Vis pada panjang gelombang 286 nm.

b. Evaluasi lapisan pengatur laju pelepasan obat (Sonjoy *et.al.*, 2011)

1) Organoleptik

Diamati secara visual : bentuk, warna dan bau dari lapisan pengatur laju pelepasan obat

2) Ketebalan

Ketebalan dari lapisan pengatur laju pelepasan obat diukur menggunakan jangka sorong. Ketebalan diukur menggunakan 3 *patch* yang berbeda dan rata-rata dari ketebalan tersebut dianggap sebagai ketebalan lapisan pengatur laju pelepasan obat.

3) Keseragaman Bobot

Lapisan pengatur laju pelepasan obat ditimbang satu persatu dari setiap formula sebanyak tiga buah dengan timbangan analitik dan variasi beratnya dihitung.

4) Daya tahan terhadap lipatan

Pengujian ini dilakukan dengan cara melipat secara berulang pada lapisan pengatur laju pelepasan obat hingga lapisan tersebut patah atau melipat lapisan tersebut sebanyak 300 kali. Jumlah lipatan yang dapat dilakukan pada lapisan tanpa mematahkan lapisan tersebut merupakan nilai dari daya tahan terhadap lipatan.

5) *Water Vapor Transmission Rate*

Pengujian ini menggunakan vial sebagai *transmission cell*. Vial yang digunakan, dicuci dan dikeringkan di dalam oven. Setelah itu, 1 gram kalsium klorida dimasukkan ke dalam vial, dan lapisan pengatur laju pelepasan obat diletakkan ditepi dengan bantuan zat adhesif. Vial ditimbang secara akurat, kemudian dicatat dan diletakkan didalam desikator yang berisi larutan jenuh kalium klorida dengan RH 63%. Vial dikeluarkan setelah 72 jam.

$$WVTR = \frac{W \times L}{S}$$

Dimana :

W = Jumlah pengurangan bobot (gram)

L = Ketebalan *patch* (cm)

S = Luas area (cm)

c. Evaluasi *transdermal patch* (Sonjoy *et.al.*, 2011)

1) Uji In Vitro Pelepasan Obat

Pelepasan obat diukur menggunakan U.S.P *dissolution tester* dengan suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ dan diaduk dengan kecepatan 50 rpm. *Patch* diletakkan di *object glass* dengan bantuan zat adhesif cyanacrylate sehingga obat tidak dapat lepas dari *object glass*. Lalu *object glass* tersebut dimasukkan ke dalam chamber yang berisi 900 ml dapar fosfat (pH 7,4). 5 mL larutan dari chamber diambil setiap satu jam hingga 24 jam dan diencerkan dengan larutan dapar fosfat (pH 7,4). Absorban dibaca menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 286 nm.

2) Uji In Vitro Penetrasi Obat

Pengujian ini menggunakan alat sel difusi Frans. *Patch* diletakkan di atas membrane milipore pada alat sel difusi Franz. Membrane milipore diletakkan

diantara kompartemen donor dan reseptor. Kompartemen reseptor berisi 100 ml dapar fosfat (pH 7,4). Dapar fosfat yang berada didalam kompartemen reseptor, diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 100 rpm dan pada suhu $37^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$. Larutan dapar dalam kompartemen reseptor diambil sebanyak 5 ml setiap interval waktu selama 24 jam. Larutan tersebut diencerkan dengan dapar fosfat pH 7,4 lalu dianalisa menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 286 nm.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hasil Evaluasi Gel Pembawa (Sonjoy *et.al.*, 2011; Rajhpur & Lakshmi, 2015)

a. Uji Organoleptis

Basis gel yang digunakan pada penelitian kali ini adalah Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) dengan grade *high viscosity*. Konsentrasi HPMC yang digunakan adalah 3%. Hasil uji organoleptis gel HPMC dapat dilihat pada **tabel II**.

Tabel II. Organoleptis dari Gel HPMC

Karakteristik Organoleptis	Hasil
Bentuk	Gel
Warna	Bening (tidak berwarna)
Bau	Tidak berbau

b. Uji Keseragaman Kandungan

Gel HPMC yang sudah dibentuk, ditambahkan carvedilol ke dalam basis gel tersebut hingga homogen. Kandungan karvedilol dalam tiap bagian gel harus seragam, oleh karena itu perlu diuji keseragaman kandungan pada gel HPMC yang sudah berisi karvedilol. Gel HPMC yang sudah ditambahkan carvedilol, diambil 100 mg kemudian dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7,4, lalu dibaca menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 286 nm. Hasil uji keseragaman kandungan gel HPMC yang mengandung karvedilol dapat dilihat pada **tabel III**.

Tabel III. Hasil Evaluasi Keseragaman Kandungan

No	Hasil (%)
1.	100,5
2.	99,8
3.	99,5
4.	100,3
5.	100,2
6.	99,7
7.	99,8
8.	100,2
9.	100,4
10.	99,6

2. Hasil Evaluasi Lapisan Rate Control (Sonjoy *et.al.*, 2011)

a. Uji Organoleptis

Lapisan rate control dibuat menggunakan gum dammar dengan metode *film casting solvent* yaitu dengan cara menguapkan pelarut yang digunakan pada pembuatan lapisan *rate control*. Lapisan film yang telah terbentuk, dievaluasi secara organoleptis. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa formula yang menunjukkan hasil evaluasi fisik yang terbaik adalah formula 3 dan 4. Hasil uji organoleptis lapisan rate control dapat dilihat pada **tabel IV**.

Tabel IV. Uji Organoleptis Lapisan Rate Control

Formula	Hasil
Formula 1	Bentuk : Lapisan tipis film rapuh Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau
Formula 2	Bentuk : Lapisan tipis film sedikit rapuh Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau
Formula 3	Bentuk : Lapisan tipis film Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau
Formula 4	Bentuk : Lapisan tipis film Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau
Formula 5	Bentuk : Lapisan tipis film sedikit lengket Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau

b. Ketebalan

Evaluasi selanjutnya yang dilakukan adalah pengukuran ketebalan. Lapisan film yang sudah terbentuk diukur ketebalannya menggunakan *micrometer scrub*. Hasil evaluasi menunjukkan semakin meningkat jumlah gum damar yang digunakan, semakin meningkat pula ketebalan yang dihasilkan. Hasil uji ketebalan lapisan rate control dapat dilihat pada **tabel V**.

Tabel V. Hasil evaluasi ketebalan

Formula	Hasil (μm)
Formula 1	83,5 \pm 0,45
Formula 2	95,6 \pm 1,01
Formula 3	130,2 \pm 0,58
Formula 4	167,8 \pm 0,34
Formula 5	201,7 \pm 0,48

c. Keseragaman Bobot

Evaluasi selanjutnya yang dilakukan adalah keseragaman bobot. Evaluasi ini dilakukan dengan cara menimbang 3 patch pada masing-masing formula menggunakan timbangan analitik. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa semakin meningkat jumlah gum dam\mar yang digunakan, semakin meningkat juga bobot

yang dihasilkan. Hasil uji keseragaman bobot lapisan rate *control* dapat dilihat pada **tabel VI**.

Tabel VI. Hasil evaluasi keseragaman bobot

Formula	Hasil (mg)
Formula 1	53,86 ± 0,28
Formula 2	102,55 ± 0,30
Formula 3	153,75 ± 0,31
Formula 4	203,30 ± 0,55
Formula 5	252,48 ± 0,32

d. Daya Tahan Terhadap Lipatan

Daya tahan terhadap lipatan dilakukan dengan cara melipat patch sebanyak 300 kali pada bagian yang sama. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa pada lapisan film formula 1 hanya mampu bertahan setelah lipatan ke 238. Lapisan film formula 2 mampu bertahan hingga lipatan ke 273. Lapisan film formula 3 dan 4 mampu bertahan hingga lipatan ke 300 tanpa adanya kerusakan sedikitpun. Lapisan film formula 5 mampu bertahan hingga lipatan ke 280. Lapisan film mampu bertahan terhadap lipatan dikarenakan adanya *plasticizer* yaitu dibutyl pthalat sebanyak 40%. Jumlah gum damar yang digunakan juga mampu mempengaruhi daya tahan terhadap lipatan lapisan film. Hal ini menunjukkan bahwa formula 3 dan 4 merupakan formula terbaik dari lapisan film gum damar.

e. *Water Vapor Transmission Rate*

Pengujian ini dilakukan untuk mengukur jumlah uap air yang mampu melewati lapisan film. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa semakin tebal lapisan film yang dihasilkan, maka semakin rendah jumlah air yang mampu melewati lapisan film tersebut. Hasil uji *water vapor transmission rate* lapisan rate *control* dapat dilihat pada **tabel VII**.

Tabel VII. Hasil evaluasi *water vapor transmission*

Formula	Hasil (g.cm/cm²) (72 jam)
Formula 1	7,73 ± 0,07
Formula 2	7,11 ± 0,12
Formula 3	6,38 ± 0,08
Formula 4	5,85 ± 0,04
Formula 5	5,02 ± 0,10

3. Evaluasi Patch Karvedilol (Sonjoy, Thimmasetty, Ratan & Kilarimath, 2011)

a. Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan untuk melihat kemampuan patch dalam melepaskan zat aktif dari bentuk sediaannya. Uji disolusi patch Karvedilol dilakukan terhadap formula 3 dan 4, karena dari hasil evaluasi fisik yang dilakukan terhadap lapisan film gum dammar, formula 3 dan 4 merupakan formula yang paling baik dan memenuhi persyaratan. Hasil uji disolusi *transdermal patch* karvedilol dapat dilihat pada **tabel VIII**.

Tabel VIII. Hasil evaluasi disolusi patch karvedilol

Waktu (jam)	Hasil (%) F3	Hasil (%) F4
0	0 ± 0	0 ± 0
1	8,98 ± 0,13	5,25 ± 0,19
2	15,67 ± 0,05	7,15 ± 0,07
3	22,37 ± 0,14	15,67 ± 0,14
4	33,90 ± 0,23	23,54 ± 0,12
5	40,86 ± 0,21	30,78 ± 0,24
6	52,35 ± 0,18	40,44 ± 0,13
8	60,75 ± 0,13	48,92 ± 0,21
10	68,34 ± 0,16	52,45 ± 0,07
14	73,54 ± 0,18	60,34 ± 0,03
24	80,21 ± 0,16	68,62 ± 0,13

b. Uji Difusi

Uji difusi yang dilakukan menggunakan sel difusi Franz dan menggunakan membrane milipore sebagai pengganti lapisan kulit. Membrane milipore yang digunakan, harus diimpregnasi terlebih dahulu menggunakan isopropyl miristate agar membrane tersebut mengandung minyak sehingga strukturnya menyerupai struktur stratum corneum.

1) Penetapan panjang gelombang serapan maksimum karvedilol

Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum karvedilol dalam dapar fosfat pH 7,4 dengan konsentrasi 50 µg/ml yang diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm adalah 286,5 dengan serapan 0,7856 dan serapannya masuk rentang 0,2-0,8 sesuai pada hukum *Lambert Beer*.

2) Pengukuran kurva kalibrasi karvedilol

Kurva kalibrasi karvedilol dalam dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang 286,5 nm diperoleh persamaan regresi $y = 0,06209 + 0,01368 x$ dengan koefisien korelasi 0,9960, seperti yang terlihat pada Lampiran 10. Kurva kalibrasi ini dibuat dengan beberapa konsentrasi yang memberikan serapan dalam rentang 0,2-0,8. Koefisien korelasi mendekati 1 ($r \pm 1$) mempunyai arti bahwa terdapat hubungan linier antara serapan dan konsentrasi. Persamaan garis regresi ini selanjutnya digunakan untuk menetapkan konsentrasi karvedilol dalam sediaan *transdermal patch*.

3) Optimasi waktu impregnasi membran *millipore* dalam isopropil miristat

Optimasi bertujuan untuk mendapatkan waktu optimum pada membran *millipore* yang diimpregnasi dengan isopropil miristat. Hasil persentase impregnasi optimasi membran pada menit 10, 30, 45, 60, 75 dapat dilihat pada tabel. Dari data tersebut dapat disimpulkan bahwa waktu 10 menit merupakan waktu optimal impregnasi yang selanjutnya waktu tersebut digunakan untuk mengimpregnasi membran *millipore* dalam isopropil miristat. Hasil optimasi impregnasi membrane milipore dapat dilihat pada **tabel IX**.

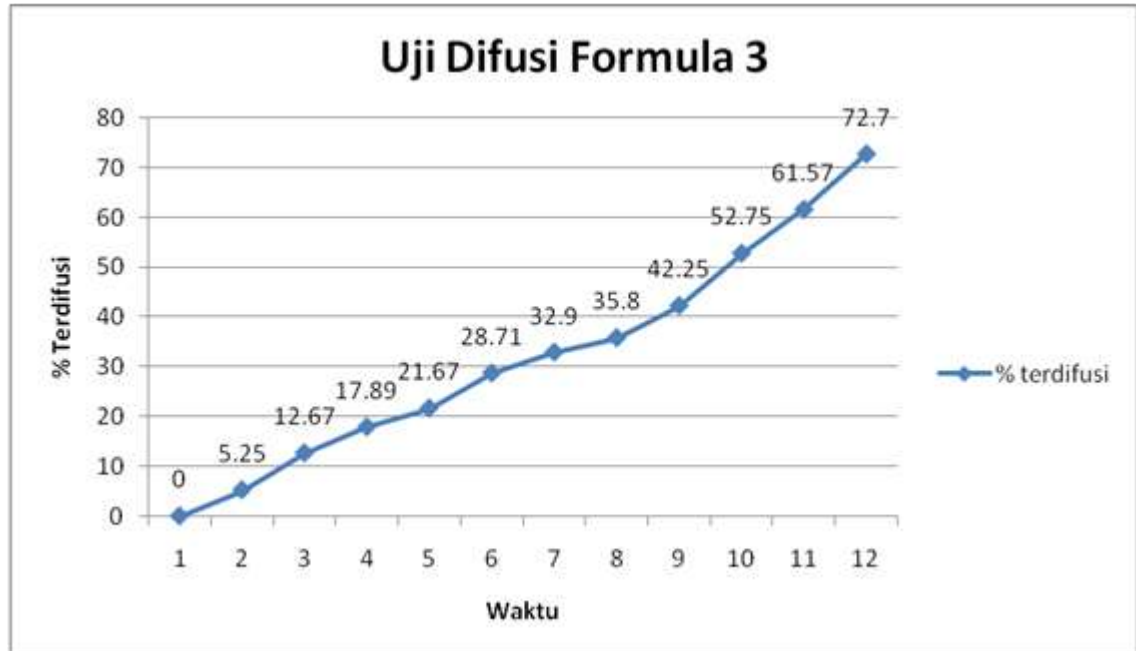
Tabel IX. Optimasi Membran *Millipore*

Waktu (menit)	% impregnasi rata-rata (%)
10	9,0844 ± 0,3872
30	14,8947 ± 0,4979
45	22,1029 ± 0,7349
60	28,6817 ± 0,2573
75	31,1261 ± 0,7556

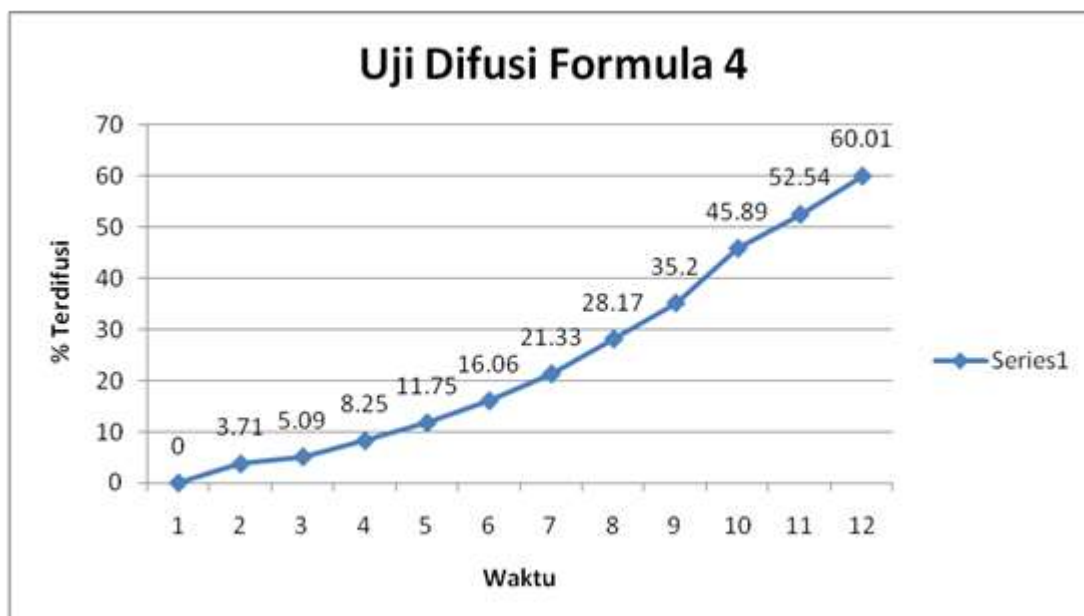
4) Uji difusi transdemal patch karvedilol

Uji difusi dilakukan untuk melihat kemampuan zat aktif menembus stratum korneum pada kulit sehingga dapat masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Uji difusi patch Karvedilol dilakukan terhadap formula 3 dan 4, karena dari hasil evaluasi fisik yang dilakukan terhadap lapisan film gum dammar, formula 3 dan 4 merupakan formula yang paling baik dan memenuhi persyaratan.

Uji difusi sediaan *transdermal patch* menggunakan alat difusi yang dihubungkan pada pompa peristaltik. Kompartemen reseptor yang mengandung medium dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 330 ml dikondisikan pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ dengan mengalirkan air yang bersuhu sama pada *water jacket*. yang terdifusi menjadi lebih sedikit. Berdasarkan hasil difusi dapat dilihat bahwa persen terdifusi dari formula 3 lebih tinggi dari formula 4. Hal ini disebabkan tingkat ketebalan dari lapisan pengatur laju pelepasan obat (*rate control*) pada formula 4 lebih tinggi daripada formula 3 sehingga mampu mengurangi jumlah obat yang berdifusi.



Gambar 1. Grafik Hasil Uji Difusi Formula 3



Gambar 2. Grafik Hasil Uji Difusi Formula 4

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi gum damar sebagai lapisan *rate control* dari 100 mg hingga 150 mg mampu mempengaruhi laju difusi dari transdermal patch karvedilol. Semakin tinggi konsentrasi gum damar yang digunakan maka semakin kecil jumlah obat yang mampu berdifusi. Penggunaan gum damar pada konsentrasi 50 mg, 100 mg dan 250 mg tidak memenuhi persyaratan sifat fisik dari lapisan *rate control*.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahad, A., Al-Jenoobi, F., Al-Mohizea, A.M., Akhtar, N., Raish, M., & Aqil, M., 2014, Systemic Delivery of β -blockers via Transdermal Route for Hypertension, *Saudi Pharmaceutical Journal*.
- Alexander, A., Dwivedi, S., Ajazuddin, Giri T.K., Saraf, S., & Tripathi D.K., 2012, Approaches for Breaking the Barriers of Drug Permeation Through Transdermal Drug Delivery, *Journal of Controlled Release*, 164(1), 26–40.
- Coppen J.J.W., 1995, Non-Wood Forest Products 6 : Gums, Resins and Latexes of Plant Origin. Food and Agriculture Organization of The United Nations, Rome, 65.
- Mundada A.S., & Avari J.G., 2009, Permeability studies of Damar Batu Free Films for Transdermal Application, *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly*, 15(2), 83–88.
- Patel H., Bhimani B., & Patel G., 2012, Transdermal Drug Delivery System As Prominent Dosage Forms for the Highly Lipophilic Drugs, *International Journal of Pharmaceutical Bio-Science*, 1(3), 42–65.
- Premjeet S., Bilandi A., Sahil K., & Akanksha M., 2011, Transdermal Drug Delivery System (Patches), Applications In Present Scenario, *International Journal Of Research In Pharmacy And Chemistry*, 1(4), 1139–1151.
- Saroha K., Yadav B., Sharma B., 2011, Transdermal Patch : A Discrete Dosage Form. International, *Journal of Current Pharmaceutical Research*, 3(3), 98-108.

Sonjoy M., Thimmasetty, Ratan & Kilarimath, 2011, Formulation and Evaluation of Carvedilol Transdermal Patches, *International Research Journal of Pharmacy*, 2(1), 237-248.

Kevin J

FORMULASI *TRANSDERMAL PATCH* KARVEDILOL MENGUNAKAN GUM DAMAR SEBAGAI *RATE CONTROL*

FORMULATION OF CARVEDILOL *TRANSDERMAL PATCH* WITH GUM DAMAR AS *RATE CONTROL*

Kori Yati^{1*} dan Septiana Tri Pamungkas²

^{1,2}Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA
Jakarta

Submitted :

Reviewed :

Accepted :

ABSTRAK

Karvedilol merupakan obat yang banyak diresepkan dalam pengobatan hipertensi jangka panjang. Karvedilol cepat diabsorpsi secara per oral, namun bioavailabilitas oral karvedilol pada manusia hanya sekitar 20%. Untuk mengatasi kelemahan tersebut, perlu dilakukan pengembangan dalam sistem penghantaran obat. Salah satu bentuk sistem penghantaran obat transdermal adalah dalam bentuk *patch*. *Transdermal patch* terdiri dari berbagai sistem, salah satunya adalah sistem reservoir yang menggunakan lapisan *rate control* untuk mengatur laju pelepasan obat. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh penggunaan gum dammar sebagai pengatur laju pelepasan obat terhadap karakteristik fisik dan pelepasan karvedilol dalam sediaan *transdermal patch*. *Transdermal patch* karvedilol dibuat dalam 5 formula dengan gum dammar sebagai *rate control* sebanyak 50, 100, 150, 200 dan 250 mg yang selanjutnya dievaluasi secara fisik dan dievaluasi laju disolusi dan laju difusinya. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan gum dammar sebagai *rate control* pada konsentrasi 150 dan 200 mg memenuhi syarat sifat fisik dari *rate control* yang selanjutnya dilanjutkan dengan uji disolusi dan difusi. Berdasarkan hasil uji disolusi dapat diketahui bahwa formula dengan konsentrasi gum dammar 150 mg memberikan pelepasan obat yang terbaik dan dari hasil uji difusi juga menunjukkan bahwa formula dengan konsentrasi gum dammar 150 mg mampu memberikan hasil difusi yang terbaik.

Kata Kunci : *Transdermal Patch*, Karvedilol, Gum Damar, *Rate Control*, *Reservoir*

ABSTRACT

Carvedilol is widely prescribed in the treatment of long-term hypertension. Carvedilol can be absorbed rapidly, but its bioavailability is merely about 20% in humans. To overcome these weaknesses, drug delivery needs to be improved. One form of transdermal drug delivery system is the form of patch. The transdermal patch is composed of various systems, one of them is the reservoir system which uses a layer of control for regulating the rate of drug release. The aim of this research is to observe the effect of the usage of gum resin as a drug release rate regulator toward its physical characteristics and the release of carvedilol in a transdermal patch. Transdermal patches of carvedilol were made in 5 formulas with gum resin as rate control as much as 50, 100, 150, 200 and 250 mg which were further evaluated physically and their rate of diffusion too. Results of this research indicate that the usage of gum resin as rate control at concentrations of 150 and 200 mg was physically qualified from rate control which was further followed by a diffusion test. Based on the results of the dissolution test, it can be known that gum resin with a concentration of 150 mg is able to provide the best result of the dissolution test and based on the results of the diffusion test, it can be known that gum resin with a concentration of 150 mg is able to provide the best result of the diffusion test.

