

**PENGARUH HPMC DAN PROPILEN GLIKOL TERHADAP
TRANSPOR TRANSDERMAL PROPRANOLOL HCI
DALAM SEDIAAN MATRIKS *PATCH* DENGAN METODE
DESAIN FAKTORIAL**



**STEPHANY PRATIKNYO
2443006031**

**FAKULTAS FARMASI
UNIKA WIDYA MANDALA SURABAYA**

2010

LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: **Pengaruh HPMC dan Propilen Glikol Terhadap Transpor Transdermal Propranolol HCl Dalam Sediaan Matriks *Patch* dengan Metode Desain Faktorial** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Unika Widya Mandala untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 10 Juni 2010



Stephany Pratiknyo

2443006031



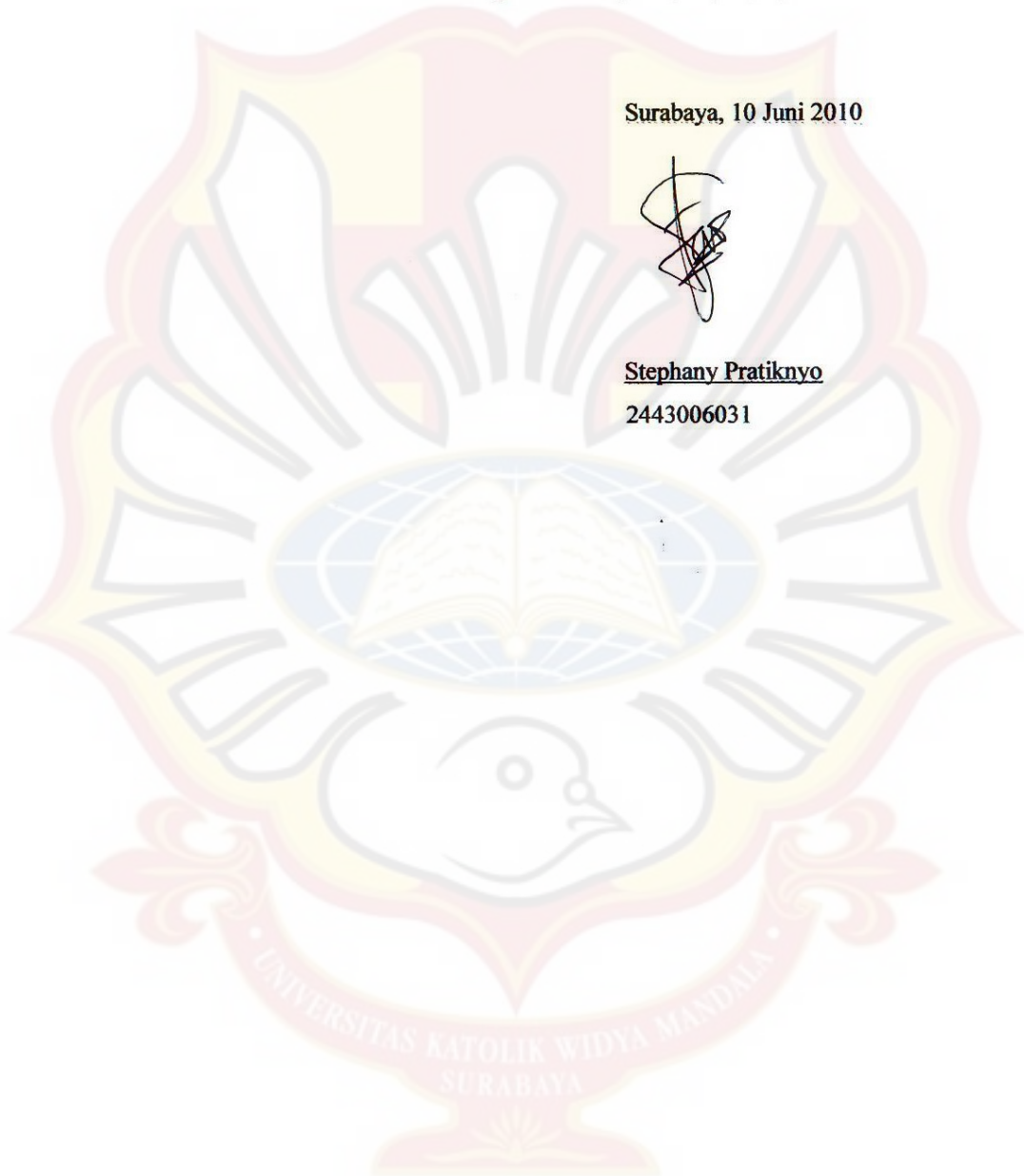
Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 10 Juni 2010



