

**PENGARUH HPMC DAN PEG 400 TERHADAP TRANSPOR  
TRANSDERMAL PROPRANOLOL HCI DALAM SEDIAAN  
MATRIKS *PATCH* DENGAN METODE DESAIN FAKTORIAL**



**YENNYWATI SUKAMTO  
2443006016**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA  
SURABAYA**

**2010**

## PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Pengaruh HPMC dan PEG 400 terhadap Transpor Transdermal Propranolol HCl dalam Matriks Sediaan Patch dengan Metode Desain Faktorial** 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.

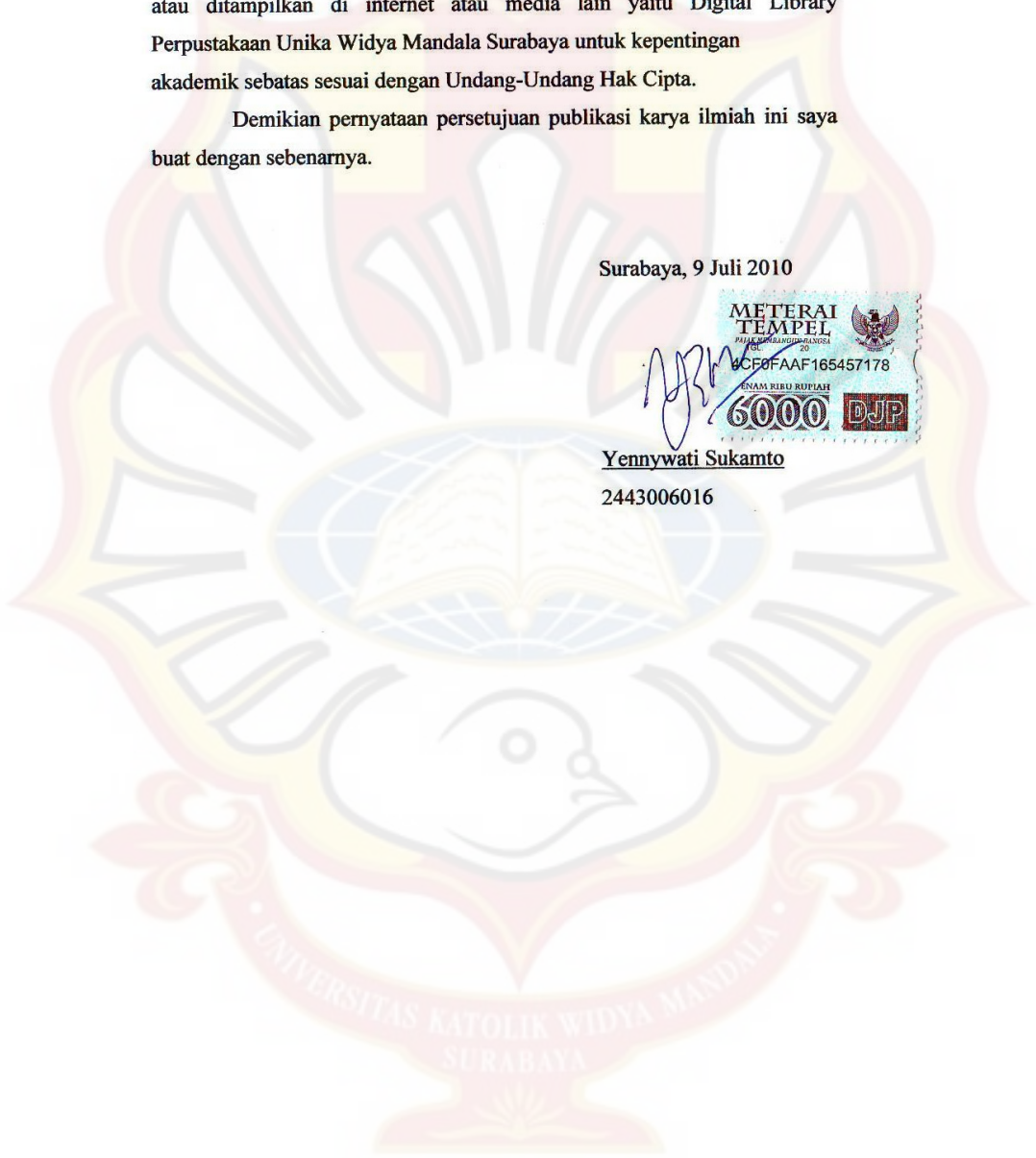
Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 9 Juli 2010