Kata Kunci : *Transdermal Patch*, Reservoir, Carvedilol, *Rate Control*, Gum Damar

Penulis korespondensi:

Kori Yati

Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA

Jl. Delima II/IV Perumnas Klender Jakarta Timur

koriyati@uhamka.ac.id

Diserahkan
manajemen
keal & gabung

PENDAHULUAN

Karvedilol adalah β -bloker non selektif. Karvedilol mampu memblokir reseptor β -1 dan β -2 adrenergik serta reseptor α -1 adrenergik. Karvedilol merupakan obat yang banyak diresepkan dalam pengobatan hipertensi jangka panjang. Secara klinis telah ditunjukkan bahwa karvedilol tidak hanya mampu mengobati hipertensi, tetapi dapat digunakan untuk infark miokard dan gagal jantung kongestif. Karvedilol cepat diabsorpsi secara per oral, namun bioavailabilitas oral karvedilol pada manusia hanya sekitar 20%, karena mengalami *first pass effect metabolism* sehingga berubah menjadi bentuk inaktifnya dan tidak memberikan efek terapi. Karena bioavailabilitas oral yang rendah tersebut, mengharuskan pemberian obat yang berulang sehingga dapat mengurangi kepatuhan pasien (Ahad *et.al.*, 2015).

Untuk mengatasi kelemahan-kelemahan tersebut, maka perlu dilakukan pengembangan dalam sistem penghantaran obat. Karvedilol memiliki berat molekul rendah (406,5 Da), dan log P yang menguntungkan (4,115), dengan $t_{1/2}$ selama 6 jam sehingga memungkinkan karvedilol untuk mampu menembus lapisan kulit yang lipofilik (Vora *et.al.*, 2013). Sistem penghantaran obat transdermal (TDDS) merupakan sistem penghantaran dengan mempertahankan pelepasan obat agar tetap efektif dalam waktu yang panjang sehingga mengurangi intensitas pemberian dan mampu mengurangi efek samping yang terkait dengan rute pemberian oral (Patel *et.al.*, 2012).

Salah satu bentuk sistem penghantaran obat transdermal adalah dalam bentuk *patch*. *Transdermal patch* adalah sediaan farmasi yang terdiri dari berbagai ukuran, mengandung satu atau lebih bahan aktif yang dimaksudkan untuk diterapkan pada kulit dan menyebabkan bahan aktif masuk ke sirkulasi sistemik setelah melewati hambatan sawar kulit (Premjee *et.al.*, 2011). Sistem *transdermal patch* memiliki beberapa keuntungan diantaranya, memudahkan pada saat pemberian, mengurangi rasa sakit, mudah dilakukan penanganan jika terjadi toksisitas sistemik, dan lain-lain (Alexander *et.al.*, 2012). Sediaan transdermal terdiri dari berbagai macam sistem, diantaranya adalah sistem adhesive (menggunakan polimer yang bersifat adhesive), sistem matriks (menggunakan polimer sebagai matriks/tempat menampung obat), sistem reservoir (menggunakan polimer sebagai penampung obat dan pengatur laju pelepasan obat) dan sistem microreservoir. Pada penelitian ini, akan dibuat sediaan *transdermal patch* dengan sistem reservoir yang memiliki beberapa keuntungan, diantaranya adalah reservoir (pembawa obat) dengan lapisan *adhesive* dan lapisan pengatur laju pelepasan obat tidak bercampur menjadi satu (Alexander *et.al.*, 2012; Saroha *et.al.*, 2011). Selain alasan tersebut, bila karvedilol ingin dibuat dengan sistem matriks, maka diperlukan adanya kombinasi polimer hidrofobik dan hidrofilik yang akan menyulitkan pada saat pembuatan. *Transdermal patch* sistem *reservoir* terdiri dari beberapa komponen, diantaranya zat aktif, polimer matriks, polimer sebagai pengatur laju pelepasan obat, peningkat penetrasi, *plasticizer* (untuk mencegah lapisan film yang terbentuk agar tidak rapuh), *release linear* (pelindung lapisan adhesif) dan *backing layer* (tempat sediaan) (Premjeet *et.al.*, 2011).

Pada *transdermal patch* dengan sistem reservoir, polimer sebagai pengatur laju pelepasan obat memiliki peranan yang sangat penting. Salah satu polimer yang dapat digunakan sebagai pengatur laju pelepasan obat pada sediaan transdermal adalah gum damar. Gum damar terutama digunakan sebagai pengemulsi dan penstabil untuk produksi warna, cat, tinta, dan emulsi aromatik dalam makanan dan industri kosmetik. Gum damar merupakan salah satu polimer yang murah dan mudah didapat (Coppen, 1995). Gum damar merupakan polimer yang bersifat hidrofobik dan dapat membentuk lapisan film yang baik serta mampu melepaskan obat secara bertahap sehingga dapat digunakan menjadi lapisan pengatur laju pelepasan obat yang baik. Dari hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, gum damar dapat membentuk lapisan film yang baik dengan penambahan *plasticizer* dibutil phtalat (bersifat hidrofobik) sebanyak 40%. Difusi obat melalui film ini mengikuti orde nol dan difusi obat diperpanjang selama periode waktu yang lebih lama pada tingkat yang terkendali (Mundada & Avari, 2009). Hal ini yang mendorong peneliti ingin melihat pengaruh penggunaan gum damar sebagai pengatur laju pelepasan obat terhadap karakterisasi fisik dan pelepasan karvedilol dalam sediaan *transdermal patch*.

MATERIAL & METODE

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah timbangan analitik, alat-alat gelas, jangkasorong, alumunium foil, oven, lemari pendingin, membrane milipore, vial, *dissolution tester*, desikator, seperangkat alat difusi Frans dan Spektrofotometer UV-Vis. Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah Karvedilol (Sigma), HPMC K100M (Ashland), aquadest, gum damar (bima bhakti), kloroform (merck), methanol (merck), dibutil pthalat, NaOH, K₂HPO₄, kalium klorida, kalsium klorida dan asetonitril.

Metode

1. Metode Pembuatan *Transdermal Patch* (Mundada & Avari, 2009; Rajhpur & Lakshmi, 2015)

Tabel I. Formula *Transdermal Patch* Karvedilol

Formula	Karvedilol I (mg)	Gel HPMC K100M 3% (mg)	Gum Damar (mg)	Dibutil pthalat (% dari jumlah Gum Damar)
F1	13	100	50	40
F2	13	100	100	40
F3	13	100	150	40
F4	13	100	200	40
F5	13	100	250	40

a. Pembuatan Gel Pembawa

HPMC K100M didispersikan dalam aqua destillata. Larutan dispersi diaduk hingga homogen menggunakan *magnetic stirrer*. Lalu larutan tersebut didiamkan selama ± 24 jam pada suhu kamar hingga mengembang dan membentuk gel. Karvedilol dilarutkan dalam metanol, setelah itu ditambahkan ke dalam gel, diaduk hingga homogen. Selanjutnya gel dievaluasi organoleptis dan keseragaman kandungannya.

b. Pembuatan *Rate Control*

Gum damar dilarutkan ke dalam kloroform (hingga konsentrasi 10% w/v), lalu ditambahkan 40% dibutil pthalat, diaduk hingga homogen, lalu dituang *petridish*. Selanjutnya lapisan film yang terbentuk dievaluasi organoleptis, ketebalan, keseragaman bobot, daya tahan terhadap lipatan dan *water vapor transmission rate* nya.

c. Pembuatan *Transdermal Patch*

Gel yang mengandung karvedilol dituang ke dalam *backing layer*, lalu lapisan gum damar diletakkan di atasnya. Setelah itu, *patch* ditutup dengan *release liner*. Selanjutnya *transdermal patch* dievaluasi uji *in vitro* pelepasan obat dan uji *in vitro* difusinya.

2. Evaluasi

a. Evaluasi gel pembawa obat (Sonjoy *et.al.*, 2011; Rajhpur & Lakshmi, 2015)

1) Organoleptik

Diamati secara visual : bentuk, warna dan bau dari gel

- 2) Keseragaman kandungan
Pengujian ini dilakukan dengan cara memasukkan gel pada labu ukur. Ditambahkan 10 mL metanol dan diaduk di *shaker bath* selama 24 jam. Lalu ditambahkan larutan pengencer dapar fosfat pH 7,4 hingga 100 ml. Absorban diukur menggunakan UV-Vis pada panjang gelombang 286 nm.

b. Evaluasi lapisan pengatur laju pelepasan obat (Sonjoy *et.al.*, 2011)

- 1) Organoleptik
Diamati secara visual : bentuk, warna dan bau dari lapisan pengatur laju pelepasan obat.
- 2) Ketebalan
Ketebalan dari lapisan pengatur laju pelepasan obat diukur menggunakan jangka sorong. Ketebalan diukur menggunakan 3 *patch* yang berbeda dan rata-rata dari ketebalan tersebut dianggap sebagai ketebalan lapisan pengatur laju pelepasan obat.
- 3) Keseragaman Bobot
Lapisan pengatur laju pelepasan obat ditimbang satu persatu dari setiap formula sebanyak tiga buah dengan timbangan analitik dan variasi beratnya dihitung.
- 4) Daya tahan terhadap lipatan
Pengujian ini dilakukan dengan cara melipat secara berulang pada lapisan pengatur laju pelepasan obat hingga lapisan tersebut patah atau melipat lapisan tersebut sebanyak 300 kali. Jumlah lipatan yang dapat dilakukan pada lapisan tanpa mematahkan lapisan tersebut merupakan nilai dari daya tahan terhadap lipatan.
- 5) *Water Vapor Transmission Rate (WVTR)*
Pengujian ini menggunakan vial sebagai *transmission cell*. Vial yang digunakan, dicuci dan dikeringkan di dalam oven. Setelah itu, 1 gram kalsium klorida dimasukkan ke dalam vial, dan lapisan pengatur laju pelepasan obat diletakkan ditepi dengan bantuan zat adhesif. Vial ditimbang secara akurat, kemudian dicatat dan diletakkan didalam desikator yang berisi larutan jenuh kalium klorida dengan RH 63%. Vial dikeluarkan setelah 72 jam.

$$WVTR = \frac{W \times L}{S} \dots\dots\dots (1)$$

Dimana :

W = Jumlah pengurangan bobot (gram)

L = Ketebalan *patch* (cm)

S = Luas area (cm)

c. Evaluasi *transdermal patch* (Sonjoy *et.al.*, 2011)

- 1) Uji *In Vitro* Pelepasan Obat
Pelepasan obat diukur menggunakan U.S.P *dissolution tester* dengan suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ dan diaduk dengan kecepatan 50 rpm. *Patch* diletakkan di *object glass* dengan bantuan zat adhesif cyanacrylate sehingga obat tidak dapat lepas dari *object glass*. Lalu *object glass* tersebut dimasukkan ke dalam chamber yang berisi 900 ml dapar fosfat (pH 7,4). Setelah itu, diambil 5 mL larutan dari chamber setiap satu jam hingga 24 jam dan diencerkan dengan larutan dapar fosfat (pH 7,4). Absorban dibaca menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 286 nm.

2) Uji *In Vitro* Penetrasi Obat

Pengujian ini menggunakan alat sel difusi Frans. *Patch* diletakkan di atas membrane milipore pada alat sel difusi Franz Membrane milipore diletakkan diantara kompartemen donor dan reseptor. Kompartemen reseptor berisi 100 ml dapar fosfat (pH 7,4). Dapar fosfat yang berada di dalam kompartemen reseptor, diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 100 rpm dan pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Larutan dapar dalam kompartemen reseptor diambil sebanyak 5 ml setiap interval waktu selama 24 jam. Larutan tersebut diencerkan dengan dapar fosfat pH 7,4 lalu dianalisa menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 286 nm.

d. Analisa Statistik

Hasil evaluasi terhadap sifat fisik lapisan rate control dan transdermal patch dianalisa menggunakan One Way ANOVA dengan $\alpha = 0.05$ dan dilanjutkan dengan Uji Tukey.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hasil Evaluasi Gel Pembawa (Sonjoy *et.al.*, 2011; Rajhpur & Lakshmi, 2015)

a. Uji Organoleptis

Basis gel yang digunakan pada penelitian kali ini adalah Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) dengan grade *high viscosity*. Konsentrasi HPMC yang digunakan adalah 3%. Hasil uji organoleptis gel HPMC dapat dilihat pada **tabel II**.

Tabel II. Organoleptis dari Gel HPMC

Karakteristik Organoleptis	Hasil
Bentuk	Gel
Warna	Bening (tidak berwarna)
Bau	Tidak berbau

b. Uji Keceragaman Kandungan

Gel HPMC yang sudah dibentuk, ditambahkan carvedilol ke dalam basis gel tersebut hingga homogen. Kandungan karvedilol dalam tiap bagian gel harus seragam, oleh karena itu perlu diuji keseragaman kandungan pada gel HPMC yang sudah berisi karvedilol. Gel HPMC yang sudah ditambahkan carvedilol, diambil 100 mg kemudian dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7,4, lalu dibaca menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 286 nm. Hasil uji keseragaman kandungan gel HPMC yang mengandung karvedilol dapat dilihat pada **tabel III**. Hasil tersebut menunjukkan bahwa kandungan pada karvedilol pada gel HPMC yang diuji memenuhi persyaratan keseragaman kandungan yaitu tidak ada yang kandungannya menyimpang di atas 15% (Kemenkes RI, 2014).

Tabel III. Hasil Evaluasi K^eseragaman K^uandungan *leavediol sb gel HPM*

No	Hasil (%)
1.	100,5
2.	99,8
3.	99,5
4.	100,3
5.	100,2
6.	99,7
7.	99,8
8.	100,2
9.	100,4
10.	99,6
Rata-Rata	100

2. Hasil Evaluasi Lapisan Rate Control (Sonjoy *et.al.*, 2011)

a. Uji Organoleptis

Lapisan *rate control* dibuat menggunakan gum damar dengan metode *film casting solvent* yaitu dengan cara menguapkan pelarut yang digunakan pada pembuatan lapisan *rate control*. Lapisan film yang telah terbentuk, dievaluasi secara organoleptis. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa formula yang menunjukkan hasil evaluasi fisik yang terbaik adalah formula 3 dan 4. Hasil uji organoleptis lapisan *rate control* dapat dilihat pada **tabel IV**. Berdasarkan hasil evaluasi tersebut dapat dilihat bahwa formula 3 dan 4 menghasilkan lapisan *rate control* yang baik karena lapisan yang terbentuk tidak rapuh maupun tidak lengket. Hal ini dipengaruhi oleh jumlah gum damar yang digunakan dalam tiap formula (Mundada & Avari, 2009).

Tabel IV. Uji Organoleptis Lapisan *Rate Control* gum damar

Formula	Hasil
Formula 1	Bentuk : Lapisan tipis film rapuh Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau
Formula 2	Bentuk : Lapisan tipis film sedikit rapuh Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau
Formula 3	Bentuk : Lapisan tipis film Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau
Formula 4	Bentuk : Lapisan tipis film Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau
Formula 5	Bentuk : Lapisan tipis film sedikit lengket Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau

b. Ketebalan

Evaluasi selanjutnya yang dilakukan adalah pengukuran ketebalan. Lapisan film yang sudah terbentuk diukur ketebalannya menggunakan *micrometer scrub*. Hasil evaluasi menunjukkan semakin meningkat jumlah gum damar yang digunakan,

semakin meningkat pula ketebalan yang dihasilkan. Hasil uji ketebalan lapisan rate *control* dapat dilihat pada **tabel V**. Berdasarkan hasil evaluasi dapat diketahui bahwa semakin banyak jumlah gum damar yang digunakan maka akan semakin tebal lapisan film yang terbentuk (Mundada & Avari, 2009).

Tabel V. Hasil evaluasi ketebalan *lapisan rate control gum damar*

Formula	Hasil (μm)
Formula 1	$83,5 \pm 0,45$
Formula 2	$95,6 \pm 1,01$
Formula 3	$130,2 \pm 0,58$
Formula 4	$167,8 \pm 0,34$
Formula 5	$201,7 \pm 0,48$

c. Keseragaman Bobot

Evaluasi selanjutnya yang dilakukan adalah keseragaman bobot. Evaluasi ini dilakukan dengan cara menimbang 3 patch pada masing-masing formula menggunakan timbangan analitik. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa semakin meningkat jumlah gum damar yang digunakan, semakin meningkat juga bobot yang dihasilkan. Hasil uji keseragaman bobot lapisan rate *control* dapat dilihat pada **tabel VI**. Berdasarkan hasil evaluasi dapat diketahui bahwa semakin banyak jumlah gum damar yang digunakan maka akan semakin besar bobot lapisan film yang terbentuk (Mundada & Avari, 2009).

Tabel VI. Hasil evaluasi keseragaman bobot *lapisan rate control gum damar*

Formula	Hasil (mg)
Formula 1	$53,86 \pm 0,28$
Formula 2	$102,55 \pm 0,30$
Formula 3	$153,75 \pm 0,31$
Formula 4	$203,30 \pm 0,55$
Formula 5	$252,48 \pm 0,32$

d. Daya Tahan Terhadap Lipatan

Daya tahan terhadap lipatan dilakukan dengan cara melipat patch sebanyak 300 kali pada bagian yang sama. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa pada lapisan film formula 1 hanya mampu bertahan setelah lipatan ke 238. Lapisan film formula 2 mampu bertahan hingga lipatan ke 273. Lapisan film, formula 3 dan 4 mampu bertahan hingga lipatan ke 300 tanpa adanya kerusakan sedikitpun. Lapisan film formula 5 mampu bertahan hingga lipatan ke 280. Lapisan film mampu bertahan terhadap lipatan dikarenakan adanya *plasticizer* yaitu dibutyl pthalat sebanyak 40%. Jumlah gum damar yang digunakan juga mampu mempengaruhi daya tahan terhadap lipatan lapisan. Jumlah lipatan yang mampu ditahan pada lapisan terus meningkat hingga formula dengan jumlah gum damar 150 mg dan 200 mg. Namun pada formula dengan jumlah gum damar 250 mg, jumlah lipatan yang mampu ditahan menjadi menurun karena lapisan yang terbentuk sedikit lengket. Hal ini menunjukkan bahwa formula 3 dan 4 merupakan formula terbaik dari lapisan film gum damar.

e. *Water Vapor Transmission Rate*

Pengujian ini dilakukan untuk mengukur jumlah uap air yang mampu melewati lapisan film. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa semakin tebal lapisan film yang

dihasilkan, maka semakin rendah jumlah air yang mampu melewati lapisan film tersebut (Premjeet *et al.* 2011). Hasil uji *water vapor transmission rate* lapisan rate control dapat dilihat pada **tabel VII**.

Tabel VII. Hasil evaluasi *water vapor transmission* lapisan rate control gum dammar

Formula	Hasil (g.cm/cm ²) (72 jam)
Formula 1	7,73 ± 0,07
Formula 2	7,11 ± 0,12
Formula 3	6,38 ± 0,08
Formula 4	5,85 ± 0,04
Formula 5	5,02 ± 0,10

3. Evaluasi Patch Karvedilol (Sonjoy, Thimmasetty, Ratan & Kilarimath, 2011)

a. Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan untuk melihat kemampuan patch dalam melepaskan zat aktif dari bentuk sediaannya. Uji disolusi patch Karvedilol dilakukan terhadap formula 3 dan 4, karena dari hasil evaluasi fisik yang dilakukan terhadap lapisan film gum dammar, formula 3 dan 4 merupakan formula yang paling baik dan memenuhi persyaratan. Hasil uji disolusi *transdermal patch* karvedilol dapat dilihat pada **tabel VIII**. Berdasarkan hasil evaluasi disolusi dapat dilihat bahwa formula 3 menghasilkan pelepasan obat yang lebih baik jika dibandingkan dengan formula 4. Hal ini disebabkan perbedaan ketebalan lapisan rate control antara formula 3 dan 4 sehingga pelepasan obatnya pun berbeda (Sonjoy *et al.* 2011).

Tabel VIII. Hasil evaluasi disolusi patch karvedilol

Waktu (jam)	Hasil (%)	Hasil (%)
	F3	F4
0	0 ± 0	0 ± 0
1	8,98 ± 0,13	5,25 ± 0,19
2	15,67 ± 0,05	7,15 ± 0,07
3	22,37 ± 0,14	15,67 ± 0,14
4	33,90 ± 0,23	23,54 ± 0,12
5	40,86 ± 0,21	30,78 ± 0,24
6	52,35 ± 0,18	40,44 ± 0,13
8	60,75 ± 0,13	48,92 ± 0,21
10	68,34 ± 0,16	52,45 ± 0,07
14	73,54 ± 0,18	60,34 ± 0,03
24	80,21 ± 0,16	68,62 ± 0,13

Tambahkan pembahasannya & referensi di pembahasannya

b. Uji Difusi

Uji difusi yang dilakukan menggunakan sel difusi Franz dan menggunakan membrane milipore sebagai pengganti lapisan kulit. Membrane milipore yang digunakan, harus diimpregnasi terlebih dahulu menggunakan isopropyl miristate agar membrane tersebut mengandung minyak sehingga strukturnya menyerupai struktur stratum corneum.

1) Penetapan panjang gelombang serapan maksimum karvedilol

Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum karvedilol dalam dapar fosfat pH 7,4 dengan konsentrasi 50 µg/ml yang diukur dengan menggunakan

spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm adalah 286,5 dengan serapan 0,7856 dan serapannya masuk rentang 0,2-0,8 sesuai pada hukum *Lambert Beer*.

2) Pengukuran kurva kalibrasi karvedilol

Kurva kalibrasi karvedilol dalam dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang 286,5 nm diperoleh persamaan regresi $y = 0,06209 + 0,01368 x$ dengan koefisien korelasi 0,9960. Kurva kalibrasi ini dibuat dengan beberapa konsentrasi yang memberikan serapan dalam rentang 0,2-0,8. Koefisien korelasi mendekati 1 mempunyai arti bahwa terdapat hubungan linier antara serapan dan konsentrasi. Persamaan garis regresi ini selanjutnya digunakan untuk menetapkan konsentrasi karvedilol dalam sediaan *transdermal patch*.

3) Optimasi waktu impregnasi membran *millipore* dalam isopropil miristat

Optimasi bertujuan untuk mendapatkan waktu optimum pada membran *millipore* yang diimpregnasi dengan isopropil miristat. Hasil persentase impregnasi optimasi membran pada menit 10, 30, 45, 60, 75 dapat dilihat pada **tabel IX**. Dari data tersebut dapat disimpulkan bahwa waktu 10 menit merupakan waktu optimal impregnasi yang selanjutnya waktu tersebut digunakan untuk mengimpregnasi membran *millipore* dalam isopropil miristat. Hasil optimasi impregnasi membrane *millipore* dapat dilihat pada **tabel IX**.

