

**OPTIMASI HPMC SEBAGAI MATRIKS DAN ASAM OLEAT
SEBAGAI ENHANCER TERHADAP PENETRASI
PROPRANOLOL HCI DALAM SEDIAAN PATCH
TRANSDERMAL**



**REZTYA GALUH CHANDRA MURTI
2443007082**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

2011

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah dengan judul : **Optimasi HPMC sebagai Matriks dan Asam oleat sebagai Enhancer terhadap Penetrasi Propranolol HCl dalam sediaan Patch Transdermal** untuk dipublikasikan atau ditampilkan diinternet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 30 Juni 2011



Reztya Galuh Chandra Murti
2443007082

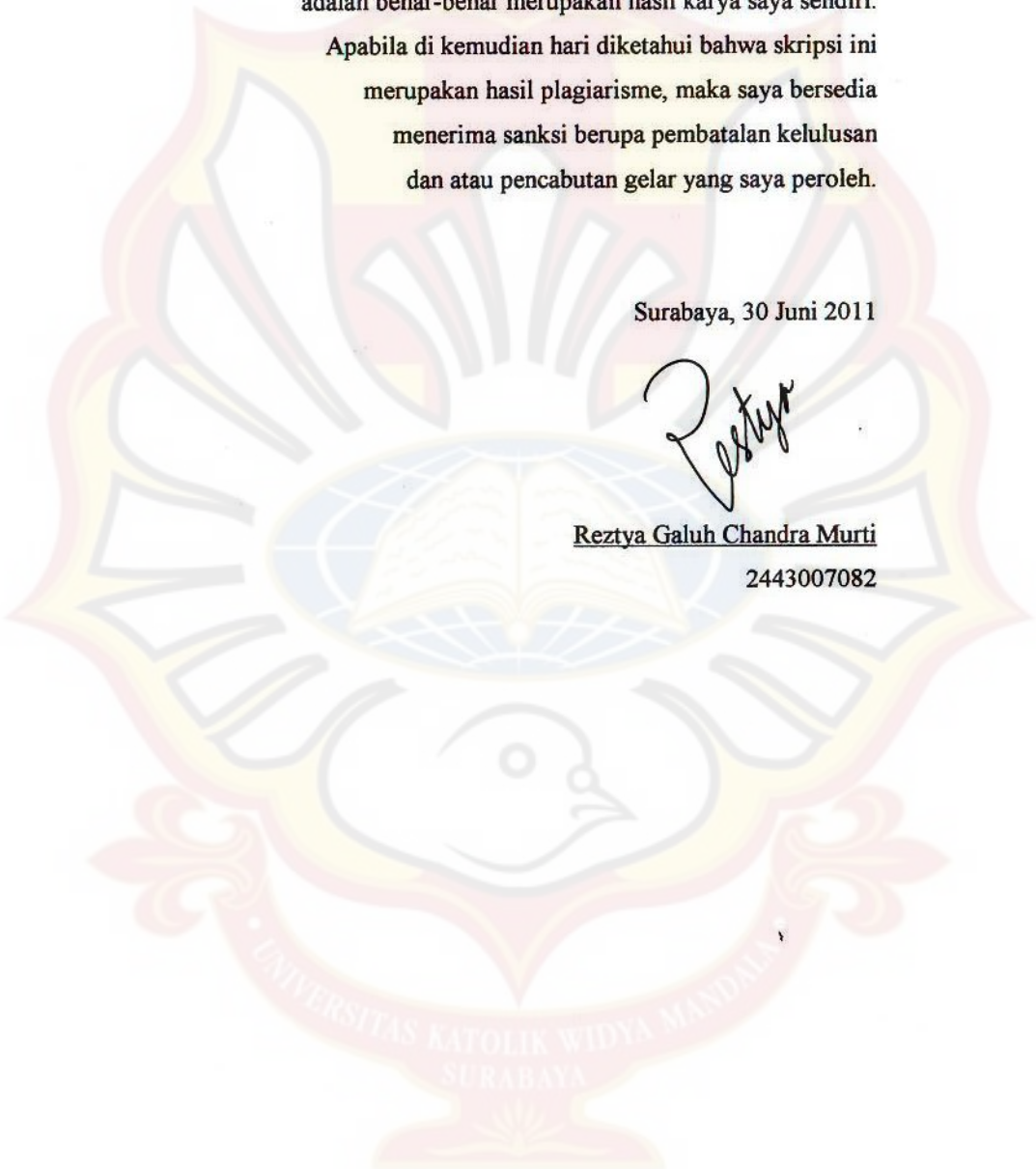
Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 30 Juni 2011