Yennywati Sukanto

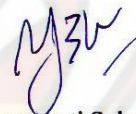
2443006016



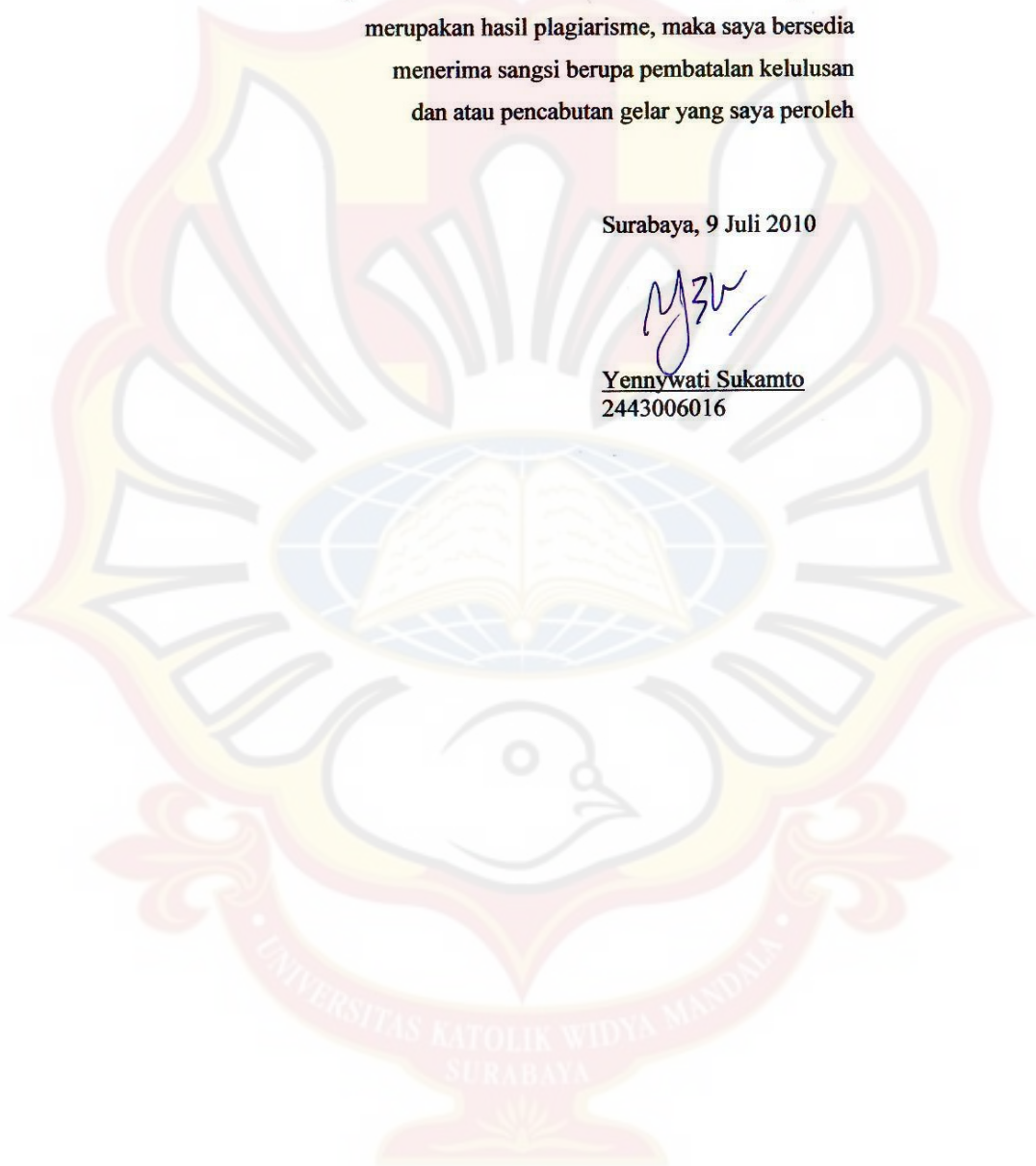
**LEMBAR PERNYATAAN KARYA ILMIAH  
NON PLAGIAT**

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, 9 Juli 2010



Yennywati Sukamto  
2443006016



**LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING**

**PENGARUH HPMC DAN PEG 400 TERHADAP TRANSPOR  
TRANSDERMAL PROPRANOLOL HCI DALAM SEDIAAN  
MATRIKS *PATCH* DENGAN METODE DESAIN FAKTORIAL**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan  
Memperoleh gelar Sarjana Farmasi  
Di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

**OLEH :**

**YENNYWATI SUKAMTO**

**2443006016**

Telah disetujui pada tanggal 9 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 PEG 400 TERHADAP TRANSPOR TRANSDERMAL PROPRANOLOL HCl DALAM SEDIAAN MATRIKS *PATCH* DENGAN METODE DESAIN FAKTORIAL

Yennywati Sukamto  
2443006016

Propranolol HCl memiliki bioavailabilitas rendah pada penggunaan secara peroral karena efek lintas pertama sehingga dikembangkan menjadi bentuk transdermal. Penelitian ini antara lain bertujuan untuk mengetahui : 1) pengaruh hidroksipropilmetilselulose, PEG 400 dan interaksinya terhadap pelepasan dan penetrasi propranolol HCl dalam sediaan *patch* topikal, 2) komposisi hidroksipropilmetilselulose sebagai matriks dan PEG 400 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* PEG 400. Efek HPMC dan PEG 400 terhadap pelepasan dan penetrasi ini diuji secara *in vitro* menggunakan *Franz diffusion cell*. Membrane selulose asetat 0.45  $\mu\text{m}$  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  $\lambda_{\text{maks}}$  290 nm. Optimasi dilakukan dengan menggunakan metode desain faktorial. Pada uji pelepasan, peningkatan konsentrasi HPMC memiliki efek menurunkan pelepasan, peningkatan konsentrasi PEG 400 memiliki efek menurunkan pelepasan dan interaksi antara HPMC dan PEG 400 memiliki efek menurunkan pelepasan. Pada uji penetrasi, peningkatan konsentrasi HPMC memiliki efek meningkatkan penetrasi, peningkatan konsentrasi PEG 400 memberikan efek meningkatkan penetrasi dan interaksi antara HPMC dan PEG 400 memiliki efek meningkatkan penetrasi. Berdasarkan nilai dari pelepasan dan penetrasi, komposisi kondisi uji optimum adalah HPMC 28.7% dan PEG 400 12.9%.

**Kata kunci: propranolol HCl, HPMC, PEG 400, desain faktorial**

## ABSTRACT

### EFFECT OF HPMC AND PEG 400 ON TRANSDERMAL PROPRANOLOL HCl IN MATRICES *PATCH* PREPARATION BY FACTORIAL DESIGN

Yennywati Sukamto

2443006016

Propranolol HCl have low bioavailability in per oral because of first pass effect and accordingly it developed into transdermal form. The aim of this research were: 1) effect of hydroxypropilmethylcellulose, PEG 400 and it interaction on propranolol release and penetration in topical *patch* preparation, 2) composition of hydroxypropilmethylcellulose as matrices and PEG 400 as 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* PEG 400. Effects of HPMC and PEG 400 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  $\lambda_{\text{max}}$  290 nm. Optimization is performed based on factorial design method. In release test, increase of HPMC concentration has effect decreasing release, the increase of PEG 400 concentration has effect decreasing release and interaction between HPMC and PEG 400 has effect decreasing release. In penetration test, the increase of HPMC concentration had effect increasing penetration, the increase of PEG 400 concentration had effect increasing penetration and interaction between HPMC and PEG had effect increasing penetration based on value of the release and penetration, optimal test condition composition were HPMC 28.7% and PEG 400 12.9%.