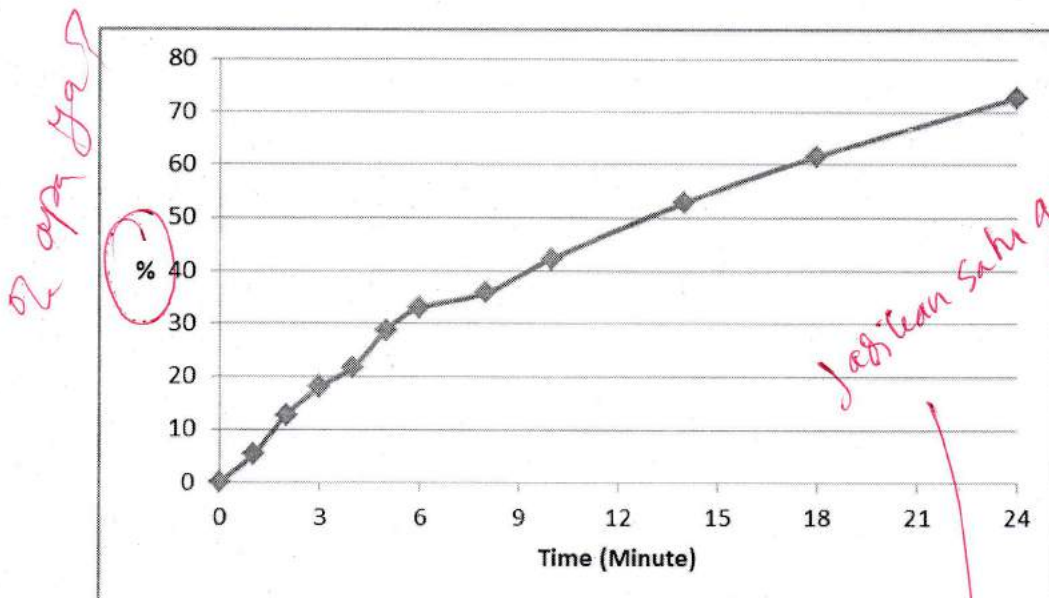
Tabel IX. Optimasi Membran *Millipore*

Waktu (menit)	% impregnasi rata-rata (%)
10	9,08 ± 0,3872
30	14,89 ± 0,4979
45	22,10 ± 0,7349
60	28,68 ± 0,2573
75	31,13 ± 0,7556

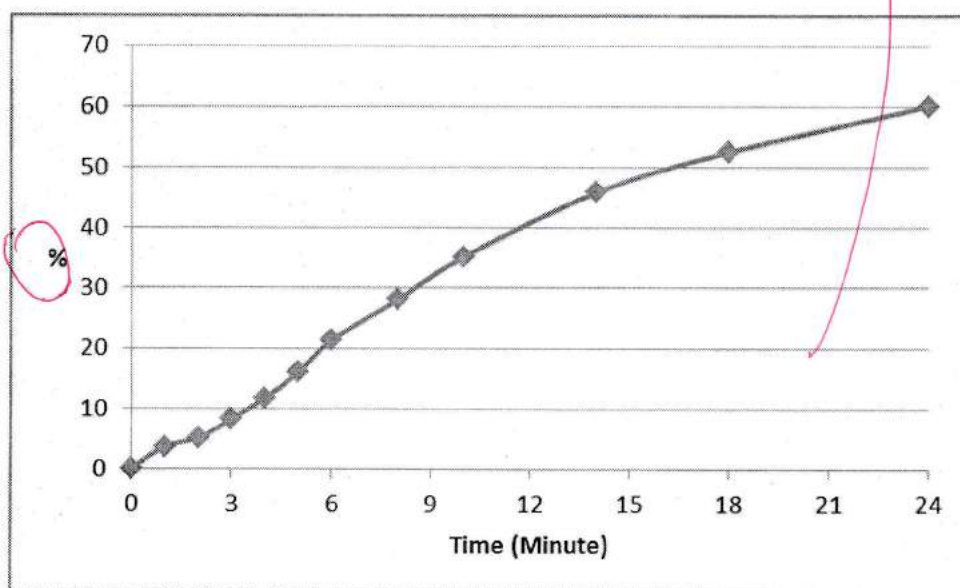
4) Uji difusi transdermal patch karvedilol

Uji difusi dilakukan untuk melihat kemampuan zat aktif menembus stratum korneum pada kulit sehingga dapat masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Uji difusi patch Karvedilol dilakukan terhadap formula 3 dan 4, karena dari hasil evaluasi fisik yang dilakukan terhadap lapisan film gum dammar, formula 3 dan 4 merupakan formula yang paling baik dan memenuhi persyaratan.

Uji difusi sediaan *transdermal patch* menggunakan alat difusi yang dihubungkan pada pompa peristaltik. Kompartemen reseptor yang mengandung medium dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 330 ml dikondisikan pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ dengan mengalirkan air yang bersuhu pada *water jacket* dengan suhu yang sama. Hasil uji difusi dapat dilihat pada **Gambar 1** dan **Gambar 2**. Berdasarkan hasil difusi dapat dilihat bahwa persen terdifusi dari formula 3 lebih tinggi dari formula 4. Hal ini disebabkan tingkat ketebalan dari lapisan pengatur laju pelepasan obat (*rate control*) pada formula 4 lebih tinggi daripada formula 3 sehingga mampu menghalangi obat menembus lapisan *rate control* sehingga jumlah obat yang berdifusi menjadi berkurang.



Gambar 1. Grafik Hasil Uji Difusi Formula 3



Gambar 2. Grafik Hasil Uji Difusi Formula 4

4. Hasil Analisa Statistik

Hasil analisa statistik dengan menggunakan One Way ANOVA pada evaluasi ketebalan keseragaman bobot, daya tahan terhadap lipatan dan *water vapor transmission rate* menunjukkan bahwa data yang didapat adalah terdistribusi normal dan homogen karena nilai sig distribusi normal dan homogenitas dari masing-masing evaluasi di atas 0.05. Hasil analisa menggunakan One Way ANOVA juga menunjukkan bahwa data yang didapat untuk evaluasi tersebut di atas adalah memiliki perbedaan secara bermakna karena nilai sig ANOVA dari masing-masing evaluasi di bawah 0.05. Hal ini menunjukkan bahwa konsentrasi dari gum damar yang digunakan mampu mempengaruhi sifat fisik dari lapisan rate control yang dihasilkan. Setelah itu, pengujian statistic dilanjutkan terhadap uji disolusi dan difusi. Hasil analisa statistik dengan menggunakan One Way ANOVA pada evaluasi disolusi dan difusi menunjukkan bahwa data yang didapat adalah terdistribusi normal dan homogen karena nilai sig distribusi normal dan homogenitas dari masing-masing evaluasi di atas 0.05. Namun, hasil analisa

2 apa ya?

Jadikan satu gambar saja

Tambahkan pembahasan the profil difusi

gS & masukkan data table sendiri

harusnya

menggunakan One Way ANOVA menunjukkan bahwa data yang didapat untuk evaluasi tersebut di atas adalah memiliki tidak memiliki perbedaan secara bermakna karena nilai sig ANOVA dari masing-masing evaluasi di atas 0.05 yaitu 4.000 untuk uji disolusi dan 0.369 untuk uji difusi.

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi gum damar sebagai lapisan *rate control* mampu mempengaruhi sifat fisik dari lapisan *rate control* yang terbentuk. Penggunaan gum damar pada konsentrasi 50 mg, 100 mg dan 250 mg tidak memenuhi persyaratan sifat fisik dari lapisan *rate control*. Formula yang terbaik adalah formula 3 dan 4 dengan konsentrasi gum damar 150 mg dan 200 mg. Hasil difusi terhadap formula 3 dan 4 menunjukkan semakin tinggi konsentrasi gum damar yang digunakan maka semakin kecil jumlah obat yang mampu berdifusi.

tel panjang
tahu usah data
→ 5 statement

DAFTAR PUSTAKA

- Ahad, A., Al-Jenoobi, F., Al-Mohizea, A.M., Akhtar, N., Raish, M., & Aqil, M., 2015, Systemic Delivery of β -blockers via Transdermal Route for Hypertension, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(6), 587-602. ✓
- Alexander, A., Dwivedi, S., Ajazuddin, Giri T.K., Saraf, S., & Tripathi D.K., 2012, Approaches for Breaking the Barriers of Drug Permeation Through Transdermal Drug Delivery, *Journal of Controlled Release*, 164(1), 26-40. ✓
- Coppen J.J.W., 1995, Non-Wood Forest Products 6 : Gums, Resins and Latexes of Plant Origin. Food and Agriculture Organization of The United Nations, Rome, 65.
- Kementrian Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan; Hlm 1526-1529.
- Mundada A.S., & Avari J.G., 2009, Permeability studies of Damar Batu Free Films for Transdermal Application, *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly*, 15(2), 83-88. ✓
- Patel H., Bhimani B., & Patel G., 2012, Transdermal Drug Delivery System As Prominent Dosage Forms for the Highly Lipophilic Drugs, *International Journal of Pharmaceutical Bio-Science*, 1(3), 42-65. ✓
- Premjeet S., Bilandi A., Sahil K., & Akanksha M., 2011, Transdermal Drug Delivery System (Patches), Applications In Present Scenario, *International Journal Of Research In Pharmacy And Chemistry*, 1(4), 1139-1151. ✓
- Rajhpur, A., & Lakshmi, P.K. (2015). Development Of Reservoir Type Transdermal Drug Delivery System Of Alfuzosin Hydrochloride For The Treatment Of Benign Prostate Hyperplasia. *Der Pharmacia Lettre*, 7(4), 31-39. ✓
- Saroha K., Yadav B., Sharma B., 2011, Transdermal Patch : A Discrete Dosage Form. International, *Journal of Current Pharmaceutical Research*, 3(3), 98-108. ✓
- Sonjoy M., Thimmasetty, Ratan & Kilarimath, 2011, Formulation and Evaluation of Carvedilol Transdermal Patches, *International Research Journal of Pharmacy*, 2(1), 237-248. ✓

Revisi 11

Tidak capital
Hanya huruf
yg cap

FORMULASI *TRANSDERMAL PATCH* KARVEDILOL MENGUNAKAN GUM DAMAR SEBAGAI *RATE CONTROL*

FORMULATION OF CARVEDILOL *TRANSDERMAL PATCH* WITH GUM DAMAR AS *RATE CONTROL*

Kori Yati^{1*} dan Septiana Tri Pamungkas²

^{1,2}Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA
Jl. Delima II/IV Perumnas Klender Jakarta Timur

Submitted :

Reviewed :

Accepted :

ABSTRAK

Karvedilol merupakan obat yang banyak diresepkan dalam pengobatan hipertensi jangka panjang. Karvedilol cepat diabsorpsi secara per oral, namun bioavailabilitas oral karvedilol pada manusia hanya sekitar 20%. Untuk mengatasi kelemahan tersebut, perlu dilakukan pengembangan dalam sistem penghantaran obat. Salah satu bentuk sistem penghantaran obat transdermal adalah dalam bentuk *patch*. *Transdermal patch* terdiri dari berbagai sistem, salah satunya adalah sistem reservoir yang menggunakan lapisan *rate control* untuk mengatur laju pelepasan obat. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh penggunaan gum dammar sebagai pengatur laju pelepasan obat terhadap karakterisasi fisik dan pelepasan karvedilol dalam sediaan *transdermal patch*. *Transdermal patch* karvedilol dibuat dalam 5 formula dengan gum dammar sebagai *rate control* sebanyak 50, 100, 150, 200 dan 250 mg yang selanjutnya dievaluasi secara fisik dan di evaluasi laju disolusi dan laju difusinya. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan gum dammar sebagai *rate control* pada konsentrasi 150 dan 200 mg memenuhi syarat sifat fisik dari *rate control*. Berdasarkan hasil uji disolusi dan difusi dapat diketahui bahwa formula dengan konsentrasi gum dammar 150 mg memberikan pelepasan dan penetrasi obat yang terbaik.

Kata Kunci : *Transdermal Patch*, Karvedilol, Gum Damar, *Rate Control*, *Reservoir*

ABSTRACT

Carvedilol is widely prescribed in the treatment of long-term hypertension. Carvedilol can be absorbed rapidly, but its bioavailability is merely about 20% in humans. To overcome these weaknesses, drug delivery needs to be improved. One form of transdermal drug delivery system is the form of patch. The transdermal patch is composed of various systems, one of which is the reservoir system which uses a layer of control for regulating the rate of drug release. The aim of this research is to observe the effect of the use of gum resin as a drug release rate regulator on its physical characteristics and the release of carvedilol in a transdermal patch. Transdermal patches of carvedilol were made in 5 formulas with gum resin as rate control as much as 50, 100, 150, 200 and 250 mg which were further evaluated physically and their rate of diffusion. The results of this research indicate that the use of gum resin as rate control at concentrations of 150 and 200 mg was physically qualified for rate control. Based on the results of dissolution and diffusion tests, it can be known that gum resin with a concentration of 150 mg is able to provide the best results for drug dissolution and penetration.

Kata Kunci : *Transdermal Patch*, Reservoir, Carvedilol, *Rate Control*, Gum Damar

Penulis korespondensi:

Kori Yati

Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA
Jl. Delima II/IV Perumnas Klender Jakarta Timur

koriyati@uhamka.ac.id

Cat umum =

② Hati-hati menulis hasil statistik
→ Hanya copas aja ya 😊
③ Tulis yg efektif kalimatnya

① Pembahasan bandingkan
dgn hasil peneliti di jurnal
jurnal jangan hanya di
pendahuluan.

PENDAHULUAN

Karvedilol adalah β -bloker non selektif. Karvedilol mampu memblokir reseptor β -1 dan β -2 adrenergik serta reseptor α -1 adrenergik. Karvedilol merupakan obat yang banyak diresepkan dalam pengobatan hipertensi jangka panjang. Secara klinis telah ditunjukkan bahwa karvedilol tidak hanya mampu mengobati hipertensi, tetapi dapat digunakan untuk infark miokard dan gagal jantung kongestif. Karvedilol cepat diabsorpsi secara per oral, namun bioavailabilitas oral karvedilol pada manusia hanya sekitar 20%, karena mengalami *first pass effect metabolism* sehingga berubah menjadi bentuk inaktifnya dan tidak memberikan efek terapi. Karena bioavailabilitas oral yang rendah tersebut, mengharuskan pemberian obat yang berulang sehingga dapat mengurangi kepatuhan pasien (Ahad *et.al.*, 2015).

Untuk mengatasi kelemahan-kelemahan tersebut, maka perlu dilakukan pengembangan dalam sistem penghantaran obat. Karvedilol memiliki berat molekul rendah (406,5 Da), dan log P yang menguntungkan (4,115), dengan $t_{1/2}$ selama 6 jam sehingga memungkinkan karvedilol untuk mampu menembus lapisan kulit yang lipofilik (Vora *et.al.*, 2013). Sistem penghantaran obat transdermal (TDDS) merupakan sistem penghantaran dengan mempertahankan pelepasan obat agar tetap efektif dalam waktu yang panjang sehingga mengurangi intensitas pemberian dan mampu mengurangi efek samping yang terkait dengan rute pemberian oral (Patel *et.al.*, 2012).

Salah satu bentuk sistem penghantaran obat transdermal adalah dalam bentuk *patch*. *Transdermal patch* adalah sediaan farmasi yang terdiri dari berbagai ukuran, mengandung satu atau lebih bahan aktif yang dimaksudkan untuk diterapkan pada kulit dan menyebabkan bahan aktif masuk ke sirkulasi sistemik setelah melewati hambatan sawar kulit (Premjee *et.al.*, 2011). Sistem *transdermal patch* memiliki beberapa keuntungan diantaranya, memudahkan pada saat pemberian, mengurangi rasa sakit, mudah dilakukan penanganan jika terjadi toksisitas sistemik, dan lain-lain (Alexander *et.al.*, 2012). Sediaan transdermal terdiri dari berbagai macam sistem, diantaranya adalah sistem adhesive (menggunakan polimer yang bersifat adhesive), sistem matriks (menggunakan polimer sebagai matriks/tempat menampung obat), sistem reservoir (menggunakan polimer sebagai penampung obat dan pengatur laju pelepasan obat) dan sistem microreservoir. Pada penelitian ini, akan dibuat sediaan *transdermal patch* dengan sistem reservoir yang memiliki beberapa keuntungan, diantaranya adalah reservoir (pembawa obat) dengan lapisan *adhesive* dan lapisan pengatur laju pelepasan obat tidak bercampur menjadi satu (Alexander *et.al.*, 2012; Saroha *et.al.*, 2011). Selain alasan tersebut, bila karvedilol ingin dibuat dengan sistem matriks, maka diperlukan adanya kombinasi polimer hidrofobik dan hidrofilik yang akan menyulitkan pada saat pembuatan. *Transdermal patch* sistem *reservoir* terdiri dari beberapa komponen, diantaranya zat aktif, polimer matriks, polimer sebagai pengatur laju pelepasan obat, peningkat penetrasi, *plasticizer* (untuk mencegah lapisan film yang terbentuk agar tidak rapuh), *release linear* (pelindung lapisan adhesif) dan *backing layer* (tempat sediaan) (Premjeet *et.al.*, 2011).

Pada *transdermal patch* dengan sistem reservoir, polimer sebagai pengatur laju pelepasan obat memiliki peranan yang sangat penting. Salah satu polimer yang dapat digunakan sebagai pengatur laju pelepasan obat pada sediaan transdermal adalah gum damar. Gum damar terutama digunakan sebagai pengemulsi dan penstabil untuk produksi warna, cat, tinta, dan emulsi aromatik dalam makanan dan industri kosmetik. Gum damar merupakan salah satu polimer yang murah dan mudah didapat (Coppen, 1995). Gum damar merupakan polimer yang bersifat hidrofobik dan dapat membentuk lapisan film yang baik serta mampu melepaskan obat secara bertahap sehingga dapat digunakan menjadi lapisan pengatur laju pelepasan obat yang baik. Dari hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, gum damar dapat membentuk lapisan film yang baik dengan penambahan *plasticizer* dibutil phtalat (bersifat hidrofobik) sebanyak 40%. Difusi obat melalui film ini mengikuti orde nol dan difusi obat diperpanjang selama periode waktu yang lebih lama pada tingkat yang terkendali (Mundada & Avari, 2009). Hal ini yang mendorong peneliti ingin melihat pengaruh penggunaan gum damar sebagai pengatur laju pelepasan obat terhadap karakterisasi fisik dan pelepasan karvedilol dalam sediaan *transdermal patch*.

MATERIAL DAN METODE

Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah Karvedilol (Sigma) dan gum damar (bima bhakti).

Metode

1. **Metode Pembuatan Transdermal Patch** (Mundada & Avari, 2009; Rajhpur & Lakshmi, 2015)

Formula transdermal patch karvedilol ditunjukkan pada Tabel I

Tabel I. Formula Transdermal Patch Karvedilol

Formula	Karvedilol l (mg)	Gel HPMC K100M 3% (mg)	Gum Damar (mg)	Dibutil pthalat (% dari jumlah Gum Damar)
F1	13	100	50	40
F2	13	100	100	40
F3	13	100	150	40
F4	13	100	200	40
F5	13	100	250	40

a. Pembuatan Gel Pembawa

HPMC K100M didispersikan dalam aqua destillata. Larutan dispersi diaduk hingga homogen menggunakan *magnetic stirrer*. Lalu larutan tersebut didiamkan selama \pm 24 jam pada suhu kamar hingga mengembang dan membentuk gel. Karvedilol dilarutkan dalam metanol, setelah itu ditambahkan ke dalam gel, diaduk hingga homogen. Selanjutnya gel dievaluasi organoleptis dan keseragaman kandungannya

b. Pembuatan Rate Control

Gum damar dilarutkan ke dalam kloroform (hingga konsentrasi 10% w/v), lalu ditambahkan 40% dibutil pthalat, diaduk hingga homogen, lalu dituang *petridish*. Selanjutnya lapisan film yang terbentuk dievaluasi organoleptis, ketebalan, keseragaman bobot, daya tahan terhadap lipatan dan *water vapor transmission rate* nya.

c. Pembuatan Transdermal Patch

Gel yang mengandung karvedilol dituang ke dalam *backing layer*, lalu lapisan gum damar diletakkan di atasnya. Setelah itu, *patch* ditutup dengan *release linier*. Selanjutnya *transdermal patch* dievaluasi uji *in vitro* pelepasan obat dan uji *in vitro* difusinya.

2. Evaluasi

a. Evaluasi gel pembawa obat (Sonjoy et.al., 2011; Rajhpur & Lakshmi, 2015)

1) Organoleptik

Diamati secara visual : bentuk, warna dan bau dari gel

2) Keseragaman kandungan

Pengujian ini dilakukan dengan cara memasukkan gel pada labu ukur. Ditambahkan 10 mL metanol dan diaduk di *shaker bath* selama 24 jam. Lalu ditambahkan larutan pengencer dapar fosfat pH 7,4 hingga 100 ml. Absorban diukur menggunakan UV-Vis pada panjang gelombang 286 nm.

sub judul tdk perlu
kapitel
hanya huruf pertama
& 1000 capital

tabakan

b. Evaluasi lapisan pengatur laju pelepasan obat (Sonjoy et.al., 2011)

file bold

1) Organoleptik

Diamati secara visual : bentuk, warna dan bau dari lapisan pengatur laju pelepasan obat.

2) Ketebalan

Ketebalan dari lapisan pengatur laju pelepasan obat diukur menggunakan jangka sorong. Ketebalan diukur menggunakan 3 *patch* yang berbeda dan rata-rata dari ketebalan tersebut dianggap sebagai ketebalan lapisan pengatur laju pelepasan obat.

3) Keceragaman bobot

Lapisan pengatur laju pelepasan obat ditimbang satu persatu dari setiap formula sebanyak tiga buah dengan timbangan analitik dan variasi beratnya dihitung.

4) Daya tahan terhadap lipatan

Pengujian ini dilakukan dengan cara melipat secara berulang pada lapisan pengatur laju pelepasan obat hingga lapisan tersebut patah atau melipat lapisan tersebut sebanyak 300 kali. Jumlah lipatan yang dapat dilakukan pada lapisan tanpa mematahkan lapisan tersebut merupakan nilai dari daya tahan terhadap lipatan.

5) *Water Vapor Transmission Rate (WVTR)*

Pengujian ini menggunakan vial sebagai *transmission cell*. Vial yang digunakan, dicuci dan dikeringkan di dalam oven. Setelah itu, 1 gram kalsium klorida dimasukkan ke dalam vial, dan lapisan pengatur laju pelepasan obat diletakkan ditepi dengan bantuan zat adhesif. Vial ditimbang secara akurat, kemudian dicatat dan diletakkan didalam desikator yang berisi larutan jenuh kalium klorida dengan RH 63%. Vial dikeluarkan setelah 72 jam.

$$WVTR = \frac{W \times L}{S} \dots\dots\dots (1)$$

Dimana :

W = Jumlah pengurangan bobot (gram)

L = Ketebalan *patch* (cm)

S = Luas area (cm)

c. Evaluasi *transdermal patch* (Sonjoy et.al., 2011)

file bold

1) Uji *In Vitro* Pelepasan Obat

file

Pelepasan obat diukur menggunakan U.S.P *dissolution tester* dengan suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ dan diaduk dengan kecepatan 50 rpm. *Patch* diletakkan di *object glass* dengan bantuan zat adhesif cyanacrylate sehingga obat tidak dapat lepas dari *object glass*. Lalu *object glass* tersebut dimasukkan ke dalam chamber yang berisi 900 ml dapar fosfat (pH 7,4). Setelah itu, diambil 5 mL larutan dari chamber setiap satu jam hingga 24 jam dan diencerkan dengan larutan dapar fosfat (pH 7,4). Absorban dibaca menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 286 nm.

