

**OPTIMASI KONSENTRASI HPMC SEBAGAI MATRIKS
DAN KONSENTRASI ASAM OLEAT SEBAGAI
ENHANCER DALAM MATRIKS *PATCH* TOPIKAL
NATRIUM DIKLOFENAK**



**KONSTASIA ANITA STEPI
2443007075**

**FAKULTAS FARMASI
UNIKA WIDYA MANDALA SURABAYA
2011**

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

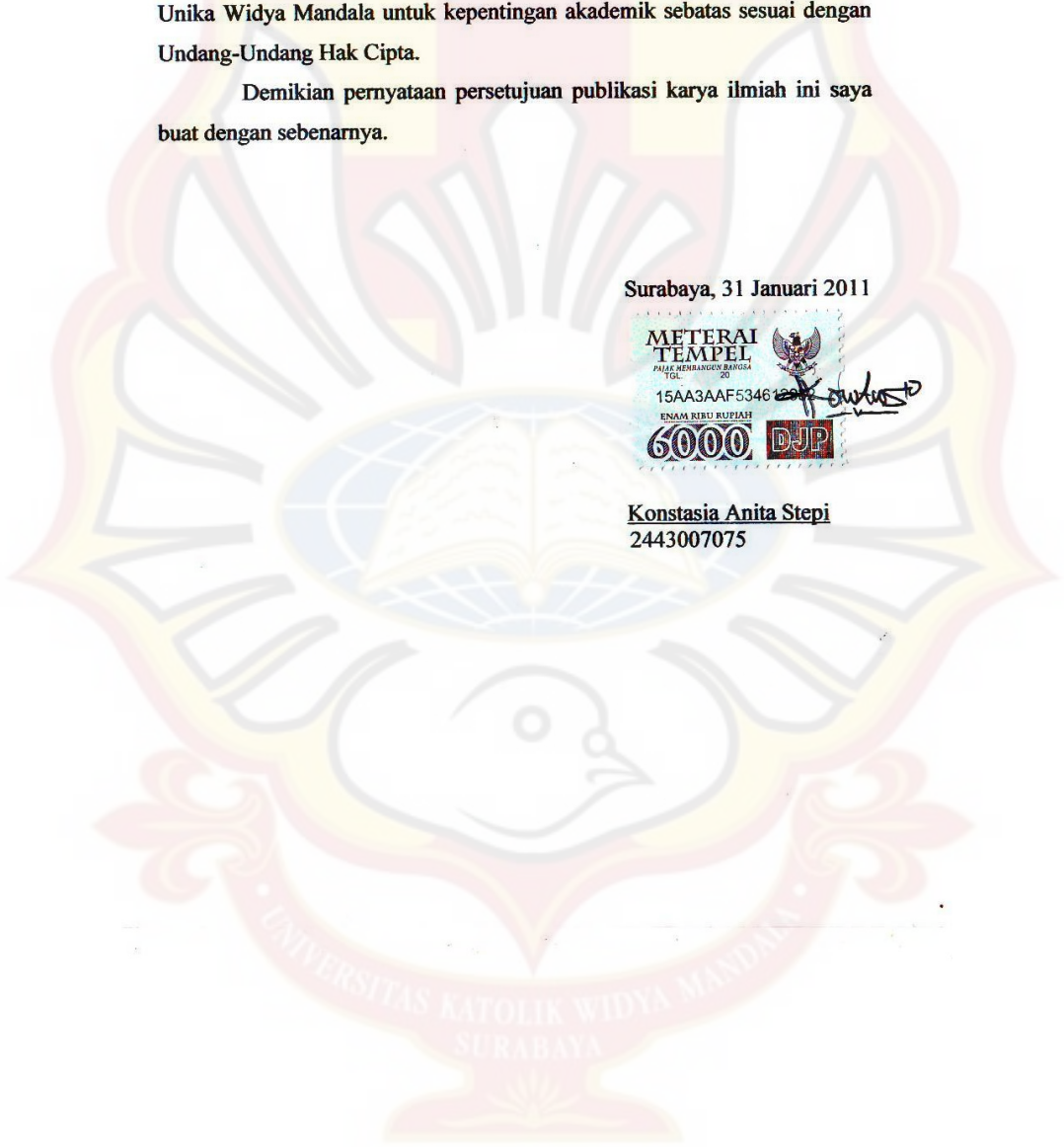
Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: **Optimasi Konsentrasi HPMC sebagai Matriks dan Konsentrasi Asam Oleat sebagai *Enhancer* dalam Matriks *Patch* Topikal Natrium Diklofenak** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Unika Widya Mandala untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

