

## Prediksi Kinetika Transpor Transdermal Propranolol HCl dengan Program WinSAAM

### (Prediction of Transdermal Transport Kinetics of Propranolol HCl by WinSAAM Program)

LUCIA HENDRIATI<sup>1\*</sup>, AKHMAD KHARIS NUGROHO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Jl. Dinoyo 42-44 Surabaya 60265 Indonesia

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada Sekip Utara Yogyakarta 55281, Indonesia

Diterima 1 Februari 2010, Disetujui 17 Maret 2011

**Abstrak:** Transpor transdermal merupakan alternatif penghantaran propranolol HCl untuk mengatasi bioavailabilitas rendah pada pemberian per oral. Kinetika transport transdermal dapat diprediksi melalui program WinSAAM. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui kinetika transpor transdermal propranolol HCl pada penambahan pemacu transport asam oleat, propilen glikol dan iontoforesis. Penghantaran propranolol diuji secara *in vitro* menggunakan sel difusi tipe vertikal melalui membran kulit tikus yang telah dicukur. Pemacu transpor yang digunakan adalah asam oleat dalam propilen glikol dan iontophoretics pada konsentrasi yang bervariasi. Kompartemen donor mengandung 5 mg/mL propranolol HCl dalam dapat sitrat, dan kompartemen aseptor mengandung dapar fosfat pH 7,4. Hasil pengujian transpor transdermal propranolol HCl dianalisis dengan program WinSAAM. Parameter transpor transdermal meliputi kecepatan transfer massa dari kompartemen donor ke kulit ( $K_a$ ), jumlah propranolol HCl yang tersedia untuk tertransportasi ( $AD$ ) dipengaruhi asam oleat, dan kecepatan transfer massa dari kulit ke kompartemen reseptor ( $K_r$ ). Hasil penelitian menunjukkan bahwa transpor transdermal propranolol HCl dengan penambahan pemacu transpor dapat dijelaskan melalui model tiga kompartemen. Parameter  $K_a$  dipengaruhi iontoforesis dan interaksi antara asam oleat-propilen glikol-iontoforesis. Parameter  $AD$  dipengaruhi asam oleat, interaksi antara asam oleat-iontoforesis dan interaksi antara propilen glikol-iontoforesis, sedangkan  $K_r$  dipengaruhi oleh iontoforesis.

**Kata kunci:** kinetika, transdermal, propranolol HCl, kompartemen.

**Abstract:** Transdermal transport was an alternate to propranolol HCl delivery to overcome the low bioavailability by oral route. Kinetics of transdermal transport can be predicted by software WinSAAM. The aim of this research was to know kinetics of propranolol HCl transdermal transport with the present of enhancer oleic acid, propylene glycol and iontophoretics. Propranolol HCl transdermal transport was examined through the hairless rat as membrane on the vertical diffusion cell in the *in vitro* permeation. Enhancement methode used was oleic acid in propylene glycol and iontophoretics at varying concentrations. The donor phase contained 5 mg/mL propranolol HCl in citrate buffer, and the acceptor phase contained phosphate buffer saline at pH 7.4. Results of propranolol HCl transdermal transport analyzed by WinSAAM software. Parameters of transdermal transport were the rate of mass transfer from donor compartment to skin ( $K_a$ ), available dose to transport ( $AD$ ), and the rate of mass transfer from skin to acceptor compartment ( $K_r$ ). The results indicated that propranolol HCl transdermal transport with the present of enhancer can be explained by three compartment model and first order kinetics. Theoretically, value of  $AD$  influenced by oleic acid, interaction of oleic acid-iontophoretics and interaction of propylene glycol-iontophoretics. Value of  $K_a$  influenced by iontophoretics and interaction of oleic acid-propylene glycol-iontophoretics. Value of  $K_r$  influenced by iontophoretics.

**Keywords:** kinetics, transdermal, propranolol HCl, compartment.

\* Penulis korespondensi, Hp.085852035556  
e-mail: luciahendriati@gmail.com

## PENDAHULUAN

PROPRANOLOL HCl pada penggunaan per oral mengalami efek lintas pertama hepatic sehingga memiliki bioavailabilitas yang relatif rendah yaitu 15-23%. Selain itu propranolol HCl memiliki waktu paruh eliminasi singkat yaitu 3-4 jam, sehingga membutuhkan frekuensi pemberian dosis yang cukup tinggi<sup>(1,2)</sup>. Rute pemberian alternatif adalah melalui sediaan transdermal. Keuntungan sediaan transdermal adalah obat tidak mengalami efek lintas pertama dan dapat memperpanjang durasi pengobatan.