2) Uji *in vitro* penetrasi obat

file

Pengujian ini menggunakan alat sel difusi Frans. *Patch* diletakkan di atas membrane milipore pada alat sel difusi Franz Membrane milipore diletakkan diantara kompartemen donor dan reseptor. Kompartemen reseptor berisi 100 ml dapar fosfat (pH 7,4). Dapar fosfat yang berada di dalam kompartemen reseptor, diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 100 rpm dan pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Larutan dapar dalam kompartemen reseptor diambil sebanyak 5 ml

setiap interval waktu selama 24 jam. Larutan tersebut diencerkan dengan dapar fosfat pH 7,4 lalu dianalisa menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 286 nm.

d. Analisa Statistik

Hasil evaluasi terhadap sifat fisik lapisan rate control dan transdermal patch dianalisa menggunakan One Way ANOVA dengan $\alpha = 0.05$ dan dilanjutkan dengan Uji Tukey.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hasil Evaluasi Gel Pembawa (Sonjoy *et.al.*, 2011; Rajhpur & Lakshmi, 2015)

a. Uji organoleptis

Basis gel yang digunakan pada penelitian kali ini adalah Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) dengan grade *high viscosity*. Konsentrasi HPMC yang digunakan adalah 3%. Hasil uji organoleptis gel HPMC dapat dilihat pada **tabel II**.

Tabel II. Organoleptis dari gel HPMC

Karakteristik Organoleptis	Hasil
Bentuk	Gel
Warna	Bening (tidak berwarna)
Bau	Tidak berbau

b. Uji keseragaman kandungan

Gel HPMC yang sudah dibentuk, ditambahkan carvedilol ke dalam basis gel tersebut hingga homogen. Kandungan karvedilol dalam tiap bagian gel harus seragam, oleh karena itu perlu diuji keseragaman kandungan pada gel HPMC yang sudah berisi karvedilol. Gel HPMC yang sudah ditambahkan carvedilol, diambil 100 mg kemudian dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7,4, lalu dibaca menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 286 nm. Hasil uji keseragaman kandungan gel HPMC yang mengandung karvedilol dapat dilihat pada **tabel III**. Hasil tersebut menunjukkan bahwa kandungan pada karvedilol pada gel HPMC yang diuji memenuhi persyaratan keseragaman kandungan yaitu tidak ada yang kandungannya menyimpang di atas 15% (Kemenkes RI, 2014).

Tabel III. Hasil evaluasi keseragaman kandungan karvedilol dalam gel HPMC

No	Hasil (%)
1.	100,5
2.	99,8
3.	99,5
4.	100,3
5.	100,2
6.	99,7
7.	99,8
8.	100,2
9.	100,4
10.	99,6
Rata-Rata	100

2. Hasil Evaluasi Lapisan Rate Control (Sonjoy *et al.*, 2011)

a. Uji organoleptis

Lapisan *rate control* dibuat menggunakan gum damar dengan metode *film casting solvent* yaitu dengan cara menguapkan pelarut yang digunakan pada pembuatan lapisan *rate control*. Lapisan film yang telah terbentuk, dievaluasi secara organoleptis. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa formula yang menunjukkan hasil evaluasi fisik yang terbaik adalah formula 3 dan 4. Hasil uji organoleptis lapisan *rate control* dapat dilihat pada **tabel IV**. Berdasarkan hasil evaluasi tersebut dapat dilihat bahwa formula 3 dan 4 menghasilkan lapisan *rate control* yang baik karena lapisan yang terbentuk tidak rapuh maupun tidaklengket. Hal ini dipengaruhi oleh jumlah gum damar yang digunakan dalam tiap formula (Mundada & Avari, 2009).

Tabel IV. Uji organoleptis lapisan *rate control* gum damar

Formula	Hasil
Formula 1	Bentuk : Lapisan tipis film rapuh Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau
Formula 2	Bentuk : Lapisan tipis film sedikit rapuh Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau
Formula 3	Bentuk : Lapisan tipis film Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau
Formula 4	Bentuk : Lapisan tipis film Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau
Formula 5	Bentuk : Lapisan tipis film sedikit lengket Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau

b. Ketebalan

Evaluasi selanjutnya yang dilakukan adalah pengukuran ketebalan. Lapisan film yang sudah terbentuk diukur ketebalannya menggunakan *micrometer scrub*. Hasil evaluasi menunjukkan semakin meningkat jumlah gum damar yang digunakan, semakin meningkat pula ketebalan yang dihasilkan. Hasil uji ketebalan lapisan *rate control* dapat dilihat pada **tabel V**. Berdasarkan hasil evaluasi dapat diketahui bahwa semakin banyak jumlah gum damar yang digunakan maka akan semakin tebal lapisan film yang terbentuk (Mundada & Avari, 2009; Babu *et al.*, 2012). Hasil analisa statistik dengan menggunakan One Way ANOVA pada evaluasi ketebalan menunjukkan bahwa data yang didapat adalah terdistribusi normal dan homogen karena nilai sig distribusi normal dan homogenitas di atas 0.05. Hasil analisa menggunakan One Way ANOVA juga menunjukkan bahwa data yang didapat untuk evaluasi ketebalan adalah memiliki perbedaan secara bermakna karena nilai sig ANOVA dari masing-masing evaluasi di bawah 0.05 yaitu 0,000. Hal ini menunjukkan bahwa konsentrasi dari gum damar yang digunakan ~~m.mpu~~ mempengaruhi sifat fisik dari lapisan *rate control* yang dihasilkan.

ketebalan

CP < 0,05

Tabel V. Hasil evaluasi ketebalan lapisan rate control gum dam

Formula	Hasil (μm)
Formula 1	83,5 \pm 0,45
Formula 2	95,6 \pm 1,01
Formula 3	130,2 \pm 0,58
Formula 4	167,8 \pm 0,34
Formula 5	201,7 \pm 0,48

c. Keseragaman Bobot

Evaluasi selanjutnya yang dilakukan adalah keseragaman bobot. Evaluasi ini dilakukan dengan cara menimbang 3 patch pada masing-masing formula menggunakan timbangan analitik. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa semakin meningkat jumlah gum dammar yang digunakan, semakin meningkat juga bobot yang dihasilkan. Hasil uji keseragaman bobot lapisan rate control dapat dilihat pada tabel VI. Berdasarkan hasil evaluasi dapat diketahui bahwa semakin banyak jumlah gum damar yang digunakan maka akan semakin besar bobot lapisan film yang terbentuk (Mundada & Avari, 2009). Hasil analisa statistik dengan menggunakan One Way ANOVA pada evaluasi ketebalan menunjukkan bahwa data yang didapat adalah terdistribusi normal dan homogen karena nilai sig distribusi normal dan homogenitas di atas 0.05. Hasil analisa menggunakan One Way ANOVA juga menunjukkan bahwa data yang didapat untuk evaluasi ketebalan adalah memiliki perbedaan secara bermakna karena nilai sig ANOVA dari masing-masing evaluasi di bawah 0.05 yaitu 0,000. Hal ini menunjukkan bahwa konsentrasi dari gum damar yang digunakan m.mpu mempengaruhi sifat fisik dari lapisan rate control yang dihasilkan.

keseragaman bobot

$P < 0,05$

Tambahkan jumlah lain yg pembahasannya

Tabel VI. Hasil evaluasi keseragaman bobot lapisan rate control gum damar

Formula	Hasil (mg)
Formula 1	53,86 \pm 0,28
Formula 2	102,55 \pm 0,30
Formula 3	153,75 \pm 0,31
Formula 4	203,30 \pm 0,55
Formula 5	252,48 \pm 0,32

d. Daya tahan terhadap lipatan

Daya tahan terhadap lipatan dilakukan dengan cara melipat patch sebanyak 300 kali pada bagian yang sama. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa pada lapisan film formula 1 hanya mampu bertahan setelah lipatan ke 238. Lapisan film formula 2 mampu bertahan hingga lipatan ke 273. Lapisan film formula 3 dan 4 mampu bertahan hingga lipatan ke 300 tanpa adanya kerusakan sedikitpun. Lapisan film formula 5 mampu bertahan hingga lipatan ke 280. Lapisan film mampu bertahan terhadap lipatan dikarenakan adanya plasticizer yaitu dibutyl pthalat sebanyak 40%. Jumlah gum damar yang digunakan juga mampu mempengaruhi daya tahan terhadap lipatan lapisan. Jumlah lipatan yang mampu ditahan pada lapisan terus meningkat hingga formula dengan jumlah gum damar 150 mg dan 200 mg. Namun pada formula dengan jumlah gum damar 250 mg, jumlah lipatan yang mampu ditahan menjadi menurun karena lapisan yang terbentuk sedikit lengket. Hal ini menunjukkan bahwa formula 3 dan 4 merupakan formula terbaik dari lapisan film gum damar.

e. *Water vapor transmission rate*

Pengujian ini dilakukan untuk mengukur jumlah uap air yang mampu melewati lapisan film. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa semakin tebal lapisan film yang dihasilkan, maka semakin rendah jumlah air yang mampu melewati lapisan film tersebut (Premjeet *et al.* 2011). Hasil uji *water vapor transmission rate* lapisan *rate control* dapat dilihat pada **tabel VII**. Hasil analisa statistik dengan menggunakan One Way ANOVA pada evaluasi ketebalan menunjukkan bahwa data yang didapat adalah terdistribusi normal dan homogen karena nilai sig distribusi normal dan homogenitas di atas 0.05. Hasil analisa menggunakan One Way ANOVA juga menunjukkan bahwa data yang didapat untuk evaluasi ketebalan adalah memiliki perbedaan secara bermakna karena nilai sig ANOVA dari masing-masing evaluasi di bawah 0.05 yaitu 0,000. Hal ini menunjukkan bahwa konsentrasi dari gum damar yang digunakan m.mpu mempengaruhi sifat fisik dari lapisan *rate control* yang dihasilkan.

997
Co pa
dr sft

Tabel VII. Hasil evaluasi *water vapor transmission* lapisan *rate control* gum damar

Formula	Hasil (g.cm/cm ²) (72 jam)
Formula 1	7,73 ± 0,07
Formula 2	7,11 ± 0,12
Formula 3	6,38 ± 0,08
Formula 4	5,85 ± 0,04
Formula 5	5,02 ± 0,10

3. **Evaluasi Patch Karvedilol** (Sonjoy, Thimmasetty, Ratan & Kilarimath, 2011)

a. Uji disolusi

Uji disolusi dilakukan untuk melihat kemampuan patch dalam melepaskan zat aktif dari bentuk sediaannya. Uji disolusi patch Karvedilol dilakukan terhadap formula 3 dan 4, karena dari hasil evaluasi fisik yang dilakukan terhadap lapisan film gum dammar, formula 3 dan 4 merupakan formula yang paling baik dan memenuhi persyaratan. Hasil uji disolusi *transdermal patch* karvedilol dapat dilihat pada **tabel VIII**. Pelepasan obat pada sediaan *transdermal sistem reservoir* dipengaruhi oleh sifat polimer sebagai *rate control*, ketebalan *rate control* dan sifat bahan aktif (Premjeet *et al.*, 2011). Berdasarkan hasil evaluasi disolusi dapat dilihat bahwa formula 3 menghasilkan pelepasan obat yang lebih baik jika dibandingkan dengan formula 4. Hal ini disebabkan perbedaan ketebalan lapisan *rate control* antara formula 3 dan 4 sehingga pelepasan obatnya pun berbeda. Semakin tebal lapisan *rate control*, kecepatan obat untuk menembus lapisan *rate control* akan semakin berkurang sehingga obat akan lebih lama untuk mencapai kulit (Sonjoy *et al.* 2011). Hasil analisa statistik dengan menggunakan One Way ANOVA pada evaluasi disolusi menunjukkan bahwa data yang didapat adalah terdistribusi normal dan homogen karena nilai sig distribusi normal dan homogenitas di atas 0.05. Namun, hasil analisa menggunakan One Way ANOVA menunjukkan bahwa data yang didapat untuk evaluasi tersebut di atas adalah memiliki tidak memiliki perbedaan secara bermakna karena nilai sig ANOVA dari masing-masing evaluasi di atas 0.05 yaitu 4.000 uji disolusi.

CP > 0,05

artinya apa
Bandingkan di jurnal
lain

Tabel VIII. Hasil evaluasi disolusi patch karvedilol

Waktu (jam)	Hasil (%)	Hasil (%)
	F3	F4
0	0 ± 0	0 ± 0
1	8,98 ± 0,13	5,25 ± 0,19
2	15,67 ± 0,05	7,15 ± 0,07
3	22,37 ± 0,14	15,67 ± 0,14
4	33,90 ± 0,23	23,54 ± 0,12
5	40,86 ± 0,21	30,78 ± 0,24
6	52,35 ± 0,18	40,44 ± 0,13
8	60,75 ± 0,13	48,92 ± 0,21
10	68,34 ± 0,16	52,45 ± 0,07
14	73,54 ± 0,18	60,34 ± 0,03
24	80,21 ± 0,16	68,62 ± 0,13

b. Uji difusi

Uji difusi yang dilakukan menggunakan sel difusi Franz dan menggunakan membrane milipore sebagai pengganti lapisan kulit. Membrane milipore yang digunakan, harus diimpregnasi terlebih dahulu menggunakan isopropyl miristate agar membrane tersebut mengandung minyak sehingga strukturnya menyerupai struktur stratum corneum.

1) Optimasi waktu impregnasi membran *millipore* dalam isopropil miristat

Optimasi bertujuan untuk mendapatkan waktu optimum pada membran *millipore* yang diimpregnasi dengan isopropil miristat. Hasil persentase impregnasi optimasi membran pada menit 10, 30, 45, 60, 75 dapat dilihat pada **tabel IX**. Dari data tersebut dapat disimpulkan bahwa waktu 10 menit merupakan waktu optimal impregnasi yang selanjutnya waktu tersebut digunakan untuk mengimpregnasi membran *millipore* dalam isopropil miristat. Hasil optimasi impregnasi membrane milipore dapat dilihat pada **tabel IX**.

Tabel IX. Optimasi Membran *Millipore*

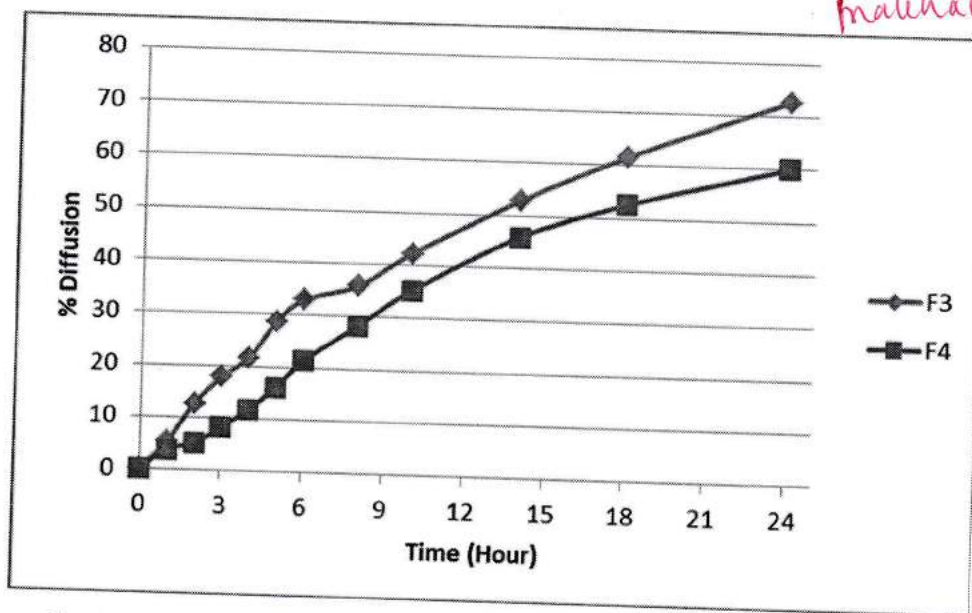
Waktu (menit)	% impregnasi rata-rata (%)
10	9,08 ± 0,3872
30	14,89 ± 0,4979
45	22,10 ± 0,7349
60	28,68 ± 0,2573
75	31,13 ± 0,7556

2) Uji difusi transdemal patch karvedilol

Uji difusi dilakukan untuk melihat kemampuan zat aktif menembus stratum korneum pada kulit sehingga dapat masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Uji difusi patch Karvedilol dilakukan terhadap formula 3 dan 4, karena dari hasil evaluasi fisik yang dilakukan terhadap lapisan film gum dammar, formula 3 dan 4 merupakan formula yang paling baik dan memenuhi persyaratan.

Uji difusi sediaan *transdermal patch* menggunakan alat difusi yang dihubungkan pada pompa peristaltik. Kompartemen reseptor yang mengandung medium dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 330 ml dikondisikan pada suhu 37°C ± 1°C dengan

mengalirkan air yang bersuhu pada *water jacket* dengan suhu yang sama. Hasil uji difusi dapat dilihat pada **Gambar 1**. Berdasarkan hasil difusi dapat dilihat bahwa persen terdifusi dari formula 3 lebih tinggi dari formula 4. Hal ini disebabkan tingkat ketebalan dari lapisan pengatur laju pelepasan obat (*rate control*) pada formula 4 lebih tinggi daripada formula 3 sehingga mampu menghalangi obat menembus lapisan *rate control* sehingga jumlah obat yang berdifusi menjadi berkurang. Pelepasan obat yang lama juga dipengaruhi oleh hidrofobisitas dari lapisan *rate control*. Gum damar adalah polimer yang bersifat hidrofobik sehingga akan lebih susah ditembus oleh bahan obat untuk dapat berdifusi keluar dari system sediaan dan untuk menembus kulit (Babu *et al.*, 2012). Hasil analisa statistik dengan menggunakan One Way ANOVA pada evaluasi difusi menunjukkan bahwa data yang didapat adalah terdistribusi normal dan homogen karena nilai sig distribusi normal dan homogenitas dari masing-masing evaluasi di atas 0.05. Namun, hasil analisa menggunakan One Way ANOVA menunjukkan bahwa data yang didapat untuk evaluasi tersebut di atas adalah memiliki tidak memiliki perbedaan secara bermakna karena nilai sig ANOVA di atas 0.05 yaitu 0.369.



Gambar 1. Grafik Hasil Uji Difusi Formula 3 dan Formula 4

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi gum damar sebagai lapisan *rate control* mampu mempengaruhi sifat fisik dari lapisan *rate control* yang terbentuk. Formula yang terbaik adalah formula 3 dan 4. Hasil difusi terhadap formula 3 dan 4 menunjukkan semakin tinggi konsentrasi gum damar yang digunakan maka semakin kecil jumlah obat yang mampu berdifusi.

(p > 0.05)
maksudnya apa?
Bandingkan
of journal
lain.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahad, A., Al-Jenoobi, F., Al-Mohizea, A.M., Akhtar, N., Raish, M., & Aqil, M., 2015, Systemic Delivery of β -blockers via Transdermal Route for Hypertension, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(6), 587-602.
- Alexander, A., Dwivedi, S., Ajazuddin, Giri T.K., Saraf, S., & Tripathi D.K., 2012, Approaches for Breaking the Barriers of Drug Permeation Through Transdermal Drug Delivery, *Journal of Controlled Release*, 164(1), 26–40.
- Babu GD, Sagar KC & Bhootr MR. 2012. Design and Evaluation of Valsartan Transdermal Patches. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 3(3), 462-464.
- Coppen J.J.W., 1995, Non-Wood Forest Products 6 : Gums, Resins and Latexes of Plant Origin. Food and Agriculture Organization of The United Nations, Rome, 65.
- Kementrian Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan; Hlm 1526-1529.
- Mundada A.S., & Avari J.G., 2009, Permeability studies of Damar Batu Free Films for Transdermal Application, *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly*, 15(2), 83–88.
- Patel H., Bhimani B., & Patel G., 2012, Transdermal Drug Delivery System As Prominent Dosage Forms for the Highly Lipophilic Drugs, *International Journal of Pharmaceutical Bio-Science*, 1(3), 42–65.
- Premjeet S., Bilandi A., Sahil K., & Akanksha M., 2011, Transdermal Drug Delivery System (Patches), Applications In Present Scenario, *International Journal Of Research In Pharmacy And Chemistry*, 1(4), 1139–1151.
- Rajhpur, A., & Lakshmi, P.K. (2015). Development Of Reservoir Type Transdermal Drug Delivery System Of Alfuzosin Hydrochloride For The Treatment Of Benign Prostate Hyperplasia. *Der Pharmacia Lettre*, 7(4), 31-39.
- Saroha K., Yadav B., Sharma B., 2011, Transdermal Patch : A Discrete Dosage Form. International, *Journal of Current Pharmaceutical Research*, 3(3), 98-108.
- Sonjoy M., Thimmasetty, Ratan & Kilarimath, 2011, Formulation and Evaluation of Carvedilol Transdermal Patches, *International Research Journal of Pharmacy*, 2(1), 237-248.
- Vora, N., Lin, S., Madan, P.L. (2013). Development and In-Vitro Evaluation of an Optimized Carvedilol Transdermal Therapeutic System Using Experimental Design Approach. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8, 28-38.

Formulasi *transdermal patch* karvedilol menggunakan gum damar sebagai *rate control*

Formulation of carvedilol transdermal patch with gum damar as rate control

Kori Yati^{1*} dan Septiana Tri Pamungkas²

^{1,2}Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA
Jl. Delima II/IV Perumnas Klender Jakarta Timur

Submitted :

Reviewed :

Accepted :

ABSTRAK

Karvedilol merupakan obat yang banyak diresepkan dalam pengobatan hipertensi jangka panjang. Karvedilol cepat diabsorpsi secara per oral, namun bioavailabilitas oral karvedilol pada manusia hanya sekitar 20%. Untuk mengatasi kelemahan tersebut, perlu dilakukan pengembangan dalam sistem penghantaran obat. Salah satu bentuk sistem penghantaran obat transdermal adalah dalam bentuk *patch*. *Transdermal patch* terdiri dari berbagai sistem, salah satunya adalah sistem reservoir yang menggunakan lapisan *rate control* untuk mengatur laju pelepasan obat. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh penggunaan gum damar sebagai pengatur laju pelepasan obat terhadap karakteristik fisik dan pelepasan karvedilol dalam sediaan *transdermal patch*. *Transdermal patch* karvedilol dibuat dalam 5 formula dengan gum damar sebagai *rate control* sebanyak 50, 100, 150, 200 dan 250 mg yang selanjutnya dievaluasi secara fisik dan di evaluasi laju disolusi dan laju difusinya. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan gum damar sebagai *rate control* pada konsentrasi 150 dan 200 mg memenuhi syarat sifat fisik dari *rate control*. Berdasarkan hasil uji disolusi dan difusi dapat diketahui bahwa formula dengan konsentrasi gum damar 150 mg memberikan pelepasan dan penetrasi obat yang terbaik.

Kata Kunci : *Transdermal Patch*, Karvedilol, Gum Damar, *Rate Control*, *Reservoir*

ABSTRACT

Carvedilol is widely prescribed in the treatment of long-term hypertension. Carvedilol can be absorbed rapidly, but its bioavailability is only about 20% in humans. To overcome these weaknesses, drug delivery needs to be improved. One form of transdermal drug delivery system is the patch. The transdermal patch is composed of various systems, one of which is the reservoir system which uses a layer of control to regulate the rate of drug release. The aim of this research is to observe the effect of the use of gum resin as a drug release rate regulator on its physical characteristics and the release of carvedilol in transdermal patches. Transdermal patches of carvedilol were made in 5 formulas with gum resin as rate control as much as 50, 100, 150, 200 and 250 mg which were further evaluated physically and their rate of diffusion was also evaluated. The results of this research indicate that the use of gum resin as rate control at concentrations of 150 and 200 mg was physically qualified from rate control. Based on the results of dissolution and diffusion tests, it can be known that gum resin with a concentration of 150 mg is able to provide the best results of dissolution and drug penetration.

