



**OPTIMASI POLIVINILPIROLIDON K-30 DAN CARBOPOL® 940  
TERHADAP % *MOISTURE CONTENT* DAN LAJU PELEPASAN  
SEDIAAN *PATCH* DISPERSI PADAT IBUPROFEN**

**SKRIPSI**

Oleh:

**Amirotu Sajidah**

**NIM 132210101066**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2017**



**OPTIMASI POLIVINILPIROLIDON K-30 DAN CARBOPOL® 940  
TERHADAP % *MOISTURE CONTENT* DAN LAJU PELEPASAN  
SEDIAAN *PATCH* DISPERSI PADAT IBUPROFEN**

**SKRIPSI**

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk  
menyelesaikan Pendidikan Strata Satu Fakultas Farmasi  
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

**Amirotu Sajidah**

**NIM 132210101066**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2017**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat dan ridho-Nya kepada setiap hamba-Nya yang selalu berjuang di jalan-Nya dalam kebaikan dan menuntut ilmu.
2. Orang tua penulis Bapak Ali Rahbini Latif dan Ibu Nur Hasanah, serta Kakak Sayyidatul Alwiyah, terima kasih atas doa, kasih sayang, pengorbanan, dukungan, nasihat, dan semangat yang senantiasa mengiringi setiap langkah bagi keberhasilan penulis.
3. Guru-guru penulis sejak SD sampai SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi terhormat, yang telah menjadi tempat menimba ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran.
4. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2013 dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

## MOTTO

Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya....

(QS. Al-Baqarah: 286) \*)

Dan Allah mengeluarkan kamu dari perut ibumu dalam keadaan tidak mengetahui sesuatu pun, dan Dia memberimu pendengaran, penglihatan, dan hati nurani, agar kamu bersyukur. (QS. An-Nahl: 78) \*)

---

\* Departemen Agama Republik Indonesia. 1998. Al-Qur'an dan Terjemahannya. Semarang: PT Kumudasmoro Grafindo

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Amirotu Sajidah

NIM : 132210101066

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Polivinilpirolidon K-30 dan Carbopol® 940 Terhadap % *Moisture Content* dan Laju Pelepasan Sediaan *Patch* Dispersi Padat Ibuprofen” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar

Jember, 7 Juni 2017

Yang Menyatakan,

Amirotu Sajidah

NIM 132210101066

**SKRIPSI**

**OPTIMASI POLIVINILPIROLIDON K-30 DAN CARBOPOL® 940  
TERHADAP % *MOISTURE CONTENT* DAN LAJU PELEPASAN  
SEDIAAN *PATCH* DISPERSI PADAT IBUPROFEN**

Oleh:

Amirotu Sajidah

NIM 132210101066

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm

Dosen Pembimbing Anggota : Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Optimasi Polivinilpirolidon K-30 dan Carbopol® 940 Terhadap % *Moisture Content* dan Laju Pelepasan Sediaan *Patch* Dispersi Padat Ibuprofen” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal :

tempat :

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm.  
NIP. 198004052005012005

Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt.  
NIP. 198401242008011001

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

Lusia Oktora R. K. S., S.F., M.Sc., Apt.  
NIP. 197910032003122001

Viddy Agustian R, S.Farm., M.Sc., Apt.  
NIP. 198608302009121007

Mengesahkan

Dekan,

Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm

NIP. 197604142002122001

## RINGKASAN

**Optimasi Polimer Polivinilpirolidon K-30 dan Carbopol® 940 Terhadap % Moisture Content dan Laju Pelepasan Sediaan Patch Dispersi Padat Ibuprofen :**  
Amirotu Sajidah, 132210101066; 2017; 144 halaman; Fakultas Farmasi; Universitas Jember.

Ibuprofen merupakan obat golongan *Non Steroidal Anti Inflammatory Drug* (NSAID) turunan asam propionat (Nirja *et al.*, 2013). Ibuprofen digunakan secara luas untuk mengurangi rasa nyeri dan inflamasi akibat beberapa kondisi seperti *osteoarthritis*, *rheumatoid arthritis*, dan gangguan *musculoskeletal* lainnya, serta sebagai antipiretik dan antiinflamasi pada dosis rendah (Bushra dan Aslam, 2010). Pada pemakaian oral, ibuprofen sering menimbulkan efek samping seperti tukak lambung yang kadang-kadang disertai anemia sekunder akibat pendarahan saluran cerna, mual, muntah, sakit kepala, serta dapat meningkatkan resiko kardiovaskuler. Solusi untuk menghindari efek samping tersebut bisa melalui rute penghantaran obat secara *transdermal*. Salah satu bentuk sediaan *transdermal* yaitu *patch*.

*Patch* merupakan sistem penghantaran obat melalui kulit yang memastikan obat terdistribusi dengan laju pelepasan terkontrol. Salah satu komponen penyusun *patch* yaitu polimer yang berperan penting dalam mengontrol pelepasan obat. Terdapat dua tipe polimer yaitu polimer hidrofil dan hidrofob. Polimer hidrofil yang dipilih dalam penelitian ini adalah Polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan Carbopol® 940, sedangkan polimer hidrofob yang digunakan yaitu EC N-22.

Salah satu faktor penting dalam formulasi suatu sediaan adalah kelarutan bahan aktif. Ibuprofen bersifat praktis tidak larut dalam air, sehingga diperlukan suatu



upaya untuk meningkatkan kelarutan ibuprofen yaitu dengan teknik dispersi padat ibuprofen : PEG 6000 (1 : 1,5) dengan metode peleburan (Zaini *et al.*, 2010).

Pada penelitian ini dilakukan penentuan komposisi optimum dari polimer PVP K-30 dan Carbopol® 940 jika digunakan baik secara tunggal maupun kombinasi dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design* terhadap % *moisture content* dan laju pelepasan pada sediaan *patch* dispersi padat ibuprofen. Evaluasi sediaan *transdermal patch* yang lainnya antara lain pengujian organoleptis, bobot, ketebalan, FTIR, ketahanan lipat, pH permukaan, dan % kadar ibuprofen dalam sediaan *patch*. Pada penelitian ini dibuat 3 macam formula yaitu F1 (polimer PVP K-30), F2 (PVP K-30-Carbopol® 940), dan F3 (Carbopol® 940).

Hasil pengujian menunjukkan bahwa seluruh formula *patch* telah memenuhi persyaratan evaluasi sediaan. Berdasarkan pengujian % *moisture content* menunjukkan hasil bahwa nilai % *moisture content*  $F1 > F2 > F3$ , dengan nilai berturut-turut 7,58%; 4,60%; 3,18%. PVP K-30 merupakan polimer yang berpengaruh untuk meningkatkan nilai % *moisture content* sediaan *patch* dispersi padat ibuprofen. Hasil pengujian laju pelepasan menunjukkan bahwa *flux*  $F1 > F3 > F2$  dengan nilai *flux* berturut-turut sebesar  $393,537 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ ;  $377,553 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ ;  $296,557 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ . PVP K-30 merupakan polimer yang berpengaruh dalam meningkatkan nilai *flux* sediaan *patch* dispersi padat ibuprofen. Hasil penentuan formula optimum dengan menggunakan *software Design Expert Trial* versi 10.0.05 menunjukkan titik optimum yang memenuhi persyaratan respon yang diinginkan yaitu formula dengan jumlah PVP K-30 sebesar 75 mg dan Carbopol® 940 sebesar 0 mg.

## PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Polivinilpirolidon K-30 dan Carbopol® 940 Terhadap % *Moisture Content* dan Laju Pelepasan Sediaan *Patch* Dispersi Padat Ibuprofen”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan Pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
2. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., Apt., M.Sc. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberi bimbingan, dorongan, meluangkan waktu, pikiran, perhatian, dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik;
3. Ibu Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Bapak Viddy Agustian R., S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II, terima kasih atas saran dan kritik yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini;
4. Bapak Wiratmo, M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memberikan arahan selama penulis menjadi mahasiswa;
5. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, pengorbanan, saran dan kritik kepada penulis;

6. Ibu Solihatus Sallamah, A.Md. dan Ibu Titin Nur Farida, S.Farm., Apt. selaku teknisi Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi, terima kasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini;
7. Orang tua penulis Bapak Ali Rahbini Latif dan Ibu Nur Hasanah, Kakak Sayyidatul Alwiyah, serta keluarga besar di Bangkalan, terima kasih atas doa, kasih sayang, pengorbanan, dukungan, nasihat, semangat kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
8. Sahabat sekaligus saudara seperjuangan skripsi Firda Ratna Safitri dan Nindi Dipamela Yuniar atas kerja sama, semangat dan kebersamaan menjalin suka duka selama penelitian ini;
9. Sahabat kesayangan “Geng NERO” Atika Sari, Hairunnisyah Asfarina, Nur Laily Khomsiah, dan Fathimatuzzahrah yang selalu menemani penulis baik dalam keadaan suka maupun duka;
10. Sahabat Ayunda Nur, Fara Nur Savira, Meylani Nur Riskiana, Fikriatul Hidayah, Stella Christa, Nur Khijjatul Meiliyah, Mia Restu, Marsalita Irine, Dita Isnaini, Fitri Wulan, Sugi Hartono, Sri Anita, Nur Marlinah, Zulfiah, Raras Puspa, Siti Marfu’ah, Risti Rostiani, Fergi Rizkhatul, Nila Lutfiatul, terima kasih atas semua dukungan dan doa yang diberikan kepada penulis;
11. Teman-teman skripsi farmasetika Tiara Berlianti, Eunike Apriliano, Maulidia Maharani, Muflikhatun Nisa’, Fathima azzahrah, Friska, Kirana Rifrianasari, Nurul Solicha, Mia Rahmania, Elok Faiqo, Angel Marici, Dinda, Subhan Zainuri, Wirawan Deni atas semua kerja sama, kekompakan dan bantuan menyelesaikan skripsi;
12. Teman-teman “Wanita Surga” Titi, Ratna, Rani, Fergi, Siti, Risti, Rika, serta grup mentoring “MUSIG” yang selalu memberikan semangat dan doa kepada penulis;
13. Kakak tingkat (Mas Umam, Mbak Cici, Mbak Mia, Mbak Galuh, Mbak Aik, Mbak Rani, Mbak Firda dan Mbak Ifa) yang telah memberi wawasan dan membantu menyelesaikan skripsi ini

14. Teman-teman organisasi Asy Syifa' dan Karisma serta kelompok KKN 037;
15. Guru-guru dan teman-teman sejak bersekolah di SDN Pejagan 1 Bangkalan, SMPN 1 Bangkalan dan SMAN 3 Pamekasan terkhusus Archimedes 14th, terima kasih atas segala ilmu dan kebersamaan yang kalian berikan kepada penulis;
16. Karyawan umum, akademik, kemahasiswaan, teknisi laboratorium dan satpam Fakultas Farmasi;
17. Semua pihak tidak dapat disebutkan satu per satu dan yang terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung yang telah memberikan bantuan dan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan pada skripsi ini sehingga penulis juga menerima kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, Juni 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>HALAMAN MOTTO</b> .....	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	<b>v</b>
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN</b> .....	<b>vi</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	<b>vii</b>
<b>RINGKASAN</b> .....	<b>viii</b>
<b>PRAKATA</b> .....	<b>x</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xvii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xviii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xx</b>
<b>DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN</b> .....	<b>xxiii</b>
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan .....	5
1.4 Manfaat Penelitian .....	6
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>7</b>
2.1 Tinjauan Kulit.....	7
2.1.1 Definisi dan Fungsi Kulit.....	7
2.1.2 Anatomi Kulit .....	7
2.2 Tinjauan Dispersi Padat .....	10

2.2.1	Definisi Dispersi Padat .....	10
2.2.2	Keuntungan Dispersi Padat.....	10
2.2.3	Metode Pembuatan Dispersi Padat .....	11
2.3	Tinjauan Sistem Penghantaran Obat <i>Transdermal</i> .....	12
2.3.1	Definisi Sistem Penghantaran Obat <i>Transdermal</i> .....	12
2.3.2	Persyaratan Sediaan <i>Transdermal</i> .....	13
2.3.3	Keuntungan dan Kerugian Sediaan <i>Transdermal</i> .....	14
2.3.4	Bentuk <i>Transdermal Patch</i> .....	14
2.3.5	Komponen <i>Transdermal Patch</i> .....	16
2.4	Tinjauan Pelepasan Obat Melalui Kulit.....	18
2.5	Tinjauan Kinetika Pelepasan Obat.....	20
2.5.1	Kinetika Pelepasan Orde Nol.....	21
2.5.2	Kinetika Pelepasan Orde Satu .....	21
2.5.3	Kinetika Pelepasan Model Higuchi .....	21
2.5.4	Kinetika Pelepasan Model Korsmeyer's Peppas .....	22
2.6	Tinjauan Bahan Penelitian .....	22
2.6.1	Ibuprofen.....	22
2.6.2	Carbopol® .....	23
2.6.3	Etil Selulosa (EC) .....	24
2.6.4	Polivinilpirolidon (PVP).....	25
2.6.5	Polietilenglikol (PEG) .....	26
2.6.6	Propilen Glikol.....	27
2.6.7	<i>Simplex Lattice Design</i> .....	28
<b>BAB 3.</b>	<b>METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>30</b>
3.1	Rancangan Penelitian.....	30
3.2	Alat dan Bahan Penelitian.....	30
3.2.1	Alat .....	30
3.2.2	Bahan .....	30

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	32
3.4 Prosedur Penelitian .....	32
3.4.1 Pembuatan Dispersi Padat Ibuprofen.....	32
3.4.2 Pengujian FTIR Dispersi Padat Ibuprofen.....	33
3.4.3 Uji Homogenitas Dispersi Padat Ibuprofen .....	33
3.4.4 Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ibuprofen.....	35
3.4.5 Pengamatan Organoleptis .....	37
3.4.6 Pengujian Ketebalan .....	37
3.4.7 Pengujian Bobot.....	37
3.4.8 Pengujian Ketahanan Lipat.....	38
3.4.9 Pengujian pH Permukaan .....	38
3.4.10 Penetapan Kadar Ibuprofen dalam Sediaan <i>Patch</i> .....	38
3.4.11 Pengujian FTIR Patch Dispersi Padat Ibuprofen.....	40
3.4.12 Pengujian % <i>Moisture Content</i> .....	40
3.4.13 Uji Pelepasan Ibuprofen .....	41
3.4.14 Analisa Kinetika Pelepasan .....	42
3.4.15 Analisa Data Penentuan Formula Opimum .....	43
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>44</b>
4.1 Pembuatan Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000.....	44
4.2 Evaluasi Hasil Dispersi Padat Ibuprofen .....	45
4.2.1 Pengujian FTIR Dispersi Padat Ibuprofen.....	45
4.2.2 Pengujian Homogenitas Dispersi Padat Ibuprofen .....	45
4.3 Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ibuprofen.....	53
4.4 Evaluasi Sediaan Patch Dispersi Padat Ibuprofen .....	55
4.4.1 Pengujian Organoleptis.....	45
4.4.2 Pengujian Ketebalan .....	56
4.4.3 Pengujian Bobot.....	57
4.4.4 Pengujian Ketahanan Lipat.....	59

4.4.5 Pengujian pH Permukaan.....	59
4.4.6 Penetapan Kadar Ibuprofen dalam Sediaan <i>Patch</i> .....	60
4.4.7 Pengujian FTIR <i>Patch</i> Ibuprofen.....	65
4.4.8 Pengujian % <i>Moisture Content</i> .....	70
4.4.9 Uji Pelepasan <i>Patch</i> Ibuprofen .....	72
4.4.10 Analisa Kinetika Pelepasan <i>Patch</i> Ibuprofen .....	76
4.4.11 Penentuan Formula Optimum.....	79
<b>BAB 5. PENUTUP.....</b>	<b>83</b>
5.1 Kesimpulan .....	83
5.2 Saran .....	83
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>85</b>



**DAFTAR TABEL**

	Halaman
2.1 Rumus Model Kinetika Pelepasan .....	20
2.2 Hubungan Eksponen Pelepasan (n) dengan Mekanisme Pelepasan .....	22
3.1 Rancangan Percobaan Umum Berdasarkan <i>Simplex Lattice Design</i> .....	36
3.2 Jumlah Faktor Berdasarkan Metode Optimasi <i>Simplex Lattice Design</i> .....	36
3.3 Susunan Formula Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ibuprofen .....	36
4.1 Perbandingan Hasil FTIR Ibuprofen Murni dan Dispersi Padat .....	48
4.2 Hasil Uji Homogenitas Dispersi Padat Ibuprofen .....	53
4.3 Komposisi PVP K-30 dan Carbopol® 940 .....	54
4.4 Hasil Pengujian Organoleptis Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ibuprofen .....	55
4.5 Hasil Pengujian Ketebalan dalam Satu <i>Patch</i> .....	56
4.6 Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Antar Replikasi .....	56
4.7 Hasil Pengujian Bobot Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ibuprofen .....	58
4.8 Hasil Pengujian Ketahanan Lipat Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ibuprofen .....	59
4.9 Hasil Pengujian pH Permukaan Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ibuprofen .....	60
4.10 Kadar Ibuprofen dalam Sediaan <i>Patch</i> .....	65
4.11 Hasil Pengujian FTIR Ibuprofen Murni dan <i>Patch</i> .....	69
4.12 Hasil Pengujian % <i>Moisture Content</i> Sediaan <i>Patch</i> Ibuprofen .....	70
4.13 Hasil Perhitungan <i>Flux Patch</i> Ibuprofen .....	74
4.14 Nilai R Hasil Penentuan Kinetika Pelepasan <i>Patch</i> Ibuprofen .....	76
4.15 Hasil Respon untuk Penentuan Formula Optimum .....	79

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Anatomi Kulit .....	9
2.2 <i>Matrix Controlled System</i> .....	15
2.3 <i>Membrane Controlled System</i> .....	16
2.4 Struktur Kimia Ibuprofen .....	22
2.5 Struktur Kimia Carbopol® .....	24
2.6 Struktur Kimia Etil Selulosa .....	25
2.7 Struktur Kimia PVP .....	26
2.8 Struktur Kimia Polietilen Glikol .....	27
2.9 Struktur Kimia Propilen Glikol .....	28
3.1 Skema Penelitian .....	31
3.2 Skema Pembuatan Dispersi Padat Ibuprofen .....	32
4.1 Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000 .....	45
4.2 Spektra Ibuprofen Murni .....	46
4.3 Spektra PEG 6000 .....	47
4.4 Spektra Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000 .....	48
4.5 Kurva Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05 .....	50
4.6 Kurva Baku Ibuprofen dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05 .....	51
4.7 Kurva Pengaruh PEG 6000 terhadap Serapan Ibuprofen .....	52
4.8 Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ibuprofen .....	55
4.9 Kurva Penentuan Panjang Gelombang Ibuprofen dalam Larutan Etanol 96% ....	61
4.10 Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan Etanol 96% .....	62
4.11 Perbandingan Kurva Serapan Antara Ibuprofen dengan Basis PVP K30-EC ...	63

4.12 Perbandingan Kurva Serapan Antara Ibuprofen dengan Basis PVP K30-Carbopol® 940-EC .....	63
4.13 Perbandingan Kurva Serapan Antara Ibuprofen dengan Basis Carbopol® 940- EC .....	64
4.14 Hasil FTIR <i>Patch</i> Ibuprofen Formula 1 .....	66
4.15 Hasil FTIR <i>Patch</i> Ibuprofen Formula 2 .....	67
4.16 Hasil FTIR <i>Patch</i> Ibuprofen Formula 3 .....	68
4.17 Profil Pelepasan Ibuprofen dari Tiga Formulasi terhadap menit <sup>1/2</sup> .....	73
4.18 Kinetika Pelepasan Orde Nol .....	77
4.19 Kinetika Pelepasan Orde Satu .....	77
4.20 Kinetika Pelepasan Model Higuchi.....	78
4.21 Kinetika Pelepasan Model Korsmeyer's Peppas.....	78
4.22 <i>Countour Plot</i> Respon % <i>Moisture Content</i> .....	80
4.23 <i>Countour Plot</i> Respon <i>Flux</i> .....	81
4.24 Kurva Hubungan Antara Komposisi Faktor <i>Versus Desirability</i> .....	81

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
4.1 Tabulasi Randemen Dispersi Padat Ibuprofen–PEG 6000 .....	95
4.2 Tabulasi Hasil Serapan Ibuprofen dalam Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum .....	95
4.3 Tabulasi Pembuatan Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ .....	97
4.4 Tabulasi Perhitungan Uji Homogenitas Dispersi Padat Ibuprofen .....	98
4.5 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan .....	100
4.5.1 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan dalam Satu <i>Patch</i> .....	100
4.5.2 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Tiap Replikasi.....	100
4.6 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot.....	100
4.6.1 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot F1.....	100
4.6.2 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot F2.....	101
4.6.3 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot F3.....	101
4.7 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> .....	102
4.7.1 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> F1 .....	102
4.7.2 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> F2 .....	102
4.7.3 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> F3 .....	102
4.8 Tabulasi Hasil Serapan Ibuprofen dalam Etanol 96% pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum .....	102
4.9 Tabulasi Pembuatan Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan Etanol 96% .....	105
4.10 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> Ibuprofen .....	106
4.10.1 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> F1 .....	106
4.10.2 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> F2.....	107
4.10.3 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> F3.....	107

4.11	Tabulasi Hasil % <i>Moisture Content</i> .....	108
4.11.1	Tabulasi Hasil % <i>Moisture Content</i> F1 .....	108
4.11.2	Tabulasi Hasil % <i>Moisture Content</i> F2 .....	108
4.11.3	Tabulasi Hasil % <i>Moisture Content</i> F3 .....	109
4.12	Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Ibuprofen pada Sediaan <i>Patch</i> .....	109
4.12.1	Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Ibuprofen pada <i>Patch</i> F1 .....	109
4.12.2	Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Ibuprofen pada <i>Patch</i> F2 .....	113
4.12.3	Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Ibuprofen pada <i>Patch</i> F3 .....	117
4.12.4	Contoh Perhitungan Massa Ibuprofen Tertransport Menggunakan Alat Uji Disolusi .....	120
4.12.5	Grafik Penentuan Nilai <i>Flux</i> Sediaan <i>Patch</i> Ibuprofen F1 .....	122
4.12.6	Grafik Penentuan Nilai <i>Flux</i> Sediaan <i>Patch</i> Ibuprofen F2 .....	122
4.12.7	Grafik Penentuan Nilai <i>Flux</i> Sediaan <i>Patch</i> Ibuprofen F3 .....	123
4.13	Tabulasi Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Sediaan <i>Patch</i> Ibuprofen .....	124
4.13.1	Tabulasi Hasil Analisa Kinetika Pelepasan <i>Patch</i> Ibuprofen F1 .....	124
4.13.2	Tabulasi Hasil Analisa Kinetika Pelepasan <i>Patch</i> Ibuprofen F2 .....	126
4.13.3	Tabulasi Hasil Analisa Kinetika Pelepasan <i>Patch</i> Ibuprofen F3 .....	128
4.14	Penentuan Formula Optimum .....	129
4.14.1	Respon % <i>Moisture Content</i> .....	129
4.14.2	Respon <i>Flux</i> .....	132
4.14.3	Optimasi Formula Optimum .....	135
4.15	Dokumentasi Alat dan Pengujian .....	137
4.15.1	Pembuatan Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000 .....	137
4.15.2	Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ibuprofen .....	137
4.15.3	Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> dengan Mikrometer Sekrup .....	138
4.15.4	Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Ibuprofen .....	138
4.15.5	Pengujian Ketahanan Lipat <i>Patch</i> Ibuprofen .....	139
4.15.6	Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Ibuprofen .....	139

4.15.7 Pengujian Kadar <i>Patch</i> Ibuprofen .....	139
4.15.8 Pengujian FTIR <i>Patch</i> Ibuprofen .....	140
4.15.9 Pengujian % <i>Moisture Content</i> .....	140
4.15.10 Uji Pelepasan <i>Patch</i> Ibuprofen dengan Alat Uji Disolusi .....	140
4.15.11 <i>Hot Plate Magnetic Stirer</i> .....	141
4.15.12 Timbangan Analitik .....	141
4.15.13 FTIR .....	141
4.15.14 pH Meter .....	142
4.15.15 Ultrasonik .....	142
4.15.16 Desikator .....	142
4.15.17 Oven .....	143
4.15.18 <i>Moisture Analyzer</i> .....	143
4.15.19 Spektrofotometer UV-Vis .....	143
4.15.20 Sertifikat Analisis Ibuprofen .....	144

**DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN**

**A**

a : Intersep

**B**

B : Slope atau kemiringan kurva

**C**

C : Celcius

cm : Centimeter

CO<sub>2</sub> : Karbondioksida

CV : *Coefficient variation*

**D**

D : Koefisien difusi obat dalam pembawa

Da : Dalton

**F**

F : Formula

**G**

g : Gram

**J**

J : *Flux*

**M**

M : Jumlah senyawa yang melewati *barrier*

mg : Miligram

mL : Mililiter

mm : Milimeter

**N**

nm : Nanometer

**O**

Oct : Oktanol

**P**

P : Koefisien partisi

p : Nilai signifikansi

pH : *Power of hydrogen*

pKa : nilai konstanta disosiasi asam

ppm : *Part per million*

PT : Perseroan Terbatas



**R**

r : Koefisien korelasi

rpm : Rotasi per menit

**S**

S : luas permukaan *barrier*

SD : Standar deviasi

**T**

t : waktu

**U**

UV-Vis : Ultraviolet-visibel

$\mu\text{g}$  : Mikrogram

**X**

x : Konsentrasi (ppm)

**Y**

Y : Respon hasil atau sifat yang diamati

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Ibuprofen atau asam (RS)-2-(4-Isobutyl-phenyl)propionat merupakan obat golongan *Non Steroidal Anti Inflammatory Drug* (NSAID) turunan asam propionat (Nirja *et al.*, 2013). Ibuprofen digunakan secara luas untuk mengurangi rasa nyeri dan inflamasi akibat beberapa kondisi seperti *osteoarthritis*, *rheumatoid arthritis*, dan gangguan *musculoskeletal* lainnya, serta sebagai antipiretik dan antiinflamasi pada dosis rendah (Bushra dan Aslam, 2010). Ibuprofen merupakan NSAID nonselektif yang dapat menghambat enzim siklooksigenase-2 (COX-2) dan enzim siklooksigenase-1 (COX-1) serta berperan penting dalam penurunan sintesis prostaglandin (Pragya dan Rastogi, 2012). Ibuprofen dianggap sebagai obat NSAID yang paling aman digunakan dibandingkan NSAID lainnya (Nirja *et al.*, 2013).

Penggunaan ibuprofen secara oral sering menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan seperti tukak lambung yang kadang-kadang disertai anemia sekunder akibat pendarahan saluran cerna, mual, muntah dan sakit kepala (Agustin *et al.*, 2014). *European Medicines Agency-Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (EMA-PRAC) menginformasikan bahwa penggunaan ibuprofen oral dengan dosis tinggi (2400 mg per hari atau lebih) dapat meningkatkan resiko kardiovaskuler (Badan POM R1, 2015). Dengan demikian untuk mengatasi efek samping ibuprofen secara per oral, maka pemberian ibuprofen dapat diberikan secara *transdermal* (Rainsford *et al.*, 2003)

Sistem penghantaran obat *transdermal* merupakan salah satu bentuk sistem penghantaran obat dengan cara menempelkan sediaan pada kulit dan mampu menghantarkan obat masuk ke dalam tubuh melalui kulit (Reddy *et al.*, 2014). Beberapa keuntungan sediaan *transdermal* yakni menghindari *first-pass effect metabolism* pada pemberian peroral, menghindari kontak langsung obat dengan mukosa lambung sehingga mengurangi efek samping obat pada sistem pencernaan,

pemakaian mudah dihentikan apabila terjadi efek toksik, menjaga bioavailabilitas obat dalam plasma, memberikan konsentrasi obat yang konstan pada sirkulasi darah untuk waktu yang lebih lama sehingga meminimalkan dosis penggunaan, dan meningkatkan kepatuhan pasien (Ramteke *et al.*, 2012).

Bahan obat yang dapat diformulasi dalam bentuk sediaan *transdermal* harus memenuhi beberapa syarat diantaranya bahan obat harus memiliki bobot molekul yang cukup kecil (<500 Da), memiliki nilai koefisien partisi oktanol/air ( $\log P_{O_{ct}/air}$ ) antara 1 sampai 4, waktu paruh < 10 jam, bioavailabilitas obat secara oral rendah, obat tidak mengiritasi kulit (Yadav *et al.*, 2011). Ibuprofen memiliki bobot molekul 206.3 Da (Sweetman, 2009),  $\log P$  4,0 (Moffat *et al.*, 2005), bioavailabilitas secara oral kurang dari 80%, waktu paruh 2 jam (Nirja *et al.*, 2013) dan eliminasi yang relatif cepat (Tjay dan Rahardja, 2002). Dengan demikian ibuprofen cocok memenuhi persyaratan untuk dibuat sediaan *transdermal*. Salah satu bentuk sediaan *transdermal* yaitu *patch*.

*Transdermal patch* merupakan suatu sistem penghantaran obat melalui kulit untuk memberikan dosis tertentu dan mendistribusikan obat sampai sirkulasi sistemik dengan menggunakan lapisan perekat (Sharma *et al.*, 2013). *Patch* memastikan obat terdistribusi dengan laju pelepasan terkontrol. Partikel obat pertama-tama harus terlarut sehingga terbentuk molekul yang dapat berdifusi melewati polimer, kemudian obat akan berpenetrasi melewati kulit. Berdasarkan metode formulasinya, *patch* dibagi menjadi dua kelompok yaitu *membrane controlled system* dan *matrix controlled system* (Okyar *et al.*, 2012). Pada penelitian ini digunakan *patch* tipe *matrix* karena memiliki beberapa keuntungan yaitu jika terjadi kerusakan pada polimer tidak terjadi kebocoran sehingga tidak terjadi pelepasan obat dalam jumlah besar (Kumar *et al.*, 2013<sup>b</sup>), bentuk sediaan yang elegan, lebih kecil dan tipis, proses pembuatan yang mudah, cepat, serta biaya lebih murah (Venkatraman *et al.*, 2002).

Salah satu komponen penting dalam sediaan *transdermal patch* adalah polimer. Polimer berfungsi mengontrol kecepatan pelepasan obat dari sediaan (Yener *et al.*, 2010). Kombinasi yang tepat dari polimer hidrofilik dan hidrofobik dapat

menghantarkan obat secara terkontrol. Penggunaan polimer hidrofilik saja akan menyebabkan obat terlepas dengan cepat dari sediaan, sedangkan penggunaan polimer hidrofobik saja dapat memperlambat laju pelepasan obat karena akan terbentuk *barrier* kuat yang menyebabkan terjadi jebakan obat dalam sediaan sehingga obat sulit untuk dilepaskan (Prabhakar *et al.*, 2013).

Solusi untuk mengatasi masalah tersebut yaitu dengan menggunakan kombinasi antara polimer hidrofilik dan hidrofobik. Polimer hidrofilik yang digunakan pada penelitian ini adalah Polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan Carbopol<sup>®</sup> 940. PVP K-30 dipilih karena PVP K-30 dapat kontak dengan air, sehingga akan membentuk suatu pori yang dapat membantu obat terlepas dari basisnya (Kandavilli *et al.*, 2002). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Boddeda *et al.*, (2016) polimer PVP K-30 dapat meningkatkan pelepasan obat pada *patch* fluconazole dibandingkan polimer HPMC. PVP K-30 bersifat tidak mengiritasi dan tidak menyebabkan reaksi sensitif pada kulit (Rowe *et al.*, 2009). Carbopol<sup>®</sup> dipilih karena mempunyai kekuatan mengembang yang tinggi (Rowe *et al.*, 2009), dapat kontak dengan air, memiliki stabilitas dan kompatibilitas yang tinggi serta toksisitas rendah (Lu dan Jun, 1998). PVP K-30 dan Carbopol<sup>®</sup> merupakan polimer yang dapat mengembang (*swellable*). Polimer yang dapat mengembang lebih meningkatkan tortuositas dan difusi bahan aktif sehingga mengakibatkan pelepasan obat lebih terkontrol (Kumar *et al.*, 2012<sup>a</sup>). Sedangkan polimer hidrofobik yang digunakan adalah Etil Selulosa (EC), karena polimer tersebut akan membentuk *barrier* film yang kuat (Patel *et al.*, 2012) dan paling banyak digunakan dalam penelitian.

Ibuprofen memiliki karakteristik praktis tidak larut dalam air (Sweetman, 2009). Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) ibuprofen digolongkan dalam BCS kelas II yaitu memiliki kelarutan rendah tetapi memiliki permeabilitas yang tinggi (Maru *et al.*, 2015). Di sisi lain, kelarutan merupakan salah satu faktor penting dalam formulasi sediaan dan meramalkan derajat absorpsi obat (Zaini *et al.*, 2010). Obat-obat dengan kelarutan kecil dalam air seringkali

menunjukkan ketersediaan hayati yang rendah, sehingga dibutuhkan suatu upaya untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif obat yaitu melalui metode pembuatan dispersi padat.

Dispersi padat merupakan dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam eksipien *inert* atau matriks dalam fase padat. Dispersi padat merupakan metode yang paling efektif untuk meningkatkan laju disolusi obat serta bioavailabilitas obat dengan kelarutan rendah (Jafar *et al.*, 2010). Terdapat tiga teknik pembuatan dispersi padat yaitu peleburan, pelarutan, dan peleburan-pelarutan (Singh *et al.*, 2011). Pada penelitian ini digunakan metode peleburan karena memiliki beberapa keuntungan yaitu mudah, lebih ekonomis (Leuner dan Dressman, 2000), dan tidak membutuhkan pelarut (Shenoy dan Pandey, 2008). Penelitian sebelumnya dispersi padat ibuprofen yang dibuat dengan metode peleburan menggunakan polimer PEG 6000 perbandingan 1:1,5 menunjukkan perbaikan kelarutan ibuprofen dan peningkatan laju disolusi ibuprofen (Zaini *et al.*, 2010).

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui komposisi terbaik dari polimer PVP K-30 dan Carbopol® 940 jika digunakan baik secara tunggal maupun kombinasi terhadap sifat fisika kimia, % *moisture content* dan laju pelepasan sediaan *transdermal patch* dispersi padat ibuprofen, sedangkan polimer lipofilik EC dibuat tetap. Optimasi kombinasi polimer hidrofilik pada penelitian ini menggunakan metode *simplex lattice design* terhadap % *moisture content* dan laju pelepasan sediaan *transdermal patch* dispersi padat ibuprofen. *Simplex lattice design* dapat digunakan untuk menentukan proporsi relatif dari bahan-bahan pada optimasi formulasi terhadap variabel tertentu. Model ini sesuai dengan jumlah bahan harus konstan (Bolton, 1997). Evaluasi sediaan *transdermal patch* yang lainnya antara lain pengujian organoleptis, bobot, ketebalan, FTIR, ketahanan lipat, pH permukaan, dan % kadar ibuprofen dalam sediaan patch. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai formula campuran polimer hidrofilik PVP K-30 dan Carbopol® 940 yang optimum sehingga didapatkan sediaan *transdermal patch* dispersi padat ibuprofen yang baik.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah sediaan *transdermal patch* dispersi padat ibuprofen yang dihasilkan dari masing-masing formula telah memenuhi persyaratan fisikokimia (organoleptis, ketebalan, keseragaman bobot, ketahanan lipat, pH permukaan, FTIR) ?
2. Bagaimana pengaruh komposisi polimer PVP K-30 dan Carbopol® 940 terhadap % *moisture content* sediaan *transdermal patch* dispersi padat ibuprofen dengan rancangan formula *simplex lattice design* ?
3. Bagaimana pengaruh komposisi polimer PVP K-30 dan Carbopol® 940 terhadap laju pelepasan sediaan *transdermal patch* dispersi padat ibuprofen dengan rancangan formula *simplex lattice design* ?
4. Berapakah komposisi optimum kombinasi polimer PVP K-30 dan Carbopol® 940 pada sediaan *transdermal patch* dispersi padat ibuprofen dengan rancangan formula *simplex lattice design* ?

## 1.3 Tujuan

1. Mengetahui sediaan *transdermal patch* dispersi padat ibuprofen yang dihasilkan dari masing-masing formula telah memenuhi persyaratan fisikokimia (organoleptis, ketebalan, keseragaman bobot, ketahanan lipat, pH permukaan, FTIR) atau tidak.
2. Mengetahui pengaruh komposisi polimer PVP K-30 dan Carbopol® 940 terhadap % *moisture content* sediaan *transdermal patch* dispersi padat ibuprofen dengan rancangan formula *simplex lattice design*.
3. Mengetahui pengaruh komposisi polimer PVP K-30 dan Carbopol® 940 terhadap laju pelepasan sediaan *transdermal patch* dispersi padat ibuprofen dengan rancangan formula *simplex lattice design*.

4. Mengetahui komposisi optimum kombinasi polimer PVP K-30 dan Carbopol<sup>®</sup> 940 pada sediaan *transdermal patch* dispersi padat ibuprofen dengan rancangan formula *simplex lattice design*.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan diperoleh suatu data ilmiah mengenai komposisi polimer PVP K-30 dan Carbopol<sup>®</sup> 940 yang tepat dan memiliki % *moisture content* yang sesuai persyaratan dan laju pelepasan ibuprofen yang maksimum dari sediaan *transdermal patch* dispersi padat ibuprofen sehingga dapat digunakan sebagai dasar dalam pengembangan formula sediaan *patch* yang selanjutnya.

## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Tinjauan Kulit

#### 2.1.1 Definisi dan Fungsi Kulit

Kulit adalah organ terbesar dari tubuh, terhitung lebih dari 10% massa tubuh dan salah satu yang memungkinkan tubuh untuk berinteraksi dengan lingkungannya (Roberts dan Walters, 2002). Pada kulit orang dewasa rata-rata memiliki luas permukaan sekitar 1,8 m<sup>2</sup> (Prabu *et al.*, 2012). Potensi penghantaran obat melalui kulit telah diakui selama beberapa tahun. Kulit adalah organ yang kompleks dan memungkinkan bahan kimia dapat masuk ke dalam tubuh melalui kulit. Tebal kulit bervariasi mulai dari 0,5 mm sampai 6 mm tergantung dari letak, umur, dan jenis kelamin (Sharma *et al.*, 2013).

Fungsi alami kulit adalah sebagai barrier utama pelindung manusia dari lingkungannya (Prabu *et al.*, 2012). Fungsi kulit lainnya adalah penyerap panas, pengatur homeostatis, dan indera perasa (James *et al.*, 2006). Fungsi kulit dalam mempertahankan homeostasis terutama dalam hal komposisi, regulasi panas, kontrol tekanan darah, ekskresi, dan untuk mempertahankan suhu konstan melalui kontrol termoregulatori kulit (Roberts dan Walters, 2002).

#### 2.1.2 Anatomi Kulit

Berdasarkan anatominya kulit dibagi menjadi tiga lapisan yaitu epidermis, dermis, dan subkutan.

##### a. Lapisan Epidermis

Epidermis merupakan lapisan terluar dari kulit dan secara langsung berhubungan dengan lingkungan. Lapisan epidermis terdiri atas *stratum corneum*, *stratum lucidum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum*, dan *stratum basale* (Rawlings dan Harding,



2004). Epidermis bervariasi dalam hal ketebalan, tergantung ukuran sel dan jumlah lapisan sel epidermis, mulai dari 0,8 mm pada telapak tangan dan 0,06 mm pada kelopak mata (Kesarwani *et al.*, 2013).

*Stratum corneum* adalah lapisan kulit yang paling luar dan terdiri atas beberapa lapisan sel-sel pipih yang mati, tidak berinti dan protoplasmanya telah berubah menjadi keratin (Chu, 2008). Terdapat 20 lapis sel yang tersusun rigid pada lapisan ini sehingga memainkan peranan penting sebagai barier utama pada kulit. *Stratum lucidum* terdapat langsung di bawah lapisan korneum, merupakan lapisan sel-sel tipis dan jernih tanpa inti dengan protoplasma yang berubah menjadi protein yang disebut eleidin. *Stratum granulosum* merupakan dua atau tiga lapis sel-sel pipih dengan sitoplasma berbutir kasar dan terdapat inti di antaranya. Butir-butir kasar ini terdiri atas keratohialin. Pada *stratum granulosum* terdapat sel *langerhans* (Roberts dan Walters, 2002). Peran dari sel-sel *langerhans* adalah sebagai antigen dalam sistem kekebalan kulit, dan memiliki fungsi untuk mengambil alergen yang kontak pada kulit (Gibson, 2009). *Stratum spinosum* terdiri atas beberapa lapis sel yang berbentuk poligonal yang besarnya berbeda-beda karena adanya proses mitosis. Protoplasmanya jernih karena banyak mengandung glikogen dan inti yang terletak di tengah. Sel-sel ini makin dekat ke permukaan makin pipih bentuknya (Murphy, 1997). *Stratum germinativum* atau *stratum basale* terdapat aktifitas mitosis yang hebat dan bertanggung jawab dalam regenerasi sel epidermis secara konstan. Epidermis membutuhkan waktu 28 hari untuk memperbarui hingga sampai ke permukaan, hal ini bergantung pada letak dan usia. *Stratum basale* terdiri dari satu lapis sel yang mengandung melanosit. Pada lapisan ini terdapat jaringan ikat yang menyokong epidermis dan menjadi penghubung dengan jaringan subkutan (Chu, 2008).

#### b. Lapisan Dermis

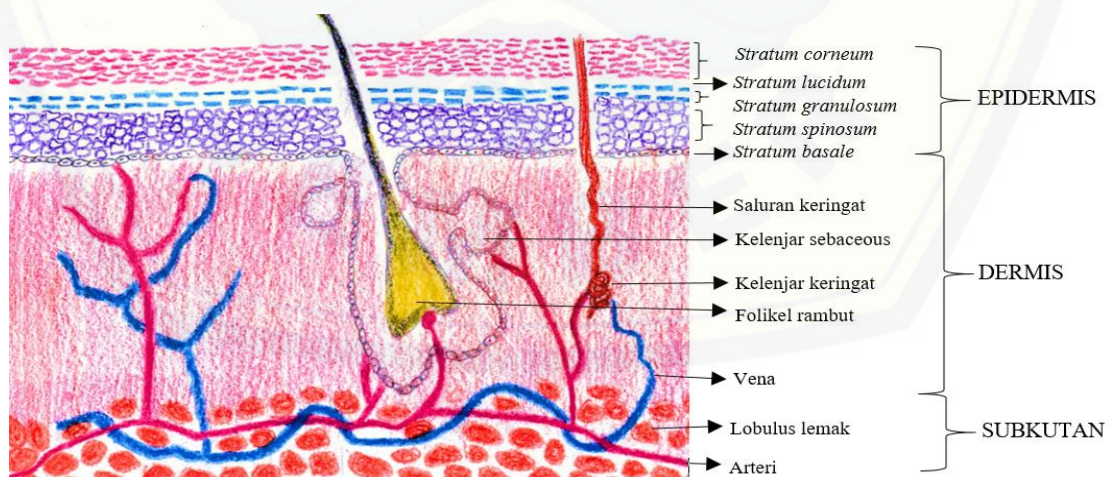
Lapisan dermis merupakan lapisan dibawah epidermis yang jauh lebih tebal daripada epidermis. Dermis memiliki ketebalan 0,2 – 0,3 cm. Lapisan ini terdiri atas lapisan elastis dan fibrosa padat dengan elemen-elemen selular dan folikel rambut.

Secara garis besar dibagi menjadi 2 bagian yakni *pars papillare* yaitu bagian yang menonjol ke epidermis, berisi ujung serabut saraf dan pembuluh darah, dan *pars reticulare* yaitu bagian bawahnya yang menonjol ke arah subkutan (Djuanda, 2003).

Terdapat pemisah antara dermis serta epidermis yaitu berupa membran yang tersusun atas lapisan papilar dan retikular. Adanya lapisan papilar tersebut mampu memberikan nutrisi pada epidermis di atasnya, sedangkan lapisan retikular terletak lebih dalam dari lapisan papilar (Roberts dan Walters, 2002). Dermis berfungsi untuk melindungi tubuh dari cedera, memberi fleksibilitas, sebagai *barrier* terhadap infeksi dan tempat penyimpanan air (Reddy *et al.*, 2014)

#### c. Lapisan Subkutan

Lapisan subkutan atau hipodermis merupakan lapisan di bawah dermis yang terdiri dari lapisan lemak. Hipodermis atau jaringan lemak subkutan ini mendukung lapisan dermis dan epidermis (Kesarwani *et al.*, 2013). Lapisan ini mengandung jumlah sel lemak yang beragam, bergantung pada area tubuh dan nutrisi individu, serta berisi banyak pembuluh darah dan saraf (Roberts dan Walters, 2002). Sel lemak berbentuk bulat dan besar. Lapisan sel-sel lemak disebut *paniculus adipose* yang berfungsi sebagai cadangan makanan, struktur dasar, dan isolator panas. Pada lapisan ini terdapat ujung-ujung saraf tepi, pembuluh darah, dan getah bening (Djuanda, 2003).



Gambar 2.1 Anatomi Kulit (Prabhakar *et al.*, 2013)

## 2.2 Tinjauan Dispersi Padat

### 2.2.1 Definisi Dispersi Padat

Kelarutan bahan obat dapat ditingkatkan salah satunya melalui metode dispersi padat. Dispersi padat dalam pembawa yang mudah larut dikembangkan oleh Sekiguchi dan Obi pada tahun 1961 (Zaini *et al.*, 2010). Dispersi padat didefinisikan sebagai sistem dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam matriks atau pembawa *inert* pada keadaan padat yang dibuat dengan metode peleburan, metode pelarutan, dan metode peleburan-pelarutan (Chiou dan Riegelman, 1971). Dispersi padat merupakan metode yang efisien dan efektif untuk mengatasi masalah insolubilitas, bioavailabilitas, disolusi, dan permeabilitas obat melalui kulit. Peningkatan laju disolusi obat yang dibuat dengan sistem dispersi padat disebabkan oleh pengurangan ukuran partikel obat ke tingkat minimum, pengaruh solubilisasi pembawa, dan peningkatan daya keterbasahan (Zaini *et al.*, 2010). Dispersi padat menerapkan prinsip bahwa obat dapat terlepas karena terbentuk campuran antara obat sukar larut dengan pembawa mudah larut.

### 2.2.2 Keuntungan Dispersi Padat

Menurut Singh *et al.*, (2011) metode dispersi padat memiliki beberapa keuntungan, antara lain :

#### a. Memperkecil Ukuran Partikel

Salah satu keuntungan dispersi padat adalah memperkecil ukuran partikel senyawa aktif ketika dilakukan proses pendispersian antara senyawa aktif dan polimer yang digunakan. Senyawa aktif akan mengalami dispersi secara molekular sehingga dapat memperkecil ukuran partikelnya. Semakin kecil ukuran suatu partikel, maka luas permukaan obat akan meningkat sehingga dapat meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitas obat

b. Meningkatkan Keterbasahan

Pembawa/matriks secara signifikan akan meningkatkan keterbasahan suatu obat sehingga akan mempengaruhi profil disolusi obatnya. Peningkatan keterbasahan suatu obat dalam dispersi padat merupakan hal yang utama pada peningkatan kelarutan obat.

c. Obat Berada dalam Bentuk Amorf

Senyawa obat dalam bentuk amorf cenderung memiliki kelarutan yang lebih tinggi. Hal ini dikarenakan tidak ada energi yang dibutuhkan untuk memecahkan kisi-kisi kristal selama proses disolusi.

### 2.2.3 Metode Pembuatan Dispersi Padat

Metode pembuatan dispersi padat ada tiga yaitu metode peleburan, metode pelarutan dan metode peleburan-pelarutan

a. Metode Peleburan

Metode ini dilakukan dengan cara meleburkan bahan obat dan bahan pembawa diatas *water bath* sampai meleleh. Campuran kemudian dipadatkan secara langsung dalam *ice bath* dengan pengadukan kuat hingga terbentuk massa padat. Massa padat biasanya membutuhkan waktu penyimpanan satu hari atau lebih dalam desikator pada suhu kamar untuk pengerasan. Massa padat yang didapat kemudian dihancurkan atau diserbuk dan diayak dengan nomor ayakan tertentu. Kelebihan metode ini adalah praktis dan ekonomis. Sedangkan kekurangannya adalah banyak obat atau pembawa, dapat terurai atau menguap selama proses peleburan pada suhu tinggi (Chiou dan Riegelman, 1971)

b. Metode Pelarutan

Metode ini dilakukan dengan melarutkan campuran dua komponen padat dalam suatu pelarut umum seperti etanol, kloroform ataupun campuran etanol dan diklorometana, kemudian diuapkan pada kondisi vakum untuk mendapatkan sediaan

padat (Launer dan Dressman, 2000). Salah satu syarat penting untuk pembuatan dispersi padat dengan metode pelarutan adalah bahwa obat dan pembawa cukup larut dalam pelarut. Kelebihan dari metode ini adalah dapat menghindari penguraian akibat panas bahan obat dan pembawa, karena untuk penguapan pelarut organik hanya butuh suhu yang rendah. Kekurangannya adalah sulit untuk menghilangkan sisa pelarut organik secara sempurna yang mungkin dapat mempengaruhi stabilitas obat (Singh *et al.*, 2011).

c. Metode Peleburan-pelarutan

Metode ini merupakan kombinasi dua metode di atas yaitu dengan melarutkan obat ke dalam pelarut yang sesuai. Setelah itu larutan dicampur dengan pembawa yang sudah dilebur, diikuti dengan pendinginan sehingga menghasilkan padatan (Singh *et al.*, 2011).

## 2.3 Tinjauan Sistem Penghantaran Obat *Transdermal*

### 2.3.1 Definisi Sistem Penghantaran Obat *Transdermal*

Sistem penghantaran obat *transdermal* adalah rute penghantaran obat melalui kulit dan menghasilkan pelepasan obat yang terkontrol (Surender *et al.*, 2016). Sistem penghantaran obat *transdermal* ini mampu meningkatkan pelepasan obat serta mengurangi efek samping obat saat diberikan secara peroral (Saroaha *et al.*, 2011). Sediaan *transdermal* menggunakan kulit sebagai tempat pemasukan obat berdasarkan mekanisme difusi pasif zat aktif dan memasuki sirkulasi darah untuk memberikan efek sistemik (Agustin *et al.*, 2014).

Salah satu bentuk sediaan *transdermal* adalah *patch*. *Transdermal patch* merupakan suatu sistem penghantaran obat melalui kulit untuk memberikan dosis tertentu dan mendistribusikan obat sampai sirkulasi sistemik dengan menggunakan lapisan perekat (Sharma *et al.*, 2013). *Transdermal patch* diterapkan pada kulit agar dapat memberikan zat aktif ke sistemik setelah melewati penghalang kulit.

*Transdermal patch* menggunakan membran untuk mengontrol pelepasan obat yang terkandung dalam pembawa dalam *patch* untuk melewati kulit dan masuk ke aliran darah (*European Directorate for the Quality of Medicines*, 2005).

### 2.3.2 Persyaratan Sediaan *Transdermal*

Bahan obat yang dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan *transdermal* harus memenuhi beberapa syarat diantaranya bahan obat harus memiliki bobot molekul yang cukup kecil ( $<500$  Da), memiliki nilai koefisien partisi oktanol/air ( $\log P_{\text{oct/air}}$ ) antara 1 sampai 4, waktu paruh  $< 10$  jam, bioavailabilitas obat secara oral rendah, obat tidak mengiritasi kulit (Yadav *et al.*, 2011). Ibuprofen memiliki bobot molekul 206.3 Da (Sweetman, 2009),  $\log P$  4,0 (Moffat *et al.*, 2005), bioavailabilitas secara oral kurang dari 80% dan waktu paruh sekitar 2 jam (Nirja *et al.*, 2013) serta eliminasi yang relatif cepat (Tjay dan Rahardja, 2002). Berdasarkan hal tersebut maka ibuprofen dapat diformulasi dalam bentuk sediaan *transdermal patch*.

Menurut Kumar *et al.*, (2013<sup>b</sup>) tidak hanya obat saja yang memerlukan perhatian dalam memformulasikan suatu sediaan *transdermal* melainkan sifat fisika kimia polimer juga menjadi faktor penting dalam mempengaruhi mekanisme pelepasan dan penetrasi obat. Kriteria polimer yang dapat diformulasi dalam bentuk sediaan *transdermal*, diantaranya :

- a. Polimer harus stabil
- b. Polimer tidak boleh toksik
- c. Polimer harus mudah diproduksi dan difabrikasi menjadi produk yang diinginkan dan tidak mahal.
- d. Polimer tidak boleh terdekomposisi dengan adanya bahan obat dan eksipien lain dalam formula.

### 2.3.3 Keuntungan dan Kerugian Sediaan *Transdermal*

Sistem penghantaran obat secara *transdermal* memiliki beberapa keuntungan yaitu akses pemakaian yang mudah, *noninvasive*, memberikan efek yang lebih cepat karena langsung disirkulasikan melalui pembuluh darah (Daniels dan Knie, 2007), menghindari *first pass metabolism*, mencegah iritasi pada saluran pencernaan, memfasilitasi obat menuju organ target, meningkatkan kepatuhan pasien, mudah dihilangkan apabila terjadi reaksi alergi dan toksisitas, menyebabkan kadar obat dalam plasma konstan sehingga memberikan durasi yang lama akibatnya mengurangi frekuensi pemberian obat (Prabu *et al.*, 2012).

Selain memiliki keuntungan, sediaan *transdermal* juga memiliki kerugian yaitu tidak semua bahan obat cocok dipreparasi sebagai sediaan *transdermal* karena hanya bahan obat dengan bobot molekul kurang dari 500 Dalton, tidak cocok untuk bahan yang mudah mengiritasi kulit (Patel *et al.*, 2012), dan beberapa pasien mengalami dermatitis saat kontak pada kulit akibat satu atau lebih bahan yang dapat mengiritasi kulit, penggunaan sediaan *transdermal* mungkin tidak ekonomis (Gaikwad, 2013).

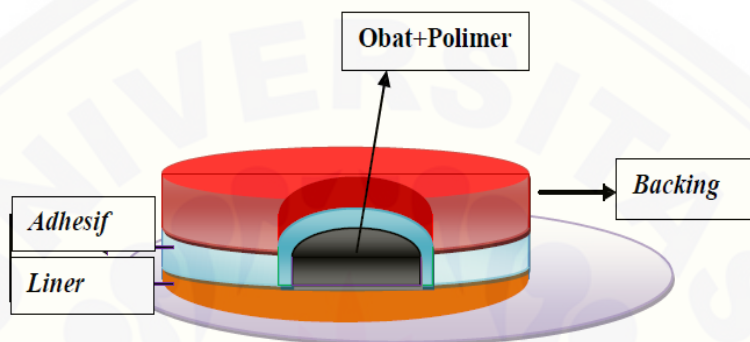
### 2.3.4 Bentuk *Transdermal Patch*

Secara umum berdasarkan metode formulasinya, bentuk sediaan *transdermal patch* dibagi menjadi dua yaitu *Matrix Diffusion-Controlled System* dan *Membrane Permeation-Controlled System*.

#### a. Tipe *Matrix Diffusion-Controlled System*

Komponen utama dari sistem *matrix* yaitu bahan *adhesive* dan *backing* (Venkatraman *et al.*, 2002). Lapisan *backing* sebagai lapisan luar formulasi (Güngör *et al.*, 2012). Pada tipe *matrix*, obat dibuat dengan mendispersikan partikel homogen obat dalam polimer hidrofilik atau lipofilik. Obat dan bahan-bahan tambahan seperti polimer dan *enhancer* diformulasikan menjadi satu kedalam larutan *adhesive*.

Selanjutnya *adhesive* tersebut ditempelkan pada lapisan *backing*. Tipe *patch* yang paling sering digunakan di pasaran saat ini adalah *patch matrix* (Saroaha *et al.*, 2011). Pada tipe *matrix*, polimer berikatan dengan obat dan mengendalikan laju pelepasan obat dari *patch* (Mehta, 2004). Skema dari *matrix system* dapat dilihat pada Gambar 2.2



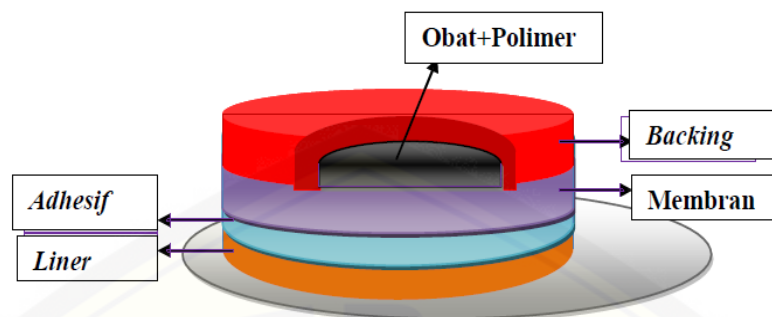
Gambar 2.2 *Matrix Controlled System* (Kumar *et al.*, 2013<sup>b</sup>)

Keuntungan dari tipe *matrix* adalah *patch* akan membentuk suatu sediaan yang tipis dan elegan sehingga nyaman untuk digunakan serta proses pembuatan yang mudah, cepat dan murah (Venkatraman *et al.*, 2002), serta tidak terjadi *dose dumping* (Kumar *et al.*, 2013<sup>b</sup>). Sedangkan kelemahan tipe *matrix* ini yakni tidak terdapatnya membran sehingga tidak ada yang mengontrol pelepasan obat secara konstan (Jhawar *et al.*, 2013).

b. Tipe *Membrane Permeation-Controlled System*

Komponen dari sistem membran meliputi: *reservoir*, *rate controlling membrane* dan lapisan *adhesive* yang melekat pada kulit. Membran yang terletak di antara obat dan kulit mengendalikan laju pelepasan obat dari *reservoir* (Saroaha *et al.*, 2011). Bahan obat dalam *reservoir* bisa dibuat dalam bentuk larutan, suspensi, pasta atau gel atau didispersikan dalam matriks polimer padat (Kumar *et al.*, 2013<sup>b</sup>). Skema dari *membrane controlled system* dapat dilihat pada Gambar 2.3.





Gambar 2.3 *Membrane Controlled System* (Kumar *et al.*, 2013<sup>b</sup>)

Sistem ini memiliki keuntungan yaitu larutan obat dalam *reservoir* tetap jenuh, laju pelepasan obat melalui membran tetap konstan (Ansel *et al.*, 2011), tetapi apabila terjadi kerusakan yang tidak disengaja pada membran maka dapat menyebabkan terjadinya *dose dumping* dan pelepasan obat akan cepat (Kumar *et al.*, 2013<sup>b</sup>).

### 2.3.5 Komponen Transdermal Patch

Komponen utama *transdermal patch* adalah bahan aktif (obat), polimer, *adhesive*, *penetration enhancer*, *backing* dan *liner* serta bahan tambahan lainnya seperti *plasticizer* dan pelarut (Kadam *et al.*, 2014).

#### a. Bahan Aktif (Obat)

Obat harus memenuhi persyaratan fisika kimia untuk dapat diaplikasikan pada penggunaan kulit. Obat harus memiliki bobot molekul rendah, waktu paruh singkat, poten, dan tidak mengiritasi (Jhawat *et al.*, 2013).

#### b. Polimer

Salah satu komponen penting dalam sediaan *transdermal patch* adalah polimer. Polimer berfungsi untuk mengontrol kecepatan pelepasan obat dari sediaan. Penggunaan polimer hendaknya harus biokompatibel dengan kulit dan kompatibel serta tidak berinteraksi dengan obat dan eksipien lain ketika dalam formulasi. Contoh

bahan polimer diantaranya gelatin, chitosan, PVA, PVP, Carbopol<sup>®</sup>, HPMC, EC poliurea, asam polilaktik (Mali *et al.*, 2015).

c. *Adhesive*

*Adhesive* berfungsi untuk mempertahankan *patch* agar tetap kontak dengan kulit dan harus mampu mempertahankan *patch* berada di tempat aksi untuk waktu yang lama (Mali *et al.*, 2015). Contoh bahan *adhesive* adalah poliakrilat, poliisobutilen dan poliksiloksan (Yadav *et al.*, 2011).

d. *Penetration Enhancer*

*Penetration enhancer* atau bahan peningkat penetrasi merupakan zat tambahan yang membantu difusi obat melewati *stratum corneum*. *Penetration enhancer* memiliki mekanisme meningkatkan permeabilitas kulit dengan mengganggu struktur *stratum corneum*, berinteraksi dengan protein interseluler, dan meningkatkan koefisien partisi obat, atau pelarut terhadap *stratum corneum* (Patel *et al.*, 2012). Gangguan dimungkinkan terjadi karena denaturasi protein dan randomisasi lemak intraseluler atau ekstraseluler (Sharma *et al.*, 2011).

*Penetration enhancer* idealnya harus tidak toksik, tidak mengiritasi, inert farmakologi, tidak menyebabkan alergi, kompatibel dengan obat maupun eksipien lain serta stabil secara fisika kima (Kumar *et al.*, 2013<sup>b</sup>). Salah satu contoh *penetrasi enhancer* yang sering digunakan adalah propilen glikol sebab lebih nyaman dan tidak mengiritasi dibanding gliserin (Rowe *et al.*, 2009).

e. *Backing*

*Backing* berfungsi untuk melindungi *reservoir* obat dan polimer dari lingkungan luar dan biasanya terbuat dari aluminium foil, poliester, dan polivinil alkohol (Mali *et al.*, 2015). Membran *backing* bertujuan mengikat seluruh sistem bersamaan dan pada saat yang sama melindungi obat dari paparan atmosfer yang dapat mengakibatkan kerusakan atau kehilangan obat oleh penguapan.

f. *Liner*

Liner dilepas saat *patch* akan digunakan dan berfungsi untuk mencegah hilangnya obat dari polimer matriks, mencegah kontaminasi *patch* dari lingkungan luar selama proses penyimpanan dan transportasi (Jhawat *et al.*, 2013). Oleh karena itu *liner* sering dianggap sebagai bagian dari bahan kemasan primer daripada bagian dari bentuk sediaan untuk penghantaran obat (Reddy *et al.*, 2014)

g. *Plasticizer*

*Plasticizer* mampu menyebabkan fleksibilitas dan mengurangi kerapuhan polimer. Contoh zat yang berfungsi sebagai *plasticizer* yaitu turunan gliserol, ester asam olet, ester asam, polietilenglikol dan alkohol (Jhawat *et al.*, 2013).

## 2.4 Tinjauan Pelepasan Obat Melalui Kulit

Proses absorpsi percutan obat dari sediaan *transdermal* meliputi disolusi obat dalam pembawanya, difusi obat terlarut (solut) dari pembawa ke permukaan kulit, dan penetrasi obat melalui lapisan-lapisan kulit (Sinko, 2011). Pelepasan obat dari sediaan *transdermal* dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya adalah afinitas obat dengan pembawa, kelarutan bahan obat dalam pembawa, lipofilitas bahan obat, viskositas pembawa serta pemilihan atau komposisi bahan tambahan misalnya *penetration enhancer*. Pelepasan obat sediaan *transdermal* secara langsung bergantung pada sifat fisika kimia pembawa dan obat yang digunakan. Ketersediaan biologis obat yang digunakan bergantung pada kecepatan pelepasan obat dari pembawa dan permeabilitas obat melewati kulit (Sinko, 2011).

Bila suatu obat diberikan secara *transdermal* maka obat akan lepas dari pembawanya, kemudian berdifusi pasif menuju epidermis dan dermis. Difusi pasif merupakan bagian terbesar dari proses *transmembran* pada obat-obatan. Tenaga pendorong terjadinya difusi pasif adalah perbedaan konsentrasi obat pada kedua sisi membran sel. Menurut hukum difusi Fick, molekul obat berdifusi dari daerah dengan

konsentrasi obat tinggi ke daerah dengan konsentrasi obat rendah (Sinko, 2011). Salah satu cara untuk meningkatkan pelepasan obat adalah dengan menggunakan bahan pembawa yang sesuai. Zat-zat terlarut yang terikat longgar dengan pembawanya akan menghasilkan koefisien aktivitas yang tinggi, sebaliknya zat-zat yang terikat kuat oleh pembawanya akan menghasilkan koefisien aktivitas yang rendah, sehingga akan menyebabkan laju pelepasan dari kombinasi obat dan pembawanya sangat rendah (Idson dan Lazarus, 1994).

Proses transport obat melalui barrier didasari pada hukum Fick 1, yang menyatakan bahwa jumlah molekul senyawa obat yang melewati setiap unit barrier dalam tiap satuan waktu, yang dinyatakan sebagai *flux* (J) (Sinko, 2011). Berikut merupakan persamaan hukum Fick 1 :

$$J = \frac{dM}{S \cdot dt}$$

dengan J adalah *flux*, M adalah jumlah bahan aktif yang tertransport (gram), S adalah luas permukaan barrier (cm<sup>2</sup>), dan t adalah waktu (menit).

*Flux* dapat pula ditentukan dengan menggunakan persamaan Higuchi. Persamaan Higuchi merupakan persamaan yang diturunkan dari hukum Fick 1 yang digunakan untuk menentukan jumlah obat yang lepas dari basis yang digambarkan sebagai pelepasan obat dari suatu matriks yang homogen (Sinko, 2011). Berikut ini adalah persamaan Higuchi :

$$Q = \frac{q}{x} = [Dt (2A - Cs)Cs]^{1/2}$$

dengan Q adalah jumlah obat (q) yang terlepas pada waktu per satuan luas (x), D adalah koefisien difusi obat dalam pembawa, A adalah kadar permulaan obat dalam pembawa, Cs adalah kelarutan obat dalam pembawa, t adalah waktu (Sinko, 2011).

Jumlah obat yang lepas persatuan luas dapat diketahui dengan menggunakan rumus koreksi Wurster. Penggunaan rumus koreksi Wurster dikarenakan pada setiap pengambilan cuplikan sampel disolusi akan dilakukan penambahan media disolusi

dengan jumlah dan temperature yang sama pula. Berikut ini merupakan persamaan koreksi Wurster :

$$C_n = C'_n + \frac{a}{b} \sum_{s=1}^{N-1} C_s$$

dengan  $C_n$  adalah kadar sebenarnya setelah dikoreksi.  $C'_n$  adalah kadar yang terbaca oleh spektrofotometer UV-Vis,  $C_s$  adalah kadar yang terbaca dari sampel sebelumnya,  $a$  adalah volume sampel yang diambil dan  $b$  adalah volume media (Aronson, 1993).

Laju pelepasan dapat digambarkan dengan membuat kurva hubungan antara  $Q$  (jumlah obat yang lepas persatuan luas) dan  $\sqrt{t}$  (waktu<sup>1/2</sup>). *Slope* yang diperoleh merupakan *flux* pelepasan yang menunjukkan obat yang terlepas tiap satuan luas pada waktu tertentu.

## 2.5 Tinjauan Kinetika Pelepasan Obat

Kinetika pelepasan zat aktif dari suatu sediaan yang pelepasannya dimodifikasi dapat diperoleh dengan menggunakan persamaan orde nol, orde satu, model Higuchi, dan model Korsmeyer's Peppas. Rangkuman rumus model kinetika pelepasan tersebut dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Rumus Model Kinetika Pelepasan

Kinetika Pelepasan	Persamaan
Orde nol	$Q_t/Q_o = K_o.t$
Orde satu	$\ln Q_t/Q_o = K_1.t$
Higuchi	$Q_t/Q_o = K_H. t^{1/2}$
Korsmeyer's Peppas	$\ln Q_t/Q_o = n. \ln t + \ln K$
$Q_t/Q_o$	= fraksi obat yang dilepaskan pada waktu $t$
$K_o, K_1, K_H, K$	= konstanta pelepasan obat
$n$	= eksponen difusi obat

### 2.5.1 Kinetika Pelepasan Orde Nol

Pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde nol terjadi melalui mekanisme erosi. Bentuk sediaan yang mengikuti kinetika orde nol melepaskan jumlah obat yang konstan setiap waktu dan merupakan pelepasan obat yang ideal untuk mencapai kerja farmakologi yang diperpanjang (Mariyam, 2011).

### 2.5.2 Kinetika Pelepasan Orde Satu

Kinetika ini menggambarkan sistem dimana pelepasan zat aktif bergantung pada konsentrasi zat aktif di dalamnya. Semakin tinggi konsentrasi zat aktif, jumlah obat yang dilepaskan semakin banyak. Profil kinetika orde satu biasanya dijumpai pada bentuk sediaan farmasetik yang berisi obat larut air dalam matriks berpori, dimana obat yang terlepas sebanding dengan jumlah obat mula-mula dalam sediaan (Mouzam *et al.*, 2011)

### 2.5.3 Kinetika Pelepasan Model Higuchi

Higuchi mendeskripsikan pelepasan obat yang terdispersi dalam matriks tidak larut air sebagai proses difusi. Menurut model ini, pelepasan obat berbanding langsung dengan akar waktu dan berdasarkan difusi *fickian*, diartikan bahwa pelepasan zat aktif dipengaruhi oleh waktu, sehingga semakin lama zat aktif akan dilepaskan dengan kecepatan yang rendah, hal tersebut disebabkan jarak difusi zat aktif semakin panjang (Banakar, 1992). Jika plot akar waktu terhadap % obat terlepas menghasilkan garis lurus dan *slopenya* ( $K_H$ ) bernilai 1 atau lebih dari 1, maka pelepasan obat dari sediaan tersebut diasumsikan mengikuti kinetika Higuchi (Mouzam *et al.*, 2011)

#### 2.5.4 Kinetika Pelepasan Model Korsmeier's Peppas

Pada persamaan Korsmeier's Peppas perlu diperhatikan adanya nilai  $n$  (eksponen pelepasan) yang menggambarkan mekanisme pelepasan. Hubungan antara nilai  $n$  dengan mekanisme pelepasan dapat dilihat pada Tabel 2.2. Nilai  $n$  tersebut didapatkan dari *slope* persamaan model kinetika Korsmeier's Peppas.

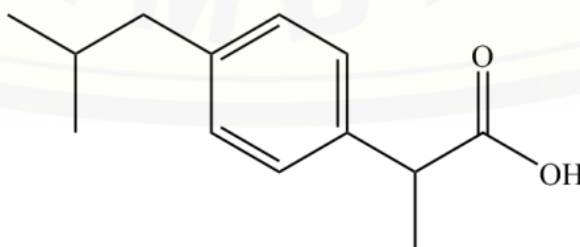
Tabel 2.2 Hubungan eksponen pelepasan ( $n$ ) dengan mekanisme pelepasan

Ekspone Pelepasan ( $n$ )	Mekanisme Pelepasan
$<0,45$	<i>Fickian diffusion</i>
$0,45 < n < 0,89$	<i>Anomalous (non-fickian) transport</i>
$0,89$	<i>Case-II Transport</i>
$>0,89$	<i>Super Case-II Transport</i>

## 2.6 Tinjauan Bahan Penelitian

### 2.6.1 Ibuprofen

Ibuprofen memiliki nama kimia asam (RS)-2-(4-Isobutyl-phenyl)propionate merupakan derivat asam propionat yang diperkenalkan pertama kali di banyak negara. Obat ini termasuk ke dalam golongan NSAID (*Non Steroidal Anti Inflammatory Drug*) dengan sifat analgesik dan antipiretik (Agustin *et al.*, 2014). Ibuprofen bekerja secara nonselektif yaitu dapat menghambat enzim siklooksigenase-2 (COX-2) dan enzim siklooksigenase-1 (COX-1) serta berperan penting dalam penurunan sintesis prostaglandin (Pragya dan Rastogi, 2012). Struktur kimia ibuprofen dapat dilihat pada Gambar 2.4



Gambar 2.4 Struktur Kimia Ibuprofen (Sweetman, 2009)

Ibuprofen memiliki rumus molekul  $C_{13}H_{18}O_2$  dan berat molekul 206,3 (Sweetman, 2009). Organoleptis ibuprofen berupa serbuk hablur, putih hingga hampir putih, berbau khas lemah (Depkes RI, 1995). Kelarutan ibuprofen adalah praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam aseton, alkohol, diklormetan, kloroform, dan methanol; sukar larut dalam etil asetat (Agustin *et al.*, 2014). Ibuprofen memiliki titik lebur  $75 - 78^{\circ}C$ , pKa sebesar 4,5 dan 5,2, dan log P (oktanol/air) 4 (Sweetman, 2009).

Pemakaian ibuprofen secara oral diabsorpsi secara cepat melalui usus, konsentrasi puncak plasma sekitar 1 – 2 jam, terikat protein plasma 90 – 99%, lebih dari 90% diekskresikan melalui urin, memiliki waktu paruh sekitar 2 jam (Nirja *et al.*, 2013) dan eliminasi ibuprofen relatif cepat (Tjay dan Rahardja, 2002).

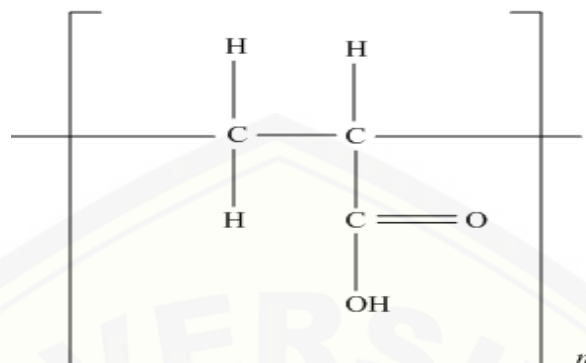
Ibuprofen digunakan dalam manajemen terapi nyeri ringan hingga sedang dan peradangan (Anderson *et al.*, 2002). Ibuprofen digunakan luas secara klinik karena memiliki efek analgesik yang kuat dan juga digunakan untuk mengobati gejala dari artritis, demam, dan dysmenorrhea (Sandeep *et al.*, 2011).

Dosis oral yang biasa digunakan untuk mengatasi nyeri adalah 1,2 sampai 1,8 gram sehari sedangkan dosis yang direkomendasikan untuk mengurangi demam yaitu 200 mg sampai 400 mg setiap 4 sampai 6 jam dengan dosis maksimum 1,2 gram sehari. Ibuprofen digunakan secara topikal dengan konsentrasi 5% pada krim, foam, gel, atau *spray solution* dan tersedia juga konsentrasi 10% untuk gel (Sweetman, 2009).

### 2.6.2 Carbopol<sup>®</sup>

Carbopol<sup>®</sup> memiliki nama lain carbomer digunakan sebagai polimer hidrofilik dalam pembuatan transdermal *patch*. Kosentrasi 0,2% dalam air carbopol<sup>®</sup> memiliki pH antara 2,5-4,0 sedangkan dalam kosentrasi 1% dalam air carbopol<sup>®</sup> memiliki pH 2,5-3,0 (Rowe *et al.*, 2009). Struktur kimia carbopol<sup>®</sup> dapat dilihat pada Gambar 2.5



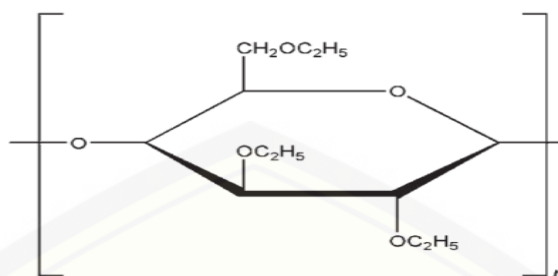


Gambar 2.5 Struktur Kimia Carbopol<sup>®</sup> (Rowe *et al.*, 2009)

Carbopol<sup>®</sup> memiliki sifat higroskopis, yang dapat menyerap air hingga 2% w/w. Pada suhu 25°C dan kelembapan 50% Carbopol<sup>®</sup> memiliki % *moisture content* antara 8 -10%. Carbopol<sup>®</sup> yang digunakan dalam penelitian ini adalah Carbopol<sup>®</sup> 940. Arti nilai 940 tersebut menunjukkan *cross link* (ikatan silang) antar polimer. Semakin rendah nilai *Mc* (*cross link*) maka bobot molekulnya akan semakin rendah, sehingga viskositasnya akan semakin rendah juga namun akan memberikan efisiensi lebih besar dalam hal pelepasan obat (Rowe *et al.*, 2009)

### 2.6.3 Etil Selulosa (EC)

Etil selulosa adalah sebuah etil eter dari selulosa yang merupakan polimer rantai panjang dari unit beta-anhidroglucose yang digabungkan bersama ikatan asetal. EC merupakan salah satu contoh polimer hidrofobik semi sintetik yang dapat digunakan sebagai matriks polimer dalam sediaan *transdermal patch* (Sharma *et al.*, 2013). Struktur kimia EC dapat dilihat pada Gambar 2.6

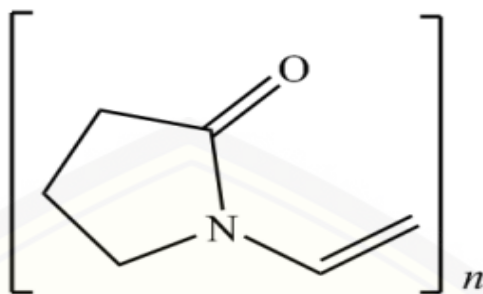


Gambar 2.6 Struktur Kimia Etil Selulosa (Rowe *et al.*, 2009)

Etil selulosa bersifat praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol dan air. Etil selulosa yang memiliki gugus etoksi <46,5 %, mudah larut dalam kloroform, metilasetat, dan tetrahidrofuran dan campuran hidrokarbon aromatik dengan etanol (95%) (Rowe *et al.*, 2009). EC memiliki kelebihan dalam hal biokompatibilitas dan dapat didegradasi dalam tubuh menjadi materi non toksik untuk kemudian diekskresikan. Etil selulosa berfungsi untuk mengatur atau menahan pelepasan obat sehingga obat tersebut dapat digunakan dalam jangka waktu lama (Kandavilli *et al.*, 2002).

#### 2.6.4 Polivinilpirolidon (PVP)

Polivinilpirolidon (PVP) memiliki rumus molekul C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO dengan nama kimia yaitu 1-etenil-2-pirrolidon homopolimer. Nama lain PVP adalah polividon, povidonum, kolidon dan plasdon. PVP berupa serbuk halus, putih sampai putih kekuningan, tidak berbau serta bersifat higroskopis. PVP digunakan sebagai polimer hidrofilik dalam sediaan *transdermal patch*. Kelarutan PVP adalah larut dalam asam, kloroform, etanol (95%) dan metanol. Praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon dan minyak mineral. Struktur kimia PVP dapat dilihat pada Gambar 2.7

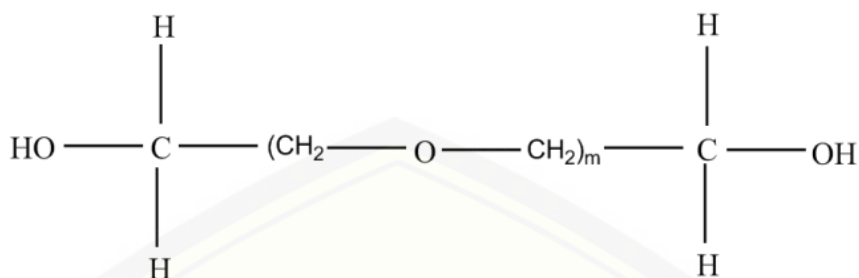


Gambar 2.7 Struktur kimia PVP (Rowe *et al.*, 2009)

Secara kimia PVP merupakan bahan tambahan yang inert dan tidak toksik, serta tidak bersifat antigenik. PVP merupakan polimer linier, perbedaan tingkat polimerisasi menghasilkan bermacam-macam PVP dengan berat molekul yang berbeda. PVP terdiri dari beberapa jenis yang dibedakan berdasarkan nilai *K-value*. Nilai *K-value* tersebut menunjukkan berat molekul dan tingkat viskositas PVP dalam medium air. Semakin besar nilai *K-value* maka berat molekul PVP akan semakin besar sehingga viskositasnya juga akan semakin besar. Namun viskositas yang besar dapat menyebabkan pelepasan obat yang rendah (Rowe *et al.*, 2009).

#### 2.6.5 Polietilenglikol (PEG)

Polietilen glikol memiliki rumus molekul  $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$ , dimana  $m$  menunjukkan jumlah grup oksietilen. PEG merupakan zat hidrofilik yang dasarnya *nonirritant* pada kulit dan tidak mudah menembus kulit meskipun polietilen glikol larut dalam air. Fungsi dari polietilen glikol sebagai sediaan farmasi adalah basis *ointment*, *plasticizer*, pelarut, dan lubricant kapsul (Rowe *et al.*, 2009). Struktur kimia polietilenglikol dapat dilihat pada Gambar 2.8



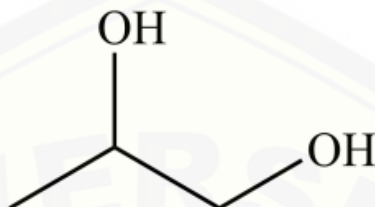
Gambar 2.8 Struktur kimia Polietilen glikol (Rowe *et al.*, 2009)

PEG cair (PEG 200-600) memiliki karakteristik fisik bening, tidak berwarna atau sedikit berwarna kuning, cairan kental. PEG padat (>1000) berwarna putih, memiliki konsistensi seperti pasta hingga serpihan lilin. PEG cair biasa digunakan sebagai solven larut air. Dalam penelitian ini digunakan PEG 6000 dan PEG 400. PEG 6000 digunakan sebagai bahan pembawa dispersi padat yang memiliki karakteristik berwarna putih dan berupa serbuk *free-flowing* (Rowe *et al.*, 2009). PEG 6000 digunakan sebagai pembawa inert yang mudah larut dalam air (Zaini *et al.*, 2010). PEG 6000 memiliki titik lebur 55-63°C. Sedangkan PEG 400 digunakan sebagai *plasticizer* dalam formula yang memiliki karakteristik jernih, tidak berwarna atau sedikit kuning dan kental (Rowe *et al.*, 2009). *Plasticizer* sangat penting karena dapat menjamin sifat mekanik dan sifat permukaan sediaan, fleksibilitas, dan mengurangi kerapuhan polimer (Güngör *et al.*, 2012), meningkatkan kontak antara *patch* dan kulit sehingga akan meningkatkan permeabilitas obat (Prabu *et al.*, 2012). PEG sebagai *plasticizer* dapat meningkat dibandingkan dengan dibutyl phthalate (Snejdrova dan Dittrich, 2012). *Plasticizer* yang digunakan dalam sediaan *patch* berkisar antara 10% - 30% (Prabu *et al.*, 2012).

#### 2.6.6 Propilen Glikol

Propilen glikol memiliki rumus molekul C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> dengan nama kimia 1,2-propanadiol. Propilen glikol merupakan cairan kental higroskopis, jernih, praktis tidak

berbau, memiliki rasa manis, larut dalam eter dan dapat bercampur dengan air, aseton, dan kloroform (Sweetman, 2009). Struktur kimia propilen glikol dapat dilihat pada Gambar 2.9



Gambar 2.9 Struktur Propilen Glikol (Rowe et al., 2009)

Propilen glikol merupakan salah satu jenis zat *penetration enhancer*. Mekanismenya yaitu meningkatkan kelarutan bahan obat sehingga dapat meningkatkan difusi obat menembus membran sel dan memberikan efek hidrasi pada kulit yaitu melunakkan lapisan keratin pada stratum korneum sehingga meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi melewati kulit (William dan Barry, 2004). Propilen glikol dalam sediaan farmasi dapat digunakan sebagai *penetration enhancer* pada sediaan topikal sebanyak 5-50% (Trottet *et al.*, 2004). Propilen glikol lebih nyaman digunakan karena propilen glikol lebih tidak toksik dibandingkan dengan glikol yang lain dan hanya mengiritasi ringan serta memiliki viskositas yang lebih rendah jika dibandingkan dengan gliserin (Rowe *et al.*, 2009).

#### 2.6.7 Simplex Lattice Design

*Simplex lattice design* merupakan teknik untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. *Simplex lattice design* digunakan dalam percobaan untuk menentukan secara simulasi efek dari proporsi dan interaksinya yang signifikan. *Simplex lattice design* dengan dua proporsi berarti ada dua proporsi (misal A dan B) yang masing-masing faktor diuji pada level yang berbeda, yaitu 100% A 0%B, 0%A 100%B, dan 50% A 50%B. Respon merupakan sifat atau hasil

percobaan yang diamati. Respon yang diukur harus dapat dikuantitatifkan (Bolton, 1997). Pada percobaan ini perlu ditetapkan level tinggi (1) dan level rendah (0).

Pendesainan *simplex lattice design* terdiri atas penyiapan berbagai formulasi yang berbeda-beda kombinasi bahannya. Kombinasi-kombinasi tersebut dibentuk sedemikian rupa sehingga melalui percobaan dapat memperhitungkan respon dari daerah *simplex* dengan cara yang mudah dan efisien. Daerah *simplex* adalah bagian yang terarsir oleh berbagai bahan terpilih untuk percobaan. Kombinasi dari desain *simplex* dipilih berdasarkan cara simetrikal. Hasil dari percobaan digunakan untuk mengestimasi suatu persamaan *polynomial* (sederhana) yang digunakan untuk mengestimasi respon permukaan. Sama halnya dengan metode optimasi lainnya, ekstrapolasi dengan kombinasi di luar rentang tidak dianjurkan. Persamaan yang dihasilkan adalah persamaan empiris yang dapat menjelaskan pola respon di dalam daerah *simplex* (Bolton, 1997).

Persamaan umum dari *simplex lattice design* adalah sebagai berikut :

$$Y = Ba (A) + Bb (B) + Bab (A) (B)$$

Keterangan : Y = Respon hasil atau sifat yang diamati

Ba, Bb, Bab = Koefisien

A, B = Komposisi komponen formula atau proporsi

## BAB 5. PENUTUP

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan:

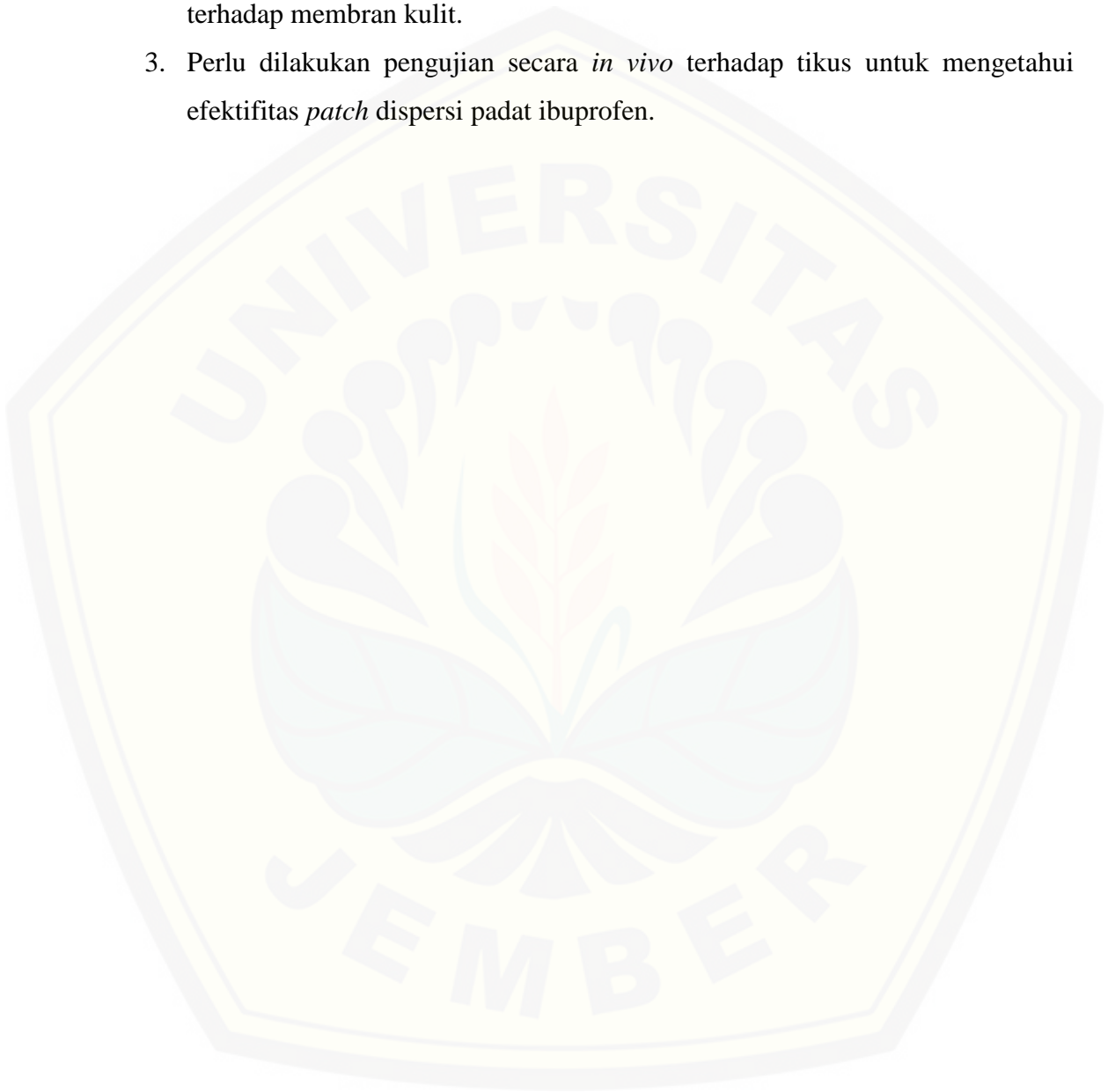
1. Sediaan *transdermal patch* dispersi padat ibuprofen pada masing-masing formula menghasilkan karakteristik fisikokimia (organoleptis, ketebalan, bobot, ketahanan lipat, pH permukaan) yang telah sesuai dengan persyaratan.
2. Penggunaan polimer PVP K-30 dapat meningkatkan % *moisture content* yang lebih besar dibandingkan penggunaan polimer Carbopol<sup>®</sup> 940, sedangkan kombinasi antara PVP K-30 dan Carbopol<sup>®</sup> 940 dapat menurunkan peningkatan nilai % *moisture content* sediaan *transdermal patch* dispersi padat ibuprofen.
3. Penggunaan polimer PVP K-30 dan Carbopol<sup>®</sup> 940 secara tunggal sama-sama dapat meningkatkan laju pelepasan sediaan *transdermal patch* dispersi padat ibuprofen, sedangkan kombinasi antara PVP K-30 dan Carbopol<sup>®</sup> 940 dapat menurunkan peningkatan laju pelepasan sediaan *transdermal patch* dispersi padat ibuprofen. Penggunaan polimer PVP K-30 tanpa kombinasi dapat meningkatkan laju pelepasan paling besar.
4. Komposisi optimum dari kombinasi polimer PVP K-30 dan Carbopol<sup>®</sup> 940 pada sediaan *transdermal patch* dispersi padat ibuprofen yaitu formula dengan komposisi polimer PVP K-30 sebesar 75 mg dan Carbopol<sup>®</sup> 940 sebesar 0 mg.

### 5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disarankan:

1. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui stabilitas sediaan *transdermal patch* dispersi padat ibuprofen

2. Formula optimum perlu dilakukan pengujian secara *in vitro* menggunakan kulit tikus untuk mengetahui laju penetrasi sediaan *transdermal patch* ibuprofen terhadap membran kulit.
3. Perlu dilakukan pengujian secara *in vivo* terhadap tikus untuk mengetahui efektifitas *patch* dispersi padat ibuprofen.





## DAFTAR PUSTAKA

- Agustin, R., N. Sari, dan E. Zaini. 2014. The Release of Ibuprofen from Carbomer 940 Gel of Ibuprofen-Nicotinamide Cocrystal. *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*, 1(1): 79-88.
- Anderson, P., E. James, dan G, William. 2002. *Handbook of Clinical Drug*. 10th ed. USA: McGraw-Hill Companies.
- Anisree, G., C. Ramasamy, J. Wesley, dan B. Koshy. 2012. Formulation of Transdermal Drug Delivery System of Metoprolol Tatrata and its Evaluation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1939-1942.
- Ansel, H., N. Popovich. dan L. Allen. 2011. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System*. 9th ed. Philladelphia: Lippincot Williams & Wilkins.
- Aronson, H. 1993. Correction Factor for Dissolution Profile Calculation. *Journal of Pharmaceutical Clinic*, 82(1): 1-3.
- Badan POM RI. 2015. *Buletin Berita MESO : Safety Alert Informasi Untuk Dokter Ibuprofen Dosis Tinggi dan Risiko Kardiovaskuler*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia
- Banakar, U. V. 1992. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Bharkatiya, M., R. K. Nema, M. Bhatnagar. 2010. Development and Characterization of Transdermal Patches of Metoprolol Tartrate. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 3(2): 130-134.

- Boddeda, B., M. S. Suhasini, P. Niranja, M. Ramadevi, dan N. Anusha. 2016. Design, Evaluation and Optimization of Fluconazole Transdermal Patch by 22 Factorial Method. *Der Pharmacia Lettre*, 8(5): 280-287.
- Bolton, S. 1997. *Pharmaceutical Statistic Practical and Crinical Aplication*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Bushra, R. dan N. Aslam. 2010. An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen. *Oman Medical Journal*, 25(3): 155-161.
- Chiou, W., dan S. Riegelman. 1971. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1981-1302.
- Chourasiya, S. K., M. Verma, T. Maity, A. K. Gupta, R. Singh, V. Sharma, A. Mittal, A. K. Gupta, dan B. C. Nandy. 2014. Farbrication, Development and Characterization of Carvedilol Transdermal Patches: An Empirical Study. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 4(2): 173-181.
- Chu, D. 2008. Overview Of Biology, Development, And Structure Of Skin. In: *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*. New York: McGraw-Hill.
- Daniels, R. dan U. Knie. 2007. Galenics of Dermal Products Vehicles, Properties and Drug Release. *Journal of The German Society of Dermatology*, 5: 367-381.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Djuanda, S. 2003. Dermatitis. In: *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Dwiputri, H. R. 2016. Pengaruh Propilen Glikol dalam *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen terhadap Karakteristik Fisika Kimia dan Laju Penetrasinya. *Skripsi*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.

- European Directorate for the Quality of Medicines. 2005. *European Pharmacopoeia Fifth Edition*. France: Council of Europe.
- Gaikwad, A. 2013. Transdermal Drug Delivery System: Formulation Aspects and Evaluation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1(1): 1-10.
- Garrigues, S., M. Gallignani, dan M. D. L. Guardia. 1993. FIA-FT-IR Determination of Ibuprofen in Pharmaceutical. *Talanta*, 40(1): 89-93.
- Gibson, M. 2009. *Pharmaceutical Preformulation and Formulation Second Edition: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form*. United Kingdom: Informa Healthcare USA, Inc.
- Güngör, S., M. S. Erdal, dan Özsoy, 2012. Plasticizers in Transdermal Drug. In: M. Luqman, ed. *Recent Advances in Plasticizers*. Europe: InTech Europe.
- Hadinugroho, W., dan A. Fudholi. 2011. Optimasi Formula Tablet Lepas Lambat Ibuprofen Secara Simplex Lattice Design dengan Campuran Carrageenan, Kalsium Sulfat, dan PVP K-30. *Majalah Farmasi Indonesia*, 22(4): 300-305.
- Huber, L. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories*. 2nd ed. New York: Informa USA, Inc.
- Hosmani, A. H., Y. S. Thorat, I. D. Gonjari, dan A. B. Karmakar. 2013. Formation and Characterization of Carbopol-PVP Interpolymer Complex and Its Application for Sustained Delivery of Acyclovir. *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research*, 3(2): 94-101.
- Idson, B. dan J. Lazarus. 1994. Semipadat. In: L. Lachman, H. Lieberman & J. Kanig., *Teori dan Praktek Farmasi Industri II Edisi Ketiga*. Jakarta: Universitas Indonesia Press.

- Indarto, A. 2015. Optimasi Polimer HPMC dan Carbopol Sediaan *Patch* Dispersi Padat Meloksikam. *Skripsi*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Jafar, M., D. Mhg, dan A. Shareef. 2010. Enhancement of Dissolution and Anti-Inflammatory Effect of Meloxicam Using Solid Dispersions. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 2(1).
- James, W., T. Berger, dan D. Elston. 2006. *Andrews' Diseases Of The Skin*:. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Jhawat, C., V. Saini, S. Kamboj, dan N. Maggon. 2013. Transdermal Drug Delivery System : Approaches and Advancements in Drug Absorption through Skin. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 47-56.
- Kadam, A., P. R. Mukes, dan P. Shilpa. 2014. Transdermal Drug Delivery : An Overview. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*, 3(4): 1042-1053.
- Kandavilli, S., V. Nair, dan R. Panchagnula. 2002. Polymers in Transdermal Drug Delivery Systems. *Pharmaceutical Technology and Research*. 62-80.
- Kesarwani, Y., G. Singh, dan S. Singh. 2013. Theoretical Aspects of Transdermal Drug Delivery System. *Bulletin of Pharmaceutical Research*. 78-89.
- Kumar, D. S., R. S. Anandbabu, L. Karpagavalli, A. Maheswaran, dan N. Narayanan. 2012<sup>a</sup>. Formulation and Evaluation of Transdermal Patches of Salbutamol. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 3(3): 1132-1139.
- Kumar, S., P. Tarun, dan T. Kumar. 2013<sup>b</sup>. Transdermal Drug Delivery System for Non-Steroidal Anti Inflammatory Drug : A Review. *Journal of Control Release*. 3588-3605.

- Leuner, C. dan J. Dressman. 2000. Improving Drug Solubility for Oral Delivery using Solid Dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50: 47-60.
- Lu, G., dan H. Jun. 1998. Diffusion of Methotrexate in Carbopol and Poloxamer Gels. *International Journal of Pharmaceutical*. 44-49.
- Mali, A. D., R. Bathe, dan M. Patil. 2015. An Updated Review on Transdermal Drug Delivery Systems. *International Journal of Advances in Scientific Research*, 1(6): 244-254.
- Mariyam, R. 2011. Preparasi dan Karakterisasi Kitosan Suksinat Sebagai Matriks pada Tablet Enterik Lepas Lambat. *Skripsi*. Depok: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.
- