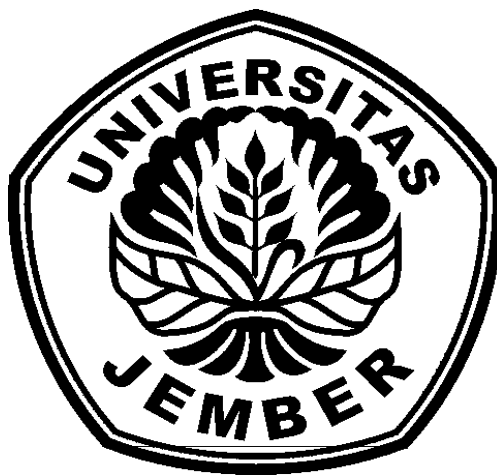


**EXECUTIVE SUMMARY**

**LAPORAN PENELITIAN**

**FORMULASI DAN EVALUASI SEDIAAN PATCH TRANSDERMAL  
PROMETAZIN HCL SEBAGAI PENGOBATAN  
MORNING SICKNESS**



Oleh :

**Dwi Nurahmanto, M.Sc., Apt. (0024018401)**

**UNIVERSITAS JEMBER**

**Maret, 2015**

**FORMULASI DAN EVALUASI SEDIAAN PATCH TRANSDERMAL  
PROMETAZIN HCL SEBAGAI PENGOBATAN  
MORNING SICKNESS**

**Dwi Nurahmanto <sup>1)</sup>**

**<sup>1)</sup> Fakultas Farmasi Universitas Jember**

**ABSTRAK**

Mual dan muntah pada kehamilan (NVP) atau yang sering di sebut *morning sickness* adalah kondisi medis yang paling umum terjadi pada saat kehamilan. Sekitar 80% dari semua wanita hamil mengalami hal ini dan akan mereda setelah umur kehamilan 16 minggu, akan tetapi terkadang 20% nya akan terus memiliki gejala hingga akhir kehamilan. Prometazin HCl banyak digunakan dalam kehamilan dan tidak terjadi peningkatan resiko cacat bawaan bayi yang baru lahir dari ibu yang terpapar obat tersebut. Pada penggunaan per oral, obat ini mengalami efek lintas pertama hepatic sehingga memiliki bioavailabilitas yang relatif rendah yaitu sekitar 25%. Sediaan dalam bentuk *patch* merupakan salah satu system penghantaran obat transdermal. Transdermal *patch* merupakan *patch* berpelekat yang mengandung obat yang di tempelkan pada kulit untuk memberikan obat dengan dosis tertentu melalui kulit dan masuk kedalam aliran darah. Penelitian ini menggunakan kombinasi polimer PVP K-30 dan EC pada pembuatan sediaan *patch*. Enhancer propilen glikol, isopropyl alcohol dan asam oleat digunakan untuk mencari enhancer terbaik dari ketiga enhancer tersebut. Nilai yang diukur pada penelitian ini adalah besar penetrasi dan % moisture content. Besar penetrasi sediaan patch prometazin HCl dengan enhancer propilen glikol  $25,77 \pm 3,0396$  ug, isopropyl alcohol  $25,758 \pm 2,9022$  ug dan asam oleat  $25,017 \pm 8,1300$  ug. Penetrasi sediaan patch prometazin HCl dengan enhancer asam oleat menghasilkan besar penetrasi yang paling tinggi dibanding isopropyl alcohol dan propilen glikol. Enhancer propilen glikol dan isopropyl alcohol tidak ada perbedaan jumlah besar penetrasi yang signifikan. Asam oleat merupakan enhancer terbaik karena sediaan patchnya hanya mengandung prometazin HCl paling kecil diantara yang lain. Besar % moisture content sediaan patch prometazin HCl dengan enhancer propilenglikol  $1,859 \pm 0,556$  %, isopropyl alcohol  $5,389 \pm 0,742$ % dan asam oleat  $3,997 \pm 0,622$  %.

Kata Kunci : patch, prometazin HCl, penetration enhancer, transdermal

## Pendahuluan

Mual dan muntah pada kehamilan (NVP) atau yang sering di sebut *morning sickness* adalah kondisi medis yang paling umum terjadi pada saat kehamilan. Sekitar 80% dari semua wanita hamil mengalami hal ini dan akan mereda setelah umur kehamilan 16 minggu, akan tetapi terkadang 20% nya akan terus memiliki gejala hingga akhir kehamilan. NVP yang parah (*hiperemesis gravidarum*) terjadi kurang dari 1% paada wanita hamil, tetapi dapat menyebabkan kondisi menjadi lemah, kadang-kadang memerlukan rawat inap dan rehidrasi (Einarson dkk., 2007).

Prometazin HCl banyak digunakan dalam kehamilan dan tidak terjadi peningkatan resiko cacat bawaan bayi yang baru lahir dari ibu yang terpapar obat tersebut (Kallen, 2002). Penggunaan prometazin HCl pada *hiperemesis gravidarum* lebih baik dibandingkan ondansetron (Sullivan dkk., 1996). Pada penggunaan per oral, obat ini mengalami efek lintas pertama hepatic sehingga memiliki bioavailabilitas yang relatif rendah yaitu sekitar 25% (Strenkoski-Nix dkk., 2000). Pemakaian secara oral merupakan rute pilihan yang utama. Absorpsi oral sering terganggu oleh mual dan muntah, sehingga bioavailabilitas obat semakin rendah dan *morning sickness* tidak terterapi dengan baik (Sharma dkk., 2010).