Stephany Pratiknyo

2443006031



**LEMBAR PERSETUJUAN
PEMBIMBING**

**PENGARUH HPMC DAN PROPILEN GLIKOL TERHADAP
TRANSPOR TRANSDERMAL PROPRANOLOL HCI DALAM
SEDIAAN MATRIKS *PATCH* DENGAN METODE DESAIN
FAKTORIAL**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagai persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi
di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

**OLEH:
STEPHANY PRATIKNYO
2443006031**

Telah disetujui pada tanggal 6 Juli 2010 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I



Lucia Hendriati, S.Si., M.Sc., Apt
NIK. 241.97.0282

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA

ABSTRAK

PENGARUH HPMC DAN PROPILEN GLIKOL TERHADAP TRANSPOR TRANSDERMAL PROPRANOLOL HCl DALAM SEDIAAN MATRIKS *PATCH* DENGAN METODE DESAIN FAKTORIAL

Stephany Pratiknyo

2443006031

Propranolol HCl pada penggunaan per oral memiliki bioavailabilitas rendah karena efek lintas pertama sehingga dikembangkan menjadi bentuk transdermal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui : 1) pengaruh hidroksipropilmetilselulose, propilen glikol dan interaksinya terhadap pelepasan dan penetrasi propranolol HCl dalam sediaan *patch* topical, 2) komposisi hidroksipropilmetilselulose sebagai matriks dan propilen glikol sebagai *plastizicer* yang memberikan pelepasan dan penetrasi optimum propranolol HCl.

Empat kondisi uji disusun berdasarkan desain faktorial 2^2 dengan menggunakan matriks HPMC dan *plasticizer* propilen glikol. Efek HPMC dan propilen glikol terhadap pelepasan dan penetrasi ini diuji secara *in vitro* menggunakan *Franz diffusion cell*. Membrane selulose asetat 0,45 μm digunakan sebagai membran dalam uji pelepasan, sedangkan untuk uji penetrasi menggunakan membran berupa kulit tikus. Jumlah propranolol HCl yang tertransportasi melalui membran diukur dengan metode spektrofotometri pada λ_{maks} 290 nm. Optimasi dilakukan berdasarkan metode desain faktorial.

Pada uji pelepasan, peningkatan konsentrasi HPMC memiliki efek menurunkan pelepasan, peningkatan konsentrasi propilen glikol memiliki efek meningkatkan pelepasan dan interaksi antara HPMC dan propilen glikol memiliki efek menurunkan pelepasan. Pada uji penetrasi, peningkatan konsentrasi HPMC memiliki efek meningkatkan penetrasi, peningkatan konsentrasi propilen glikol memiliki efek meningkatkan penetrasi dan interaksi antara HPMC dan propilen glikol memiliki efek meningkatkan penetrasi. Berdasarkan nilai dari pelepasan dan penetrasi, komposisi kondisi uji optimum adalah HPMC 18,2% dan propilen glikol 40%. Secara teoritis, kondisi tersebut menghasilkan nilai pelepasan sebesar 7,48561 $\mu\text{g/ml/jam}$ dan nilai penetrasi sebesar 0,0900414 $\mu\text{g/ml/jam}$.

Kata kunci: propranolol HCl, transdermal, HPMC, propilen glikol, desain faktorial

ABSTRACT

EFFECT OF HPMC AND PROPYLENE GLYCOL ON TRANSDERMAL PROPRANOLOL HCl IN MATRICES PATCH PREPARATION BY FACTORIAL DESIGN

Stephany Pratiknyo
2443006031

Propranolol HCl in per oral use low bioavailability because of first line effect and accordingly it developed into transdermal form. The research is aimed to identify: 1) effect of hydroxypropylmethylcellulose, propylene glycol and it interaction on propranolol release and penetration in topical *patch* preparation, 2) composition of hydroxypropylmethylcellulose as matrices and propylene glycol as plasticizer which provide optimum propranolol HCl release and penetration.

Four test conditions was arranged based on factorial design 2^2 using matrices of HPMC and *plasticizer* propylene glycol. Effects of HPMC and propylene glycol on the release and penetration were tested in vitro using *Franz diffusion cell*. Acetate cellulose membrane $0,45\mu\text{m}$ was used as membrane in release test meanwhile for *plasticizer* penetration test rat skin membrane was used. Number of propranolol HCl transported through membrane was measured by spectrophotometry method in λ_{max} 290 nm. Optimization is performed based on factorial design method.