Kata Kunci : *Transdermal Patch*, Reservoir, Carvedilol, *Rate Control*, Gum Damar

Penulis korespondensi:

Kori Yati

Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA

Jl. Delima II/IV Perumnas Klender Jakarta Timur

koriyati@uhamka.ac.id

PENDAHULUAN

Karvedilol adalah β -bloker non selektif. Karvedilol mampu memblokir reseptor β -1 dan β -2 adrenergik serta reseptor α -1 adrenergik. Karvedilol merupakan obat yang banyak diresepkan dalam pengobatan hipertensi jangka panjang. Secara klinis telah ditunjukkan bahwa karvedilol tidak hanya mampu mengobati hipertensi, tetapi dapat digunakan untuk infark miokard dan gagal jantung kongestif. Karvedilol cepat diabsorpsi secara per oral, namun bioavailabilitas oral karvedilol pada manusia hanya sekitar 20%, karena mengalami *first pass effect metabolism* sehingga berubah menjadi bentuk inaktifnya dan tidak memberikan efek terapi. Karena bioavailabilitas oral yang rendah tersebut, mengharuskan pemberian obat yang berulang sehingga dapat mengurangi kepatuhan pasien (Ahad *et al.*, 2015).

Untuk mengatasi kelemahan-kelemahan tersebut, maka perlu dilakukan pengembangan dalam sistem penghantaran obat. Karvedilol memiliki berat molekul rendah (406,5 Da), dan log P yang menguntungkan (4,115), dengan $t_{1/2}$ selama 6 jam sehingga memungkinkan karvedilol untuk mampu menembus lapisan kulit yang lipofilik (Vora *et al.*, 2013). Sistem penghantaran obat transdermal (TDDS) merupakan sistem penghantaran dengan mempertahankan pelepasan obat agar tetap efektif dalam waktu yang panjang sehingga mengurangi intensitas pemberian dan mampu mengurangi efek samping yang terkait dengan rute pemberian oral (Patel *et al.*, 2012).

Salah satu bentuk sistem penghantaran obat transdermal adalah dalam bentuk *patch*. *Transdermal patch* adalah sediaan farmasi yang terdiri dari berbagai ukuran, mengandung satu atau lebih bahan aktif yang dimaksudkan untuk diterapkan pada kulit dan menyebabkan bahan aktif masuk ke sirkulasi sistemik setelah melewati hambatan sawar kulit (Premjee *et al.*, 2011). Sistem *transdermal patch* memiliki beberapa keuntungan diantaranya, memudahkan pada saat pemberian, mengurangi rasa sakit, mudah dilakukan penanganan jika terjadi toksisitas sistemik, dan lain-lain (Alexander *et al.*, 2012). Sediaan transdermal terdiri dari berbagai macam sistem, diantaranya adalah sistem adhesive (menggunakan polimer yang bersifat adhesive), sistem matriks (menggunakan polimer sebagai matriks/tempat menampung obat), sistem reservoir (menggunakan polimer sebagai penampung obat dan pengatur laju pelepasan obat) dan sistem *microreservoir*. Pada penelitian ini, akan dibuat sediaan *transdermal patch* dengan sistem reservoir yang memiliki beberapa keuntungan, diantaranya adalah reservoir (pembawa obat) dengan lapisan *adhesive* dan lapisan pengatur laju pelepasan obat tidak bercampur menjadi satu (Alexander *et al.*, 2012; Saroha *et al.*, 2011). Selain alasan tersebut, bila karvedilol ingin dibuat dengan sistem matriks, maka diperlukan adanya kombinasi polimer hidrofobik dan hidrofilik yang akan menyulitkan pada saat pembuatan. *Transdermal patch* sistem *reservoir* terdiri dari beberapa komponen, diantaranya zat aktif, polimer matriks, polimer sebagai pengatur laju pelepasan obat, peningkat penetrasi, *plasticizer* (untuk mencegah lapisan film yang terbentuk agar tidak rapuh), *release linear* (pelindung lapisan adhesif) dan *backing layer* (tempat sediaan) (Premjeet *et al.*, 2011).

Pada *transdermal patch* dengan sistem reservoir, polimer sebagai pengatur laju pelepasan obat memiliki peranan yang sangat penting. Salah satu polimer yang dapat digunakan sebagai pengatur laju pelepasan obat pada sediaan transdermal adalah gum damar. Gum damar terutama digunakan sebagai pengemulsi dan penstabil untuk produksi warna, cat, tinta, dan emulsi aromatik dalam makanan dan industri kosmetik. Gum damar merupakan salah satu polimer yang murah dan mudah didapat (Coppen, 1995). Gum damar merupakan polimer yang bersifat hidrofobik dan dapat membentuk lapisan film yang baik serta mampu melepaskan obat secara bertahap sehingga dapat digunakan menjadi lapisan pengatur laju pelepasan obat yang baik. Dari hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, gum damar dapat membentuk lapisan film yang baik dengan penambahan *plasticizer* dibutil pthalat (bersifat hidrofobik) sebanyak 40%. Difusi obat melalui film ini mengikuti orde nol dan difusi obat diperpanjang selama periode waktu yang lebih lama pada tingkat yang terkendali (Mundada & Avari, 2009). Hal ini yang mendorong peneliti ingin melihat pengaruh penggunaan gum damar sebagai pengatur laju pelepasan obat terhadap karakterisasi fisik dan pelepasan karvedilol dalam sediaan *transdermal patch*.

MATERIAL DAN METODE

Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah Karvedilol (Sigma) dan gum damar (bima bhakti).

Metode

Metode pembuatan *transdermal patch* (Mundada & Avari, 2009; Rajhpur & Lakshmi, 2015)

Formula *transdermal patch* karvedilol ditunjukkan pada **tabel I**.

Tabel I. Formula *transdermal patch* karvedilol

Formula	Karvedilol (mg)	Gel HPMC K100M 3% (mg)	Gum Damar (mg)	Dibutil pthalat (% dari jumlah Gum Damar)
F1	13	100	50	40
F2	13	100	100	40
F3	13	100	150	40
F4	13	100	200	40
F5	13	100	250	40

Pembuatan gel pembawa

HPMC K100M didispersikan dalam aqua destilata. Larutan dispersi diaduk hingga homogen menggunakan *magnetic stirrer*. Lalu larutan tersebut didiamkan selama ± 24 jam pada suhu kamar hingga mengembang dan membentuk gel. Karvedilol dilarutkan dalam metanol, setelah itu ditambahkan ke dalam gel, diaduk hingga homogen. Selanjutnya gel dievaluasi organoleptis dan keseragaman kandungannya.

Pembuatan *rate control*

Gum damar dilarutkan ke dalam kloroform (hingga konsentrasi 10% w/v), lalu ditambahkan 40% dibutil pthalat, diaduk hingga homogen, lalu dituang pada *petridish*. Selanjutnya lapisan film yang terbentuk dievaluasi organoleptis, ketebalan, keseragaman bobot, daya tahan terhadap lipatan dan *water vapor transmission rate*.

Pembuatan *transdermal patch*

Gel yang mengandung karvedilol dituang ke dalam *backing layer*, lalu lapisan gum damar diletakkan di atasnya. Setelah itu, *patch* ditutup dengan *release linier*. Selanjutnya *transdermal patch* dievaluasi uji *in vitro* pelepasan obat dan uji *in vitro* difusi.

Evaluasi

[Evaluasi gel pembawa obat](#) (Sonjoy *et al.*, 2011; Rajhpur & Lakshmi, 2015)

[Organoleptik gel pembawa obat](#) (Sonjoy *et al.*, 2011; Rajhpur & Lakshmi, 2015)

Diamati secara visual : bentuk, warna dan bau dari gel.

[Keseragaman kandungan gel pembawa](#)

Formatted: Indonesian

Pengujian ini dilakukan dengan cara memasukkan gel pada labu ukur. Ditambahkan 10 mL metanol dan diaduk di *shaker bath* selama 24 jam. Lalu ditambahkan larutan pengencer dapar fosfat pH 7,4 hingga 100 mL. Absorban diukur menggunakan UV-Vis pada panjang gelombang 286 nm.

Evaluasi lapisan pengatur laju pelepasan obat (Sonjoy *et al.*, 2011)

Organoleptik lapisan pengatur laju pelepasan obat (Sonjoy *et al.*, 2011)

Diamati secara visual : bentuk, warna dan bau dari lapisan pengatur laju pelepasan obat.

Ketebalan lapisan pengatur laju pelepasan obat

Ketebalan dari lapisan pengatur laju pelepasan obat diukur menggunakan jangka sorong. Ketebalan diukur menggunakan 3 *patch* yang berbeda dan rata-rata dari ketebalan tersebut dianggap sebagai ketebalan lapisan pengatur laju pelepasan obat.

Formatted: Indonesian

Keseragaman bobot lapisan pengatur laju pelepasan obat

Lapisan pengatur laju pelepasan obat ditimbang satu persatu dari setiap formula sebanyak tiga buah dengan timbangan analitik dan variasi beratnya dihitung.

Formatted: Indonesian

Daya tahan terhadap lipatan lapisan pengatur laju pelepasan obat

Pengujian ini dilakukan dengan cara melipat secara berulang pada lapisan pengatur laju pelepasan obat hingga lapisan tersebut patah atau melipat lapisan tersebut sebanyak 300 kali. Jumlah lipatan yang dapat dilakukan pada lapisan tanpa mematahkan lapisan tersebut merupakan nilai dari daya tahan terhadap lipatan.

Formatted: Indonesian

Water vapor rransmission rate (WVTR) lapisan pengatur laju pelepasan obat

Pengujian ini menggunakan vial sebagai *transmission cell*. Vial yang digunakan, dicuci dan dikeringkan di dalam oven. Setelah itu, 1 gram kalsium klorida dimasukkan ke dalam vial, dan lapisan pengatur laju pelepasan obat diletakkan ditepi dengan bantuan zat adhesif. Vial ditimbang secara akurat, kemudian dicatat dan diletakkan didalam desikator yang berisi larutan jenuh kalium klorida dengan RH 63%. Vial dikeluarkan setelah 72 jam.

$$WVTR = \frac{W \times L}{S} \dots\dots\dots (1)$$

Dimana :

W = Jumlah pengurangan bobot (gram)

L = Ketebalan *patch* (cm)

S = Luas area (cm)

Evaluasi transdermal patch (Sonjoy *et al.*, 2011)

Uji *in vitro* pelepasan obat dari transdermal patch (Sonjoy *et al.*, 2011)

Pelepasan obat diukur menggunakan U.S.P *dissolution tester* dengan suhu 37°C±1°C dan diaduk dengan kecepatan 50 rpm. *Patch* diletakkan di *object glass* dengan bantuan zat adhesif cyanacrylate sehingga obat tidak dapat lepas dari *object glass*. Lalu *object glass* tersebut dimasukkan ke dalam *chamber* yang berisi 900 ml dapar fosfat (pH 7,4). Setelah itu, diambil 5 mL larutan dari *chamber* setiap satu jam hingga 24 jam dan diencerkan dengan larutan dapar fosfat (pH 7,4). Absorban dibaca menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 286 nm.

Uji *in vitro* penetrasi obat dari transdermal patch (Sonjoy *et al.*, 2011)

Formatted: Indonesian

Pengujian ini menggunakan alat sel difusi Frans. *Patch* diletakkan di atas *membrane milipore* (ukuran pori-pori 0,22 μm) pada alat sel difusi Franz. Membrane milipore diletakkan diantara kompartemen donor dan reseptor. Kompartemen reseptor berisi 100 mL dapar fosfat (pH 7,4). Dapar fosfat yang berada di dalam kompartemen reseptor, diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 100 rpm dan pada suhu $37^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$. Larutan dapar dalam kompartemen reseptor diambil sebanyak 5 mL setiap interval waktu selama 24 jam. Larutan tersebut diencerkan dengan dapar fosfat pH 7,4 lalu dianalisa menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 286 nm.

Analisa statistik

Hasil evaluasi terhadap sifat fisik lapisan *rate control* dan *transdermal patch* dianalisa menggunakan One Way ANOVA dengan $\alpha = 0.05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil evaluasi gel pembawa (Sonjoy et al., 2011; Rajhpur & Lakshmi, 2015) Uji organoleptis

Basis gel yang digunakan pada penelitian kali ini adalah Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) dengan grade *high viscosity*. Konsentrasi HPMC yang digunakan adalah 3%. Hasil uji organoleptis gel HPMC dapat dilihat pada **tabel II**.

Tabel II. Organoleptis dari gel HPMC

Karakteristik Organoleptis	Hasil
Bentuk	Gel
Warna	Bening (tidak berwarna)
Bau	Tidak berbau

Uji keseragaman kandungan

Kandungan karvedilol dalam tiap bagian gel harus seragam, oleh karena itu perlu diuji keseragaman kandungan pada gel HPMC yang sudah berisi karvedilol. Gel HPMC yang sudah ditambahkan karvedilol, diambil 100 mg kemudian dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7,4, lalu dibaca menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 286 nm. Hasil uji keseragaman kandungan gel HPMC yang mengandung karvedilol dapat dilihat pada **tabel III**. Hasil tersebut menunjukkan bahwa kandungan pada karvedilol pada gel HPMC yang diuji memenuhi persyaratan keseragaman kandungan yaitu tidak ada yang kandungannya menyimpang di atas 15% (Kemenkes RI, 2014).

Hasil evaluasi lapisan *rate control* (Sonjoy et al., 2011)

Uji organoleptis

Lapisan *rate control* dibuat menggunakan gum damar dengan metode *film casting solvent* yaitu dengan cara menguapkan pelarut yang digunakan pada pembuatan lapisan *rate control*. Lapisan film yang telah terbentuk, dievaluasi secara organoleptis. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa formula yang menunjukkan hasil evaluasi organoleptis yang terbaik adalah formula 3 dan 4. Hasil uji organoleptis lapisan *rate control* dapat dilihat pada **tabel IV**. Berdasarkan hasil evaluasi tersebut dapat dilihat bahwa formula 3 dan 4 menghasilkan lapisan *rate control* yang baik karena lapisan yang terbentuk tidak rapuh maupun tidak lengket. Hal ini dipengaruhi oleh jumlah gum damar yang digunakan dalam tiap formula.

Commented [NK1]: Hasil tdk perlu ada rujukan, hasil anda sendiri saja. Kalo sdh membahas baru dibandingkan dg hasil rujukan

Formatted: Indent: First line: 0.5"

Formatted: Indent: First line: 0.5"

Commented [NK2]: Sda.

Formatted: Indent: First line: 0.5"

Semakin tinggi jumlah gum damar yang digunakan hingga batas tertentu, maka lapisan film yang terbentuk akan semakin baik (Mundada & Avari, 2009).

Tabel III. Hasil evaluasi keseragaman kandungan karvedilol dalam gel HPMC

No	Hasil (%)
1.	100,5
2.	99,8
3.	99,5
4.	100,3
5.	100,2
6.	99,7
7.	99,8
8.	100,2
9.	100,4
10.	99,6
Rata-Rata	100

Tabel IV. Uji organoleptis lapisan *rate control* gum damar

Formula	Hasil
Formula 1	Bentuk : Lapisan tipis film rapuh Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau
Formula 2	Bentuk : Lapisan tipis film sedikit rapuh Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau
Formula 3	Bentuk : Lapisan tipis film Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau
Formula 4	Bentuk : Lapisan tipis film Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau
Formula 5	Bentuk : Lapisan tipis film sedikit lengket Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau

Ketebalan

Evaluasi selanjutnya yang dilakukan adalah pengukuran ketebalan. Lapisan film yang sudah terbentuk diukur ketebalannya menggunakan *micrometer scrub*. Jumlah polimer yang digunakan, akan mempengaruhi ketebalan dari lapisan film yang terbentuk (Mundada & Avari, 2009; Babu *et al.*, 2012). Hasil evaluasi menunjukkan semakin besar jumlah gum damar yang digunakan, semakin besar pula ketebalan yang dihasilkan. Hasil uji ketebalan lapisan *rate control* dapat dilihat pada **tabel V**. Berdasarkan hasil evaluasi dapat diketahui bahwa jumlah gum damar yang digunakan mampu menghasilkan ketebalan lapisan film yang berbeda secara signifikan ($p < 0,05$).

Formatted: Indent: First line: 0.5"

Tabel V. Hasil evaluasi ketebalan lapisan *rate control* gum damar

Formula	Hasil (μm)
Formula 1	83,5 \pm 0,45
Formula 2	95,6 \pm 1,01
Formula 3	130,2 \pm 0,58
Formula 4	167,8 \pm 0,34
Formula 5	201,7 \pm 0,48

Keseragaman bobot

Evaluasi selanjutnya yang dilakukan adalah keseragaman bobot. Evaluasi ini dilakukan dengan cara menimbang 3 *patch* pada masing-masing formula menggunakan timbangan analitik. Jumlah gum damar yang digunakan sebagai pembentuk lapisan film akan mempengaruhi besar bobot yang dihasilkan (Mundada & Avari, 2009). Hasil evaluasi menunjukkan bahwa semakin besar jumlah gum damar yang digunakan, semakin besar juga bobot yang dihasilkan. Hasil uji keseragaman bobot lapisan *rate control* dapat dilihat pada **tabel VI**. Berdasarkan hasil evaluasi dapat diketahui bahwa jumlah gum damar yang digunakan mampu menghasilkan bobot yang berbeda secara signifikan ($p < 0,05$).

Formatted: Indent: First line: 0.5"

Tabel VI. Hasil evaluasi keseragaman bobot lapisan *rate control* gum damar

Formula	Hasil (mg)
Formula 1	53,86 \pm 0,28
Formula 2	102,55 \pm 0,30
Formula 3	153,75 \pm 0,31
Formula 4	203,30 \pm 0,55
Formula 5	252,48 \pm 0,32

Daya tahan terhadap lipatan

Evaluasi Daya tahan terhadap lipatan dilakukan dengan cara melipat *patch* sebanyak 300 kali lipatan pada bagian yang sama. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa pada lapisan film formula 1 hanya mampu bertahan setelah lipatan ke 238. Lapisan film formula 2 mampu bertahan hingga lipatan ke 273. Lapisan film formula 3 dan 4 mampu bertahan hingga lipatan ke 300 tanpa adanya kerusakan sedikitpun. Lapisan film formula 5 mampu bertahan hingga lipatan ke 280. Lapisan film mampu bertahan terhadap lipatan dikarenakan adanya *plasticizer* yaitu dibutyl pthalat sebanyak 40% (Mundada & Avari, 2009). Jumlah gum damar yang digunakan juga mampu mempengaruhi daya tahan terhadap lipatan lapisan. Semakin besar jumlah polimer yang digunakan sebagai pembentuk lapisan film, maka semakin besar juga daya tahan terhadap lipatannya (Barhate *et al.*, 2011). Jumlah lipatan yang mampu ditahan pada lapisan terus meningkat hingga formula dengan jumlah gum damar 150 mg dan 200 mg. Namun pada formula dengan jumlah gum damar 250 mg, jumlah lipatan yang mampu ditahan menjadi menurun karena lapisan yang terbentuk sedikit lengket. Hal ini menunjukkan bahwa formula 3 dan 4 merupakan formula terbaik dari lapisan film gum damar. Berdasarkan hasil evaluasi dapat diketahui bahwa jumlah gum damar yang digunakan mampu menghasilkan nilai daya tahan terhadap lipatan yang berbeda secara signifikan ($p < 0,05$).

Formatted: Indent: First line: 0.5"

Water vapor transmission rate

Pengujian water vapor transmission rate dilakukan untuk mengukur jumlah uap air yang mampu melewati lapisan film. Ketebalan dari lapisan film akan mempengaruhi jumlah uap air yang mampu melewati lapisan tersebut (Premjeet *et al.* 2011). Hasil evaluasi

Formatted: Indent: First line: 0.5"

menunjukkan bahwa semakin tebal lapisan film yang dihasilkan, maka semakin rendah jumlah air yang mampu melewati lapisan film tersebut. Hasil uji *water vapor transmission rate* lapisan *rate control* dapat dilihat pada **tabel VII**. Berdasarkan hasil evaluasi dapat diketahui bahwa jumlah gum damar yang digunakan akan menghasilkan ketebalan yang berbeda dan mampu menghasilkan nilai *water vapor transmission rate* yang berbeda secara signifikan ($p < 0,05$).

Tabel VII. Hasil evaluasi *water vapor transmission* lapisan *rate control* gum damar

Formula	Hasil (g.cm/cm ²) (72 jam)
Formula 1	7,73 ± 0,07
Formula 2	7,11 ± 0,12
Formula 3	6,38 ± 0,08
Formula 4	5,85 ± 0,04
Formula 5	5,02 ± 0,10

Evaluasi *patch* karvedilol (Sonjoy et al., 2011)

Uji disolusi

Uji disolusi dilakukan untuk melihat kemampuan *patch* dalam melepaskan zat aktif dari bentuk sediaannya. Uji disolusi *patch* karvedilol dilakukan terhadap formula 3 dan 4, karena dari hasil evaluasi fisik yang dilakukan terhadap lapisan film gum damar, formula 3 dan 4 merupakan formula yang paling baik dan memenuhi persyaratan. Hasil uji disolusi *transdermal patch* karvedilol dapat dilihat pada **tabel VIII**. Pelepasan obat pada sediaan *transdermal sistem reservoir* dipengaruhi oleh sifat polimer sebagai *rate control*, ketebalan *rate control* dan sifat bahan aktif (Premjeet et al., 2011). Berdasarkan hasil evaluasi disolusi dapat dilihat bahwa formula 3 menghasilkan pelepasan obat yang lebih banyak jika dibandingkan dengan formula 4. Hal ini disebabkan perbedaan ketebalan lapisan *rate control* antara formula 3 dan 4 sehingga pelepasan zat aktifnya pun berbeda, namun perbedaannya tidak terlalu besar. Semakin tebal lapisan *rate control*, kecepatan zat aktif untuk menembus lapisan *rate control* akan semakin berkurang sehingga zat aktif akan lebih lama untuk keluar dari sediaan (Sonjoy et al. 2011). Berdasarkan hasil analisa statistik menunjukkan bahwa kedua formula menghasilkan persen terdisolusi yang tidak berbeda secara signifikan ($p > 0,05$).

Tabel VIII. Hasil evaluasi disolusi *patch* karvedilol

Waktu (jam)	Hasil (%) F3	Hasil (%) F4
0	0 ± 0	0 ± 0
1	8,98 ± 0,13	5,25 ± 0,19
2	15,67 ± 0,05	7,15 ± 0,07
3	22,37 ± 0,14	15,67 ± 0,14
4	33,90 ± 0,23	23,54 ± 0,12
5	40,86 ± 0,21	30,78 ± 0,24
6	52,35 ± 0,18	40,44 ± 0,13
8	60,75 ± 0,13	48,92 ± 0,21
10	68,34 ± 0,16	52,45 ± 0,07
14	73,54 ± 0,18	60,34 ± 0,03
24	80,21 ± 0,16	68,62 ± 0,13

Formatted: Indent: First line: 0.5"

Uji difusi

Evaluasi patch karvedilol dilakukan dengan uji difusi. Uji difusi yang dilakukan menggunakan sel difusi Franz dan menggunakan *membrane millipore* sebagai pengganti lapisan kulit. *Membrane millipore* yang digunakan, harus diimpregnasi terlebih dahulu menggunakan isopropyl miristate agar membran tersebut mengandung minyak sehingga strukturnya menyerupai struktur *stratum corneum*.