Penetrasi obat melalui kulit dapat diperbaiki dengan menggunakan pemacu transpor (*penetration enhancer*) yang memperbaiki absorpsi obat dengan mengubah struktur lipid sistem sawar stratum korneum. Bahan yang dapat dipakai sebagai pemacu transpor antara lain adalah asam oleat. Asam oleat mempengaruhi domain lipid stratum korneum dan meningkatkan kebebasan pergerakan atau fluiditas lipid. Pendekatan lain untuk membuat kulit lebih permeabel adalah dengan melarutkan atau mendispersikan obat dalam pelarut untuk menurunkan fungsi pertahanan stratum korneum. Propilen glikol sebagai kosolven dapat meningkatkan penetrasi bahan obat maupun pemacu transpor. Penggunaan kombinasi pemacu transpor dan kosolven ini dilaporkan memberikan efek sinergis, sehingga dapat meningkatkan penetrasi obat dalam kulit<sup>(3,4)</sup>.

Strategi lain untuk meningkatkan penetrasi obat melalui kulit adalah dengan cara fisis yaitu iontoforesis. Iontoforesis adalah metode peningkatan penetrasi molekul ke dalam jaringan kulit dengan menggunakan arus listrik pada intensitas rendah yang diaplikasikan melalui kulit. Metode ini dapat memfasilitasi transpor molekul bermuatan dan molekul polar netral melalui kulit. Penggunaan iontoforesis tersebut dapat meningkatkan level transpor propranolol HCl. Penggunaan iontoforesis 0.5 mA/cm<sup>2</sup> dengan pengontrol *fiber ion-exchange* meningkatkan transpor propranolol HCl sebesar 170 kali dibandingkan penghantaran difusi pasif<sup>(5)</sup>. Kombinasi antara asam oleat, propilen glikol dan iontoforesis ini bekerja dengan mekanisme yang berbeda dan dapat meningkatkan transpor propranolol HCl

Analisis terhadap data penetrasi *in vitro* pada umumnya menggunakan metode lag time dengan parameter yang digunakan misalnya fluks tunak dan lag time. Metode ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, beberapa data tidak termasuk daerah linear kurva jumlah kumulatif tertranspor versus waktu. Kedua, daerah linear kurva jumlah kumulatif tertranspor versus waktu tidak selalu merefleksikan kondisi tunak proses transpor. Metode lain yang dapat digunakan adalah evaluasi berdasarkan fluks

maksimum yang dicapai. Selain itu juga pernah dilaporkan analisis berdasarkan jumlah obat tertranspor. Kesemua metode tersebut memiliki keterbatasan yaitu ketidakmampuan mendeskripsikan perubahan gradual dalam kecepatan transpor. Hal ini penting khususnya bila akan mengekstrapolasikan dengan data *in vitro*<sup>(6)</sup>.

Untuk memperbaiki keterbatasan metode lag time dalam menganalisis permeasi transdermal, dikembangkan model kompartemen. Keuntungan model ini adalah pertama, data dapat dianalisa berdasarkan data fluks untuk mengetahui parameter kecepatan transfer massa dari kompartemen donor ke kulit, obat yang tersedia untuk tertranspor dan kecepatan transfer massa dari kulit ke kompartemen reseptor. Kedua, keseluruhan titik data dianalisis tanpa harus mengeluarkan beberapa titik data seperti pada metode lag time. Ketiga, model kompartemen menggambarkan fluks sebagai fungsi dari waktu. Hal ini dapat digunakan untuk memprediksikan fluks tunak, meskipun bila fluks tunak tidak dicapai selama eksperimen. Untuk menentukan prediksi matematis kinetika transfer massa antar kompartemen yang diperoleh dari derivasi dengan fitting model terhadap data eksperimental digunakan software WinSAAM (*Windows based Simulation Analysis and Modeling*)<sup>(6)</sup>.