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

Surabaya, 31 Januari 2011

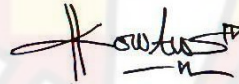


Konstasia Anita Stepri
2443007075



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, 31 Januari 2011



Konstasia Anita Stepi
2443007075



**OPTIMASI KONSENTRASI HPMC SEBAGAI MATRIKS DAN
KONSENTRASI ASAM OLEAT SEBAGAI *ENHANCER* DALAM
MATRIKS *PATCH* TOPIKAL NATRIUM DIKLOFENAK**


SKRIPSI

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

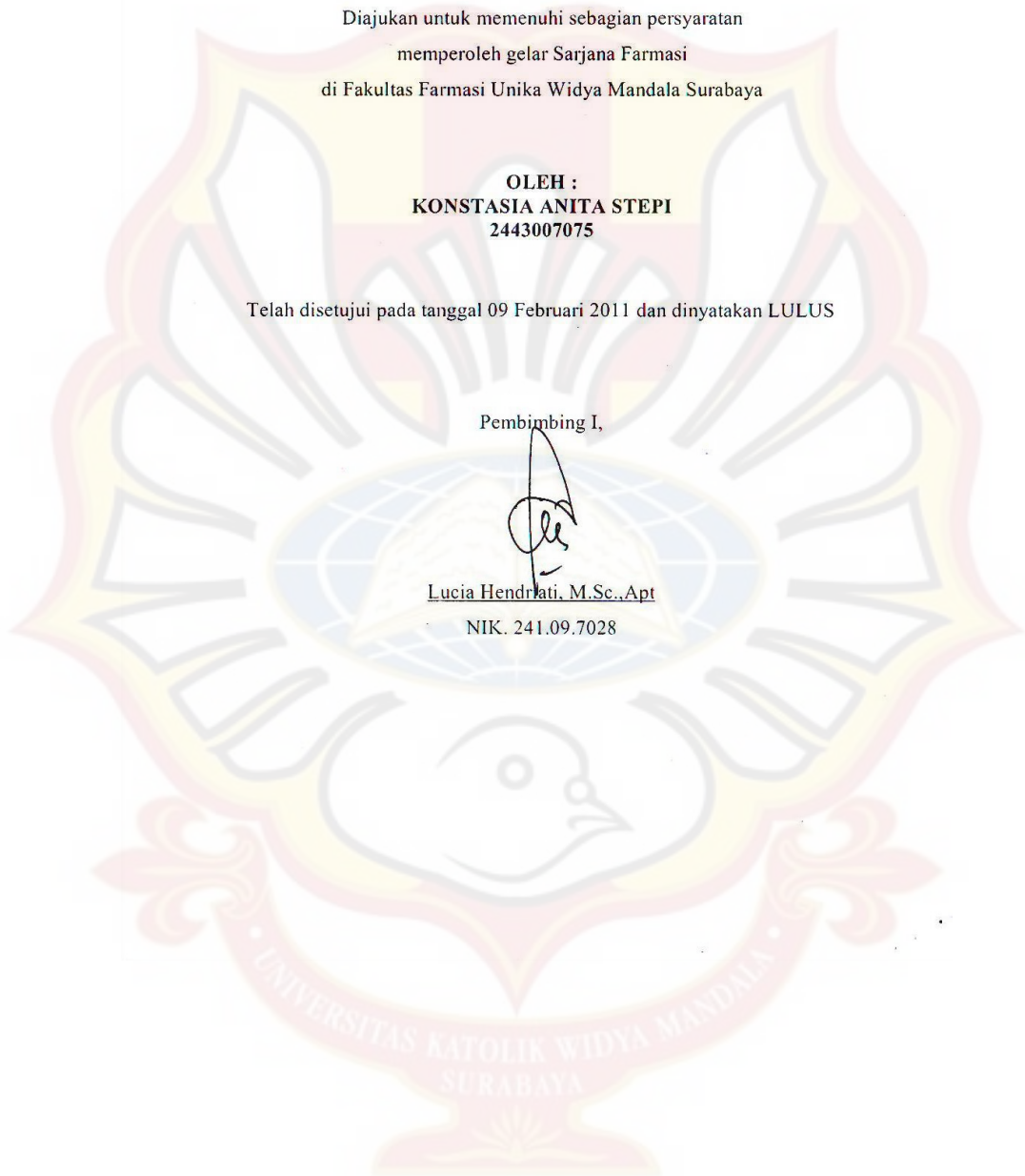
OLEH :
KONSTASIA ANITA STEPI
2443007075

Telah disetujui pada tanggal 09 Februari 2011 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Lucia Hendrati, M.Sc., Apt
NIK. 241.09.7028



