

**UJI EVALUASI DAN FORMULASI SEDIAAN PATCH
TRANSDERMAL NATRIUM DIKLOFENAK SISTEM MATRIKS
KOMBINASI MENGGUNAKAN POLIMER ETIL SELULOSA DAN
HPMC K-4M**



**RIFDA AMALIA
2443009089**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALASURABAYA**

2013

PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi pertimbangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **UJI EVALUASI DAN FORMULASI SEDIAAN PATCH TRANSDERMAL NATRIUM DIKLOFENAK SISTEM MATRIKS KOMBINASI MENGGUNAKAN POLIMER ETIL SELULOSA DAN HPMC K-4M**

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, 29 Juli 2013



Rifda Amalia

2443009089

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, 29 Juli 2013



Rifda Amalia

2443009089

**UJI EVALUASI DAN FORMULASI SEDIAAN *PATCH*
TRANSDERMAL NATRIUM DIKLOFENAK SISTEM MATRIKS
KOMBINASI MENGGUNAKAN POLIMER ETIL SELULOSA DAN
HPMC K-4M**

SKRIPSI

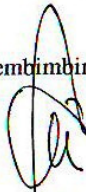
*Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi
di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya*

OLEH :

**RIFDA AMALIA
2443009089**

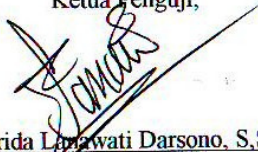
Telah disetujui pada tanggal 29 Juli 2013 dan dinyatakan **LULUS**

Pembimbing,



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

Mengetahui,
Ketua Penguji,



MM. Farida Larawati Darsono, S.Si., M.Sc
NIK. 241.02.0544

ABSTRAK

UJI EVALUASI DAN FORMULASI SEDIAAN *PATCH* TRANSDERMAL NATRIUM DIKLOFENAK DENGAN SISTEM MATRIK KOMBINASI MENGGUNAKAN POLIMER ETIL SELULOSA DAN HPMC K-4M

Rifda Amalia
2443009089

Natrium diklofenak merupakan NSAID yang secara luas digunakan untuk meredakan nyeri otot, dismenorrhoe, sakit gigi, peradangan, *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis*. Natrium diklofenak mengalami metabolisme di hati dan juga memiliki $t_{1/2}$ yang pendek sehingga perlu dilakukan pemberian obat berulang kali serta menghambat biosintesis dari prostaglandin secara *in vivo* dan *in vitro* sehingga memiliki efek mengiritasi pada lambung dan usus. Salah satu alternatif untuk mengatasi adalah melalui penghantaran transdermal. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh hidroksipropil metil selulosa (HPMC) dan etil selulosa (EC) dan mengetahui pada perbandingan berapakah matriks HPMC dan etil selulose memberikan hasil yang optimal ditinjau dari pelepasan dan penetrasi natrium diklofenak dengan metode faktorial desain. Metode uji pelepasan dan penetrasi dilakukan secara *in vitro* menggunakan alat uji *franz diffusion cell* dengan menggunakan membran selulose asetat $0,45 \mu\text{m}$ untuk pelepasan dan membran kulit tikus untuk penetrasi. Berdasarkan faktorial desain terdapat 4 formula dan kosentrasi HPMC yang dipergunakan adalah 300 mg dan 350 mg, serta kosentrasi etil selulosa yang dipergunakan 450 mg dan 500 mg. Pada penelitian ini *patch* natrium diklofenak $2,4 \text{ mg/cm}^2$ dilarutkan dengan medium dapar phosphat isotonis pH 7,4 dan pengujian dilakukan selama 6 jam. Jumlah natrium diklofenak yang tertransport diamati dengan spektrofotometer UV pada λ 276 nm. Formula -1 memberikan pelepasan sebesar 29,55 % dan penetrasi sebesar 6,02 %, formula a memberikan pelepasan sebesar 51,98 % dan penetrasi sebesar 12,21 %, formula b memberikan pelepasan sebesar 38,28 % dan penetrasi sebesar 11,66 %, dan formula ab memberikan pelepasan sebesar 58,64 % dan penetrasi sebesar 21,31 %. Berdasarkan uji pelepasan dan penetrasi, HPMC dapat meningkatkan pelepasan dan penetrasi natrium diklofenak dibandingkan etil selulosa. Dari hasil analisis menggunakan desain expert, perbandingan HPMC sebanyak 350 mg dan etil selulosa sebanyak 500 mg

memberikan hasil yang optimal ditinjau dari pelepasan, penetrasi bahan obat dan ketahanan lipat.

