

**OPTIMASI KARBOKSIMETILSELULOSA NATRIUM
SEBAGAI MATRIKS DAN TWEEN 60 SEBAGAI
ENHANCER TERHADAP PENETRASI PROPRANOLOL
HCL DALAM SEDIAAN PATCH TRANSDERMAL**



**DIANA SARI
2443007058**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

2011

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **OPTIMASI KARBOKSIMETILSELULOSA NATRIUM SEBAGAI MATRIKS DAN TWEEN 60 SEBAGAI ENHANCER TERHADAP PENETRASI PROPRANOLOL HCL DALAM SEDIAAN PATCH TRANSDERMAL** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Unika 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



Diana Sari
2443007058

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 plagiatisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 30 Juni 2011



Diana Sari
2443007058



**OPTIMASI KARBOKSIMETILSELULOSA NATRIUM SEBAGAI
MATRIKS DAN TWEEN 60 SEBAGAI *ENHANCER* TERHADAP
PENETRASI PROPRANOLOL HCL DALAM SEDIAAN PATCH
TRANSDERMAL**

SKRIPSI

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

OLEH:

**DIANA SARI
2443007058**

Telah disetujui pada tanggal 30 Juni 2011 dan dinyatakan **LULUS**

Pembimbing



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

ABSTRAK

OPTIMASI KARBOKSIMETILSELULOSA NATRIUM SEBAGAI MATRIKS DAN TWEEN 60 SEBAGAI *ENHANCER* TERHADAP PENETRASI PROPRANOLOL HCL DALAM SEDIAAN PATCH TRANSDERMAL

Diana Sari
2443007058

Sejak diketahui bioavailabilitas oral Propranolol HCl rendah dikarenakan terjadi metabolisme lintas pertama yang tinggi, penggunaan matriks dan enhancer yang berbeda pada sediaan patch transdermal digabungkan terhadap Propranolol HCl yang dirumuskan dengan tujuan untuk mempelajari pengaruh polimer terhadap pelepasan obat dari patch transdermal dan enhancer jenis surfaktan non-ionic terhadap penetrasinya. Polimer yang dipilih untuk mempertahankan pelepasan obat propranolol HCl adalah Karboksimetilselulosa Natrium (CMC Na) dan Tween 60 sebagai enhancer. Pada tiap formula ditambahkan propilenglikol sebagai plasticizer dalam jumlah yang sama. Dilakukan uji fisikokimia pada kombinasi matriks dan enhancer untuk evaluasi dan kesesuaian. Semua formula yang disiapkan dilakukan uji fisik (aerasi, keriput, tekstur dan kadar air) dan dilakukan uji *in vitro* pelepasan dengan membran selulosa dan penetrasi dengan membran kulit tikus galur Wistar dewasa muda dalam franz diffusion cell yang dimodifikasi. Variasi formulasi dibentuk menjadi 4 formula yakni CMC Na level rendah 2% b/v dan level tinggi 2,5% b/v, sedangkan tween 60 yakni 10% dan 20% dari berat patch, dengan kandungan propranolol HCl 4,08 mg/cm². Hasil menunjukkan bahwa pelepasan dan penetrasi optimum diperoleh dari formula yang menunjukkan konsentrasi 2,23 g untuk CMC Na rendah yaitu level -0,15 dengan fluks 89,957 µg/cm².jam⁻¹ dan konsentrasi 18,6 % tween 60 level tinggi yaitu level 0,93 dengan fluks 26,2451 µg/cm².jam⁻¹. Disimpulkan bahwa interaksi dari CMC Na dan tween 60 berpengaruh terhadap penurunan pelepasan dan penetrasi propranolol HCl sehingga dapat mengontrol pelepasan dan penetrasi dari bahan obat di dalam darah secara transdermal dengan memberikan efek yang diinginkan. hasil prediksi respon optimum dengan konsentrasi CMC Na dan tween 60.

Kata Kunci : *Patch* Transdermal, Propranolol Hidroklorida, Karboksimetilselulosa, Tween 60.

ABSTRACT

OPTIMIZATION OF CARBOXYMETHYLCELLULOSE SODIUM AS MATRIX AND TWEEN 60 AS ENHANCER ON THE PENETRATION OF PROPRANOLOL HCl IN TRANSDERMAL PATCH DOSAGE FORM

Diana Sari
2443007058

Since the known low bioavailability of oral propranolol HCl occurs due to high first-pass metabolism, matrix and the use of different enhancers on the transdermal patch preparation coupled to Propranolol HCl formulated with the aim to study the influence of polymers on drug release from transdermal patches and enhancer types of non-ionic surfactants on the penetration. Polymers are selected to maintain the drug release propranolol HCl is carboxymethylcellulose sodium (Na CMC) and Tween 60 as enhancers. In each formula is added as a plasticizer propilenglikol the same amount. Physicochemical tests performed on a combination of matrix and enhancers for the evaluation and suitability. All formulas are prepared to do a physical test (aeration, wrinkles, texture and moisture content) and tested in vitro release with cellulose membranes and membrane penetration by the skin of young adult Wistar rats in a modified Franz diffusion cell. Variations in the formulation is formed into four formulas that low levels of Na CMC 2% w / v and a high level of 2.5% w / v, while the tween 60 ie 10% and 20% of the weight of the patch, propranolol HCl containing 4.08 mg/cm² . The results showed that the release and optimum penetration is obtained from the formula that shows high concentrations of Na CMC is 2,23 g in level 1 with 89,957 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{jam}^{-1}$ flux and low-level concentrations of tween 60 is 18,6 % in level 0,93 with a flux 26,2451 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{jam}^{-1}$. Concluded that the interaction of Na CMC and tween 60 affect the decrease in the release and penetration of propranolol HCl so as to control the release and penetration of the material in the blood drug transdermally to deliver the desired effect.

Keywords : Transdermal patches, Propranolol Hydrochloride, Carboxymethylcellulose Sodium, Tween 60.

KATA PENGANTAR

Dengan mengucap syukur Alhamdulillah, penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang senantiasa melimpahkan rahmat, taufiq dan hidayah-Nya kepada penulis, penulisan skripsi yang berjudul “Optimasi Karboksi Metil Selulosa Natrium Sebagai Matriks dan Tween 60 Sebagai *Enhancer* Terhadap Penetrasi Propranolol HCl Dalam Sediaan Patch Transdermal” dapat terselesaikan. Penulisan skripsi ini dibuat untuk memenuhi salah satu syarat dalam mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Keberhasilan penulisan skripsi ini tentu tidak terlepas dari bantuan dan dukungan baik secara moral, spiritual dan material dari berbagai pihak. Maka pada kesempatan ini, disampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Bapak Prof. Dr. J. S. Ami Soewandi, selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
2. Ibu Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
3. Ibu Lucia Hendriati, S.Si., M.Sc., Apt, selaku Dosen Pembimbing yang memberi petunjuk dan saran dalam penulisan skripsi ini.
4. Ibu Dra. Hj. Liliek S. Hermanu, MS., Apt, selaku Dosen Wali Studi yang memberi semangat dan saran demi kelancaran skripsi ini.
5. Bapak dan Ibu Dosen selaku Staf Pengajar di Fakultas Farmasi yang telah membekali ilmu kepada penulis dalam menyusun skripsi ini.
6. Bapak dan Ibu tercinta yang telah membantu baik berupa materi maupun dorongan semangat serta senantiasa mengiringi langkahku dengan do'a.

7. Semua rekan-rekanku mahasiswa Fakultas Farmasi angkatan 2007, bapak-bapak laboran di Laboratorium Liqid dan Semisolid, dan Laboratorium Solida yang telah berpartisipasi dalam penelitian.
8. Semua pihak yang telah membantu dan memberikan dukungan kepada penulis selama belajar di Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Akhir kata, sangat disadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, segala kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan untuk penyempurnaan skripsi ini. Skripsi ini dipersembahkan untuk almamater tercinta Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, semoga skripsi ini dapat memberikan sumbangan yang bermanfaat bagi masyarakat pada umumnya dan bagi perkembangan ilmu kefarmasian pada khususnya.

Surabaya, 20 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	6
2.1 Sediaan Transdermal.....	6
2.2 Anatomi Kulit.....	6
2.3 Jalur Penetrasi Per-kutan.....	11
2.4 Faktor Penetrasi Per-kutan.....	13
2.5 <i>Enhancer</i>	13
2.6 Propranolol HCl.....	14
2.7 Surfaktan	15
2.8 Tween 60.....	16
2.9 CMC Na.....	17
2.10 Propilenglikol	19
2.11 Pelepasan Obat	20
2.12 Paramater Fisikokimia	23
2.13 Metode Uji Penetrasi.....	25
2.14 Preparasi Membran	27
2.15 Penelitian Terdahulu.....	27

	Halaman
2.16 Tinjauan tentang Alat Uji Penetrasi	29
2.17 Tinjauan tentang Desain Faktorial	30
2.18 Perhitungan Dosis	31
3 METODOLOGI PENELITIAN	32
3.1 Bahan dan Alat	32
3.2 Metode Penelitian	32
3.3 Tahapan Penelitian.....	33
3.4 Analisis Data	42
3.5 Skema Penelitian.....	45
4 HASIL PERCOBAAN DAN PEMBAHASAN	46
4.1 Karakteristik Matriks <i>Patch</i>	46
4.2 Penentuan Panjang Gelombang	47
4.3 Penentuan Kurva Baku	47
4.4 Hasil Akurasi Presisi.....	48
4.5 Hasil Penetapan Kadar	48
4.6 Hasil Uji Homogenitas.....	49
4.7 Hasil Uji Pelepasan dan Penetrasi	50
4.8 Analisis dengan <i>Design Expert</i>	54
4.9 Analisis Respon dengan <i>Design Expert</i>	54
4.10 <i>Enhancement Ratio</i>	59
4.11 Interpretasi Penemuan.....	59
5 SIMPULAN	64
5.1 Kesimpulan	64
5.2 Saran	64
DAFTAR PUSTAKA.....	65
LAMPIRAN	