Formatted: Indent: First line: 0.5"

Optimasi waktu impregnasi membran millipore dalam isopropil miristat

Uji difusi obat diawali dengan optimasi waktu impregnasi membran millipore dalam isopropil miristat. Optimasi bertujuan untuk mendapatkan waktu optimum pada *membrane millipore* yang diimpregnasi dengan isopropil miristat. Hasil persentase impregnasi optimasi membran pada menit 10, 30, 45, 60, 75 dapat dilihat pada **tabel IX**. Dari data tersebut dapat disimpulkan bahwa waktu 10 menit merupakan waktu optimal impregnasi yang selanjutnya waktu tersebut digunakan untuk mengimpregnasi *membrane millipore* dalam isopropil miristat. Hasil optimasi impregnasi *membrane millipore* dapat dilihat pada **tabel IX**.

Formatted: Indent: First line: 0.5"

Commented [NK3]: Mengapa 10 menit, tulis rujukan

Tabel IX. Optimasi *membrane millipore*

Waktu (menit)	% impregnasi rata-rata (%)
10	9,08 ± 0,3872
30	14,89 ± 0,4979
45	22,10 ± 0,7349
60	28,68 ± 0,2573
75	31,13 ± 0,7556

Uji difusi transdermal patch karvedilol

Uji difusi dilakukan untuk melihat kemampuan zat aktif menembus *stratum corneum* pada kulit sehingga dapat masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Uji difusi patch karvedilol dilakukan terhadap formula 3 dan 4, karena dari hasil evaluasi fisik yang dilakukan terhadap lapisan film gum damar, formula 3 dan 4 merupakan formula yang paling baik dan memenuhi persyaratan. Uji difusi sediaan *transdermal patch* menggunakan alat difusi yang dihubungkan pada pompa peristaltik. Kompartemen reseptor yang mengandung medium dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 330 ml dikondisikan pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ dengan mengalirkan air yang bersuhu pada *water jacket* dengan suhu yang sama. Pada hasil penelitian sebelumnya, digunakan Eudragit L sebagai pembentuk lapisan *rate control* dan Span 80 sebagai peningkat penetrasi. Hasil penelitian tersebut menunjukkan persen terdifusi sebesar 90% selama 24 jam (Tanwar *et al.*, 2007).

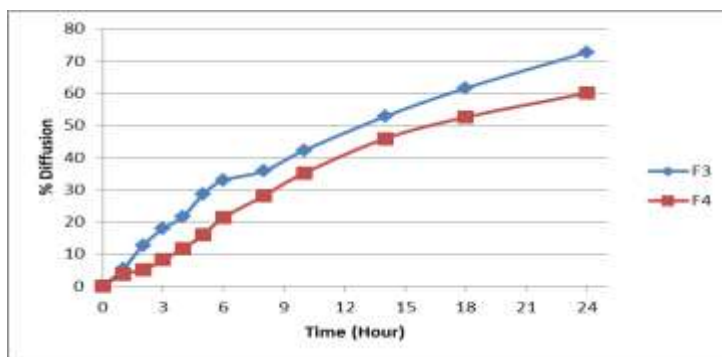
Formatted: Indent: First line: 0.5"

Commented [NK4]: Kriterianya apa?

Commented [NK5]: Di bag atas tdk ada ket persyaratan2.

Pada penelitian ini hasil difusi menunjukkan formula 3 lebih tinggi dari formula 4, dapat dilihat pada **Gambar 1**. Hal ini disebabkan tingkat ketebalan dari lapisan pengatur laju pelepasan obat (*rate control*) pada formula 4 lebih tinggi (72,7%) dari pada formula 3 (60,01%) sehingga mampu menghalangi obat menembus lapisan *rate control* sehingga jumlah obat yang berdifusi menjadi berkurang. Pelepasan obat yang lama juga dipengaruhi oleh hidrofobisitas dari lapisan *rate control*. Gum damar adalah polimer yang bersifat hidrofobik sehingga akan lebih susah ditembus oleh bahan obat untuk dapat berdifusi keluar dari sistem sediaan. Oleh karena itu, obat yang mampu menembus kulit dan masuk ke dalam sirkulasi sistemik pun akan lebih sedikit (Babu *et al.*, 2012). Hasil difusi tersebut menunjukkan bahwa *transdermal patch* dengan lapisan *rate control* dari gum damar menunjukkan hasil difusi yang cukup baik tanpa adanya peningkat penetrasi dibandingkan

dengan penelitian sebelumnya (Tanwar *et al.*, 2007). Berdasarkan hasil analisa statistik menunjukkan bahwa kedua formula menghasilkan persen terdifusi yang tidak berbeda secara signifikan ($p>0,05$).



Gambar 1. Grafik Hasil Difusi Patch Karvedilol Formula 3 dan Formula 4

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi gum damar sebagai lapisan *rate control* mampu mempengaruhi sifat fisik dari lapisan *rate control* yang terbentuk. Formula yang terbaik adalah formula 3 dan 4. Hasil difusi terhadap formula 3 dan 4 menunjukkan semakin tinggi jumlah gum damar yang digunakan maka semakin kecil jumlah obat yang mampu berdifusi.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahad, A., Al-Jenoobi, F., Al-Mohizea, A.M., Akhtar, N., Raish, M., & Aqil, M., 2015, Systemic Delivery of β -blockers via Transdermal Route for Hypertension, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(6), 587-602.
- Alexander, A., Dwivedi, S., Ajazuddin, Giri T.K., Saraf, S., & Tripathi D.K., 2012, Approaches for Breaking the Barriers of Drug Permeation Through Transdermal Drug Delivery, *Journal of Controlled Release*, 164(1), 26-40.
- Babu, G.D., Sagar, K.C., & Bhootr M.R., 2012, Design and Evaluation of Valsartan Transdermal Patches. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 3(3), 462-464.
- Barhate, S.D., & Potdar, M.B., 2011, Formulation of Transdermal Patch of Carvedilol Using Novel Polymers, *Pelagia Research Library*, 2(2), 185-189.
- Coppen, J.J.W., 1995, Non-Wood Forest Products 6 : Gums, Resins and Latexes of Plant Origin. Food and Agriculture Organization of The United Nations, Rome, 65.
- Kemntrian Kesehatan RI, 2014, *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan; Hlm 1526-1529.
- Mundada, A.S., & Avari, J.G., 2009, Permeability studies of Damar Batu Free Films for Transdermal Application, *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly*, 15(2), 83-88.

Formatted: Indent: First line: 0.5"

Commented [NK6]: Pada kesimpulan sebutkan lbh jelas. Formula dg gum damar%. Terbaik kok masih 2? Mestinya satu ya.. Trs yg diuji difusi juga hanya 2 formula

Commented [NK7]: Kok bisa semakin tinggi makin bagus...F5 lbh besar tidak diuji. Sebut saja...kokonsentrasi gum damar yg digunakan mempengaruhi difusi obat

- Patel, H., Bhimani B., Patel G., 2012, Transdermal Drug Delivery System As Prominent Dosage Forms for the Highly Lipophilic Drugs, *International Journal of Pharmaceutical Bio-Science*, 1(3), 42–65.
- Premjeet, S., Bilandi, A., Sahil, K., Akanksha M., 2011, Transdermal Drug Delivery System (Patches), Applications In Present Scenario, *International Journal Of Research In Pharmacy And Chemistry*, 1(4), 1139–1151.
- Rajhpur, A., & Lakshmi, P.K., 2015, Development Of Reservoir Type Transdermal Drug Delivery System Of Alfuzosin Hydrochloride For The Treatment Of Benign Prostate Hyperplasia. *Der Pharmacia Lettre*, 7(4), 31-39.
- Saroha, K., Yadav, B., Sharma, B., 2011, Transdermal Patch : A Discrete Dosage Form. International, *Journal of Current Pharmaceutical Research*, 3(3), 98-108.
- Sonjoy M., Thimmasetty, Ratan & Kilarimath, 2011, Formulation and Evaluation of Carvedilol Transdermal Patches, *International Research Journal of Pharmacy*, 2(1), 237-248.
- Tanwar, Y.S., Cauchan, C.S., Sharma, A., 2007, Development and Evaluation of Carvedilol Transdermal Patches, *Acta Pharma*, 57, 151-159.
- Vora, N., Lin, S., Madan, P.L., 2013, Development and In-Vitro Evaluation of an Optimized Carvedilol Transdermal Therapeutic System Using Experimental Design Approach. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8, 28-38.

Formulasi *transdermal patch* karvedilol menggunakan gum damar sebagai *rate control*

Formulation of carvedilol transdermal patch with gum damar as rate control

Kori Yati^{1*} dan Septiana Tri Pamungkas²

^{1,2}Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA
Jl. Delima II/IV Perumnas Klender Jakarta Timur

Submitted :

Reviewed :

Accepted :

ABSTRAK

Karvedilol merupakan obat yang banyak diresepkan dalam pengobatan hipertensi jangka panjang. Karvedilol cepat diabsorpsi secara per oral, namun bioavailabilitas oral karvedilol pada manusia hanya sekitar 20%. Untuk mengatasi kelemahan tersebut, perlu dilakukan pengembangan dalam sistem penghantaran obat. Salah satu bentuk sistem penghantaran obat transdermal adalah dalam bentuk *patch*. *Transdermal patch* terdiri dari berbagai sistem, salah satunya adalah sistem reservoir yang menggunakan lapisan *rate control* untuk mengatur laju pelepasan obat. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh penggunaan gum damar sebagai pengatur laju pelepasan obat terhadap karakteristik fisik dan pelepasan karvedilol dalam sediaan *transdermal patch*. *Transdermal patch* karvedilol dibuat dalam 5 formula dengan gum damar sebagai *rate control* sebanyak 50, 100, 150, 200 dan 250 mg yang selanjutnya dievaluasi secara fisik dan di evaluasi laju disolusi dan laju difusinya. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan gum damar sebagai *rate control* pada konsentrasi 150 dan 200 mg memenuhi syarat sifat fisik dari *rate control*. Berdasarkan hasil uji disolusi dan difusi dapat diketahui bahwa formula dengan konsentrasi gum damar 150 mg memberikan pelepasan dan penetrasi obat yang terbaik.

Kata Kunci : *Transdermal Patch*, Karvedilol, Gum Damar, *Rate Control*, *Reservoir*

ABSTRACT

Carvedilol is widely prescribed in the treatment of long-term hypertension. Carvedilol can be absorbed rapidly, but its bioavailability is merely about 20% in humans. To overcome these weaknesses, drug delivery needs to be improved. One form of transdermal drug delivery system is the form of patch. The transdermal patch is composed of various systems, one of them is the reservoir system which uses a layer of control for regulating the rate of drug release. The aim of this research is to observe the effect of the usage of gum resin as a drug release rate regulator toward its physical characteristics and the release of carvedilol in a transdermal patch. Transdermal patches of carvedilol were made in 5 formulas with gum resin as rate control as much as 50, 100, 150, 200 and 250 mg which were further evaluated physically and their rate of diffusion was also evaluated. The results of this research indicate that the usage of gum resin as rate control at concentrations of 150 and 200 mg was physically qualified from rate control. Based on the results of dissolution and diffusion tests, it can be known that gum resin with a concentration of 150 mg is able to provide the best results of dissolution and drug penetration.

Kata Kunci : *Transdermal Patch*, Reservoir, Carvedilol, *Rate Control*, Gum Damar

Penulis korespondensi:

Kori Yati

Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA

Jl. Delima II/IV Perumnas Klender Jakarta Timur

koriyati@uhamka.ac.id

PENDAHULUAN

Karvedilol adalah β -bloker non selektif. Karvedilol mampu memblokir reseptor β -1 dan β -2 adrenergik serta reseptor α -1 adrenergik. Karvedilol merupakan obat yang banyak diresepkan dalam pengobatan hipertensi jangka panjang. Secara klinis telah ditunjukkan bahwa karvedilol tidak hanya mampu mengobati hipertensi, tetapi dapat digunakan untuk infark miokard dan gagal jantung kongestif. Karvedilol cepat diabsorpsi secara per oral, namun bioavailabilitas oral karvedilol pada manusia hanya sekitar 20%, karena mengalami *first pass effect metabolism* sehingga berubah menjadi bentuk inaktifnya dan tidak memberikan efek terapi. Karena bioavailabilitas oral yang rendah tersebut, mengharuskan pemberian obat yang berulang sehingga dapat mengurangi kepatuhan pasien (Ahad *et al.*, 2015).

Untuk mengatasi kelemahan-kelemahan tersebut, maka perlu dilakukan pengembangan dalam sistem penghantaran obat. Karvedilol memiliki berat molekul rendah (406,5 Da), dan log P yang menguntungkan (4,115), dengan $t_{1/2}$ selama 6 jam sehingga memungkinkan karvedilol untuk mampu menembus lapisan kulit yang lipofilik (Vora *et al.*, 2013). Sistem penghantaran obat transdermal (TDDS) merupakan sistem penghantaran dengan mempertahankan pelepasan obat agar tetap efektif dalam waktu yang panjang sehingga mengurangi intensitas pemberian dan mampu mengurangi efek samping yang terkait dengan rute pemberian oral (Patel *et al.*, 2012).

Salah satu bentuk sistem penghantaran obat transdermal adalah dalam bentuk *patch*. *Transdermal patch* adalah sediaan farmasi yang terdiri dari berbagai ukuran, mengandung satu atau lebih bahan aktif yang dimaksudkan untuk diterapkan pada kulit dan menyebabkan bahan aktif masuk ke sirkulasi sistemik setelah melewati hambatan sawar kulit (Premjee *et al.*, 2011). Sistem *transdermal patch* memiliki beberapa keuntungan diantaranya, memudahkan pada saat pemberian, mengurangi rasa sakit, mudah dilakukan penanganan jika terjadi toksisitas sistemik, dan lain-lain (Alexander *et al.*, 2012). Sediaan transdermal terdiri dari berbagai macam sistem, diantaranya adalah sistem adhesive (menggunakan polimer yang bersifat adhesive), sistem matriks (menggunakan polimer sebagai matriks/tempat menampung obat), sistem reservoir (menggunakan polimer sebagai penampung obat dan pengatur laju pelepasan obat) dan sistem *microreservoir*. Pada penelitian ini, akan dibuat sediaan *transdermal patch* dengan sistem reservoir yang memiliki beberapa keuntungan, diantaranya adalah reservoir (pembawa obat) dengan lapisan *adhesive* dan lapisan pengatur laju pelepasan obat tidak bercampur menjadi satu (Alexander *et al.*, 2012; Saroha *et al.*, 2011). Selain alasan tersebut, bila karvedilol ingin dibuat dengan sistem matriks, maka diperlukan adanya kombinasi polimer hidrofobik dan hidrofilik yang akan menyulitkan pada saat pembuatan. *Transdermal patch* sistem *reservoir* terdiri dari beberapa komponen, diantaranya zat aktif, polimer matriks, polimer sebagai pengatur laju pelepasan obat, peningkat penetrasi, *plasticizer* (untuk mencegah lapisan film yang terbentuk agar tidak rapuh), *release linear* (pelindung lapisan adhesif) dan *backing layer* (tempat sediaan) (Premjeet *et al.*, 2011).

Pada *transdermal patch* dengan sistem reservoir, polimer sebagai pengatur laju pelepasan obat memiliki peranan yang sangat penting. Salah satu polimer yang dapat digunakan sebagai pengatur laju pelepasan obat pada sediaan transdermal adalah gum damar. Gum damar terutama digunakan sebagai pengemulsi dan penstabil untuk produksi warna, cat, tinta, dan emulsi aromatik dalam makanan dan industri kosmetik. Gum damar merupakan salah satu polimer yang murah dan mudah didapat (Coppen, 1995). Gum damar merupakan polimer yang bersifat hidrofobik dan dapat membentuk lapisan film yang baik serta mampu melepaskan obat secara bertahap sehingga dapat digunakan menjadi lapisan pengatur laju pelepasan obat yang baik. Dari hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, gum damar dapat membentuk lapisan film yang baik dengan penambahan *plasticizer* dibutil pthalat (bersifat hidrofobik) sebanyak 40%. Difusi obat melalui film ini mengikuti orde nol dan difusi obat diperpanjang selama periode waktu yang lebih lama pada tingkat yang terkendali (Mundada & Avari, 2009). Hal ini yang mendorong peneliti ingin melihat pengaruh penggunaan gum damar sebagai pengatur laju pelepasan obat terhadap karakterisasi fisik dan pelepasan karvedilol dalam sediaan *transdermal patch*.

MATERIAL DAN METODE

Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah Karvedilol (Sigma) dan gum damar (bima bhakti).

Metode

Metode pembuatan *transdermal patch* (Mundada & Avari, 2009; Rajhpur & Lakshmi, 2015)

Formula *transdermal patch* karvedilol ditunjukkan pada **tabel I**.

Tabel I. Formula *transdermal patch* karvedilol

Formula	Karvedilol (mg)	Gel HPMC K100M 3% (mg)	Gum Damar (mg)	Dibutil pthalat (% dari jumlah Gum Damar)
F1	13	100	50	40
F2	13	100	100	40
F3	13	100	150	40
F4	13	100	200	40
F5	13	100	250	40

Pembuatan gel pembawa

HPMC K100M didispersikan dalam aqua destilata. Larutan dispersi diaduk hingga homogen menggunakan *magnetic stirrer*. Lalu larutan tersebut didiamkan selama ± 24 jam pada suhu kamar hingga mengembang dan membentuk gel. Karvedilol dilarutkan dalam metanol, setelah itu ditambahkan ke dalam gel, diaduk hingga homogen. Selanjutnya gel dievaluasi organoleptis dan keseragaman kandungannya.

Pembuatan *rate control*

Gum damar dilarutkan ke dalam kloroform (hingga konsentrasi 10% w/v), lalu ditambahkan 40% dibutil pthalat, diaduk hingga homogen, lalu dituang pada *petridish*. Selanjutnya lapisan film yang terbentuk dievaluasi organoleptis, ketebalan, keseragaman bobot, daya tahan terhadap lipatan dan *water vapor transmission rate*.

Pembuatan *transdermal patch*

Gel yang mengandung karvedilol dituang ke dalam *backing layer*, lalu lapisan gum damar diletakkan di atasnya. Setelah itu, *patch* ditutup dengan *release linier*. Selanjutnya *transdermal patch* dievaluasi uji *in vitro* pelepasan obat dan uji *in vitro* difusi.

Evaluasi

Evaluasi gel pembawa obat (Sonjoy *et al.*, 2011; Rajhpur & Lakshmi, 2015)

Organoleptik

Diamati secara visual : bentuk, warna dan bau dari gel.

Keseragaman kandungan

Pengujian ini dilakukan dengan cara memasukkan gel pada labu ukur. Ditambahkan 10 mL metanol dan diaduk di *shaker bath* selama 24 jam. Lalu ditambahkan larutan pengencer dapar fosfat pH 7,4 hingga 100 mL. Absorban diukur menggunakan UV-Vis pada panjang gelombang 286 nm.

Evaluasi lapisan pengatur laju pelepasan obat (Sonjoy *et al.*, 2011)

Organoleptik

Diamati secara visual : bentuk, warna dan bau dari lapisan pengatur laju pelepasan obat.

Ketebalan

Ketebalan dari lapisan pengatur laju pelepasan obat diukur menggunakan jangka sorong. Ketebalan diukur menggunakan 3 *patch* yang berbeda dan rata-rata dari ketebalan tersebut dianggap sebagai ketebalan lapisan pengatur laju pelepasan obat.

Keseragaman bobot

Lapisan pengatur laju pelepasan obat ditimbang satu persatu dari setiap formula sebanyak tiga buah dengan timbangan analitik dan variasi beratnya dihitung.

Daya tahan terhadap lipatan

Pengujian ini dilakukan dengan cara melipat secara berulang pada lapisan pengatur laju pelepasan obat hingga lapisan tersebut patah atau melipat lapisan tersebut sebanyak 300 kali. Jumlah lipatan yang dapat dilakukan pada lapisan tanpa mematahkan lapisan tersebut merupakan nilai dari daya tahan terhadap lipatan.

Water vapor transmission rate (WVTR)

Pengujian ini menggunakan vial sebagai *transmission cell*. Vial yang digunakan, dicuci dan dikeringkan di dalam oven. Setelah itu, 1 gram kalsium klorida dimasukkan ke dalam vial, dan lapisan pengatur laju pelepasan obat diletakkan ditepi dengan bantuan zat adhesif. Vial ditimbang secara akurat, kemudian dicatat dan diletakkan didalam desikator yang berisi larutan jenuh kalium klorida dengan RH 63%. Vial dikeluarkan setelah 72 jam.

$$WVTR = \frac{W \times L}{S} \dots\dots\dots (1)$$

Dimana :

W = Jumlah pengurangan bobot (gram)

L = Ketebalan *patch* (cm)

S = Luas area (cm)

Evaluasi transdermal patch (Sonjoy *et al.*, 2011)

Uji *in vitro* pelepasan obat

Pelepasan obat diukur menggunakan U.S.P *dissolution tester* dengan suhu 37°C±1°C dan diaduk dengan kecepatan 50 rpm. *Patch* diletakkan di *object glass* dengan bantuan zat adhesif cyanacrylate sehingga obat tidak dapat lepas dari *object glass*. Lalu *object glass* tersebut dimasukkan ke dalam *chamber* yang berisi 900 ml dapar fosfat (pH 7,4). Setelah itu, diambil 5 mL larutan dari *chamber* setiap satu jam hingga 24 jam dan diencerkan dengan larutan dapar fosfat (pH 7,4). Absorban dibaca menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 286 nm.

Uji *in vitro* penetrasi obat

Pengujian ini menggunakan alat sel difusi Frans. *Patch* diletakkan di atas *membrane milipore* (ukuran pori-pori 0,22 μm) pada alat sel difusi Franz. Membrane milipore diletakkan diantara kompartemen donor dan reseptor. Kompartemen reseptor berisi 100 mL dapar fosfat (pH 7,4). Dapar fosfat yang berada di dalam kompartemen reseptor, diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 100 rpm dan pada suhu $37^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$. Larutan dapar dalam kompartemen reseptor diambil sebanyak 5 mL setiap interval waktu selama 24 jam. Larutan tersebut diencerkan dengan dapar fosfat pH 7,4 lalu dianalisa menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 286 nm.

Analisa statistik

Hasil evaluasi terhadap sifat fisik lapisan *rate control* dan *transdermal patch* dianalisa menggunakan One Way ANOVA dengan $\alpha = 0.05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil evaluasi gel pembawa (Sonjoy *et al.*, 2011; Rajhpur & Lakshmi, 2015)

Uji organoleptis

Basis gel yang digunakan pada penelitian kali ini adalah Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) dengan grade *high viscosity*. Konsentrasi HPMC yang digunakan adalah 3%. Hasil uji organoleptis gel HPMC dapat dilihat pada **tabel II**.