Kata kunci : Etil selulosa, HPMC, Natrium diklofenak , *Patch* transdermal

ABSTRACT

EVALUATION AND FORMULATION OF TRANSDERMAL PATCH OF DICLOFENAC SODIUM WITH MATRIX COMBINATION SYSTEM USING ETHYL CELLULOSE AND HPMC K-4M

Rifda Amalia
2443009089

Diclofenac sodium is an NSAID that is widely used to relieve muscle pain, dismenorrhae, dental pain, inflammation, osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Diclofenac sodium metabolized in the liver and also has a short $t_{1/2}$ so that should be repeated drug administration as well as inhibit the biosynthesis of prostaglandins in vivo and in vitro that have irritating effect on the stomach and intestines. One alternative to overcome is through transdermal delivery. The purpose of this study was to determine the effect of hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) and ethyl cellulose (EC) and to know what is the ratio of HPMC and ethyl cellulose provide optimal results in terms of the release and penetration of diclofenac sodium by the method of factorial design. Release and penetration testing methods performed in vitro using Franz diffusion cell test equipment using cellulose acetate membranes to release 0.45 μ m membrane and rat skin for penetration. Factorial design there are 4 formulas and HPMC concentration used was 300 mg and 350 mg, as well as the concentration of ethyl cellulose used 450 mg and 500 mg. In this study, diclofenac sodium patch 2.4 mg/cm² medium diluted with isotonic phosphate buffer pH 7.4 and testing carried out for 6 hours. Amount of diclofenac sodium that transported observed by UV spectrophotometer at λ 276 nm. Formula -1 gives the release of 29.55% and a penetration of 6.02%, a formula giving the release of 51.98% and a penetration of 12.21%, the formula b gives the release of 38.28% and a penetration of 11.66 %, and ab formula gives the release of 58.64% and a penetration of 21.31%. Based on the release and penetration testing, HPMC may increase the release and penetration of diclofenac sodium compared to ethyl cellulose. From the analysis using design expert, HPMC ratio of 350 mg and

500 mg of ethyl cellulose to provide optimal results in terms of the release, the penetration of the drug substance and folding endurance.

Abstract : Diclofenac sodium, Ethyl cellulose, HPMC, Transdermal
patch

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT atas berkat, anugerah, penyertaan dan kasih sayang-Nya sehingga skripsi saya yang berjudul “Uji Evaluasi sediaan patch transdermal Natrium Diklofenak Sistem Matriks Kombinasi menggunakan polimer etil selulosa dan HPMC K-4M” yang merupakan salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar sarjana farmasi di fakultas farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya dapat terselesaikan.

Keberhasilan dalam menyelesaikan skripsi ini juga tidak lepas dari dukungan, bantuan serta doa dari semua pihak. Oleh karena itu saya ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Kedua orang tua dan keluarga tercinta yang selalu memberikan kasih sayang, semangat, dukungan dan doa sehingga skripsi ini dapat selesai dengan baik.
2. Ibu Lucia Hendriati, M.Sc.,Apt selaku pembimbing yang telah menyediakan waktu dan tenaga untuk membimbing sampai skripsi ini dapat selesai dengan baik.
3. Ibu Farida Lanawati Darsono, S,Si.,M.Sc dan Ibu Dra.Hj. Emi Sukarti, M.S .,Apt selaku tim penguji yang telah memberikan masukan dan usulan untuk penyelesaian skripsi ini.
4. Ibu DR. Lannie Hadisoewignyo, Apt selaku wali studi yang juga memberikan dukungan dan bimbingan selama saya kuliah di Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, dan dalam penyelesaian skripsi ini.
5. Staf laboratorium Formulasi dan Teknologi Sediaan Liquid dan Semisolid dan Formulasi dan Teknologi Sediaan Solid yang telah meluangkan waktu dan tenaga dalam penyelesaian skripsi ini.