**Keywords: propranolol HCl, HPMC, PEG 400, factorial design**

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Kuasa karena berkat rahmat dan karunia-Nya, penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan pada waktunya. Skripsi yang berjudul “Pengaruh HPMC dan PEG 400 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. Mami, Papi dan Yongky adikku tercinta, yang telah memberi dukungan doa juga dukungan moril dan materiil hingga skripsi ini dapat terselesaikan.
4. Stephany Pratiknyo, Cinthya P.Gunawan, Ivan, dan Fredy Sumargo yang selalu ada saat dibutuhkan dan selalu mendukung dalam pembuatan skripsi ini.

5. PT. Dixa Medica, yang telah memberi kn bantuan bahan baku Propranolol HCl.
6. Kepala Laboratorium Teknologi dan Formulasi Sediaan Solida Fakultas Farmasi Universitas Widya Mandala yang telah memberikan bantuan dalam 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 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, 9 Juli 2010

Penulis



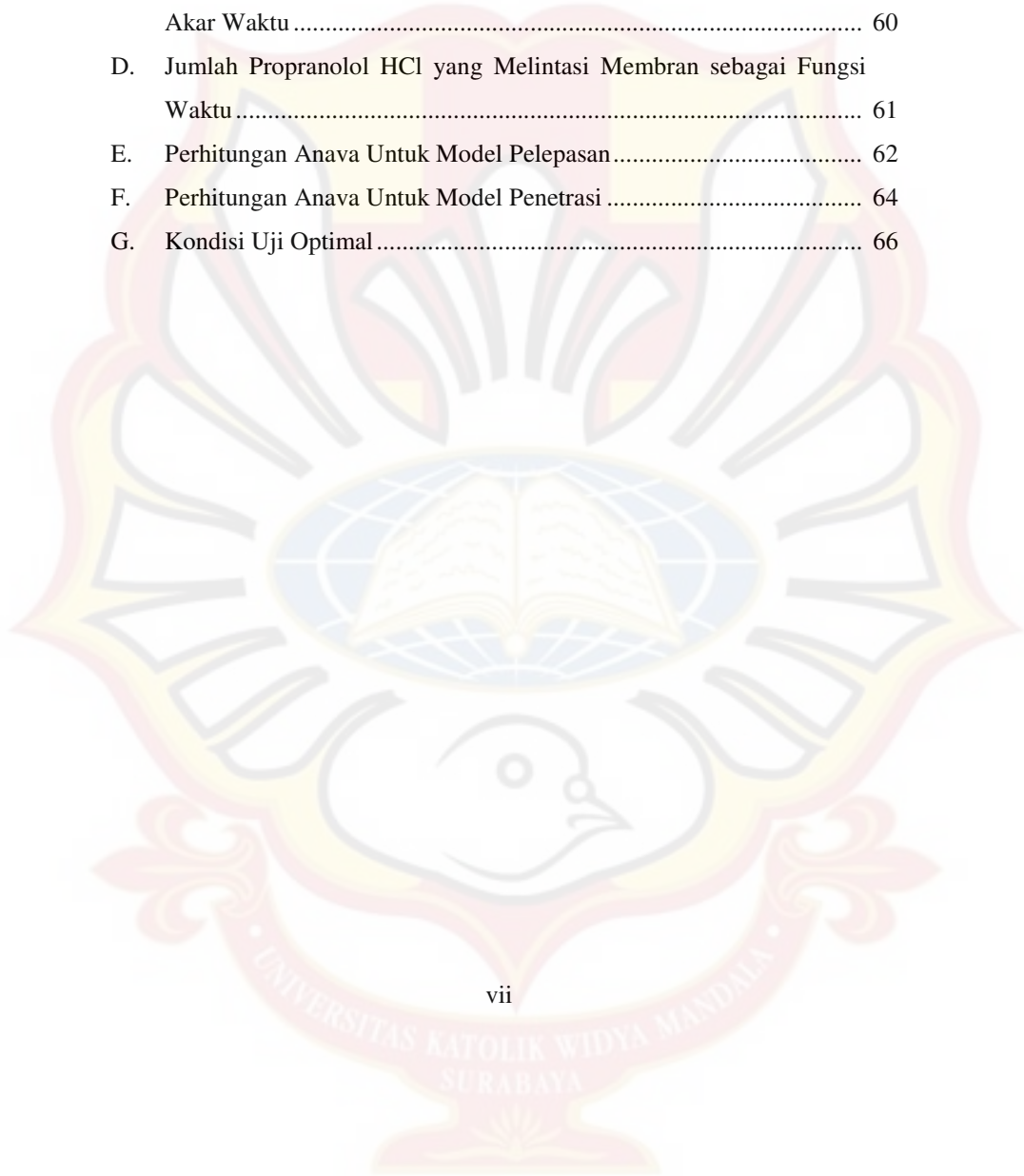
## DAFTAR ISI

|                                                                         | 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 .....                                      | x       |
| BAB                                                                     |         |
| 1 PENDAHULUAN .....                                                     | 1       |
| 2 TINJAUAN PUSTAKA .....                                                | 6       |
| 2.1. Sediaan Transdermal .....                                          | 6       |
| 2.2. Anatomi Kulit .....                                                | 7       |
| 2.3. Jalur Penetrasi Per-kutan .....                                    | 8       |
| 2.4. Kinetika Pelepasan Obat dari Sediaan Transdermal.....              | 9       |
| 2.5. Parameter Fisikokimia yang Mempengaruhi Absorpsi<br>Perkutan ..... | 11      |
| 2.6. Hidroksipropilmetilselulose (HPMC) .....                           | 13      |
| 2.7. PEG 400 .....                                                      | 13      |