Rute transdermal merupakan cara alternatif untuk administrasi obat, jika penggunaan oral tidak dimungkinkan. Transpor obat secara transdermal memberikan keuntungan yang signifikan untuk administrasi agen terapeutik non-invasif, yaitu menghindari *first pass effect* dan degradasi kimia dalam lingkungan saluran pencernaan serta mudah diakses karena kulit menyediakan area permukaan yang besar (Kalia dkk., 2004)

Sediaan dalam bentuk *patch* merupakan salah satu system penghantaran obat transdermal. Transdermal *patch* merupakan *patch* berpelekat yang mengandung obat yang di tempelkan pada kulit untuk memberikan obat dengan dosis tertentu melalui kulit dan masuk kedalam aliran darah (Patel dkk., 2012). Sediaan transdermal *patch* harus memperhatikan kemampuan pelepasan obat dari polimer yaitu, partikel obat pertama-tama harus terlarut hingga terbentuk molekul yang dapat berdifusi melewati polimer, kemudian obat akan berpenetrasi melewati barier. Ada dua tipe transdermal *patch*, yaitu *matrix controlled* dan *membrane controlled*. *Matrix controlled* terdiri dari *backing*, *adhesive*, bahan aktif, dan *liner*. Sedangkan, *membrane controlled* terdiri dari *backing*, bahan aktif *membrane*, *adhesive* dan *liner*. Pada tipe *matrix controlled*, polimer akan berikatan dengan obat dan mengendalikan laju pelepasan obat dan sediaan. Pada tipe *membrane controlled*, laju pelepasan obat dikontrol oleh membran (Mehta, 2004).

Pada penelitian ini dipilih tipe *matrix controlled* karena bentuk sediaan yang lebih kecil dan lebih tipis dibandingkan *patch* dengan sistem *membran controlled* (Keleb et al., 2010). Selain itu, pembuatan tipe *matrix controlled* lebih mudah, cepat dan biayanya relatif murah (Arunachalam et al., 2010). Salah satu komponen penting dalam sediaan *patch* adalah polimer, polimer yang biasa digunakan dalam pembuatan *patch* ada dua macam yaitu, polimer yang larut dalam air (hidrofilik) dan polimer yang tidak larut dalam air (hidrofobik). Polimer hidrofilik misalnya: polivinilpirolidon (PVP K-30), polietilenglikol, povidone, dan hidroksi propil metal selulosa (HPMC). Polimer hidrofobik seperti etil selulosa (EC), polietilen dan polivinilklorida. Polimer hidrofilik dan hidrofobik yang dipilih dalam penelitian ini adalah PVP K-30 dan EC. PVP K-30 dipilih karena ketika PVP K-30 kontak dengan air, maka akan membentuk pori-pori yang membantu pelepasan obat dan basisnya. Polimer hidrofobik yang digunakan adalah EC karena EC akan membentuk barier yang menyebabkan bahan aktif terjebak dalam sediaan dan sulit untuk dilepaskan dan basisnya. Untuk mengatasi masalah tersebut, digunakan kombinasi antara polimer hidrofilik dan

hidrofobik dalam perbandingan (Utami, 2006). Faktor yang mempengaruhi kecepatan pelepasan obat dan sediaan transdermal antara lain: variasi komposisi polimer, koefisien permeabilitas, dan ketebalan membran (Agoes, 2008). Penelitian yang pernah dilakukan untuk mempelajari efek kombinasi polimer PVP K-30 dan EC pada pembuatan sediaan *patch* menunjukkan pada perbandingan 3:7 PVP K-30 dan EC menghasilkan *patch* dengan pelepasan yang optimum (Fridayanti et al., 2011).

*Chemical enhancer* pada penelitian ini digunakan untuk meningkatkan jumlah prometazin HCl yang berpenetrasi kedalam pembuluh darah melalui kulit. Menurut Widiastuti (2012) asam oleat, propilenglikol dan isopropyl alcohol dapat meningkatkan penetrasi sediaan *patch* kalium losartan. Propilen glikol, asam oleat dan isopropyl alcohol pada penelitian ini dibandingkan untuk mengetahui enhancer yang terbaik dalam meningkatkan penetrasi dalam *patch* prometazin HCl.

Penelitian ini menggunakan metode analisa statistika dengan uji One Way ANOVA untuk mengetahui nilai % *moisture content* dan fluks antan formula apakah menunjukkan berbeda makna atau tidak. Untuk mengetahui data yang menunjukkan berbeda bermakna, dilakukan uji LSD (*Least Significant Difference*) dengan menggunakan SPSS 17.0.

## Metode

### Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah membran kulit tikus dari tikus jantan galur Wistar berusia 2-3 bulan (Bagian Biomedik Fakultas Farmasi Universitas Jember), Prometazin HCl, propilen glikol (Bratachem), isopropyl alkohol (Bratachem), asam oleat (Bratachem), aquadest, natrium dihidrogen fosfat monohidrat (E.Merck), kalium dihidrogen fosfat (E.Merck), natrium klorida (E.Merck), , PVP K-30 (Bratachem), Etil selulosa (Bratachem), Polietilenglikol 400 (Bratachem), etanol (Bratachem).

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Scanning Electron Microscopy* (Hitachi TM 3000), *ultrasonic cleaner* (elmasonic E 30H), spektrofotometer (Genesys 10S UV-Vis), pH meter (Elmerson), Neraca analitik (Centarus scale), jangka sorong, Sel difusi tipe vertical, alat-alat gelas.

### Prosedur Penelitian

#### a. Pembuatan sediaan *patch* prometazin HCl

Serbuk PVP K-30 dilarutkan dalam etanol 5 mL kemudian dilarutkan dengan bantuan ultrasonik selama 15 menit. Kemudian ditimbang EC N-22 dan dilarutkan dalam etanol 5 mL kemudian dilarutkan dengan bantuan ultrasonik selama 15 menit. Kedua polimer PVP K-30 dan EC N-22 di uhrasonik selama 15 menit. Kemudian ditambahkan dengan prometazin HCl yang sudah dilarutkan dalam air, *enhancer* dan polietilenglikol selama 30 menit. Kemudian larutan polimer obat yang telah terlarut dituang ke dalam cetakan dengan diameter 4,2 cm dan dikeringkan pada suhu ruang selama 24 jam. Berikut formula *patch* meloksikam.

Komposisi	Fungsi	Formula (mg)		
		F(1)	F(2)	F(3)
Prometazin HCl	Bahan aktif	25	25	25
PVP K-30	Polimer hidrofilik	72	72	72
Etil selulosa	Polimer hidrofobik	168	168	168
Propilen Glikol	<i>Enhancer</i>	75	-	-
Isopropil Alkohol	<i>Enhancer</i>	-	75	-
Asam Oleat	<i>Enhancer</i>	-	-	75
Polietilen Glikol 400	<i>Plasticizer</i>	160	160	160
Jumlah		500	500	500

b. Pengujian organoleptis

Pengujian meliputi bentuk, warna, dan bau *patch* yang dihasilkan. Pengujian organoleptis dilakukan secara visual.

c. Pengujian *Thickness*

Uji ini dilakukan untuk menjamin keseragaman tebal pada setiap sediaan, dengan menggunakan jangka sorong. Metode pengujian ini mengukur ketebalan matrix di 6 titik yang berbeda pada permukaan sediaan *patch* (Yadav dkk, 2011). Syarat rentang CV <2% (Harmita, 2006).

d. Pengujian Keseragaman Berat

Uji ini dilakukan untuk menjamin keseragaman berat dan sediaan *patch*. Digunakan 10 sediaan *patch* masing-masing sediaan kemudian ditimbang dan dilihat variasi bobotnya (Yadav dkk, 2011).

e. Pengujian Morfologi

Uji ini dilakukan untuk mengetahui morfologi permukaan *patch* dan sebaran aktif dalam sediaan. Uji ini menggunakan metode Scanning Electron Microscopy (SEM).

### Pengujian Keseragaman Kadar Dalam Sediaan *Patch* Prometazin HCl

a. Pembuatan larutan dapar fosfat isotonis pH 7,4

Larutan dapar fosfat isotonis pH 7,4 digunakan sebagai media pada kompartemen aseptor. Larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 1000 ml dibuat dengan mencampurkan  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  sebanyak 2,86 g dan larutan  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  sebanyak 0,2 g. Pada campuran tersebut ditambahkan NaCl 8 gram. Larutan diaduk dengan stirer dan pH larutan ditepatkan menjadi 7,4 dengan penambahan salah satu komponen dapar yang sesuai.

b. Penetapan panjang gelombang maksimal prometazin HCl dalam dapar fosfat pH 7,4 Isotonis

Larutan induk prometazin HCl dalam dapar fosfat pH 7,4 dibuat dengan cara kurang lebih 100,0 mg prometazin HCl ditimbang dengan seksama dan diencerkan dengan dapar fosfat pH 7,4 dalam labu takar 200,0 ml (larutan baku 500 ppm). Larutan induk diambil 10,0 ml kemudian larutan tersebut dimasukan kuvet dan diamati dengan spektrofotometer panjang gelombang 200-550 nm. Panjang gelombang digunakan untuk penetapan selanjutnya.

c. Pembuatan kurva baku prometazin HCl dalam dapar fosfat pH 7,4 Isotonis

Dari larutan induk promethazine HCl dalam dapar fosfat pH 7,4 isotonis, dibuat pengenceran sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 0,125 ppm hingga 12 ppm. Masing-masing larutan ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva baku promethazine HCl terhadap serapan dari hasil pengukuran tersebut dan ditentukan persamaan regresinya.

d. Pengujian kadar promethazine HCl dalam sediaan *patch*

*Patch* transdermal dipotong menjadi 5 bagian dan masukan kedalam larutan dapar fosfat pH 7,4 isotonis. Kemudian gojok campuran tersebut selama 24 jam agar tercapai larutan yang homogen selanjutnya dilakukan filtrasi. Kadar obat di ukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis menggunakan panjang gelombang maksimum.

**Uji % Moisture content**

Uji ini dilakukan untuk mengetahui seberapa besar kandungan air pada sediaan *patch*. Uji ini dilakukan dengan cara menyimpan sediaan *patch* yang telah ditimbang di dalam desikator yang mengandung kalsium klorida pada suhu ruang selama 24 jam. Kemudian ditimbang sampai beratnya konstan. Nilai rentang yang dikehendaki < 10 % (Kumar et al., 2012).

**Uji penetrasi prometazin HCl secara in vitro**

a. Preparasi kulit tikus

Kulit tikus yang diperoleh dari tikus jantan galur Wistar dengan usia sekitar 2-3 bulan dengan berat 150 – 210 g yang telah dikorbankan melalui dislokasi leher, dicukur rambutnya dengan menggunakan alat cukur listrik. Lemak yang ada pada sisi dermis dihilangkan dengan skalpel. Kulit yang sudah bersih, direndam selama 1 jam dalam larutan dapar fosfat isotonis pH 7,4 sebelum uji penetrasi dilakukan.

b. Uji transpor transdermal secara *in vitro*

Uji penetrasi dilakukan dengan menggunakan *Franz-like diffusion cell*. Bagian donor berisi sediaan *patch* uji sesuai dengan formula. Membran pemisah kompartemen donor dan aseptor adalah kulit tikus dengan luas membran efektif 1,77 cm<sup>2</sup>. Membran diletakkan antara kompartemen donor dan kompartemen aseptor dengan sisi dermis menghadap kompartemen aseptor. Kompartemen aseptor berisi PBS pH 7,4 sebanyak 25 ml dan distirer pada suhu 35°C (mendekati suhu tubuh). Pengamatan dilakukan selama 24 jam dan sampel diambil pada jam ke 0, 15, 16, 18, 20, 22 dan 24, setiap kali pengambilan sampel (1 ml) dilakukan penambahan PBS pH 7,4 sebanyak 1 ml. Dari masing-masing cuplikan ditetapkan kadar prometazin HCl dengan metode spektrofotometer UV-Vis.

**Hasil dan Pembahasan**

**Pembuatan Sediaan Patch Prometazin HCl**

Pada pembuatan sediaan patch PVP K-30 dan EC N-22 digunakan sebagai polimer dilarutkan dalam etanol dan diultrasonic sehingga dapat mempercepat kelarutan dari polimer-polimer tersebut. Prometazin HCl dilarutkan dalam air, enhancer yang berbeda beda dan polietilen glikol. Enhancer yang digunakan dalam formulasi antara lain, propilen glikol, isopropyl alcohol dan asam oleat. Campuran dari kedua bagian tersebut dituang kedalam alat cetakan yang sebelumnya sudah dilapisi dengan backing. Larutan patch yang sudah dituang dalam cetakan di diamkan selama 24 jam dalam suhu ruang hingga permukaan patch kering karena pelarutnya sudah menguap. Bentuk patch seperti yang ditunjukkan oleh gambar.....

## Hasil Evaluasi Sediaan Patch Prometazin HCl

### Uji Organoleptis

Uji organoleptis dilakukan untuk mengetahui tampilan luar patch yang dihasilkan telah memenuhi persyaratan estetika atau tidak. Pengamatan ini dilakukan secara visual tanpa bantuan alat khusus meliputi warna, bau, bentuk dan kondisi permukaan. Hasil pengujian organoleptis dapat dilihat pada tabel 4.1

Hasil pengujian organoleptis sediaan patch

Formula	Warna	Bau	Kondisi Permukaan
F1	Transparan	Khas	Kering, sedikit kasar
F2	Transparan	Khas	Kering, sedikit kasar
F3	Transparan	Khas	Kering, sedikit kasar

Hasil pengujian organoleptis menghasilkan sediaan patch transparan hanya bagian backing yang terlihat berwarna putih. Sediaan patch prometazin HCl memiliki bau khas yang tercium memiliki bau yang sama dalam setiap formula patch. Patch yang dihasilkan kering dan sedikit kasar.

### Pengujian Thickness

Uji ini dilakukan untuk mengetahui thickness (ketebalan) sediaan patch prometazin HCl (Shirsand et al., 2012). Ketebalan patch dipengaruhi oleh tehnik penuangan larutan patch ke dalam cetakan. Ketebalan patch diukur pada 5 titik berbeda dengan menggunakan jangka sorong (Shirsand et al., 2012). Pada penelitian ini rata rata ketebalan patch sekitar 0,4933 – 0,5033 mm dengan SD 0,081 – 0,0103. Hasil pengujian thickness dapat dilihat pada tabel 4.2

Hasil pengujian thickness sediaan patch

Ketebalan patch (mm)		
Formula 1	Formula 2	Formula 3
0,4933 ± 0,0103	0,5033 ± 0,0081	0,4966 ± 0,0081

### Pengujian Keseragaman Berat

Uji ini dilakukan untuk mengetahui bobot patch. Bobot patch berpengaruh pada kandungan bahan di dalamnya. Bila bobot patch berkurang dari bobot yang telah ditentukan, maka kemungkinan ada salah satu bahan yang beratnya berkurang. Bila salah satu bahan yang berkurang adalah bahan aktif maka akan berpengaruh pada jumlah bahan aktif pada uji penetrasi, oleh karena itu bobot diperhatikan.

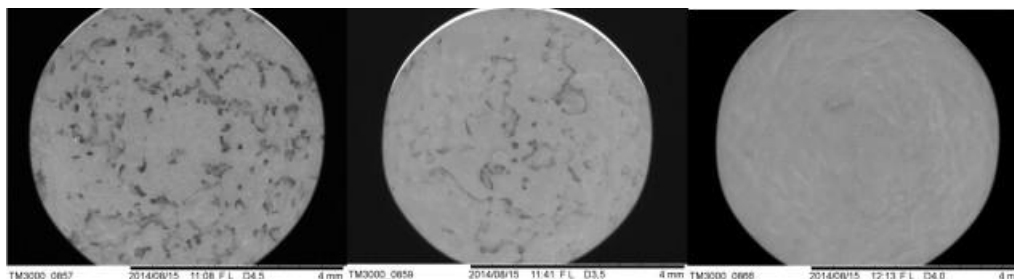
Pengujian keseragaman berat sediaan patch dilakukan sebanyak 10 sediaan patch tiap formula kemudian dihitung nilai SD-nya. Berat patch prometazin HCl yang dihasilkan sekitar 155,2 – 180, 1 mg. Rata rata dan SD tiap formula adalah, formula 1 (175,06 ± 3,1897mg), formula 2 (157 ± 1,6504 mg) dan formula 3 (163,8 ± 2,2076 mg). Seluruh formula memiliki CV < 2 % hal ini menunjukkan bahwa keseragaman berat tercapai. Variasi yang dapat timbul pada perbedaan berat patch bisa diakibatkan karena patch dibuat menggunakan metode catting method atau metode penuangan dengan larutan patch yang dibuang ke cetakan. Metode penuangan ini menyebabkan kemungkinan larutan patch masih tertinggal pada beaker glass. Selain itu juga dikarenakan massa patch ada yang tertinggal di cetakan pada saat patch diambil.

## Hasil Pengujian Keseragaman Berat

	Berat Patch (mg)		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Berat $\pm$ SD	175,06 $\pm$ 3,1897	157 $\pm$ 1,6504	163,8 $\pm$ 2,2076
CV	1,8 %	1,0 %	1,3 %

### Pengujian Morfologi

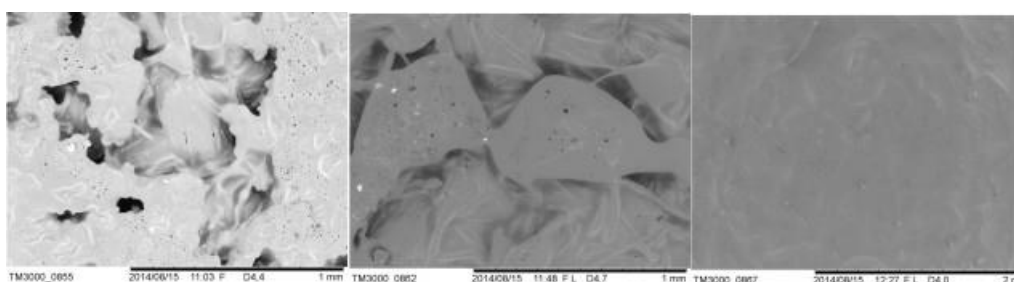
Uji morfologi dilakukan untuk mengetahui morfologi permukaan patch dan sebaran aktif dalam sediaan. Uji ini menggunakan metode Scanning Electron Microscopy (SEM).