In release test, increase of HPMC concentration has effect decreasing release, the increase of propylene glycol concentration has effect increasing release and interaction between HPMC and propylene glycol has effect decreasing release. In penetration test, the increase of HPMC concentration had effect increasing penetration, the increase of propylene glycol concentration had effect increasing penetration and interaction between HPMC and propylene glycol had effect increasing penetration based on value of the release and penetration, optimal test condition composition were HPMC 28.7% and propylene glycol 12.9%. Theoretically, the condition resulted release value of 7.48561 $\mu\text{g/ml/hour}$ and penetration value of 0.0900414 $\mu\text{g/ml/hour}$.

Keywords: propranolol HCl, transdermal, HPMC, propylene glycol, factorial design

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur pada Allah Bapa Yang Maha Kuasa karena berkat rahmat dan karunia-Nya, penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan pada waktunya. Skripsi yang berjudul “Pengaruh HPMC dan Propilen Glikol Terhadap Transpor Transdermal Propranolol HCl Dalam Sediaan Matriks *Patch* dengan Metode Desain Faktorial” ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi.

Skripsi ini dapat diselesaikan dengan bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak baik spiritual, moril, dan materiil. Oleh karena itu dalam kesempatan ini, dengan segala ketulusan dan kerendahan hati, disampaikan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada :

1. Allah Bapa Yang Maha Kuasa yang menyertai kami dari awal hingga akhir penyusunan laporan ini, dan Roh Kudus-Mu yang memberikan kekuatan dan penerangan pada orang-orang yang ada di samping kami dan segala perkara yang terjadi hingga saat ini pula. Amin.
2. Lucia Hendriati., S.Si., M.Sc., Apt, selaku Dosen Pembimbing dengan penuh perhatian dan kesabarannya, telah memberikan banyak waktu, bimbingan, pengarahan, petunjuk dan banyak hal bagi kami yang banyak kekurangan hingga terselesaikannya skripsi ini.
3. Mama Papa dan Adek, yang telah memberi dukungan doa juga dukungan moril dan materiil hingga skripsi ini dapat terselesaikan.
4. Jimmy Liady, yang selalu ada saat dibutuhkan dan selalu mendukung dalam pembuatan skripsi ini.
5. PT. Dexa Medica, yang telah memberiakan bantuan bahan baku Propranolol HCl.

6. Kepala Laboratorium Teknologi dan Formulasi Sediaan Solida Fakultas Farmasi Universitas Widya Mandala yang telah memberikan bantuan dalam hal penggunaan peralatan dan tempat untuk melaksanakan penelitian ini.
7. Kepala Laboratorium Teknologi dan Formulasi Sediaan Likuida Fakultas Farmasi Universitas Widya Mandala yang telah memberikan bantuan dalam hal penggunaan peralatan dan tempat untuk melaksanakan penelitian ini.
8. Staf Laboran Laboratorium Teknologi dan Formulasi Sediaan Solida Fakultas Farmasi Universitas Widya Mandala Surabaya yang telah banyak membantu pada penelitian ini.
9. Staf Laboran Laboratorium Teknologi dan Formulasi Sediaan Likuida Fakultas Farmasi Universitas Widya Mandala Surabaya yang telah banyak membantu pada penelitian ini.

Tak ada gading yang tak retak, demikian pula dengan skripsi ini yang masih jauh dari sempurna meskipun telah diusahakan semaksimal mungkin, oleh karena itu semua masukan berharga dari berbagai pihak sangat saya harapkan untuk membuat skripsi ini menjadi lebih baik lagi. Semoga skripsi ini dapat memperkaya ilmu kefarmasian pada khususnya dan ilmu pengetahuan pada umumnya.

Surabaya, Juni 2010

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR LAMPIRAN	vii
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	xi
BAB	
1 PENDAHULUAN	1
2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Sediaan Transdermal	6
2.2. Anatomi Kulit.....	7
2.3. Jalur Penetrasi Per-Kutan	9
2.4. Kinetika Pelepasan Obat dari Sediaan Transdermal	10
2.5. Parameter Fisikokimia yang Mempengaruhi Absorpsi Per-Kutan.....	12
2.6. Hidroksipropilmetilselulose (HPMC)	14
2.7. Propilen Glikol	15
2.8. Alat Uji Difusi <i>In Vitro</i>	17
2.9. Membran Kulit	18
2.10. Desain Faktorial	21
2.11. Propranolol HCl	22
2.12. Penelitian Terdahulu	23