Berdasarkan uraian di atas, tujuan penelitian adalah untuk mengetahui kinetika transpor propranolol HCl dengan keberadaan pemacu transpor serta untuk mengetahui pengaruh konsentrasi asam oleat, propilen glikol dan intensitas arus iontoforesis terhadap parameter transpor propranolol HCl.

## BAHAN DAN METODE

**BAHAN.** Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah propranolol HCl derajat farmasi dengan tingkat kemurnian 98% (diperoleh dari PT. Dexa Medica), propilen glikol derajat analisa (E.Merck), asam oleat derajat analisa (E.Merck), aqua untuk injeksi (Otsuka), natrium dihidrogen fosfat monohidrat derajat analisa (E.Merck), dinatrium hidrogenfosfat derajat analisa (E.Merck), natrium klorida derajat analisa (E.Merck), asam sitrat derajat analisa (E.Merck), kalium klorida derajat analisa (E.Merck), asam klorida derajat analisa (E.Merck), 1-oktanol derajat analisa (E.Merck), membran kulit tikus dari tikus jantan galur Wistar berusia 3-4 bulan (Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga).

**Alat.** Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah neraca elektrik (Sartorius Basic), sel difusi tipe vertikal (Departemen Teknik Fisika Institut Teknologi Bandung), power supply untuk iontoforesis (Leiden Amsterdam Center for Drug Research, Leiden Belanda), multimeter digital (Krisbow), pengaduk magnetik, pH

meter (Methrom 620), spektrofotometer UV (Hitachi U 1100).

**METODE. Preparasi kulit tikus.** Kulit tikus yang diperoleh dari tikus jantan galur Wistar dengan usia sekitar 4 bulan dengan berat 250-300 g yang telah dicukur rambutnya dengan menggunakan gunting. Kulit yang telah dicukur disimpan pada suhu  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  sampai akan digunakan.

**Perendaman kulit tikus dengan pemacu transpor kimia.** Perendaman kulit tikus dengan campuran pemacu transpor kimia yaitu asam oleat dalam propilen glikol dalam berbagai perbandingan sesuai Tabel 1 dilakukan selama 3 jam pada sel difusi. Kompartemen donor berisi campuran pemacu transpor kimia sesuai formula yang ditetapkan sebanyak 3 mL dan kompartemen aseptor berisi larutan dapar fosfat pH 7.4. Perendaman dilakukan satu hari sebelum penentuan penetrasi propranolol HCl dilakukan. Kulit tikus yang telah mengalami perendaman disimpan dalam lemari es suhu  $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$  selama 24 jam. Sebelum digunakan kulit tikus direndam terlebih dahulu dalam larutan dapar fosfat isotonis pH 7.4 selama 1 jam.

Tabel 1. Formula sesuai desain faktorial.

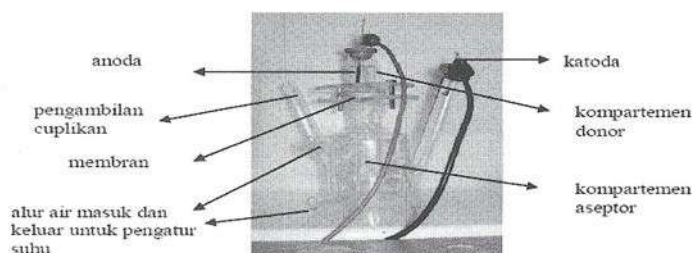
Formula	Jumlah (%)		Arus iontoforesis (mA/cm <sup>2</sup> )
	Asam oleat	Propilen glikol	
(1)	1	5	0.050
a	10	5	0.050
b	1	20	0.050
ab	10	20	0.050
c	1	5	0.125
ac	10	5	0.125
bc	1	20	0.125
abc	10	20	0.125

**Persiapan peralatan iontoforesis.** Seluruh eksperimen menggunakan elektrode Ag-AgCl. Elektrode AgCl sebagai katoda dan elektrode Ag sebagai anoda. Setiap selesai percobaan, elektrode AgCl diregenerasi dan Ag dibersihkan secara mekanis. Katoda dihubungkan dengan kutub negatif, sedangkan anoda dihubungkan dengan kutub positif dari iontoforesis.