Reztya Galuh Chandra Murti

2443007082



**OPTIMASI HPMC SEBAGAI MATRIKS DAN ASAM OLEAT
SEBAGAI ENHANCER TERHADAP PENETRASI PROPRANOLOL
HCI DALAM SEDIAAN PATCH TRANSDERMAL**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH
REZTYA GALUH CHANDRA MURTI
2443007082

Telah disetujui pada tanggal 30 Juni 2011 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing



Lucia Hendriati, S.Si., M.Si., Apt
NIK.241.097.0282

ABSTRAK

OPTIMASI HPMC SEBAGAI MATRIKS DAN ASAM OLEAT SEBAGAI ENHANCER TERHADAP PENETRASI PROPRANOLOL HCl DALAM SEDIAAN PATCH TRANSDERMAL

Reztya Galuh Chandra Murti
2443007082

Propranolol hidroklorida adalah β -blocker yang banyak digunakan dalam pengobatan angina pectoris, aritmia jantung dan hipertensi. Propranolol hidroklorida pada penggunaan peroral mengalami efek lintas pertama hepatic sehingga memiliki bioavailabilitas yang relatif rendah, maka alternatif untuk mengatasi permasalahan tersebut adalah pembuatan sediaan transdermal. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui pengaruh interaksi HPMC sebagai matriks dan asam oleat sebagai *enhancer* terhadap pelepasan dan penetrasi propranolol HCl pada sediaan patch transdermal serta untuk mengetahui komposisi matriks dan *enhancer* yang dapat memberikan penetrasi yang optimal dari propranolol HCl. Metode dalam penelitian ini yaitu membuat empat formula sediaan *patch* yang mengandung bahan aktif propranolol HCl, HPMC sebagai matriks, Asam oleat sebagai *enhancer*, propilen glikol sebagai *plasticizer*. Tiap formula dilakukan evaluasi, kemudian dilakukan validasi metode penetapan kadar yang meliputi uji linearitas, akurasi, presisi. Selain itu, dilakukan juga uji pelepasan dan penetrasi obat secara *in vitro* dengan menggunakan *Frans diffusion cell*. Berdasarkan program *design expert* didapatkan fluks optimum pelepasan yaitu 171,3 $\mu\text{g/ml/jam}$ dan fluks optimum penetrasi yaitu 50,64 $\mu\text{g/ml/jam}$.

Cpss pelepasan didapatkan dari hasil penelitian dan perhitungan yaitu 22,44 – 24,93 $\mu\text{g/ml}$ dan Cpss penetrasi adalah 6,09 – 8,31 $\mu\text{g/ml}$. Peningkatan konsentrasi asam oleat sebagai *enhancer* dapat memberikan efek yang signifikan yaitu meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit. Asam oleat dapat meningkatkan fluks pada pelepasan maupun penetrasi propranolol HCl pada *patch*. HPMC dapat menaikkan fluks yang disebabkan karena konsentrasi yang digunakan.

Kata kunci : Propranolol HCl, transdermal, HPMC, Asam oleat

ABSTRACT

OPTIMIZATION OF HPMC AS A MATRIX AND OLEIC ACID AS AN ENHANCER ON THE PENETRATION OF PROPRANOLOL HCl IN TRANSDERMAL PATCH DOSAGE FORM

Reztya Galuh Chandra Murti
2443007082

Propranolol hydrochloride is a β -blockers are widely used in the treatment of angina pectoris, cardiac arrhythmias and hypertension. Propranolol hydrochloride on the use of peroral experienced first-pass hepatic effects that have a relatively low bioavailability, then the alternative to overcome these problems is the manufacture of transdermal preparations. Transdermal delivery is one way the drug through the skin that can provide a systemic effect. The purpose of this study was to determine the influence of HPMC as matrix interactions and oleic acid as penetration enhancers on the release and propranolol HCl in the preparation of transdermal patches as well as to determine the composition of the matrix and enhancers that can deliver optimal penetration of propranolol HCl. The method in this research that makes four formula preparations containing active ingredients patch propranolol HCl, HPMC as matrix, oleic acid as an enhancer, propylene glycol as plasticizer. Each formula evaluation, and then performed validation of the assay methods that include testing linearity, accuracy, precision. In addition, tests are also conducted drug release and penetration in vitro by using a diffusion cell Frans. Based on expert design optimization The optimum flux obtained the release of 171.3 ug / ml / h and flux penetration optimum 50.64 ug / ml / hour.