Hasil SEM F1, F2 dan F3 dengan pembesaran 25x

Pada hasil pengamatan SEM dengan pembesaran 25x menunjukkan bahwa penggunaan propilen glikol sebagai penetration enhancer pada patch formula 1 menghasilkan patch yang memiliki pori pori paling besar. Formula 2 dengan penetration enhancer isopropyl alcohol memiliki pori pori dengan ukuran sedang, sedangkan formula 3 dengan penetration enhancer asam oleat memiliki pori pori yang paling kecil. Pori pori pada patch bermanfaat dalam proses pelepasan obat dari sediaan patch, pori pori yang besar memungkinkan obat lebih mudah lepas dari matriknya.

Untuk memperjelas hasil pengamatan, gambar dapat dibandingkan dengan permukaan patch pada pembesaran 100x. Hasil pengujian pada pembesaran 100x dapat dilihat pada gambar 4.3.



Hasil SEM F1, F2 dan F3 dengan pembesaran 100x

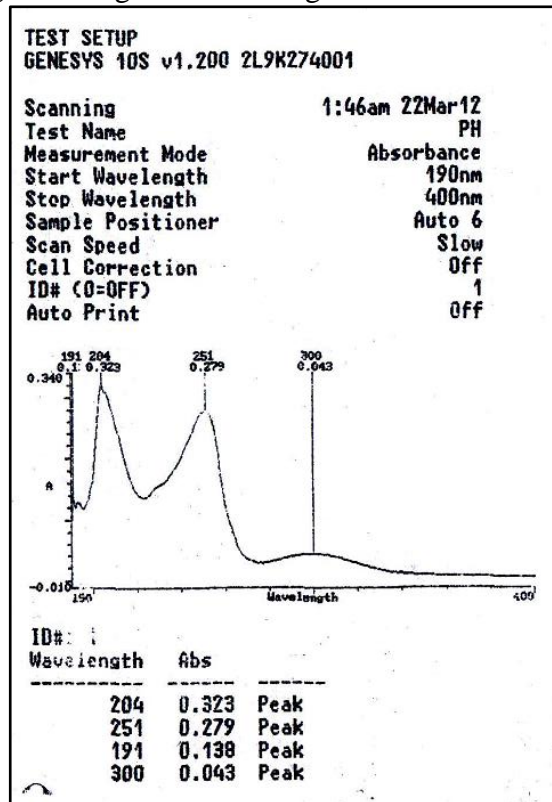
### Pengujian Keseragaman Kadar Prometazin HCl dalam sediaan Patch

#### Penentuan panjang gelombang maksimum prometazin HCl dalam bufer pospat isotonis pH 7,4

Prometazin HCl merupakan etilamino turunan fenotiazin yang memiliki panjang gelombang maksimum dalam larutan dapar fosfat isotonis pH 7,4 pada 251



nm. Penetapan panjang gelombang maksimum ini berdasarkan hasil *scanning* data serapan *versus* panjang gelombang dalam rentang 190 – 400 nm.

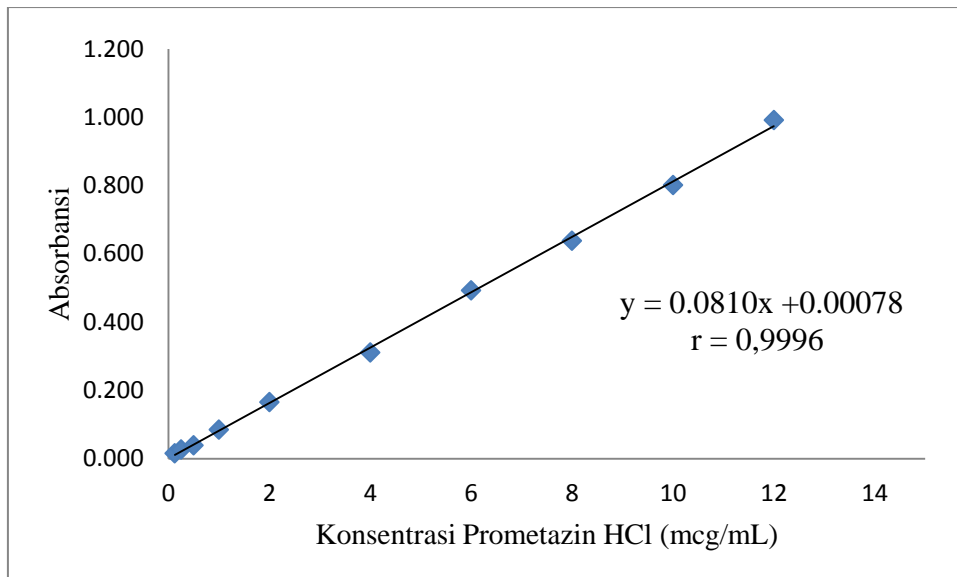


Gambar 4.3. Spektra uv-vis prometazin HCl dalam dapar fosfat isotonis pH 7,4

Panjang gelombang yang diperoleh ini juga mendekati dengan pustaka yaitu 254 (Moffats, 1986). Panjang gelombang maksimum tersebut digunakan untuk membuat kurva baku pada berbagai konsentrasi sehingga diperoleh persamaan yang akan digunakan untuk menghitung jumlah obat yang ditranspor melalui membran kulit tikus setiap satuan waktu tertentu.