| 2.8. Alat Uji Difusi <i>In Vitro</i> .....                              | 14      |
| 2.9. Membran Kulit .....                                                | 15      |
| 2.10. Desain Faktorial .....                                            | 17      |
| 2.11. Propranolol HCl .....                                             | 17      |
| 2.12. Penelitian Terdahulu .....                                        | 19      |

|       |                                                              |    |
|-------|--------------------------------------------------------------|----|
| 2.13. | Perhitungan Dosis .....                                      | 20 |
| 3     | METODE PENELITIAN .....                                      | 21 |
| 3.1.  | Bahan dan Alat Penelitian .....                              | 21 |
| 3.2.  | Tahapan Penelitian .....                                     | 21 |
| 3.3.  | Evaluasi <i>Patch</i> .....                                  | 25 |
| 3.4.  | Analisa Data .....                                           | 27 |
| 3.5.  | Skema Penelitian .....                                       | 29 |
| 4     | HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN .....                            | 30 |
| 4.1.  | Validasi Metode Penetapan Kadar .....                        | 30 |
| 4.2.  | Evaluasi Fisika Kimia <i>Patch</i> .....                     | 31 |
| 4.3.  | Hasil Uji Pelepasan Propranolol HCl dalam <i>Patch</i> ..... | 32 |
| 4.4.  | Hasil Uji Penetrasi Propranolol HCl dalam <i>Patch</i> ..... | 34 |
| 4.5.  | Hasil Analisis dengan <i>Factorial Design</i> .....          | 36 |
| 4.6.  | Penentuan Kondisi Uji Optimum Teoritis .....                 | 43 |
| 5     | SIMPULAN .....                                               | 48 |
| 5.1.  | Simpulan .....                                               | 48 |
| 5.2.  | Alur Penelitian Selanjutnya .....                            | 48 |
|       | DAFTAR PUSTAKA .....                                         | 50 |
|       | LAMPIRAN .....                                               | 53 |