**Uji penetrasi secara in vitro.** Uji penetrasi dilakukan dengan menggunakan *Franz diffusion cell* yang dimodifikasi<sup>(7)</sup> yang dirangkai dengan peralatan iontoforesis (Gambar 1 dan Gambar 2). Perlakuan pemacu transpor iontoforesis dengan besar arus seperti pada Tabel 1. Bagian donor berisi larutan dapar sitrat pH 5.0 sebanyak 3 mL dengan kadar propranolol HCl 5 mg/mL. Membran pemisah kompartemen donor dan kompartemen aseptor adalah kulit tikus yang telah mengalami perendaman dengan luas 1.884 cm<sup>2</sup>. Kompartemen donor berisi dapar fosfat isotonis pH 7.4 sebanyak 20 mL dan distirer dengan kecepatan



Gambar 1. Peralatan iontoforesis dan pengukur arus.



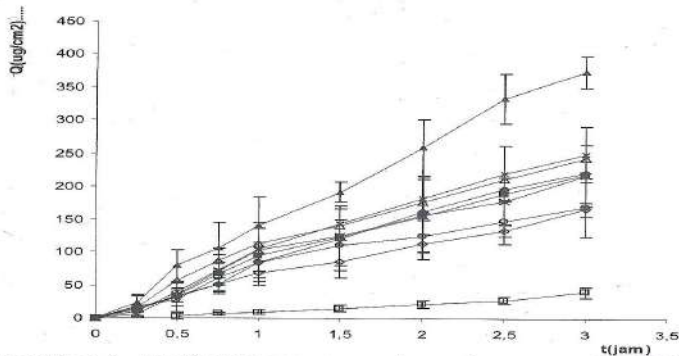
Gambar 2. Franz Diffusion Cells yang dimodifikasi untuk iontoforesis<sup>(7)</sup>.

780 rpm dan suhu dipertahankan  $36\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Pengamatan dilakukan selama 3 jam dan sampel diambil pada waktu 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3 jam sebanyak 1.5 mL. Setiap kali pengambilan sampel dilakukan penambahan dapar fosfat isotonis pH 7.4 sebanyak 1.5 mL. Cuplikan ditetapkan kadar propranolol HCl dengan menggunakan spektrofotometer dengan metode penetapan kadar yang telah divalidasi<sup>(8)</sup>.

**Analisis data.** Hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan model kompartemen melalui *software WinSAAM (Windows based Simulation Analysis and Modeling-WinSAAM Project Group, University of Pennsylvania)*. Penentuan kinetika transpor dilakukan melalui pendekatan *goodness of fit* dengan metode visual dan numerik berdasarkan plot Q prediksi versus Q penelitian. Penentuan pengaruh konsentrasi pemacu transpor diperoleh dari hasil anava desain faktorial dengan menggunakan program *Design Expert*® 7.1.4 (Stat Ease, Inc-Minneapolis).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Profil propranolol HCl yang tertranspor melintasi membran dengan beberapa metode pemacuan transpor disajikan pada Gambar 3. Berdasarkan profil tersebut, secara kualitatif diketahui kombinasi metode asam oleat-propilen glikol dan iontoforesis memberikan hasil penetrasi propranolol yang lebih besar dibandingkan pemberian pemacu transpor secara terpisah karena terjadi efek sinergis. Diduga penghantaran transdermal



**Gambar 3.** Profil transpor transdermal propranolol HCl sesuai formula -1 (o), formula a (Δ), formula b (◇), formula ab (●), formula c (■), formula ac (▲), formula bc (x), formula abc (\*), tanpa pemacu transpor (□) (n = 6). Q adalah jumlah obat tertranspor per cm<sup>2</sup>, t adalah waktu.

dengan iontoforesis melalui ruang inter-seluler yang mengalami dilatasi menjadi lebih mudah karena praperlakuan dengan pemacu transpor kimia menyebabkan tahanan elektrik kulit menjadi menurun<sup>(9)</sup>.