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
A	HASIL UJI PEMBUATAN KURVA BAKU	71
B	PERHITUNGAN STATISTIKA KURVA BAKU	73
C	PERHITUNGAN <i>MOISTURE CONTENT</i>	75
D	PERHITUNGAN ANOVA <i>MOISTURE CONTENT</i>	76
E	AKURASI DAN PRESISI PENETAPAN KADAR	77
F	HASIL PENETAPAN KADAR.....	78
G	AKURASI DAN PRESISI UJI PELEPASAN	79
H	DATA PELEPASAN PROPRANOLOL HCL	80
I	HASIL UJI PENETRASI	84
J	DATA PENETRASI BLANKO PROPRANOLOL HCL.....	88
K	HASIL PELEPASAN DENGAN <i>DESIGN EXPERT</i>	89
L	HASIL UJI ANOVA PENETRASI PROPRANOLOL HCL DENGAN DESAIN FAKTORIAL	92
M	PREDIKSI DENGAN DESAIN FAKTORIAL	95
N	PERHITUNGAN FLUKS PELEPASAN DAN PENETRASI.....	96
O	HASIL PEMERIKSAAN BAHAN BAKU	97
P	TABEL UJI R DAN UJI F.....	98

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1. Susunan Formula Berdasarkan Desain Faktorial.....	35
3.2. Formula Matriks Sediaan Patch Propranolol HCl.....	35
3.3. Pengenceran Baku Kerja Propranolol HCl.....	38
3.4. Akurasi dan Presisi untuk Metode Penetapan Kadar Propranolol HCl dalam sediaan patch	39
3.5. Akurasi Presisi untuk Uji Pelepasan dan Penetrasi.....	40
4.1. Evaluasi Penampilan Matriks Sediaan <i>Patch</i> Propranolol HCl.....	46
4.2. Moisture Content Matriks Sediaan Patch Propranolol HCl...	46
4.3. Nilai Serapan Larutan Baku Kerja Propranolol HCl dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4 pada Panjang Gelombang 290 nm	48
4.4. Hasil Uji Homogenitas Replikasi I.....	49
4.5. Hasil Uji Homogenitas Replikasi II.....	49
4.6. Hasil Uji Homogenitas Replikasi III	50
4.7. Jumlah Obat Terlepas Rata-Rata tiap cm^2	51
4.8. Hasil Jumlah Obat Terlepas Selama 6 jam.....	52
4.9. Jumlah Obat Terpenetrasi Rata-rata tiap cm^2	52
4.10. Hasil Jumlah Obat Terpenetrasi Selama 6 jam.....	53
4.11. Rangkuman Fluks Data Hasil Percobaan dalam Design Expert	54
4.12. Persyaratan Yang Ditentukan untuk Mendapat Area Optimum.....	57
4.13. Hasil Prediksi Berdasarkan Program Optimasi Design Expert	58
4.14. <i>Enhancement Ratio</i> Propranolol HC dengan enhancer Tween 60	59

DAFTAR GAMBAR

Tabel	Halaman
2.1. Bentuk <i>patch</i> pada sediaan transdermal.....	8
2.2. Kulit terdiri atas tiga lapis yaitu epidermis, dermis dan subkutan.....	9
2.3. Skema pilihan penetrasi obat melewati stratum korneum.....	12
2.4. Hidrofilik dan lipofilik jalur penetrasi obat dan modus aksi peningkat penetrasi.....	14
2.5. Struktur Propranolol HCl.....	15
2.6. Rumus Struktur Tween 60.....	17
2.7. Rumus Struktur Karboksimetilselulosa Natrium.....	17
2.8. Rumus Struktur Propilen glikol.....	19
2.9. <i>Franz Diffusion Cell</i>	30
4.1. Kurva hubungan serapan versus panjang gelombang.....	47
4.2. Jumlah obat yang terlepas rata-rata tiap cm^2 pada tiap formula.....	51
4.3. Jumlah obat yang terpenetrasi rata-rata tiap cm^2 pada tiap formula.....	53
4.4. <i>Contour plot</i> respon fluks pelepasan.....	55
4.5. <i>Contour plot</i> respon fluks penetrasi.....	56
4.6. Gambar <i>overlay plot</i> dari respon fluks pelepasan dan penetrasi.....	57