2.13. Perhitungan Dosis	24
3 METODOLOGI PENELITIAN	26
3.1. Bahan dan Alat Penelitian	26
3.2. Tahapan Penelitian	26
3.3. Evaluasi <i>Patch</i>	31
3.4. Analisa data	33
3.5. Skema Penelitian	34
4 HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN	36
4.1. Validasi Metode Penetapan Kadar.....	36
4.2. Evaluasi Fisika Kimia <i>Patch</i>	38
4.3. Hasil Uji Pelepasan Propranolol HCl Dalam <i>Patch</i>	40
4.4. Hasil Uji Penetrasi Propranolol HCl Dalam <i>Patch</i>	43
4.5. Hasil Analisis Dengan Desain Faktorial	45
4.6. Penentuan Kondisi Uji Optimum Teoritis	52
5 SIMPULAN.....	56
5.1. Simpulan.....	56
5.2. Alur Penelitian Selanjutnya	56
DAFTAR PUSTAKA	58
LAMPIRAN	62

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A PERCOBAAN VALIDASI METODE ANALISA PROPRANOLOL HCl	62
B DATA – DATA DAN PERHITUNGAN <i>MOISTURE</i> <i>CONTENT</i>	69
C JUMLAH PROPRANOLOL HCl YANG MELINTASI MEMBRAN SEBAGAI FUNGSI AKAR WAKTU	72
D JUMLAH PROPRANOLOL HCl YANG MELINTASI MEMBRAN SEBAGAI FUNGSI WAKTU	73
E PERHITUNGAN ANAVA UNTUK MODEL PELEPASAN	74
F PERHITUNGAN ANAVA UNTUK MODEL PENETRASI.....	76
G KONDISI UJI OPTIMAL	78

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1 Pengenceran Baku Kerja Propranolol HCl	27
3.2 Komposisi Sediaan <i>Patch</i> Propranolol HCl	30
3.3 Komposisi HPMC dan Propilen Glikol Sesuai dengan Desain Faktorial	30
4.1 Validasi Metode Penetapan Kadar Propranolol HCl Dalam Dapar Fosfat Isotonis pH 7,4	38
4.2 Evaluasi Penampilan Fisik <i>Patch</i>	39
4.3 <i>Moisture Content</i> Sediaan <i>Patch</i>	39
4.4 Persamaan Linear Pelepasan.....	41
4.5 Persamaan Linear Penetrasi.....	44
4.6 Penentuan Kondisi Uji Optimal.....	52
4.7 Kemungkinan Kondisi Uji Optimal.....	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Gambar matriks <i>patch</i>	7
2.2 Representasi model “ <i>brick dan mortar</i> ” dari stratum korneum.....	9
2.3 Skema rute penetrasi per-kutan	10
2.4 Struktur molekul HPMC	15
2.5. Struktur molekul propilen glikol	16
2.6 <i>Franz diffusion cell</i>	18
2.7 Regresi koefisien permeabilitas untuk manusia, hairless mouse (HLMouse), hairless rat (HLRat), rat dan kulit ular sebagai fungsi dari log K_{ow} . Grafik (a) untuk bahan obat dengan berat molekul 100 dan (b) berat molekul 300: manusia (garis lurus), korelasi baik (garis putus panjang), korelasi terbatas (garis putus pendek)	20
2.8 Struktur molekul Propranolol HCl	23
3.1 Skema Penelitian Transpor Propranolol HCl	34
4.1 Gambar Panjang Gelombang Maksimal.....	37
4.2 Profil Pelepasan Propranolol HCl yang Tertransportasi Melalui Membran Selulose Asetat 0,45 μ m Pada Formula -1,a,b dan ab.....	41
4.3 Profil Penetrasi Propranolol HCl yang Tertransportasi Melalui Kulit Tikus Pada Formula -1,a,b dan ab.....	43
4.4 Pengaruh Faktor HPMC (a), Propilen Glikol (b) dan Interaksi antara HPMC dan Propilen Glikol (ab) Terhadap Fluks Pelepasan Propranolol HCl	49

4.5	Pengaruh Faktor HPMC (a), Propilen Glikol (b) dan Interaksi antara HPMC dan Propilen Glikol (ab) Terhadap Fluks Penetrasi Propranolol HCl	50
4.6	<i>Contour Plot</i> dari Pelepasan	53
4.7	<i>Contour Plot</i> dari Penetrasi	54
4.8	<i>Overlay</i> dari Pelepasan dan Penetrasi	55



DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

Singkatan	Halaman
nm nanometer	27
λ lamda, panjang gelombang	27