Hasil evaluasi berbasis grafik terhadap data transpor propranolol HCl dengan metode *overlay scattered plot* disajikan pada Gambar 4. Model memiliki kesesuaian yang baik dengan data apabila  $Q_{obs}$  (jumlah propranolol HCl tertranspor hasil percobaan) mendekati atau berhimpit dengan  $Q_{pred}$  (prediksi propranolol HCl yang tertranspor). Berdasarkan Gambar 4 pada aplikasi orde nol,  $Q_{obs}$  memiliki nilai yang tidak begitu mendekati  $Q_{pred}$ , beberapa data justru tersebar dan tidak mendekati harga  $Q_{pred}$ . Pada aplikasi orde pertama,  $Q_{obs}$  memiliki harga yang lebih mendekati  $Q_{pred}$ .

Evaluasi terhadap model dilanjutkan dengan metode statistik *chi-square* ( $\chi^2$ ) untuk mengetahui seberapa besar deviasi antara  $Q_{obs}$  dan  $Q_{pred}$ . Hasil analisa *chi-square* disajikan pada Tabel 2. Nilai kritis  $\chi^2$  pada  $\alpha$  0.05 dengan derajat bebas 7 adalah 14.07<sup>(10)</sup>. Berdasarkan hasil perhitungan  $\chi^2$ , *fitting* data menggunakan model dua kompartemen dengan kinetika orde nol keseluruhan

**Tabel 2.** Hasil uji  $\chi^2$  (*chi square*) antara  $Q_{obs}$  dan  $Q_{pred}$  untuk mengetahui kesesuaian model kompartemen.

Formula	$\chi^2$ model dua kompartemen	$\chi^2$ model tiga kompartemen
-1	75.55	2.16
a	47.44	9.53
b	32.39	1.90
ab	26.99	6.28
c	56.82	8.12
ac	47.01	6.53
bc	222.10	4.80
abc	72.81	3.07

formula menghasilkan nilai di atas nilai kritis yang berarti data tidak memiliki kesesuaian dengan model. *Fitting* data menggunakan model tiga kompartemen dengan kinetika orde pertama pada keseluruhan formula menghasilkan nilai di bawah nilai kritis yang berarti data memiliki kesesuaian dengan model.