Tabel II. Organoleptis dari gel HPMC

Karakteristik Organoleptis	Hasil
Bentuk	Gel
Warna	Bening (tidak berwarna)
Bau	Tidak berbau

Uji keseragaman kandungan

Kandungan karvedilol dalam tiap bagian gel harus seragam, oleh karena itu perlu diuji keseragaman kandungan pada gel HPMC yang sudah berisi karvedilol. Gel HPMC yang sudah ditambahkan karvedilol, diambil 100 mg kemudian dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7,4, lalu dibaca menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 286 nm. Hasil uji keseragaman kandungan gel HPMC yang mengandung karvedilol dapat dilihat pada **tabel III**. Hasil tersebut menunjukkan bahwa kandungan pada karvedilol pada gel HPMC yang diuji memenuhi persyaratan keseragaman kandungan yaitu tidak ada yang kandungannya menyimpang di atas 15% (Kemenkes RI, 2014).

Hasil evaluasi lapisan *rate control* (Sonjoy *et al.*, 2011)

Uji organoleptis

Lapisan *rate control* dibuat menggunakan gum damar dengan metode *film casting solvent* yaitu dengan cara menguapkan pelarut yang digunakan pada pembuatan lapisan *rate control*. Lapisan film yang telah terbentuk, dievaluasi secara organoleptis. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa formula yang menunjukkan hasil evaluasi organoleptis yang terbaik adalah formula 3 dan 4. Hasil uji organoleptis lapisan *rate control* dapat dilihat pada **tabel IV**. Berdasarkan hasil evaluasi tersebut dapat dilihat bahwa formula 3 dan 4 menghasilkan lapisan *rate control* yang baik karena lapisan yang terbentuk tidak rapuh maupun tidak lengket. Hal ini dipengaruhi oleh jumlah gum damar yang digunakan dalam tiap formula.

Semakin tinggi jumlah gum damar yang digunakan hingga batas tertentu, maka lapisan film yang terbentuk akan semakin baik (Mundada & Avari, 2009).

Tabel III. Hasil evaluasi keseragaman kandungan karvedilol dalam gel HPMC

No	Hasil (%)
1.	100,5
2.	99,8
3.	99,5
4.	100,3
5.	100,2
6.	99,7
7.	99,8
8.	100,2
9.	100,4
10.	99,6
Rata-Rata	100

Tabel IV. Uji organoleptis lapisan *rate control* gum damar

Formula	Hasil
Formula 1	Bentuk : Lapisan tipis film rapuh Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau
Formula 2	Bentuk : Lapisan tipis film sedikit rapuh Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau
Formula 3	Bentuk : Lapisan tipis film Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau
Formula 4	Bentuk : Lapisan tipis film Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau
Formula 5	Bentuk : Lapisan tipis film sedikit lengket Warna : Coklat transparan Bau : Tidak Berbau

Ketebalan

Evaluasi selanjutnya yang dilakukan adalah pengukuran ketebalan. Lapisan film yang sudah terbentuk diukur ketebalannya menggunakan *micrometer scrub*. Jumlah polimer yang digunakan, akan mempengaruhi ketebalan dari lapisan film yang terbentuk (Mundada & Avari, 2009; Babu *et al.*, 2012). Hasil evaluasi menunjukkan semakin besar jumlah gum damar yang digunakan, semakin besar pula ketebalan yang dihasilkan. Hasil uji ketebalan lapisan *rate control* dapat dilihat pada **tabel V**. Berdasarkan hasil evaluasi dapat diketahui bahwa jumlah gum damar yang digunakan mampu menghasilkan ketebalan lapisan film yang berbeda secara signifikan ($p < 0,05$).

Tabel V. Hasil evaluasi ketebalan lapisan *rate control* gum damar

Formula	Hasil (μm)
Formula 1	83,5 \pm 0,45
Formula 2	95,6 \pm 1,01
Formula 3	130,2 \pm 0,58
Formula 4	167,8 \pm 0,34
Formula 5	201,7 \pm 0,48

Keseragaman bobot

Evaluasi selanjutnya yang dilakukan adalah keseragaman bobot. Evaluasi ini dilakukan dengan cara menimbang 3 *patch* pada masing-masing formula menggunakan timbangan analitik. Jumlah gum damar yang digunakan sebagai pembentuk lapisan film akan mempengaruhi besar bobot yang dihasilkan (Mundada & Avari, 2009). Hasil evaluasi menunjukkan bahwa semakin besar jumlah gum damar yang digunakan, semakin besar juga bobot yang dihasilkan. Hasil uji keseragaman bobot lapisan *rate control* dapat dilihat pada **tabel VI**. Berdasarkan hasil evaluasi dapat diketahui bahwa jumlah gum damar yang digunakan mampu menghasilkan bobot yang berbeda secara signifikan ($p < 0,05$).

Tabel VI. Hasil evaluasi keseragaman bobot lapisan *rate control* gum damar

Formula	Hasil (mg)
Formula 1	53,86 \pm 0,28
Formula 2	102,55 \pm 0,30
Formula 3	153,75 \pm 0,31
Formula 4	203,30 \pm 0,55
Formula 5	252,48 \pm 0,32

Daya tahan terhadap lipatan

Daya tahan terhadap lipatan dilakukan dengan cara melipat *patch* sebanyak 300 kali lipatan pada bagian yang sama. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa pada lapisan film formula 1 hanya mampu bertahan setelah lipatan ke 238. Lapisan film formula 2 mampu bertahan hingga lipatan ke 273. Lapisan film formula 3 dan 4 mampu bertahan hingga lipatan ke 300 tanpa adanya kerusakan sedikitpun. Lapisan film formula 5 mampu bertahan hingga lipatan ke 280. Lapisan film mampu bertahan terhadap lipatan dikarenakan adanya *plasticizer* yaitu dibutyl phtalat sebanyak 40% (Mundada & Avari, 2009). Jumlah gum damar yang digunakan juga mampu mempengaruhi daya tahan terhadap lipatan lapisan. Semakin besar jumlah polimer yang digunakan sebagai pembentuk lapisan film, maka semakin besar juga daya tahan terhadap lipatannya (Barhate *et al.*, 2011). Jumlah lipatan yang mampu ditahan pada lapisan terus meningkat hingga formula dengan jumlah gum damar 150 mg dan 200 mg. Namun pada formula dengan jumlah gum damar 250 mg, jumlah lipatan yang mampu ditahan menjadi menurun karena lapisan yang terbentuk sedikit lengket. Hal ini menunjukkan bahwa formula 3 dan 4 merupakan formula terbaik dari lapisan film gum damar. Berdasarkan hasil evaluasi dapat diketahui bahwa jumlah gum damar yang digunakan mampu menghasilkan nilai daya tahan terhadap lipatan yang berbeda secara signifikan ($p < 0,05$).

Water vapor transmission rate

Pengujian ini dilakukan untuk mengukur jumlah uap air yang mampu melewati lapisan film. Ketebalan dari lapisan film akan mempengaruhi jumlah uap air yang mampu melewati lapisan tersebut (Premjeet *et al.* 2011). Hasil evaluasi menunjukkan bahwa semakin tebal

lapisan film yang dihasilkan, maka semakin rendah jumlah air yang mampu melewati lapisan film tersebut. Hasil uji *water vapor transmission rate* lapisan *rate control* dapat dilihat pada **tabel VII**. Berdasarkan hasil evaluasi dapat diketahui bahwa jumlah gum damar yang digunakan akan menghasilkan ketebalan yang berbeda dan mampu menghasilkan nilai *water vapor transmission rate* yang berbeda secara signifikan ($p < 0,05$).

Tabel VII. Hasil evaluasi *water vapor transmission* lapisan *rate control* gum damar

Formula	Hasil (g.cm/cm ²) (72 jam)
Formula 1	7,73 ± 0,07
Formula 2	7,11 ± 0,12
Formula 3	6,38 ± 0,08
Formula 4	5,85 ± 0,04
Formula 5	5,02 ± 0,10

Evaluasi *patch* karvedilol (Sonjoy *et al.*, 2011)

Uji disolusi

Uji disolusi dilakukan untuk melihat kemampuan *patch* dalam melepaskan zat aktif dari bentuk sediaannya. Uji disolusi *patch* karvedilol dilakukan terhadap formula 3 dan 4, karena dari hasil evaluasi fisik yang dilakukan terhadap lapisan film gum damar, formula 3 dan 4 merupakan formula yang paling baik dan memenuhi persyaratan. Hasil uji disolusi *transdermal patch* karvedilol dapat dilihat pada **tabel VIII**. Pelepasan obat pada sediaan transdermal sistem reservoir dipengaruhi oleh sifat polimer sebagai *rate control*, ketebalan *rate control* dan sifat bahan aktif (Premjeet *et al.*, 2011). Berdasarkan hasil evaluasi disolusi dapat dilihat bahwa formula 3 menghasilkan pelepasan obat yang lebih banyak jika dibandingkan dengan formula 4. Hal ini disebabkan perbedaan ketebalan lapisan *rate control* antara formula 3 dan 4 sehingga pelepasan zat aktifnya pun berbeda, namun perbedaannya tidak terlalu besar. Semakin tebal lapisan *rate control*, kecepatan zat aktif untuk menembus lapisan *rate control* akan semakin berkurang sehingga zat aktif akan lebih lama untuk keluar dari sediaan (Sonjoy *et al.* 2011). Berdasarkan hasil analisa statistik menunjukkan bahwa kedua formula menghasilkan persen terdisolusi yang tidak berbeda secara signifikan ($p > 0,05$).

Tabel VIII. Hasil evaluasi disolusi *patch* karvedilol

Waktu (jam)	Hasil (%) F3	Hasil (%) F4
0	0 ± 0	0 ± 0
1	8,98 ± 0,13	5,25 ± 0,19
2	15,67 ± 0,05	7,15 ± 0,07
3	22,37 ± 0,14	15,67 ± 0,14
4	33,90 ± 0,23	23,54 ± 0,12
5	40,86 ± 0,21	30,78 ± 0,24
6	52,35 ± 0,18	40,44 ± 0,13
8	60,75 ± 0,13	48,92 ± 0,21
10	68,34 ± 0,16	52,45 ± 0,07
14	73,54 ± 0,18	60,34 ± 0,03
24	80,21 ± 0,16	68,62 ± 0,13

Uji difusi

Uji difusi yang dilakukan menggunakan sel difusi Franz dan menggunakan *membrane milipore* sebagai pengganti lapisan kulit. *Membrane milipore* yang digunakan, harus diimpregnasi terlebih dahulu menggunakan isopropyl miristate agar membran tersebut mengandung minyak sehingga strukturnya menyerupai struktur *stratum corneum*.

Optimasi waktu impregnasi *membrane millipore* dalam isopropil miristat

Optimasi bertujuan untuk mendapatkan waktu optimum pada *membrane millipore* yang diimpregnasi dengan isopropil miristat. Hasil persentase impregnasi optimasi membran pada menit 10, 30, 45, 60, 75 dapat dilihat pada **tabel IX**. Dari data tersebut dapat disimpulkan bahwa waktu 10 menit merupakan waktu optimal impregnasi yang selanjutnya waktu tersebut digunakan untuk mengimpregnasi *membrane millipore* dalam isopropil miristat. Hasil optimasi impregnasi *membrane milipore* dapat dilihat pada **tabel IX**.

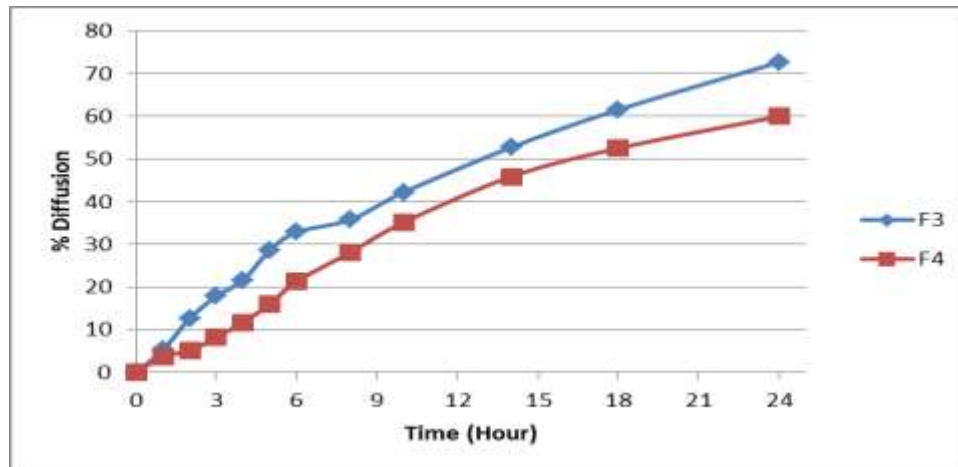
Tabel IX. Optimasi *membrane millipore*

Waktu (menit)	% impregnasi rata-rata (%)
10	9,08 ± 0,3872
30	14,89 ± 0,4979
45	22,10 ± 0,7349
60	28,68 ± 0,2573
75	31,13 ± 0,7556

Uji difusi *transdermal patch* karvedilol

Uji difusi dilakukan untuk melihat kemampuan zat aktif menembus *stratum corneum* pada kulit sehingga dapat masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Uji difusi *patch* karvedilol dilakukan terhadap formula 3 dan 4, karena dari hasil evaluasi fisik yang dilakukan terhadap lapisan film gum damar, formula 3 dan 4 merupakan formula yang paling baik dan memenuhi persyaratan. Uji difusi sediaan *transdermal patch* menggunakan alat difusi yang dihubungkan pada pompa peristaltik. Kompartemen reseptor yang mengandung medium dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 330 ml dikondisikan pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ dengan mengalirkan air yang bersuhu pada *water jacket* dengan suhu yang sama. Pada hasil penelitian sebelumnya, digunakan Eudragit L sebagai pembentuk lapisan *rate control* dan Span 80 sebagai peningkat penetrasi. Hasil penelitian tersebut menunjukkan persen terdifusi sebesar 90% selama 24 jam (Tanwar *et al.*, 2007).

Pada penelitian ini hasil difusi menunjukkan formula 3 lebih tinggi dari formula 4, dapat dilihat pada **Gambar 1**. Hal ini disebabkan tingkat ketebalan dari lapisan pengatur laju pelepasan obat (*rate control*) pada formula 4 lebih tinggi (72,7%) dari pada formula 3 (60,01%) sehingga mampu menghalangi obat menembus lapisan *rate control* sehingga jumlah obat yang berdifusi menjadi berkurang. Pelepasan obat yang lama juga dipengaruhi oleh hidrofobisitas dari lapisan *rate control*. Gum damar adalah polimer yang bersifat hidrofobik sehingga akan lebih susah ditembus oleh bahan obat untuk dapat berdifusi keluar dari sistem sediaan. Oleh karena itu, obat yang mampu menembus kulit dan masuk ke dalam sirkulasi sistemik pun akan lebih sedikit (Babu *et al.*, 2012). Hasil difusi tersebut menunjukkan bahwa *transdermal patch* dengan lapisan *rate control* dari gum damar menunjukkan hasil difusi yang cukup baik tanpa adanya peningkat penetrasi dibandingkan dengan penelitian sebelumnya (Tanwar *et al.*, 2007). Berdasarkan hasil analisa statistik menunjukkan bahwa kedua formula menghasilkan persen terdifusi yang tidak berbeda secara signifikan ($p > 0,05$).



Gambar 1. Grafik Hasil Difusi Patch Karvedilol Formula 3 dan Formula 4

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi gum damar sebagai lapisan *rate control* mampu mempengaruhi sifat fisik dari lapisan *rate control* yang terbentuk. Formula yang terbaik adalah formula 3 dan 4. Hasil difusi terhadap formula 3 dan 4 menunjukkan semakin tinggi jumlah gum damar yang digunakan maka semakin kecil jumlah obat yang mampu berdifusi.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahad, A., Al-Jenoobi, F., Al-Mohizea, A.M., Akhtar, N., Raish, M., & Aqil, M., 2015, Systemic Delivery of β -blockers via Transdermal Route for Hypertension, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(6), 587-602.
- Alexander, A., Dwivedi, S., Ajazuddin, Giri T.K., Saraf, S., & Tripathi D.K., 2012, Approaches for Breaking the Barriers of Drug Permeation Through Transdermal Drug Delivery, *Journal of Controlled Release*, 164(1), 26–40.
- Babu, G.D., Sagar, K.C., & Bhootr M.R., 2012, Design and Evaluation of Valsartan Transdermal Patches. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 3(3), 462-464.
- Barhate, S.D., & Potdar, M.B., 2011, Formulation of Transdermal Patch of Carvedilol Using Novel Polymers, *Pelagia Research Library*, 2(2), 185-189.
- Coppen, J.J.W., 1995, Non-Wood Forest Products 6 : Gums, Resins and Latexes of Plant Origin. Food and Agriculture Organization of The United Nations, Rome, 65.
- Kementrian Kesehatan RI, 2014, *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan; Hlm 1526-1529.
- Mundada, A.S., & Avari, J.G., 2009, Permeability studies of Damar Batu Free Films for Transdermal Application, *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly*, 15(2), 83–88.
- Patel, H., Bhimani B., Patel G., 2012, Transdermal Drug Delivery System As Prominent Dosage Forms for the Highly Lipophilic Drugs, *International Journal of Pharmaceutical Bio-Science*, 1(3), 42–65.

- Premjeet, S., Bilandi, A., Sahil, K., Akanksha M., 2011, Transdermal Drug Delivery System (Patches), Applications In Present Scenario, *International Journal Of Research In Pharmacy And Chemistry*, 1(4), 1139–1151.
- Rajhpur, A., & Lakshmi, P.K., 2015, Development Of Reservoir Type Transdermal Drug Delivery System Of Alfuzosin Hydrochloride For The Treatment Of Benign Prostate Hyperplasia. *Der Pharmacia Lettre*, 7(4), 31-39.
- Saroha, K., Yadav, B., Sharma, B., 2011, Transdermal Patch : A Discrete Dosage Form. International, *Journal of Current Pharmaceutical Research*, 3(3), 98-108.
- Sonjoy M., Thimmasetty, Ratan & Kilarimath, 2011, Formulation and Evaluation of Carvedilol Transdermal Patches, *International Research Journal of Pharmacy*, 2(1), 237-248.
- Tanwar, Y.S., Cauchan, C.S., Sharma, A., 2007, Development and Evaluation of Carvedilol Transdermal Patches, *Acta Pharma*, 57, 151-159.
- Vora, N., Lin, S., Madan, P.L., 2013, Development and In-Vitro Evaluation of an Optimized Carvedilol Transdermal Therapeutic System Using Experimental Design Approach. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8, 28-38.

galley proof

3 messages

pharmaciana pharmaciana <pharmaciana@pharm.uad.ac.id>
To: koriyati@uhamka.ac.id

Wed, May 23, 2018 at 9:11 AM

Yth. Sdri Kori Yati

Dengan hormat,

Terlampir galley Proof Pharmaciana Edisi Mei Vol 8 No 1 th 2018 beserta form revisi. Mohon untuk dicermati apabila ada revisi mohon untuk mengisi form tersebut dan dikirimkan ke kami kembali. maksimal konfirmasi kami terima 2 hari setelah galley ini kami kirim. apabila **tanggal 25 Mei 2018 kami tidak menerima konfirmasi maka artikel tersebut akan kami terbitkan .**

Terimakasih.

--

Pharmaciana
Jurnal Kefarmasian, Universitas Ahmad Dahlan
d.a Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta
Jl. Prof Soepomo, Janturan Yogyakarta

UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN**Kampus 1:** Jln. Kapas No. 9 Yogyakarta**Kampus 2:** Jl. Pramuka 42, Sidikan, Umbulharjo, Yogyakarta 55161**Kampus 3:** Jl. Prof. Dr. Soepomo, S.H., Janturan, Warungboto, Umbulharjo, Yogyakarta 55164**Kampus 4:** Jl. Ringroad Selatan, Yogyakarta**Kampus 5:** Jl. Ki Ageng Pemanahan 19, Yogyakarta**Kontak**Email: info@uad.ac.id

Telp. : (0274) 563515, 511830, 379418, 371120

Fax. : (0274) 564604

2 attachments **5.kori yati_REV.pdf**
359K **FORM REVISI GALLEY VERSION.docx**
34K

Yati Kori <koriyati@uhamka.ac.id>
To: pharmaciana pharmaciana <pharmaciana@pharm.uad.ac.id>

Wed, May 23, 2018 at 7:16 PM

Assalamualaikum..
Bpk Ibu Redaksi...

Kami sudah pelajari, dan alhamdulillah sudah tidak ada revisi.

Kami ingin bertanya tentang tagihan pembayaran yg belum kami terima.
mohon konfirmasinya, agar dapat diselesaikan dalam waktu dekat.
terima kasih

Kori Yati, M. Farm., Apt.
Prodi Farmasi
Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA
Jl. Delima 2 Islamic Centre Jakarta Timur
13460
+62 852 1209 1201
[Quoted text hidden]

pharmaciana pharmaciana <pharmaciana@pharm.uad.ac.id>
To: Yati Kori <koriyati@uhamka.ac.id>

Sat, May 26, 2018 at 9:56 AM

Assalamu'alaikum Wr Wb

Berikut terlampir invoice untuk submit artikel dan juga translate artikel dengan judul: Formulasi transdermal patch karvedilol menggunakan gum damar sebagai rate control.

konfirmasi pembayaran berupa scan bukti pembayaran (dikirimkan melalui email: pharmaciana@pharm.uad.ac.id).

Maksimal pembayarankami terima tanggal 1 Juni 2018.


Pembayaran transfer Bank Mandiri

An: Faridah Baroroh, No Rek: 900-00-1405027-3

Atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terimakasih.

Wassalamu'alaikum Wr Wb

[Quoted text hidden]

 **7. kori yati.pdf**
143K



Yati Kori <koriyati@uhamka.ac.id>

revisi artikel

2 messages

pharmaciana pharmaciana <pharmaciana@pharm.uad.ac.id>
To: koriyati@uhamka.ac.id, septiana.tri15@gmail.com

Mon, Apr 23, 2018 at 11:21 AM

Yth. Sdri Kori Yati

Assalamualaikum Wr Wb

Berdasarkan hasil review Editor, Kami sampaikan beberapa perbaikan terkait naskah dengan judul: FORMULASI TRANSDERMAL PATCH KARVEDILOL MENGGUNAKAN GUM DAMAR SEBAGAI RATE CONTROL

REVISE Manuscript

Perbaiki penulisan sesuai gaya Pharmaciana. Jangan terlalu byk sub-sub judul.

maksimal hasil revisi kami terima tanggal 25 April 2018. Terimakasih.

Wassalamu'alaikum Wr Wb

--

Pharmaciana

Jurnal Kefarmasian, Universitas Ahmad Dahlan
d.a Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta
Jl. Prof Soepomo, Janturan Yogyakarta

UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN**Kampus 1:** Jln. Kapas No. 9 Yogyakarta**Kampus 2:** Jl. Pramuka 42, Sidikan, Umbulharjo, Yogyakarta 55161**Kampus 3:** Jl. Prof. Dr. Soepomo, S.H., Janturan, Warungboto, Umbulharjo, Yogyakarta 55164**Kampus 4:** Jl. Ringroad Selatan, Yogyakarta**Kampus 5:** Jl. Ki Ageng Pemanahan 19, Yogyakarta**Kontak**Email: info@uad.ac.id

Telp. : (0274) 563515, 511830, 379418, 371120

Fax. : (0274) 564604

Yati Kori <koriyati@uhamka.ac.id>
To: pharmaciana pharmaciana <pharmaciana@pharm.uad.ac.id>

Mon, Apr 23, 2018 at 11:23 AM

Walaikumsalam

Baik, terima kasih informasinya Bu.