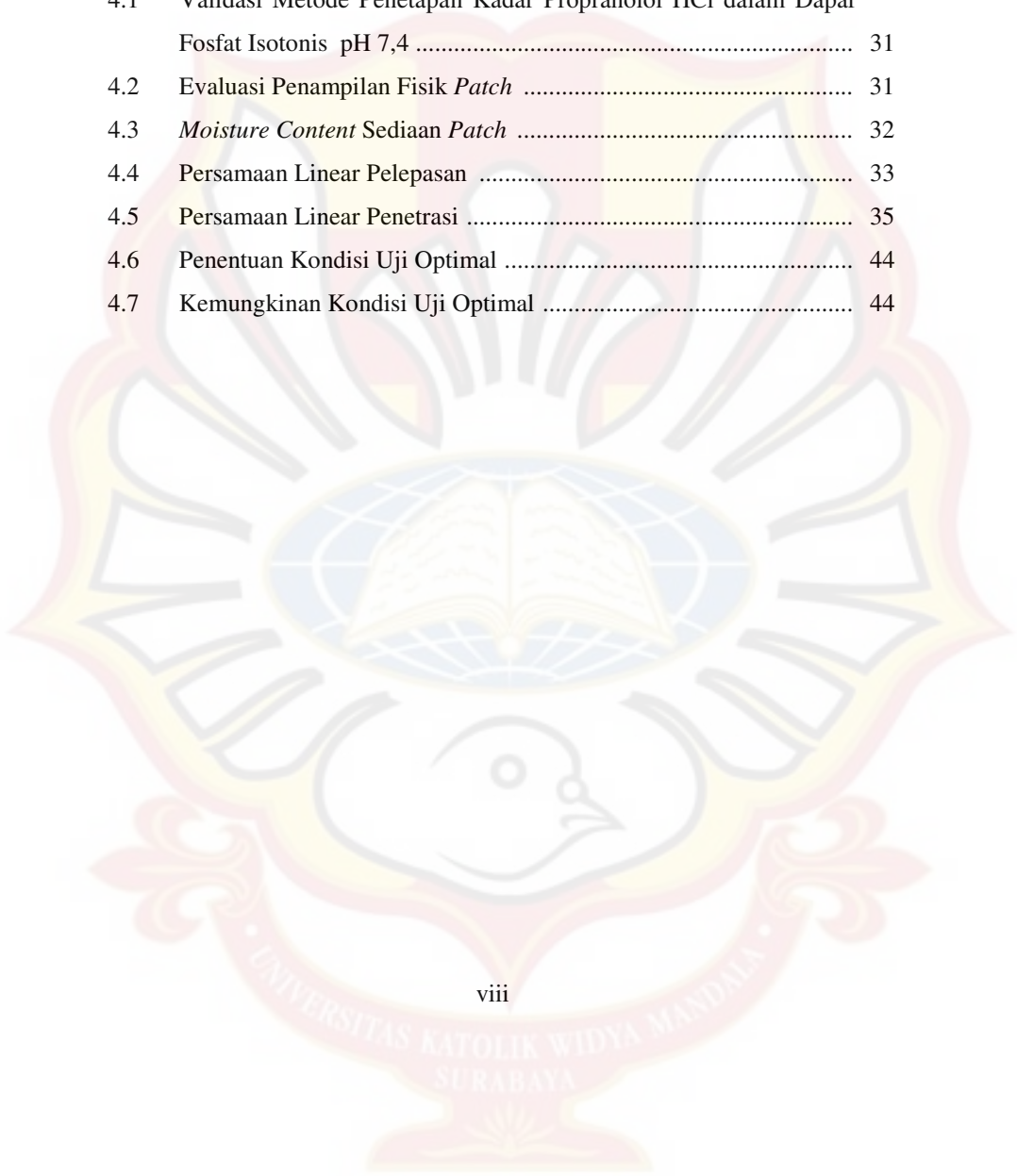
## DAFTAR LAMPIRAN

| Lampiran                                                                            | Halaman |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| A. Percobaan Validasi Metode Analisa Propranolol HCl .....                          | 53      |
| B. Data – data dan Perhitungan <i>Moisture Content</i> .....                        | 58      |
| C. Jumlah Propranolol HCl yang Melintasi Membran sebagai Fungsi<br>Akar Waktu ..... | 60      |
| D. Jumlah Propranolol HCl yang Melintasi Membran sebagai Fungsi<br>Waktu.....       | 61      |
| E. Perhitungan Anava Untuk Model Pelepasan.....                                     | 62      |
| F. Perhitungan Anava Untuk Model Penetrasi .....                                    | 64      |
| G. Kondisi Uji Optimal .....                                                        | 66      |



## DAFTAR TABEL

| Tabel                                                                                           | Halaman |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 3.1 Pengenceran Baku Kerja Propranolol HCl .....                                                | 22      |
| 3.2 Komposisi Sediaan <i>Patch</i> Propranolol HCl .....                                        | 25      |
| 3.3 Komposisi HPMC dan PEG 400 Sesuai dengan Desain Faktorial ..                                | 25      |
| 4.1 Validasi Metode Penetapan Kadar Propranolol HCl dalam Dapar<br>Fosfat Isotonis pH 7,4 ..... | 31      |
| 4.2 Evaluasi Penampilan Fisik <i>Patch</i> .....                                                | 31      |
| 4.3 <i>Moisture Content</i> Sediaan <i>Patch</i> .....                                          | 32      |
| 4.4 Persamaan Linear Pelepasan .....                                                            | 33      |
| 4.5 Persamaan Linear Penetrasi .....                                                            | 35      |
| 4.6 Penentuan Kondisi Uji Optimal .....                                                         | 44      |
| 4.7 Kemungkinan Kondisi Uji Optimal .....                                                       | 44      |



## DAFTAR GAMBAR

| Gambar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Halaman |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 2.1 Representasi model “ <i>brick</i> dan <i>mortar</i> ” dari stratum korneum .....                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 8       |