ABSTRAK

OPTIMASI KONSENTRASI HPMC SEBAGAI MATRIKS DAN KONSENTRASI ASAM OLEAT SEBAGAI *ENHANCER* DALAM MATRIKS *PATCH* TOPIKAL NATRIUM DIKLOFENAK

Konstasia Anita Stepri
2443007075

Natrium diklofenak mempunyai bioavailabilitas sistemik yang rendah sebagai efek metabolisme lintas pertama di hati sehingga dikembangkan menjadi sediaan topikal. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui : 1) pengaruh HPMC sebagai matriks dan asam oleat sebagai *enhancer* terhadap pelepasan dan penetrasi natrium diklofenak dalam sediaan *patch* 2) komposisi HPMC sebagai matriks dan asam oleat sebagai *enhancer* yang memberikan pelepasan dan penetrasi natrium diklofenak yang optimum. Optimasi dilakukan dengan metode desain faktorial dan dibuat empat formula berdasarkan desain faktorial 2^2 dengan menggunakan matriks HPMC dan *enhancer* asam oleat. Efek HPMC dan asam oleat terhadap pelepasan dan penetrasi diuji secara *in vitro* menggunakan *Franz diffusion cell*. Membran selulosa asetat 0,45 μm digunakan sebagai membran dalam uji pelepasan dan membran kulit tikus digunakan dalam uji penetrasi. Jumlah natrium diklofenak yang tertransportasi diamati dengan spektrofotometer UV pada λ 276,1 nm. Keempat formula menghasilkan *patch* dengan penampilan fisik yang baik yaitu tidak ada aerasi dan keriput, bertekstur halus, serta nilai *moisture content* 2,54 % - 4,89 % dan *folding endurance* 135,33 – 164,67. Analisis uji pelepasan dan penetrasi menunjukkan HPMC berpengaruh menurunkan fluks pelepasan dan penetrasi. Asam oleat berpengaruh meningkatkan fluks pelepasan dan penetrasi. Interaksi dari HPMC dan asam oleat meningkatkan pelepasan dan menurunkan penetrasi. Formula optimum dicapai pada kondisi HPMC 0,05 % dan asam oleat 0,85 %.

Kata kunci : natrium diklofenak, HPMC, asam oleat, desain faktorial

ABSTRACT

OPTIMIZATION OF HPMC CONCENTRATION AS A MATRIX AND OLEIC ACID CONCENTRATION AS AN ENHANCER ON SODIUM DICLOFENAC TOPICAL PATCH

Konstasia Anita Stepri
2443007075

Sodium diclofenac had low bioavailability in per oral administration because of first past effect and so that it was developed into topikal form. The aim of the research were: 1) to know the effect of HPMC concentration and oleic acid concentration on sodium diclofenac release and penetration 2) to know the composition of HPMC as matrice and oleic acid as enhancer which provide optimum sodium diclofenac release and penetration. Optimisation is performed based on factorial design method. Four test formulas were made based on factorial design 2^2 using HPMC as matrices and oleic acid as enhancer. The HPMC and oleic acid effects on the sodium diclofenac release and penetration were tested in vitro using Franz diffusion cell. Acetat cellulosa membrane $0,45 \mu\text{m}$ was used as membrane in release test and rat skin membrane was used in penetration test. Number of sodium diclofenac was transported through membrane were measured by spechtophotometer UV in $\lambda 276.1 \text{ nm}$. The experimental results showed that all of four formulas may performed patch which good physycal performance namely no aeration, wrinkled, and the surface were smooth. Physycal quality showed moisture content and *folding endurance* value were 2.54 % - 4.89 % and 135.33 – 164.67. Release and penetration test analysis showed HPMC reduced the flux of sodium diclofenac release and penetration, oleic acid increased the flux of sodium diclofenac release and penetration, and interaction between HPMC and oleic acid increased release flux but reduced penetration flux. Optimum formula was obtained using HPMC with 0.05 and oleic acid with 0.85 %.