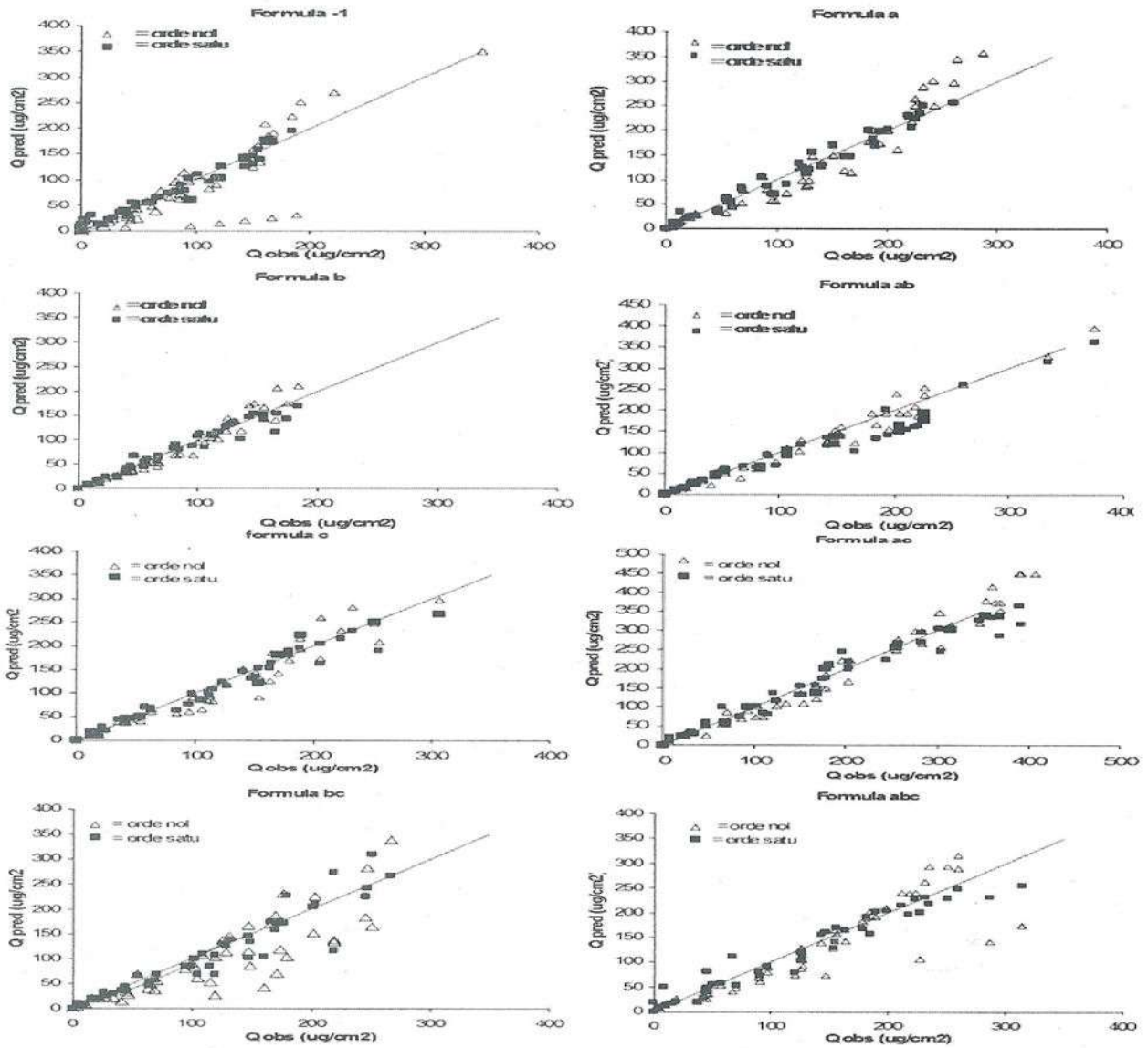
Berdasarkan hasil pengujian evaluasi berbasis grafik dan statistik tersebut, kesesuaian model terbaik yang terpilih adalah model tiga kompartemen dengan kinetika orde pertama seperti Gambar 5. Model tersebut mengindikasikan jumlah propranolol HCl tersedia untuk tertranspor (AD) dengan kecepatan mengikuti orde satu akan terabsorpsi ( $K_a$ ) dari kompartemen donor menuju kompartemen kulit, kemudian kulit melepaskan sejumlah obat dengan kecepatan tertentu ( $K_r$ ) masuk dalam kompartemen aseptor. Hasil perhitungan derivasi data transpor propranolol HCl menjadi parameter  $K_a$ , AD, dan  $K_r$  dengan menggunakan software WinSAAM tampak pada Tabel 3.

Berdasarkan pengolahan data dengan *Design Expert*<sup>®</sup>, diperoleh persamaan polinomial parameter  $K_a$  sebagai berikut:

$$Y1 = 0.5440 - 0.0036 X_A - 0.0565 X_B + 0.1140 X_C - 0.0099 X_A X_B + 0.0281 X_A X_C + 0.0387 X_B X_C + 0.0916 X_A X_B X_C$$

**Tabel 3.** Derivasi data transpor propranolol HCl menjadi parameter  $K_a$ , AD, dan  $K_r$  dengan software WinSAAM.

Formula	$K_a$ ( $\mu\text{g jam}^{-1}$ )	AD ( $\mu\text{g}$ )	$K_r$ ( $\mu\text{g jam}^{-1}$ )
-1	0.46 ± 0.04	230.79 ± 69.61	17.34 ± 13.55
a	0.59 ± 0.30	311.54 ± 51.92	5.07 ± 1.12
b	0.47 ± 0.26	224.90 ± 51.88	17.19 ± 19.67
ab	0.20 ± 0.07	495.86 ± 188.99	12.66 ± 6.45
c	0.74 ± 0.63	337.82 ± 159.36	4.04 ± 2.62
ac	0.62 ± 0.21	347.79 ± 174.43	5.44 ± 2.11
bc	0.54 ± 0.24	293.15 ± 93.95	12.19 ± 20.18
abc	0.75 ± 0.21	275.44 ± 48.43	3.09 ± 1.67



Gambar 4. Profil jumlah prediksi propranolol HCl yang tertranspor ( $Q_{pred}$ ) versus jumlah propranolol HCl tertranspor hasil percobaan ( $Q_{obs}$ ).



Gambar 5. Skema transfer massa model tiga kompartemen.