#### **Pembuatan kurva baku prometazin HCl dalam dapar fosfat pH 7,4 Isotonis**

Pembuatan kurva baku menggunakan 10 titik dengan variasi konsentrasi 0,125 µg/mL hingga 12 µg/mL. Hasil dari pengukuran absorbansi pada berbagai konsentrasi tersebut diperoleh nilai  $r = 0,9996$ , hal ini membuktikan nilai linearitas baik karena mendekati nilai 1. Persamaan regresi linear dari kurva baku terlihat pada persamaan  $Y = 0,0810 X + 0,00078$



Kurva baku prometazin HCl (dalam pelarut dapar fosfat isotonis pH7,4) dan absorbansi

Hasil pengukuran panjang gelombang maksimum dan pembuatan kurva baku prometazin HCl dalam media dapar fosfat isotonis pH 7,4 menggambarkan bahwa metode penetapan kadar prometazin HCl dalam dapar fosfat isotonis pH 7,4 dengan mempergunakan spektrofotometri ultraviolet pada panjang gelombang 251 nm dapat digunakan untuk penetapan kadar prometazin HCl dalam kompartemen aseptor.

Hubungan antara konsentrasi prometazin HCl dalam larutan dapar fosfat isotonis pH 7,4 dan absorbansi

No	Konsentrasi Prometazin HCl ( $\mu\text{g/mL}$ )	Absorbansi
1	0.125	0.015
2	0.25	0.027
3	0.5	0.039
4	1	0.085
5	2	0.165
6	4	0.311
7	6	0.492
8	8	0.638
9	10	0.801
10	12	0.991
r		<b>0.99963344</b>
Persamaan Regresi Linear		$y = 0,0810x + 0,00078$

### Pengujian kadar promethazine HCl dalam sediaan patch

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui keseragaman kadar prometazin HCl dalam sediaan patch. Sediaan patch yang telah dipreparasi di ukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 254 nm. Nilai serapan yang diperoleh dimasukkan kedalam persamaan regresi. Pengujian keseragaman kandungan dilakukan dengan menghitung CV-nya. Kadar sediaan dikatakan seragam jika nilai CV tidak melebihi 6 %.

Berdasarkan hasil pengujian yang dilakukan (tabel 4.5) dapat disimpulkan bahwa semua sediaan patch telah memenuhi persyaratan keseragaman kadar yang ditetapkan.

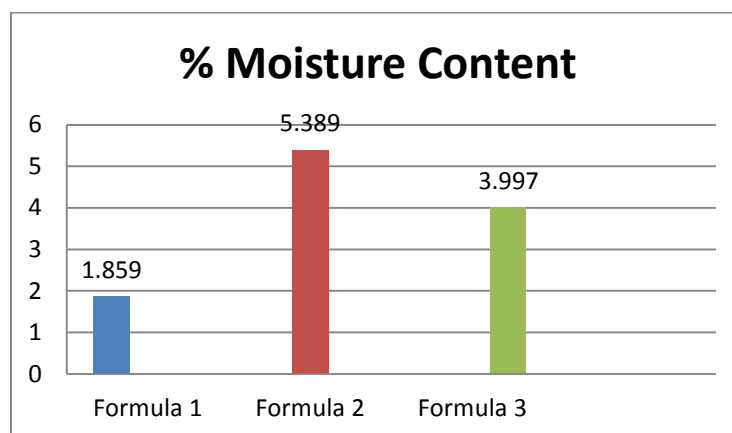
**Hasil Pengujian Keseragaman Kadar**

<b>Keseragaman Kadar (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>			
	<b>Formula 1</b>	<b>Formula 2</b>	<b>Formula 3</b>
Kadar $\pm$ SD	2,4265 $\pm$ 0,0188	2,3936 $\pm$ 0,0467	0,7558 $\pm$ 0,0123
CV	0,7 %	1,9 %	1,6 %

Pada pengujian kadar sediaan patch, patch F3 menunjukkan kadar yang berbeda dengan kadar pada F1 dan F2. Pada penggunaan penetration enhancer asam oleat di semua sediaan patch pada penelitian ini, kadar prometazin HCl turun sekitar 1,65  $\mu\text{g/mL}$ .

**Uji % Moisture content**

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui besar kandungan air pada sediaan patch. Hasil pengujian dapat dilihat pada tabel 4.6. Sediaan patch yang diinginkan adalah mengandung sedikit air dengan rentang kurang dari 10 % (Kumar et al., 2012). Kadar air dalam sediaan patch menunjukkan patch benar benar stabil dan kering, dengan nilai % moisture content yang rendah akan melindungi sediaan patch dari kontaminasi mikroba (Garala et al., 2009). Pengujian moisture content ini dilakukan tiga kali replikasi kemudian dihitung nilai CV. Pada gambar 4.5 menunjukkan hasil pengujian % moisture content patch F2 > F3 > F1. Rentang % moisture content yang diinginkan untuk menentukan formula optimal adalah <10%.



Histogram nilai % moisture content ketiga sediaan patch

Hasil pengamatan menggunakan SPSS (Statistic Program For Social Science) 17 fro Windows pada parameter % moisture content, uji normalitas menunjukkan bahwa data terdistribusi normal. Data terdistribusi normal ditunjukkan dengan nilai  $p > 0,05$ . Setelah uji normalitas kemudian dilanjutkan uji homogenitasnya. Hasil uji homogenitasnya menunjukkan nilai  $p > 0,05$  sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan varian antara kelompok yang dibandingkan data bersifat homogeny. Selanjutnya, dianalisis menggunakan Analysis of Variance (ANOVA) dengan taraf kepercayaan 95% ( $\alpha = 0,05$ ) menunjukkan nilai signifikan  $p < 0,05$  yaitu sebesar 0,002.

Hasil % Moisture Content

Replikasi	% Moisture Content		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	2,422	4,352	3,558
2	1,309	5,798	3,724
3	1,845	5,837	4,709
Rata-rata ±	1,859 ±	5,389 ±	3,997 ±
SD	0,556	0,742	0,622
CV	29,9 %	13,7 %	15,5 %

Hal ini berarti ada perbedaan bermakna minimal satu jenis formula pada parameter % moisture content. Karena nilai % moisture content menunjukkan  $p < 0,05$  maka uji anova dilanjutkan dengan uji LSD (Least Significance Difference) dengan taraf kepercayaan 95% dan diperoleh hasil yang tertera pada tabel.

Hasil Uji LSD % Moisture Content Sediaan Patch Prometazin HCl

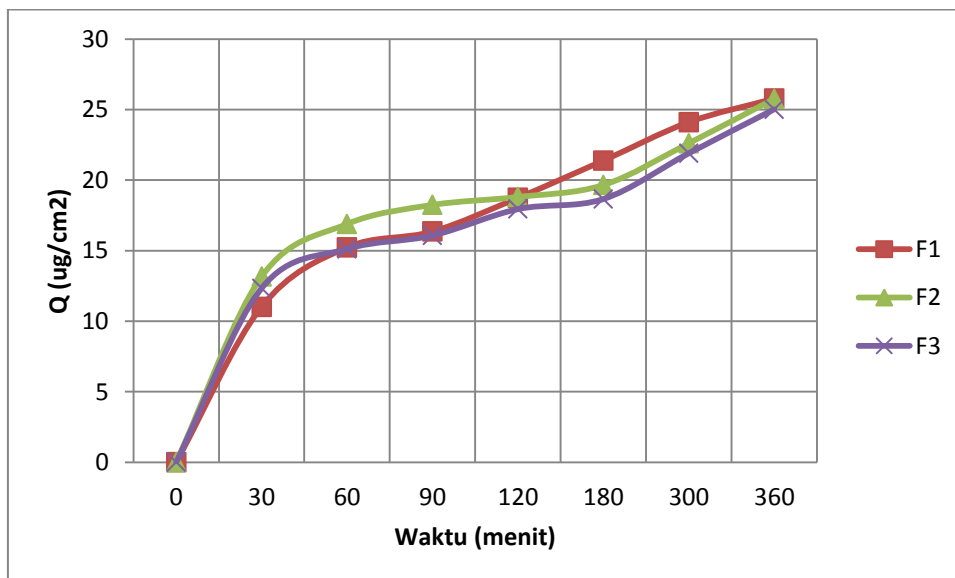
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Formula 1		*	
Formula 2	*		
Formula 3			

Keterangan : \*) berbeda secara signifikan ( $P < 0,05$ )

Berdasarkan data LSD diketahui nilai signifikansi F1 dan F2  $p < 0,05$ . Jadi secara statistic terdapat perbedaan bermakna antara % moisture content pada formula 1 dan formula 2.

**Uji penetrasi prometazin HCl secara in vitro**

Uji penetrasi prometazin HCl melalui kulit tikus dengan alat yang dinamakan franz cell dilakukan replikasi sebanyak 3 kali. Uji penetrasi di tunjukan dengan besaran jumlah prometazin yang tertransfer melalui kulit tikus. Semakin besar jumlah yang tertransfer, menunjukkan semakin baik pula sediaan patch dapat menghantarkan prometasin HCl melalui kulit. Gambar 4.6 menunjukkan grafik penetrasi prometazin HCl pada ketiga formulasi sediaan patch.



Grafik penetrasi prometazin HCl

Jika dilihat dari grafik semua formula terjadi penetrasi yang besar pada menit awal yaitu menit 30. Pada menit menit selanjutnya kenaikan jumlah prometasin HCl meningkat

dengan kecepatan yang lebih kecil dibanding kecepatan pada menit 30. Pada menit 360 ketiga formula menunjukkan jumlah total prometazin HCl yang relative sama.

Jumlah obat yang berpenetrasi melalui kulit		
Jumlah transfer prometazin HCl (ug)		
Formula 1	Formula 2	Formula 3
25,77 ± 3,0396	25,758 ± 2,9022	25,017 ± 8,1300

Tabel diatas menginformasikan bahwa jumlah prometazin HCl yang tertransfer dari sediaan patch dengan berbagai penetration enhancer relative sama. Akan tetapi jika dilihat dari jumlah prometazin yang terkandung dalam setiap formula adalah tidak sama. Patch yang memiliki penetration enhancer asam oleat hanya mengandung jumlah prometazin lebih kecil dibandingkan patch propilen glikol dan isopropyl alcohol. Hal ini menunjukkan bahwa asam oleat merupakan enhancer yang paling baik dibandingkan propilen glikol dan isopropyl alcohol.

Hasil pengamatan menggunakan SPSS (Statistic Program For Social Science) 17 fro Windows pada parameter besar penetrasi, uji normalitas menunjukkan bahwa data terdistribusi normal. Data terdistribusi normal ditunjukkan dengan nilai  $p > 0,05$ . Setelah uji normalitas kemudian dilanjutkan uji homogenitasnya. Hasil uji homogenitasnya menunjukkan nilai  $p > 0,05$  sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan varian antara kelompok yang dibandingkan data bersifat homogeny. Selanjutnya, dianalisis menggunakan Analysis of Variance (ANOVA) dengan taraf kepercayaan 95% ( $\alpha = 0,05$ ) menunjukkan nilai signifikan  $p > 0,05$  yaitu sebesar 0,980.

Hal ini berarti tidak ada perbedaan bermakna pada parameter besar penetrasi. Karena nilai besar penetrasi menunjukkan  $p > 0,05$  maka uji anova dilanjutkan dan dibuktikan dengan uji LSD (Least Significance Difference) dengan taraf kepercayaan 95% dan diperoleh hasil uji tertera pada tabel dibawah.

Besar Penetrasi Sediaan Patch Prometazin HCl			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Formula 1			
Formula 2			
Formula 3			

Keterangan : \*) berbeda secara signifikan ( $P < 0,05$ )

Berdasarkan data LSD diketahui nilai signifikansi F1,F2 dan F3  $p > 0,05$ . Jadi secara statistic tidak terdapat perbedaan bermakna antara besar penetrasi pada formula.

### Kesimpulan

Besar penetrasi sediaan patch prometazin HCl dengan enhancer propilen glikol  $25,77 \pm 3,0396$  ug, isopropyl alcohol  $25,758 \pm 2,9022$  ug dan asam oleat  $25,017 \pm 8,1300$  ug. Penetrasi sediaan patch prometazin HCl dengan enhancer asam oleat menghasilkan besar penetrasi yang paling tinggi dibanding isopropyl alcohol dan propilen glikol. Enhancer propilen glikol dan isopropyl alcohol tidak ada perbedaan jumlah besar penetrasi yang signifikan. Asam oleat merupakan enhancer terbaik karena sediaan patchnya hanya mengandung prometazin HCl paling kecil diantara yang lain. Besar % moisture content sediaan patch prometazin HCl dengan enhancer propilenglikol  $1,859 \pm 0,556$  %, isopropyl alcohol  $5,389 \pm 0,742$ % dan asam oleat  $3,997 \pm 0,622$  %.

## Daftar Pustaka DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G. 2008. *Sistem Penghantaran Obat Pelepasan Terkendali*. Bandung: ITB
- Alam, M. S., Naqvi, A. Z. dan Kabir-ud-Din, 2007, Influence of organic additives on the clouding phenomena of promethazine hydrochloride solutions, *Coll Polym Sci*, **285**: 1573–1579.
- Ansel, H.C. 2008. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, Edisi Keempat*. Jakarta: UI-Press
- Arunchalam, A., Karthikeyan, M., Kumar, D. V., Prathap, M., Sethurman, S., dan Ashuthoskumar, S., 2010. Transderma Drug Delivery System : A Review. *Cur Phar Res*, **1**(1):70-81
- Einarson, A., C. Maltepe, et al. (2007). Treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Can Fam Physician*, **53**: 2109 - 2011.
- Franz, T. J. dan Lehman, P. A. (1995). *Percutaneous Absorption*. Encyclopedia of Pharmaceutical technology. J. Swarbrick and J. C. Boylan. New York, Marcel Dekker Inc. **11**.
- Fridayanti, A., Hendar, E., dan Isnaeni. 2011. The Release of Sodium Diclofenac From Matrix Type of Transdermal Patch. *Trop J Pharm Chem*, **1**(2) 79-85
- Harmita. 2004. Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. **1**(3):117-135
- Kalia, Y. N., Naik, A., Garrison, J. dan Guy, R. H., 2004, Iontophoretic drug delivery, *Adv Drug Deliv Rev*, **56**: 619– 658.
- Kallen, B., 2002, Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome, *J Matern-Fetal Neo M*, **11**(2): 146-152.
- Keleb, E., Sharma, R.K., Mosa, E.B. dan Zalzahwi, A. 2010. Transdermal Drug Delivery System-Design and Evaluation. *Int. Jour. Adv Phar Sci*. **1** : 201-211
- Kumar, S. D., Sairam, R., Anandabu, S., Karpagavalli, L., Maheswara, A., dan Narayanan, N., 2012. Formulation and Evaluation Of Transdermal Patches Of Salbutamol. *Res Jour Phar Bio Chem Sci*. **3**(3):1132-1139
- Lara, F. J., na, A. M. G. 1.-C., es-Barrero, F. 1. A. dan Bosque-Sendra, J. M., 2005, Determination of thiazinamium, promazine and promethazine in pharmaceutical formulations using a CZE method, *Anal Chim Acta*, **535**: 101–108.
- Mehta, R. 2004. Topical and Transdermal Drug Delivery : What A Pharmacist Needs To Know. InetCe
- Patel, D., Chaudary, S.A., Parmar, B., dan Bhura, N. 2012. Transdermal Drug Delivery System : A Review. *Pharm Innov*, **1**(4): 78 – 87
- Pathan, I. B. dan Setty, C. M., 2009, Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Systems *Trop J Pharm Res*, **8**(2): 173-179
- Saif, M. J. dan Anwar, J., 2005, A new spectrophotometric method for the determination of promethazine–HCl from pure and pharmaceutical preparations, *Talanta*, **67**: 869–872.
- Sharma, S., Sharma, N., Das, G. dan Gupta, 2010, Formulation of Fast-Dissolving Tablets of Promethazine Theoclate, *Trop J Pharm Res*, **9** (5): 489-497.
- Strenkoski-Nix, L. C., Ermer, J., Declene, S., Cevallos, W. dan Mayer, P. R., 2000, Pharmacokinetics of Promethazine Hydrochloride After Administration of Rectal Suppositories and Oral Syrup to Healthy Subjects *Am J Health-Syst Ph* **57**(16): 1499-1505.
- Sullivan, C. A., Johnson, C. A., Roach, H., Martin, R. W., Stewart, D. K. dan Morrison, J. C., 1996, A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum, *Am J Obstet Gynecol*, **174**(5): 1565-1568.

- Utami, A.W. 2006. *Pengaruh kadar Metilselulosa 4000 cps terhadap Pelepasan Na Diklofenak dalam Sediaan Lepas Lambat dengan Matriks Etilselulosa 10 cps*. Skripsi. Surabaya
- Venkatarman, S.C., Davar, N., Chester, A., dan Kleiner, L. 2002. An Overview of Controlled Release System. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Widiastuti, R., 2012. Pengaruh Kadar Asam Oleat, Isopropil Alkohol dan Propilen glikol terhadap Karakteristik Fisikokimia *Patch* Kalium Losartan dengan Polimer Matrik s Hydroxypropyl Methylcelulose dan Polyvynil Alcohol beserta Profil Transdermal In Vitro. *Tesis*. Yogyakarta
- Williams, A. C. dan Barry, B. W., 2004, Penetration *enhancers*, *Adv Drug Deliv Rev*, **56**: 603–618.
- Yadav, B., Saroha, K., dan Sharma, B. 2011. Transdermal *Patch*: A Discrete Dosage Form. *Int J Curr Pharm Res*. **3**(3):98-108