Keywords : sodium diclofenac, HPMC, oleic acid, factorial design

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan Yesus Kristus karena atas berkat dan rahmatNya, penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan. Skripsi yang berjudul “Optimasi Konsentrasi HPMC sebagai Matriks dan Konsentrasi Asam Oleat sebagai *Enhancer* dalam Matriks *Patch* Topikal Natrium Diklofenak” ini disusun dan diajukan untuk memenuhi salah satu persyaratan guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya bantuan dari berbagai pihak, karenanya pada kesempatan ini disampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pihak-pihak yang telah membantu dalam penyusunan naskah skripsi ini, yaitu :

1. Papa Paulus Gallus Stepri, mama Maria Omidihen, kakak Dewi Stepri, kakak Hans Gallus dan kakak Peter Gallus atas segala cinta, pengorbanan, dan dukungannya yang luar biasa.
2. Lucia Hendriati, S.Si., M.Sc., Apt., selaku dosen pembimbing I yang telah meluangkan banyak waktu dan dengan sabar memberikan bimbingan, pengarahan, dan semangat hingga terselesaikan skripsi ini.
3. Dr. Lannie Hadisoewignyo, M.Si., Apt dan Dra. Idajani Hadinoto, MS., Apt selaku selaku dosen penguji yang telah memberikan saran-saran yang membangun dan sangat bermanfaat bagi penyusunan skripsi ini.
4. Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt. dan Catharina Caroline, S.Si, M.Si., Apt. selaku dekan dan sekretaris dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, yang telah menyediakan fasilitas dan pelayanan yang baik selama pengerjaan skripsi ini.

5. Dra. Hj. Liliek S. Hermanu, M.S., Apt selaku wali studi yang telah memberikan semangat dan pengarahan dari awal hingga akhir perkuliahan.
6. Seluruh dosen Fakultas Farmasi yang telah mendampingi selama proses perkuliahan mulai dari semester awal sampai akhir.
7. Kepala Laboratorium Formulasi dan Teknologi Sediaan Semi Solid dan Liquid, Laboratorium Formulasi dan Teknologi Sediaan Solid, staf laboran beserta staf Tata Usaha Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan bantuan dalam pembuatan skripsi ini.
8. Bapak Samsul Archan yang senantiasa meluangkan waktu untuk membantu dan mendampingi selama proses penelitian.
9. Mekas Paulus Mbiru dan Lopo Monis serta Kakek Kamelus Do dan Nenek Paulina atas segala restu dan doa.
10. Kakak ipar kakak Toni Ande dan dr. Youke Sarnis serta keponakan Stella Ande, Heldo Ande, dan Gisel Gallus yang senantiasa memberi perhatian, motivasi, semangat, dan dukungan.
11. Sepupu kakak Paul Antus, kakak Dita Antus, kakak Ria Enes, dan keluarga besar Mbiru atas segala perhatian, motivasi, semangat, dan dukungan.
12. Sahabat-sahabatku yang selalu ada dikala susah dan senang Lani Djinorati dan Eveline Andriani.
13. K'Ita Salim, K'Mey Sole, K'Kety Sene, K'Nina Alimahi, Sanela Ariani, Mba Diana Sari, Mba Fitri, Melan Ati Kota, K'Atty Mariaty, Ghea Beauty, dan teman-teman fakultas farmasi angkatan 2007 yang telah memberikan bantuan dan semangat dalam penyusunan skripsi ini.
14. Christian P. Sega untuk semua perhatian dan dukungannya.

Mengingat bahwa skripsi ini merupakan pengalaman belajar dalam merencanakan, melaksanakan, serta menyusun suatu karya ilmiah, maka skripsi ini masih jauh dari sempurna sehingga kritik dan saran dari semua pihak sangat diharapkan. Semoga penelitian ini dapat memberikan sumbangan yang bermanfaat bagi kepentingan masyarakat.