Melalui perhitungan ANAVA diketahui bahwa iontoforesis dan faktor interaksi antara asam oleat, propilen glikol dan iontoforesis memberikan efek yang signifikan terhadap respon  $K_a$ .

Berdasarkan perhitungan anava desain faktorial ( $P < 0.05$ ) diketahui bahwa iontoforesis dan interaksi antara asam oleat-propilen glikol-iontoforesis memberikan efek yang signifikan terhadap respon  $K_a$ . Iontoforesis menjadi faktor yang paling berperan dalam penghantaran obat dari donor menuju kulit. Propranolol HCl yang memiliki nilai  $pK_a$  7.42 dalam kompartemen donor pH 5 berada dalam bentuk terionisasi (99.8%). Kondisi ini menguntungkan untuk proses iontoforesis karena semakin banyak propranolol  $H^+$  akan membawa muatan dan bergerak dari anoda menuju katoda melalui kulit. Peningkatan arus iontoforesis meningkatkan kerapatan jumlah molekul obat pada pori sehingga meningkatkan jumlah obat tertransportasi melalui membran kulit. Selain itu arus dalam jumlah yang cukup besar dapat membentuk artificial shunt sebagaimana lipid stratum korneum mengalami perubahan untuk membentuk pori<sup>(9)</sup>.

Kombinasi antara asam oleat, propilen glikol dengan iontoforesis juga memberikan efek sinergis terhadap  $K_a$ . Praperlakuan dengan menggunakan asam oleat dan propilen glikol menyebabkan jalur interseluler lebih mudah dilalui karena ekstraksi lipid bilayer<sup>(11)</sup>. Hal ini diduga akan memberikan tambahan jalur penetrasi untuk penghantaran iontoforesis, selain melalui folikel rambut.

Untuk parameter AD yaitu jumlah bahan obat yang tersedia untuk proses difusi diperoleh persamaan polinomial sebagai berikut:

$$Y2 = 314.6870 + 43.0140 X_A + 7.6790 X_B - 1.0879 X_C + 20.3120 X_A X_B - 44.9060 X_A X_C - 36.9330 X_B X_C - 27.2340 X_A X_B X_C$$

Berdasarkan perhitungan anava ( $p < 0.5$ ) diketahui asam oleat, interaksi antara asam oleat-iontoforesis dan interaksi antara propilen glikol-iontoforesis memberikan efek yang signifikan terhadap AD.

Asam oleat dengan konsentrasi antara 1% hingga 10% diduga meningkatkan perubahan bagian polar bilayer lipid sehingga meningkatkan transport propranolol HCl<sup>(12)</sup>. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya, yang menyebutkan masuknya asam oleat ke dalam stratum korneum tergantung dari konsentrasi dan lamanya paparan<sup>(13)</sup>. Beberapa penelitian dengan menggunakan DSC untuk mengukur suhu fase transisi, FT-IR, spektroskopi Raman dan difraksi sinar X mengindikasikan bahwa asam oleat dalam domain lipid membentuk semacam pori yang menyebabkan molekul polar lebih mudah melewati<sup>(9)</sup>.

Penggunaan asam oleat dan propilen glikol meningkatkan harga AD dari propranolol HCl. Hal

ini diduga terjadi karena efek sinergisme kombinasi antara asam oleat dengan kosolven propilen glikol, sehingga efek asam oleat menjadi lebih besar. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan penggunaan propilen glikol bersama dengan asam oleat menyebabkan perubahan struktur lamela lipid stratum korneum secara bermakna<sup>(13)</sup>. Di sisi lain, penggunaan asam oleat saja menyebabkan terbentuknya formasi lacuna dimana struktur membran lipid tetap terjaga, sehingga menghasilkan pengaruh yang minimal terhadap permeabilitas barrier. Hal ini menunjukkan propilen glikol merupakan faktor yang berpengaruh pada transport bahan obat.