Cpss release obtained from the research and the calculations are from 22.44 to 24.93 ug / ml and Cpss penetration is 6.09 to 8.31 ug / ml. Increased concentrations of oleic acid as enhancer may provide a significant effect of increasing the penetration of drugs into the skin. Oleic acid can increase the flux to the release and penetration of propranolol HCl on the patch. HPMC could increase the flux because the concentration used.

Keywords: Propranolol HCl, transdermal, HPMC, oleic acid

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan ridhonya sehingga penulisan skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Tujuan dari penulisan skripsi ini adalah untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya.

Keberhasilan penulisan skripsi ini tentu tidak terlepas dari bantuan dan dukungan secara moral, spiritual dan material dari berbagai pihak. Maka pada kesempatan ini saya tak lupa mengucapkan terimakasih kepada :

1. Lucia Hendriati M.Sc., Apt. selaku pembimbing yang telah banyak memberikan saran dan nasehat serta meluangkan waktu, tenaga dan pemikirannya selama penulisan dan penyelesaian skripsi ini.
2. Dra. Idajani Hadinoto M.Si., Apt. dan Senny Y.E M.Si., Apt. selaku dosen penguji yang telah banyak member masukan dan saran untuk penyempurnaan skripsi ini.
3. Prof. Dr. J. S. Ami Soewandi selaku Rektor Unika Widya Mandala Surabaya, atas sarana dan prasarana yang telah disediakan.
4. Martha Ervina S.Si., M.Si., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi beserta segenap staf dan seluruh karyawan yang telah banyak membantu selama masa studi.
5. Catherina Caroline S.Si., M.Si., Apt. selaku wali studi yang telah membimbing dan member saran serta nasehat yang sangat berarti dan membangun selama masa perkuliahan sebagai mahasiswi Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya.
6. Lucia Hendriati M.Sc., Apt. dan Lanni H. M.Sc., Apt. selaku kepala Laboratorium Formulasi dan Teknologi Sediaan Liquida, dan

Laboratorium Formulasi dan Teknologi Sediaan Solida yang telah memberikan ijin untuk melakukan penelitian di laboratorium tersebut.

7. Seluruh dosen pengajar Fakultas Farmasi yang telah mendidik dan memberikan ilmunya.
8. Bapak dan Ibu laboran Fakultas Farmasi yang telah banyak membantu kelancaran selama penelitian dan penulisan skripsi ini.
9. Teman-teman angkatan 2007, teristimewa sahabat terbaik saya Sri Mariaty Nage, Diana Sari, Silvi Ayu Wulansari. Tak lupa juga Teman-teman organisasi UKM III (Kesenian dan Keputrian), Ari Hardana, Vincent setyono, Yunita, yang selalu bersama dan saling memberikan dukungan selama penyusunan skripsi dan menuntut ilmu di Fakultas Farmasi ini.
10. Teman-teman mahasiswa dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah banyak membantu kelancaran penulisan skripsi ini
11. Tidak lupa saya ucapkan terima kasih kepada ayah tercinta (Alm) Drs. Eriyatno., S.H., mama (Samsiah H.M., S.H.,) adik tersayang (Gilang Pamungkas Adhiyaksa), Bagus Setiawan yang dengan penuh kasih sayang telah memberikan dorongan, dukungan dan semangat serta doa kepada saya dalam menyelesaikan pendidikan Strata-1 di Fakultas Farmasi di Unika Widya Mandala Surabaya.

Semoga skripsi ini dapat memberikan sumbangan yang bermanfaat bagi masyarakat pada umumnya dan bagi perkembangan ilmu kefarmasian pada khususnya.