Surabaya, Januari 2010



DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR LAMPIRAN.....	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
BAB	
1 PENDAHULUAN.....	1
2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Penelitian Sebelumnya	5
2.2. Tinjauan tentang Natrium Diklofenak.....	6
2.3. Tinjauan tentang Sediaan Topikal.....	8
2.4. Sediaan Topikal Natrium Diklofenak.....	9
2.5. Tinjauan Tentang Kulit.....	10
2.6. Faktor - Faktor yang Mempengaruhi Penetrasi Perkutanan.....	
2.7. Uji Fisik Sediaan <i>Patch</i>	15
2.8. Metode Uji Pelepasan dan Penetrasi.....	15
2.9. <i>Enhancer</i>	21
2.10. Matriks.....	23
2.11. Tinjauan tentang Pelepasan Obat.....	25
2.12. Tinjauan tentang <i>Factorial Design</i>	29
2.13. Perhitungan Dosis.....	30
3 METODOLOGI PENELITIAN.....	31
3.1. Bahan dan Alat.....	31

3.2. Metode Penelitian.....	31
3.3. Tahapan Penelitian.....	32
3.4. Analisis Data.....	42
3.5. Skema Penelitian.....	45
4 HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN	46
4.1. Karakteristik Matriks Sediaan <i>Patch</i> Natrium Diklofenak.....	46
4.2. Validasi Metode Penetapan Kadar Natrium Diklofenak.....	47
4.3. Hasil Uji Pelepasan dan Penetrasi <i>Patch</i> Natrium Diklofenak.....	52
4.4. Analisis dengan Desain Faktorial	75
4.5. Interpretasi Penemuan	83
5. KESIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA	
5.1. Kesimpulan.....	87
5.2. Alur Penelitian Selanjutnya	87
DAFTAR PUSTAKA.....	88
LAMPIRAN	95

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A. PERHITUNGAN <i>MOISTURE CONTENT</i> (MC).....	95
B. HASIL UJI ANOVA <i>MOISTURE CONTENT</i>	97
C. PERHITUNGAN <i>FOLDING ENDURANCE</i>	99
D. HASIL UJI ANOVA <i>FOLDING ENDURANCE</i>	100
E. PERHITUNGAN STATISTIK KURVA BAKU.....	102
F. PERHITUNGAN AKURASI PRESISI'	104
G. PERHITUNGAN PENETAPAN KADAR.....	105
H. HASIL UJI ANOVA PENETAPAN KADAR	106
I. ANALISA FAKTORIAL DESAIN PELEPASAN	107
J. ANALISA FAKTORIAL DESAIN PENETRASI.....	110
K. TABEL UJI r	113
L. TABEL UJI F.....	114

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1. Desain Formula Berdasarkan Metode <i>Factorial Design</i>	33
3.2. Nilai <i>Real</i> Desain Formula Berdasarkan Metode <i>Factorial Design</i>	34
3.3. Formula Sediaan <i>Patch</i> Natrium Diklofenak.....	34
3.4. Pengenceran Baku Kerja Natrium Diklofenak.....	38
3.5. Akurasi dan Presisi untuk Metode Penetapan Kadar Natrium Diklofenak dalam Sediaan <i>Patch</i>	39
3.6. Akurasi Presisi untuk Uji Pelepasan dan Penetrasi.....	40
4.1. Evaluasi Penampilan Matriks Sediaan <i>Patch</i> Natrium Diklofenak.....	46
4.2. <i>Moisture Content</i> Matriks Sediaan <i>Patch</i> Natrium Diklofenak.....	46
4.3. <i>Folding Endurance</i> Matriks Sediaan <i>Patch</i> Natrium Diklofenak.....	47
4.4. Hasil Absorbansi Larutan Baku Kerja Natrium Diklofenak dalam Larutan Dapar Fosfat Isotonis pH 7,4 pada Panjang Gelombang 276,1	48
4.5. Hasil Akurasi dan Presisi dalam Larutan Dapar Fosfat Isotonis pH 7,4 dalam Formula Blangko ab.....	49
4.6. Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> Natrium Diklofenak.....	50
4.7. Hasil Uji Homogenitas Replikasi I	51
4.8. Hasil Uji Homogenitas Replikasi II	51
4.9. Hasil Uji Homogenitas Replikasi III.....	51