| 2.2 Skema rute penetrasi per-kutan .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 9       |
| 2.3 Struktur molekul HPMC .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 13      |
| 2.4 Regresi koefisien permeabilitas untuk manusia, <i>hairless mouse</i> (HLMouse), <i>hairless rat</i> (HLRat), <i>rat</i> 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) ..... | 16      |
| 2.5 Struktur molekul Propranolol HCl .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 19      |
| 3.1 Skema Penelitian Transpor Propranolol HCl .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 29      |
| 4.1 Gambar Panjang Gelombang Maksimal.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 30      |
| 4.2 Profil Pelepasan Propranolol HCl yang Tertransport Melalui Membran Selulose Asetat 0,45 $\mu$ m Pada Formula -1,a,b dan ab.....                                                                                                                                                                                                                                    | 33      |
| 4.3 Profil Penetrasi Propranolol HCl yang Tertransport Melalui Kulit Tikus Pada Formula -1,a,b dan ab .....                                                                                                                                                                                                                                                            | 35      |
| 4.4 Pengaruh Faktor HPMC (a), PEG 400 (b) dan Interaksi antara HPMC dan PEG 400 (ab) Terhadap <i>Fluks</i> Pelepasan Propranolol HCl.....                                                                                                                                                                                                                              | 41      |
| 4.5 Pengaruh Faktor HPMC (a), PEG 400 (b) dan Interaksi antara HPMC dan PEG 400 (ab) Terhadap <i>Fluks</i> Penetrasi Propranolol HCl.....                                                                                                                                                                                                                              | 42      |
| 4.6 <i>Contour Plot</i> dari Pelepasan .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 45      |
| 4.7 <i>Contour Plot</i> dari Penetrasi .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 45      |
| 4.8 <i>Overlay</i> dari Pelepasan dan Penetrasi .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 46      |