Persamaan polinomial untuk respon  $K_R$  yaitu kecepatan transfer massa dari kulit menuju kompartemen aseptor adalah:

$$Y3 = 9.627 - 3.0587 X_A + 1.6530 X_B - 3.432 X_C - 0.347 X_A X_B + 1.138 X_A X_C - 0.2065 X_B X_C - 2.2804 X_A X_B X_C$$

Untuk parameter kecepatan transport dari kulit menuju kompartemen aseptor ( $K_R$ ), berdasarkan uji anava desain faktorial ( $p < 0.5$ ), pemacu transport yang mempengaruhi adalah iontoforesis. Propranolol HCl memiliki kelarutan dalam air yang cukup tinggi, sehingga dapat larut dengan mudah dalam kompartemen aseptor. Halangan untuk masuk ke kompartemen aseptor relatif kecil karena sifat kelarutan dalam air yang tinggi. Hal ini menyebabkan harga  $K_R$  antar formula tidak berbeda secara signifikan.

## SIMPULAN

Transport transdermal propranolol HCl dipengaruhi adanya pemacu transport asam oleat, propilen glikol dan iontoforesis. Berdasarkan pengolahan program WinSAAM transport transdermal propranolol HCl dapat dijelaskan melalui model tiga kompartemen meliputi parameter kecepatan transfer massa dari kompartemen donor ke kulit ( $K_a$ ), jumlah propranolol HCl yang tersedia untuk transport (AD) dipengaruhi asam oleat, dan kecepatan transfer massa dari kulit ke kompartemen reseptor ( $K_R$ ).

Parameter  $K_a$  dipengaruhi iontoforesis dan interaksi antara asam oleat-propilen glikol-iontoforesis. Parameter AD dipengaruhi asam oleat, interaksi antara asam oleat-iontoforesis dan interaksi antara propilen glikol-iontoforesis, sedangkan  $K_R$  dipengaruhi oleh iontoforesis.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Rao PR, Reddy MN, Ramakrishna S, Diwana PV. Comparative in vivo evaluation of propranolol hydrochloride after oral and transdermal administration

- in rabbits. *Eur J Pharm Biopharm.* 2003. 56: 81-85.
2. Namdeo A and Jain NK. Liquid crystalline pharmacogel based enhanced transdermal delivery of propranolol hydrochloride. *Int J Pharm.* 2002. 82: 223-6.
  3. Benson, HAE. Transdermal drug delivery: penetration enhancement techniques. *Curr Drug Delivery.* 2005. 2: 23-33.
  4. Conjeevaram R, Chaturvedula A, Betageri GV, Sunkara G, and Banga AK. Iontophoretic in vivo transdermal delivery of beta-blockers in hairless rats and reduced skin irritation by liposomal formulation. *Pharm Res.* 2003. 20(9): 1496-1501.
  5. Jaskari T, Vuorio M, Kontturi K, Urtti A, Manzanares JA, Hirvonen J. Controlled transdermal iontophoresis by ion-exchange fiber. *J. Control Rel.* 2000. 67: 179-90
  6. Nugroho AK, Della-Pasqua O, Danhof M, Bouwstra JA. Compartmental modeling of transdermal iontophoretic transport : in vitro model derivation and application. *Pharm Res.* 2004. 21: 1974-84.
  7. Rastogi SK and Singh J. Passive and iontophoretic transport enhancement of insulin through porcine epidermis by depilatories: permeability and fourier transform infrared spectroscopy studies. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2003. 4(3).
  8. Inal O, Kilicarskan M, Ari N, Baykara T. In vitro and in vivo transdermal studies of atenolol using iontophoresis. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research.* 2008. 65 (1): 29-6.
  9. Wang Y, Fan Q, Song Y, and Michniak B. Effect of fatty acid and iontophoresis on the delivery of midrodrine hydrochloride and the structure of human skin. *Pharm Res.* 2003. 20(10): 1612-8.
  10. Schunn C.D and Wallach D. Evaluating goodness of fit in comparison of models to data. Pittsburgh: University of Pittsburgh; 2006. 7-23.
  11. Kumar R and Philip A. Modified transdermal technologies : Breaking the barrier of drug permeation via the skin. *Trop J Pharm Res.* 2007. 6(1): 633-44.
  12. Trommer H and Neubert RHH. Overcoming the stratum corneum : the modulation of skin penetration. *Skin Pharmacol Physiol.* 2006.19: 106-121.
  13. Jiang SJ and Zhou XJ. Examination of the mechanism of oleic acid induced percutaneous penetration enhancement: an ultrastructural study. *Biol Pharm Bull.* 2003. 26(1): 66-8.