Segera kami perbaiki dan kirim ulang ke Pharmaciana

[Quoted text hidden]

The formulation of carvedilol transdermal patch with resin gum as rate control

Kori Yati^{*}, Septiana Tri Pamungkas

Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA
Jl. Delima II/IV Perumnas Klender Jakarta Timur

Submitted :..... Reviewed :..... Accepted:.....

ABSTRACT

Carvedilol is widely prescribed for long-term hypertension treatment. It is rapidly absorbable by oral administration, but its bioavailability is merely about 20% in humans. Drug delivery is therefore imperative to overcome this weakness. One form of transdermal drug delivery system is a patch. Transdermal patch is composed of various systems, for instance, a reservoir that uses a rate control layer to manage the rate of drug release. This research aimed to observe the effect of using resin gum as the control of drug release rate on the physical characteristics and release of carvedilol in a transdermal patch. The patches were prepared in 5 formulas with different quantities of resin gum, namely 50, 100, 150, 200, and 250 mg. Afterward, they were evaluated physically, and their dissolution and diffusion rates were analyzed. The results showed that resin gum with concentrations of 150 mg and 200 mg was physically qualified for rate control. Besides, the results of dissolution and diffusion tests revealed that transdermal patches with 150 mg of resin gum exhibited the best drug release and penetration.

Keywords: carvedilol, rate control, reservoir, resin gum, transdermal patch

Corresponding author:

Kori Yati

Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA

Jl. Delima II/IV Perumnas Klender Jakarta Timur

Email: koriyati@uhamka.ac.id

INTRODUCTION

Carvedilol is a non-selective β -blocker that can block α -1, β -1, and β -2 adrenergic receptors. It is widely prescribed for long-term hypertension treatment. Clinically, it has been proven not only to treat hypertension but also to be used in myocardial infarction and congestive heart failure. It is rapidly absorbable when administered orally. However, its bioavailability in humans is merely around 20% because it undergoes the first-pass metabolism that converts it into its inactive form and, thereby, provides no therapeutic effect. Due to the low oral bioavailability, it requires a repeated administration that may reduce medication compliance (Ahad *et al.*, 2015).

A drug delivery system is required to overcome these weaknesses. Carvedilol has a low molecular weight (406.5 Da) and a favorable log P (4.115) with $t_{1/2}$ = 6 hours, allowing it to penetrate the lipophilic layer (Vora *et al.*, 2013). Transdermal drug delivery system (TDDS) is a delivery system that maintains the effectiveness of drug release over an extended period, reducing the intensity of administration and side effects associated with oral administration routes (Patel *et al.*, 2012). One form of TDDS is a patch. Transdermal patches are pharmaceutical preparations with a variety of size containing one or more active ingredients intended to be applied to the skin and accommodate these ingredients to enter the systemic circulation after passing through the skin barrier (Premjee *et al.*, 2011). TDDS has several advantages, including convenience in drug delivery, pain reduction, and easy treatment in case of systemic toxicity (Alexander *et al.*, 2012).

As a dosage form, transdermal patch consists of many systems, i.e., adhesive system (using adhesive polymers), matrix system (using polymers as a matrix/drug container), reservoir system (using polymers as drug containers and controls of drug release rate,) and micro-reservoir system. This study prepared transdermal patches with reservoir system due to its several advantages, for instance, reservoirs (drug carriers) have separate adhesive layer and a control layer of drug release rate (Alexander *et al.*, 2012; Saroha *et al.*, 2011). Moreover, if the carvedilol patches were prepared with a matrix system, then a combination of hydrophobic and hydrophilic polymers would be needed and, at the same time, complicate the time of preparation. Transdermal patch with reservoir system is composed of active substance, matrix polymer, polymer as rate control, penetration enhancer, plasticizer (preventing the formation of a brittle film layer), release liner (protecting the adhesive layer during storage), and backing layer (the outermost layer that protects the patch) (Premjeet *et al.*, 2011).

Polymers as rate control have an essential role in a transdermal patch with reservoir systems. An example of these polymers is resin gum. It is mainly used as an emulsifier and a stabilizer in the production of colors, paints, inks, and aromatic emulsions in food and cosmetic industry, primarily because it is one of the relatively cheap and readily available polymers (Coppin, 1995). Resin gum is a hydrophobic polymer that can form a good film layer and release the drug gradually, which justifies its application as excellent rate control. Previous studies prove that it can create a functional film layer with the addition of 40% of dibutyl phthalate (hydrophobic) as a plasticizer. The drug diffusion through this film provides zero-order release over an extended period at a controlled level (Mundada and Avari, 2009). This reason has encouraged researchers to observe the effect of using resin gum as rate control on the physical characteristics and the release of carvedilol in a transdermal patch.

MATERIALS AND METHOD

Materials

The materials used in this research were carvedilol (Sigma) and resin gum (Biuma Bhakti).

Formulation of transdermal patches (Mundada and Avari, 2009; Rajhpur and Lakshmi, 2015)

The five formulas used to prepare the carvedilol transdermal patches are presented in **Table I**.

Table I. Formulas of carvedilol transdermal patch

Formulas	Carvedilol (mg)	3% HPMC K100M Gel (mg)	Resin Gum (mg)	Dibutyl phthalate (% from the amount of resin gum)
F1	13	100	50	40
F2	13	100	100	40
F3	13	100	150	40
F4	13	100	200	40
F5	13	100	250	40

Preparation of carvedilol-containing gel

HPMC K100M was dispersed in distilled water. The dispersion solution was stirred until homogeneous using a magnetic stirrer and then left to rest for \pm 24 hours at room temperature until it expanded and gelatinized. The carvedilol was dissolved in methanol, added to the gel, and stirred until homogeneous. Afterward, the gel in which carvedilol was present was observed organoleptically and evaluated for content uniformity.

Preparation of rate control layer

The resin gum was dissolved in chloroform until it reached a concentration of 10% w/v. It was then added with 40% dibutyl phthalate, stirred until homogeneous, and placed in a Petri dish. After a film layer was formed, it was evaluated organoleptically and tested experimentally for thickness, weight uniformity, folding endurance, and water vapor transmission rate.

Preparation of transdermal patches

The gel containing carvedilol was placed on the backing layer, and the resin gum layer was put on top of it. Afterward, the transdermal patch was closed with a release liner and tested for in vitro drug release and diffusion.

Evaluations**Organoleptic analysis of carvedilol-containing gel** (Sonjoy *et al.*, 2011; Rajhpur and Lakshmi, 2015)

This evaluation included visual observation on the shape, color, and odor of the gel.

Content uniformity analysis of carvedilol-containing gel (Sonjoy *et al.*, 2011; Rajhpur and Lakshmi, 2015)

This test was performed by pouring the gel into a volumetric flask. The gel was added with 10 mL of methanol and stirred in a shaker bath for 24 hours. Then, it was added with phosphate buffer solution (pH 7.4) up to 100 mL. The absorbent was measured with UV-Vis spectrophotometer at a wavelength of 286 nm.

Organoleptic analysis of rate control layer (Sonjoy *et al.*, 2011)

This evaluation included visual observation on the shape, color, and odor of the rate control layer.

Thickness measurement of rate control layer (Sonjoy *et al.*, 2011)

The thickness of rate control layer was measured using a caliper. The result represented the average thickness of the rate control layers of three different patches.

Weight uniformity analysis of rate control layer (Sonjoy *et al.*, 2011)

Three rate control layers of each formula were weighed one by one with an analytical scale. The variation of their weight was calculated.

Folding endurance test of rate control layer (Sonjoy *et al.*, 2011)

This test was performed by folding the rate control layer repeatedly for 300 times until it was broken or folded. The number of folds that could be applied to the layer without breaking it was selected as the degree of folding endurance.

Water vapor transmission rate (WVTR) analysis of rate control layer (Sonjoy *et al.*, 2011)

This test used glass vials as a transmission cell. The vials were washed and then dried in the oven. Afterward, 1 gram of calcium chloride was placed in them, and the rate control was set on the edge with the help of an adhesive. The accurate weight of the vials was recorded. They were put in a desiccator containing a saturated potassium chloride solution with a relative humidity of 63%. The vials were removed after 72 hours. The water vapor transmission rate was calculated using Eq. 1.

$$WVTR = \frac{W \times L}{S} \dots\dots\dots (Eq. 1).$$

where:

W = Weight difference or reduction (gram)

L = Thickness of transdermal patch (cm)

S = Area (cm²)

In vitro drug release test of transdermal patch (Sonjoy *et al.*, 2011)

The drug release was measured using a U.S.P dissolution tester at a temperature of 37°C±1°C and stirred at 50 rpm. The transdermal patches were placed on the glass object with the help of cyanoacrylate adhesive substance so that the drug could not separate from the glass object. The glass object was inserted into a chamber containing 900 mL of phosphate buffer solution (pH 7.4). Afterward, 5 ml of the solution in the chamber was discharged every hour up to the twentieth hour and diluted with phosphate buffer solution (pH 7.4). The absorbent was read using a UV-Vis spectrophotometer at a wavelength of 286 nm.

In vitro drug penetration test of transdermal patch (Sonjoy *et al.*, 2011)

This test used the Frans diffusion cell tool. The transdermal patches were placed on the Millipore membrane (pore size= 0.22 µm) in the Franz diffusion cell tool. Millipore membranes were inserted between the donor and receptor compartments. The receptor compartment contained 100 mL of phosphate buffer solution (pH 7.4). This buffer was stirred with a magnetic stirrer at 100 rpm and a temperature of 37°C±1°C. It was drawn by 5 mL per predefined time interval for 24 hours. The solution was diluted with phosphate buffer solution (pH 7.4) and then analyzed using a UV-Vis spectrophotometer at a wavelength of 286 nm.

Statistical analysis

The physical characteristics of the rate control layer and the transdermal patch, as identified from the evaluations, were analyzed using One-way ANOVA with $\alpha = 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

The organoleptic properties and content uniformity of the carvedilol-containing gel

The gel base used in this research was a high viscosity grade of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) with a concentration of 3%. The organoleptic test results of the HPMC gel are presented in **Table II**.

Table II. The organoleptic properties of HPMC gel

Organoleptic Characteristics	Results
Shape	Gel
Color	Transparent (colorless)
Odor	Odorless

The carvedilol content in each part of the gel has to be uniform. Therefore, the content uniformity of HPMC gel in which carvedilol is present is necessary to evaluate. The carvedilol-containing HPMC gel was sampled by 100 mg, dissolved in phosphate buffer solution (pH 7.4), and measured using a UV-Vis spectrophotometer at a wavelength of 286 nm. As presented in **Table III**, the results indicate that the carvedilol content in the tested HPMC gel meets the standard of content uniformity, i.e., no deviation above 15% (Kemenkes RI, 2014).

Table III. The results of content uniformity test of carvedilol-containing HPMC gel

No	Results (%)
1.	100.5
2.	99.8
3.	99.5
4.	100.3
5.	100.2
6.	99.7
7.	99.8
8.	100.2
9.	100.4
10.	99.6
Mean	100.0

The evaluation results of the rate control layer

The rate control layer was prepared with resin gum using the film casting solvent method, which evaporated the solvent used in the preparation of the rate control layer. The film layer formed in this process was evaluated organoleptically. As summarized in **Table IV**, the results showed that formulas 3 and 4 had the most favorable organoleptic properties because they produced non-friable and non-sticky rate control layers. These characteristics are influenced by the amount of resin gum used in each formula. The higher the amount of the resin gum used to a certain extent, the better the film layer (Mundada and Avari, 2009).

The next evaluation was the thickness measurement of the film layer using a micrometer scrub. The number of polymers used in the preparation of the rate control layer affects the thickness of the film layer (Mundada and Avari, 2009; Babu et al., 2012). The results, as presented in **Table V**, affirmed that the amount of resin gum used in the preparation could produce film layers with significantly different thickness ($p < 0.05$).

Aside from thickness, the research analysis included the weight uniformity evaluation of the rate control layer. Three transdermal patches of each formula were weighed using an analytical scale. The amount of resin gum used as the former of film layer affects the weight of the dosage form (Mundada

and Avari, 2009). As listed in **Table VI**, the results proved that the amount of resin gum used in the preparation could produce rate control layer with significantly different weights ($p < 0.05$).

Table IV. The results of the organoleptic test of the resin gum-based rate control layer

Formulas	Results
Formula 1	Shape: Friable thin film layer Color: Transparent brown Odor: Odorless
Formula 2	Shape: Slightly friable, thin film layer Color: Transparent brown Odor: Odorless
Formula 3	Shape: Thin film layer Color: Transparent brown Odor: Odorless
Formula 4	Shape: Thin film layer Color: Transparent brown Odor: Odorless
Formula 5	Shape: Slightly sticky, thin film layer Color: Transparent brown Odor: Odorless

Table V. The thickness of the resin gum-based rate control layer

Formulas	Results (μm)
Formula 1	83.5 ± 0.45
Formula 2	95.6 ± 1.01
Formula 3	130.2 ± 0.58
Formula 4	167.8 ± 0.34
Formula 5	201.7 ± 0.48

Table VI. The weight uniformity of the resin gum-based rate control layer

Formulas	Results (mg)
Formula 1	53.86 ± 0.28
Formula 2	102.55 ± 0.30
Formula 3	153.75 ± 0.31
Formula 4	203.30 ± 0.55
Formula 5	252.48 ± 0.32

The folding endurance test was performed by folding the patches 300 times in the same section. A good film can withstand at least 300 folds (Barhate *et al.*, 2011). The evaluation results showed that the film layer of formula 1 was only able to survive 238 folds, while the one created using formula 2 survived 273 folds. Similar case applied to formula 5 where the film layer endured 280 folds. However, the film layers of formulas 3 and 4 were able to withstand the three-hundredth fold without any damage. Such endurance to folding was caused by the use of 40% of dibutyl phthalate as a plasticizer (Mundada and Avari, 2009). The amount of the resin gum used in the formula potentially

affects the endurance of the film layer to folding. The higher the amount of the polymers used as the former of the film layer, the stronger its endurance to folding (Barhate *et al.*, 2011). The number of folding endured by the film layers continually increased from formula 1 to formulas 3 and 4 that used 150 mg and 200 mg of resin gum. However, this number decreased when the formula used 250 mg of resin gum because it resulted in a slightly sticky layer. These evaluation results suggested that formulas 3 and 4 produced the best film layers of resin gum. Furthermore, they affirm that the amount of resin gum in a formula can create significantly different endurance to folding ($p < 0.05$).

The water vapor transmission rate (WVTR) test was performed by measuring the amount of water vapor that passed through the film layer. This amount is influenced by the thickness of said film layer (Premjeet *et al.* 2011). As summarized in **Table VII**, the test results showed that a thicker film layer allowed a smaller amount of water to pass through. They also proved that the amount of resin gum used in the preparation of the rate control layer produced different thickness and, therefore, significantly different water vapor transmission rate ($p < 0.05$).

Table VII. The water vapor transmission rate of the resin gum-based rate control layer

Formulas	Results (g.cm/cm ²) (72 hours)
Formula 1	7.73 ± 0.07
Formula 2	7.11 ± 0.12
Formula 3	6.38 ± 0.08
Formula 4	5.85 ± 0.04
Formula 5	5.02 ± 0.10

The evaluation results of the carvedilol transdermal patch

The dissolution test was performed to identify the ability of the transdermal patch to release active substance from its dosage form. It tested the carvedilol transdermal patches prepared with formulas 3 and 4 because they were the best and most eligible according to the physical evaluation results of the resin gum-based film layer. The results of the dissolution test of the carvedilol transdermal patch are summarized in **Table VIII**. The drug release in a transdermal dosage form with reservoir system is influenced by the properties of the polymer, such as rate control, the thickness of the rate control layer, and the characteristics of the active ingredient (Premjeet *et al.*, 2011). Based on the dissolution test results, formula 3 released more active substance compared to formula 4 despite the less significant thickness difference between their rate control layers. This finding affirms that a thicker rate control layer decreases the speed of the active substance to penetrate; in other words, the active ingredient takes a longer time to exit the dosage form (Sonjoy *et al.* 2011). The statistical analysis results indicated that the two formulas yielded inconsiderably different percentage of dissolved active ingredient ($p > 0.05$).

In addition to the dissolution test, the evaluation of carvedilol patch also included diffusion test. It was performed using Franz diffusion cell. The Millipore membrane used to simulate skin layer in this test had to be impregnated first with isopropyl myristate to produce oily membrane and mimic the structure of stratum corneum. The drug diffusion test started with identifying the optimum impregnation time in 10, 30, 45, 60, and 75 minutes. As presented in **Table IX**, the percentages showed that the optimum impregnation time was 10 minutes (Hendrardi and Martodihardjo, 1997).

The diffusion test was performed to identify the ability of active substances to penetrate the stratum corneum on the skin to be able to enter the systemic circulation. It tested the carvedilol transdermal patches prepared with formulas 3 and 4 due to their most favorable organoleptic properties and degrees of folding endurance. It used a diffusion tool that was connected to a peristaltic pump. The receptor compartment containing 330 mL of phosphate buffer solution (pH 7.4) was conditioned at a temperature $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ by running water with the same temperature into the water jacket. The previous

study used Eudagrit L to form the rate control layer and Span 80 as a penetration enhancer, and it resulted in 90% dissolved active substance in 24 hours (Tanwar *et al.*, 2007).

Table VIII. The dissolution test results of the carvedilol transdermal patch

Time (hour)	Results (%) F3	Results (%) F4
0	0 ± 0	0 ± 0
1	8.98 ± 0.13	5.25 ± 0.19
2	15.67 ± 0.05	7.15 ± 0.07
3	22.37 ± 0.14	15.67 ± 0.14
4	33.90 ± 0.23	23.54 ± 0.12
5	40.86 ± 0.21	30.78 ± 0.24
6	52.35 ± 0.18	40.44 ± 0.13
8	60.75 ± 0.13	48.92 ± 0.21
10	68.34 ± 0.16	52.45 ± 0.07
14	73.54 ± 0.18	60.34 ± 0.03
24	80.21 ± 0.16	68.62 ± 0.13

Table IX. The optimization of millipore membrane

Time (minute)	% average impregnation (%)
10	9.08 ± 0.3872
30	14.89 ± 0.4979
45	22.10 ± 0.7349
60	28.68 ± 0.2573
75	31.13 ± 0.7556

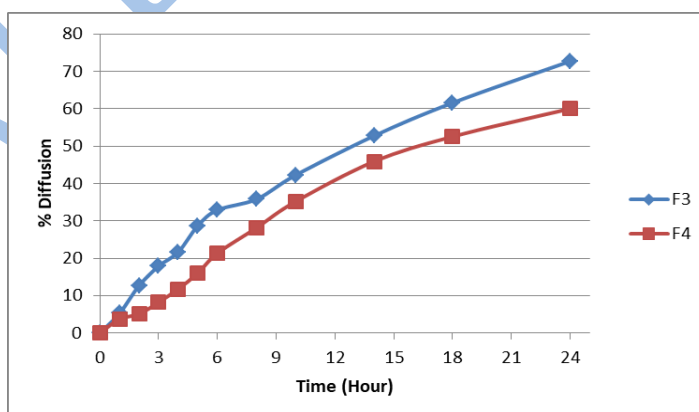


Figure 1. The diffusion test results of carvedilol transdermal patches prepared with formula 3 and formula 4

The percentage of the diffused active substance by the carvedilol transdermal patch prepared with formula 3 was higher than formula 4, as illustrated in **Figure I**. This difference was caused by the thicker rate control layer in formula 4 (72.7%) compared to formula 3 (60.01%), which prevented drug from penetrating to the rate control layer and reduced the amount of the diffused drug. A long drug release is also influenced by the hydrophobicity of the rate control layer. Resin gum is a hydrophobic polymer; therefore, medicinal materials can hardly penetrate it and diffuse out of a dosage system. In this case, only a smaller amount of drug can penetrate the skin and enter the systemic circulation (Babu *et al.*, 2012). Compared to the previous study (Tanwar *et al.*, 2007), the diffusion test results showed that transdermal patches with resin gum as the rate control layer exhibited a reasonably good diffusion even without the addition of penetration enhancer. The statistical analysis results showed that carvedilol patches prepared with formulas 3 and 4 produced insignificantly different percentage of diffused active substance ($p > 0.05$).

CONCLUSIONS

The results indicate that a higher concentration of resin gum as a rate control affects the physical properties of the formed rate control layer. The amount of resin gum used in the preparation also determines the results of the dissolution and diffusion test of the carvedilol transdermal patch. Formula 3, with 150 mg of resin gum, is the best formula.

REFERENCES

- Ahad, A., Al-Jenoobi, F., Al-Mohizea, A.M., Akhtar, N., Raish, M., and Aqil, M., 2015, Systemic Delivery of β -blockers via Transdermal Route for Hypertension, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(6): 587-602.
- Alexander, A., Dwivedi, S., Ajazuddin, Giri T.K., Saraf, S., and Tripathi D.K., 2012, Approaches for Breaking the Barriers of Drug Permeation Through Transdermal Drug Delivery, *Journal of Controlled Release*, 164(1): 26–40.
- Babu, G.D., Sagar, K.C., and Bhootr M.R., 2012, Design and Evaluation of Valsartan Transdermal Patches. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 3(3), 462-464.
- Barhate, S.D., and Potdar, M.B., 2011, Formulation of Transdermal Patch of Carvedilol Using Novel Polymers, *Pelagia Research Library*, 2(2): 185-189.
- Coppen, J.J.W., 1995, *Non-Wood Forest Products 6: Gums, Resins and Latexes of Plant Origin*. Food and Agriculture Organization of The United Nations, Rome, 65.
- Hendradi, E., and Martodihardjo, S., 1997, Difusi Astemizol Melewati Membran Isopropil Miristat, *Majalah Farmasi Indonesia*, 8(4): 143-149.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI), 2014, *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, pp.1526-1529.
- Mundada, A.S., and Avari, J.G., 2009, Permeability studies of Damar Batu Free Films for Transdermal Application, *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly*, 15(2), 83–88.
- Patel, H., Bhimani B., and Patel G., 2012, Transdermal Drug Delivery System As Prominent Dosage Forms for the Highly Lipophilic Drugs, *International Journal of Pharmaceutical Bio-Science*, 1(3): 42–65.
- Premjeet, S., Bilandi, A., Sahil, K., and Akanksha M., 2011, Transdermal Drug Delivery System (Patches), Applications In Present Scenario, *International Journal Of Research In Pharmacy And Chemistry*, 1(4): 1139–1151.
- Rajhpur, A., and Lakshmi, P.K., 2015, Development of Reservoir Type Transdermal Drug Delivery System of Alfuzosin Hydrochloride for the Treatment of Benign Prostate Hyperplasia. *Der Pharmacia Lettre*, 7(4): 31-39.
- Saroha, K., Yadav, B., and Sharma, B., 2011, Transdermal Patch: A Discrete Dosage Form. International, *Journal of Current Pharmaceutical Research*, 3(3): 98-108.

- Sonjoy M., Thimmasetty, R., and Kilarimath, 2011, Formulation and Evaluation of Carvedilol Transdermal Patches, *International Research Journal of Pharmacy*, 2(1), 237-248.
- Tanwar, Y.S., Cauchan, C.S., and Sharma, A., 2007, Development and Evaluation of Carvedilol Transdermal Patches, *Acta Pharma*, 57: 151-159.
- Vora, N., Lin, S., and Madan, P.L., 2013, Development and In-Vitro Evaluation of an Optimized Carvedilol Transdermal Therapeutic System Using Experimental Design Approach. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8, 28-38.

GALLEY PROOF