6. Seluruh dosen pengajar Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah mendidik selama saya menuntut ilmu dibangku kuliah.
7. PT. Menjangan Sakti yang telah memberikan bahan polimer Etil Selulose untuk penelitian ini.
8. Seluruh mahasiswa Fakultas Farmasi angkatan 2009 terutama untuk teman dekat saya Lailia Ramadlania A., Arina Nur N., dan Winda Nugas L. yang selalu memberikan dukungan dan semangat dalam penyelesaian skripsi ini.
9. Hanum Aulia Sjah, Fachira Chairunnisa, Ayu Khairun Nisa, yang selalu memberikan semangat, dukungan dan doa sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
10. Semua pihak yang telah memberikan bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang turut membantu proses penyelesaian skripsi ini.

Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi masyarakat dan kefarmasian. Saya menyadari sepenuhnya bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, karena itu saya mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi menyempurnakan skripsi ini. Akhir kata semoga Tuhan Yang Maha Esa berkenan memberikan balasan kepada semua pihak yang telah membantu saya dalam menyelesaikan skripsi.

Surabaya, Juli 2013

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR LAMPIRAN	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
BAB	
1 PENDAHULUAN	1
2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tinjauan Tentang Natrium Diklofenak	5
2.2 Tinjauan Tentang Transdermal	6
2.3 Tinjauan Tentang Kulit	9
2.4 Tinjauan Tentang Permeasi Perkutan.....	12
2.5 Hidroksipropil Metil Selulosa (HPMC)	13
2.6 Etil Selulosa	14
2.7 Propilen Glikol.....	15
2.8 Tinjauan Tentang Penelitian Sebelumnya.....	16
2.9 Faktorial Desain	16
2.10 Tinjauan Tentang Pelepasan Obat.....	17
2.11 Tinjauan Tentang Metode Uji Penetrasi.....	19
2.12 Tinjauan Tentang Alat Uji Penetrasi	22
2.13 Validasi Metode Penetapan Kadar natrium Diklofenak	23

2.14 Tinjauan Tentang Perhitungan Dosis	24
3 METODE PENELITIAN	26
3.1 Bahan dan Alat Penelitian	26
3.2 Metode Penelitian	26
3.3 Tahapan Penelitian	27
3.4 Analisis Data	35
3.5 Skema Penelitian	38
4 HASIL PERCOBAAN DAN PEMBAHASAN	40
4.1 Karakteristik Matrik Sediaan <i>Patch</i> Natrium Diklofenak	40
4.2 Validasi Penetapan Kadar Natrium Diklofenak	41
4.3 Hasil Uji Penetapan Kadar <i>Patch</i> Natrium Diklofenak...	48
4.4 Hasil Uji Homogenitas <i>Patch</i> Natrium Diklofenak.....	49
4.5 Hasil Uji Pelepasan <i>Patch</i> Natrium Diklofenak.....	50
4.6 Hasil Uji Penetrasi <i>Patch</i> Natrium Diklofenak	52
4.7 Analisis Dengan Design Faktorial.....	54
4.8 Interpretasi Penemuan	62
5 SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA	70
5.1 Simpulan	70
5.2 Alur Penelitian Selanjutnya.....	70
DAFTAR PUSTAKA	71
LAMPIRAN	75

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A	PERHITUNGAN <i>MOISTURE CONTENT (MC)</i> 75
B	<i>HASIL UJI ANAVA MOISTURE CONTENT (MC)</i> 77
C	DATA KURVA BAKU AQUA DEST 80
D	HASIL ANAVA DATA KURVA BAKU AQUA DEST
E	DATA KURVA BAKU DAPAR PHOSPHAT ISOTONIS PH 7,4..... 81
F	HASIL ANAVA DATA KURVA BAKU DAPAR PHOSPHAT ISOTONIS PH 7,4..... 84
G	HASIL AKURASI PRESISI UJI PENETAPAN KADAR <i>PATCH</i> NATRIUM DIKLOFENAK..... 86
H	HASIL AKURASI PRESISI UJI PELEPASAN DAN PENETRASI <i>PATCH</i> NATRIUM DIKLOFENAK 88
I	HASIL UJI PENETAPAN KADAR <i>PATCH</i> NATRIUM DIKLOFENAK 89
J	HASIL UJI HOMOGENITAS <i>PATCH</i> NATRIUM DIKLOFENAK 91
K	HASIL UJI DAYA LIPAT <i>PATCH</i> NATRIUM DIKLOFENAK 94
L	HASIL ANAVA UJI DAYA LIPAT <i>PATCH</i> NATRIUM DIKLOFENAK BERDASARKAN FAKTORIAL DESAIN 95
M	HASIL UJI PENETRASI <i>PATCH</i> NATRIUM DIKLOFENAK 97
N	ANALISIS ANAVA PELEPASAN DENGAN FAKTORIAL DESAIN 103

O	ANALISIS ANAVA PENETRASI DENGAN FAKTORIAL DESAIN	105
P	TABEL R	107
Q	TABEL F.....	108
R	SERTIFIKASI ANALISIS BAHAN BAHAN.....	109

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1 Susunan Formula Matriks Berdasarkan Design Faktorial	27
3.2 Rancangan Formula Sediaan <i>Patch</i> Natrium Diklofenak	28
3.3 Pengenceran Baku Kerja Natrium Diklofenak	32
3.4 Uji Pelepasan dan Penetrasi Natrium Diklofenak.....	33
4.1 Evaluasi Sediaan Fisik Sediaan <i>Patch</i> Natrium Diklofenak	40
4.2 <i>Moisture content</i> Sediaan <i>Patch</i> Natrium Diklofenak.....	41
4.3 Ketahanan Lipat Sediaan <i>Patch</i> Natrium Diklofenak.....	41
4.4 Nilai Serapan Maksimum Baku Kerja Natrium Diklofenak Dalam Larutan AquaDest Pada Panjang Gelombang 276 nm.....	42
4.5 Nilai Serapan Maksimum Baku Kerja Natrium Diklofenak Dalam Larutan Dapar Fosfat Isotonis pH 7,4 Pada Panjang Gelombang 276nm.....	45
4.6 Hasil Uji Penetapan Kadar <i>Patch</i> Natrium Diklofenak ...	48
4.7 Hasil Uji Homogenitas <i>Patch</i> Natrium Diklofenak Replikasi 1	49
4.8 Hasil Uji Homogenitas <i>Patch</i> Natrium Diklofenak Replikasi 2	49
4.9 Hasil Uji Homogenitas <i>Patch</i> Natrium Diklofenak Replikasi 3	50
4.10 Jumlah Obat Terlepas Rata-rata Tiap cm ²	50
4.11 Jumlah Obat Yang Terlepas Selama 6 Jam	51
4.12 Jumlah Obat Terpenetrasi Rata-rata Tiap cm ²	52
4.13 Hasil Jumlah Obat Yang Terpenetrasi Selama 6 jam	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Kimia Natrium Diklofenak.....	6
2.2 Sistem <i>Patch</i> Transdermal.....	8
2.3 Struktur Anatomi Kulit.....	10
2.4 Rute Penetrasi Obat	13
2.5 Struktur Kimia Hidroksipropil Metil Selulosa	14
2.6 Struktur Kimia Etil Selulosa.....	15
2.7 Struktur Kimia Propilen Glikol	16
2.8 <i>Franz Diffusion Cell</i>	23
4.1 Kurva Hubungan Serapan vs Panjang Gelombang	42
4.2 Kurva Hubungan Serapan vs Konsentrasi Natrium Diklofenak Dalam Larutan Aqua dest Pada Panjang Gelombang 276 nm	44
4.3 Kurva Hubungan Serapan vs Konsentrasi Natrium Diklofenak Dalam Larutan Dapar Fosfat Isotonis pH 7,4 Pada Panjang Gelombang 276 nm.....	46
4.4 Jumlah Obat Yang Terlepas Rata-rata Tiap cm ² Pada Tiap Formula	51
4.5 Jumlah Obat yang Terpenetrasi Rata- Rata Tiap cm ² Pada Tiap Formula	53
4.6 Grafik Interaksi Respon Pelepasan <i>Patch</i> Natrium Diklofenak	
4.7 <i>Contour plot</i> Respon Fluks Pelepasan.....	55
4.9 Grafik Interaksi Respon Penetrasi <i>Patch</i> Natrium Diklofenak.....	57

4.10	<i>Contour plot</i> Respon Fluks Penetrasi	57
4.11	Grafik Interaksi Respon Ketahanan Lipat <i>Patch</i> Natrium Diklofenak	59
4.12	<i>Contour plot</i> Respon Fluks Ketahanan Lipat	60
4.13	<i>Overlay</i> Pelepasan, Penetrasi dan Ketahanan Lipat Pada Desain Expert	61