Surabaya, 30 Juni 2011

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR LAMPIRAN	vii
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
 BAB	
1 PENDAHULUAN.....	1
2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Tinjauan tentang Kulit	5
2.2. Tinjauan tentang Penetrasi Perkutanean	8
2.3. Tinjauan tentang Transdermal	9
2.4. Tinjauan tentang Propranolol HCl.....	12
2.5. Tinjauan tentang Enhancer	13
2.6. Tinjauan tentang HPMC	14
2.7. Tinjauan tentang Propilen Glikol	16
2.8. Tinjauan tentang Asam Oleat	16
2.9. Faktor-faktor yang mempengaruhi Penetrasi	18
2.10. Tinjauan tentang Pelepasan Obat	18
2.11. Metode Uji Penetrasi	21
2.12. Tinjauan tentang Membran Kulit	23
2.13. <i>Factorial design</i>	23
2.14. Alat uji <i>in vitro</i>	24
2.15. Penelitian terdahulu	25

BAB

2.16.	Perhitungan Dosis	26
3	METODE PENELITIAN.....	27
3.1.	Bahan dan Alat Penelitian	27
3.2.	Metode Penelitian	27
3.3.	Tahapan Penelitian	28
3.4.	Analisis Data	36
3.5.	Skema Penelitian	39
4	HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN.....	40
4.1.	Karakteristik matriks sediaan patch Propranolol HCl	40
4.2.	Penentuan panjang gelombang serapan maksimum ..	41
4.3.	Hasil Uji Pelepasan dan Penetrasi Patch Propranolol HCl	45
4.4.	Hasil analisa dengan <i>Design Expert</i>	48
4.5.	Interprestasi hasil pengamatan	52
5	SIMPULAN.....	55
5.1.	Kesimpulan	55
5.2.	Alur penelitian selanjutnya	55
	DAFTAR PUSTAKA	56
	LAMPIRAN	

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A PERHITUNGAN STATISTIK KURVA BAKU	60
B PERHITUNGAN MOISTURE CONTENT.....	62
C ANOVA SINGLE FACTOR	64
D HASIL AKURASI DAN PRESISI PK PADA FORMULA AB.....	65
E HASIL PENETAPAN KADAR PATCH	67
F HASIL UJI AKURASI DAN PRESISI UNTUK PELEPASAN.....	68
G UJI ANOVA PELEPASAN DAN PENETRASI DESIGN EXPERT	69
H DATA PELEPASAN PROPANOLOL HCl.....	73
I DATA PENETRASI PROPANOLOL HCl.....	77
J TABEL UJI r	81
K TABEL UJI F.....	82
L SERTIFIKAT BAHAN AKTIF	84

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1. Susunan formula berdasarkan <i>design factorial</i>	29
3.2. Formula Matriks sediaan patch 1 batch	29
3.3. Pengenceran Baku Kerja Propranolol HCl.....	32
3.4. Akurasi dan Presisi metode PK	33
3.5. Akurasi dan Presisi untuk Uji Pelepasan	36
4.1. Evaluasi Penampilan Fisik Matriks Patch.....	40
4.2. Moisture Content matriks sediaan Patch.....	41
4.3. Nilai Serapan Larutan Baku Kerja.....	42
4.4. Akurasi presisi Propranolol HCl	44
4.5. Uji Homogenitas replikasi 1.....	44
4.6. Uji Homogenitas replikasi 2.....	45
4.7. Uji Homogenitas replikasi 3	45
4.8. Jumlah Obat terlepas Rata-rata tiap cm ²	46
4.9. Hasil Jumlah Obat Terlepas selama 6 jam	47
4.10. Jumlah Obat Terpenetrasi Rata-rata tiap cm ²	47
4.11. Hasil Jumlah Obat Terpenetrasi selama 6 jam	48
4.12. Perbandingan <i>matriks</i> dan <i>enhancer</i> pada pelepasan dan penetrasi Propranolol HCl	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Struktur Kulit	5
2.2. Epidermis	7
2.3. Struktur Epidermis	7
2.4. Patch pada sediaan transdermal	10
2.5. Struktur Propranolol HCl	12
2.6. Struktur HPMC	15
2.7. Struktur Propilen Glikol	16
2.8. Struktur Asam Oleat	17
2.9. Sel Difusi Frans	24
4.1. Kurva hubungan serapas vs panjang gelombang	41
4.2. Kurva hubungan serapas vs baku kerja.....	43
4.3. Jumlah Obat terlepas rata-rata tiap cm^2	46
4.4. Jumlah Obat terpenetrasi rata-rata tiap cm^2	48
4.5. Counter plot fluks pelepasan dan penetrasi	49
4.6. Overlay plot	50