4.10. Hasil Akurasi dan Presisi untuk Uji Pelepasan dalam Dapar Fosfat Isotonis pH 7,4 dalam Formula Blangko ab.....	52
4.11. Hasil Serapan Blangko pada Uji Pelepasan dalam Larutan Dapar Fosfat Isotonis pH 7,4	52
4.12. Hasil Uji Pelepasan <i>Patch</i> Natrium Diklofenak Formula -1	53
4.13. Hasil Uji Pelepasan <i>Patch</i> Natrium Diklofenak Formula a	54
4.14. Hasil Uji Pelepasan <i>Patch</i> Natrium Diklofenak Formula b	55
4.15. Hasil Uji Pelepasan <i>Patch</i> Natrium Diklofenak Formula ab	56
4.16. Persamaan Garis Penentuan Kinetika Pelepasan dan Mekanisme Pelepasan Formula -1	57
4.17. Persamaan Garis Penentuan Kinetika Pelepasan dan Mekanisme Pelepasan Formula a	58
4.18. Persamaan Garis Penentuan Kinetika Pelepasan dan Mekanisme Pelepasan Formula b.....	59
4.19. Persamaan Garis Penentuan Kinetika Pelepasan dan Mekanisme Pelepasan Formula ab	60
4.20. Persamaan Garis Penentuan Kinetika Pelepasan dan Mekanisme Pelepasan Rata-Rata.	61
4.21. Tipe Persamaan.....	61
4.22. Jumlah Obat Terlepas Rata-Rata tiap cm ²	62
4.23. Hasil Jumlah Obat yang Terlepas selama 6 jam.	63
4.24. Hasil Serapan Blangko pada Uji Penetrasi dalam Larutan Dapar Fosfat Isotonis pH 7,4	63

4.25. Hasil Uji Penetrasi <i>Patch</i> Natrium Diklofenak Formula -1.....	65
4.26. Hasil Uji Penetrasi <i>Patch</i> Natrium Diklofenak Formula a.....	65
4.27. Hasil Uji Penetrasi <i>Patch</i> Natrium Diklofenak Formula b.....	66
4.28. Hasil Uji Penetrasi <i>Patch</i> Natrium Diklofenak Formula ab.....	67
4.29. Persamaan Garis Penentuan Kinetika Penetrasi dan Mekanisme Penetrasi Formula -1.....	68
4.30. Persamaan Garis Penentuan Kinetika Penetrasi dan Mekanisme Penetrasi Formula a.....	69
4.31. Persamaan Garis Penentuan Kinetika Penetrasi dan Mekanisme Penetrasi Formula b.....	70
4.32. Persamaan Garis Penentuan Kinetika Penetrasi dan Mekanisme Penetrasi Formula ab.....	71
4.33. Persamaan Garis Penentuan Kinetika Penetrasi dan Mekanisme Penetrasi Rata-Rata.....	72
4.34. Tipe Persamaan.....	72
4.35. Jumlah Obat Terpenetrasi Rata-Rata tiap cm^2	73
4.36. Hasil Jumlah Obat yang Terpenetrasi selama 6 jam.....	74
4.37. Nilai Fluks pada Tiap Jam Titik Pengambilan pada Masing-Masing Formula.....	74
4.38. Rangkuman Harga Slope (Fluks) Respon Pelepasan dan Penetrasi.....	75
4.39. Rangkuman Data Hasil Percobaan dalam Design Expert.....	76
4.40. Perbandingan antar Hasil Percobaan dan Hasil Teoritis.....	80

4.41.Persyaratan yang Ditetukan untuk Mendapat Area Optimum	81
4.42.Hasil Prediksi Berdasarkan Program Optimasi <i>Design</i> <i>Expert</i>	82



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. <i>Patch</i> natrium diklofenak komersial	5
2.2. Rumus bangun natrium diklofenak	7
2.3 Lapisan komponen <i>patch</i>	9
2.4. Diagram dasar dari struktur kulit manusia	11
2.5. Contoh desain sel difusi	20
2.6. Rumus bangun asam oleat	23
2.7. Struktur formula dari HPMC	25
4.1. Kurva hubungan serapan <i>versus</i> panjang gelombang	47
4.2. Kurva hubungan serapan versus kadar larutan baku kerja natrium diklofenak dalam dapar fosfat isotonis pH 7,4.....	49
4.3. Jumlah obat yang terlepas rata-rata tiap cm ² pada tiap formula.....	62
4.4. Jumlah obat yang terpenetrasi rata-rata tiap cm ² pada tiap formula.....	73
4.5. Fluks pada tiap jam titik pengambilan pada masing-masing formula.....	75
4.6. <i>Contour plot</i> pelepasan.....	77
4.7. <i>Contour plot</i> penetrasi	79
4.8. Gambar <i>overlay plot</i> dari respon pelepasan dan penetrasi	81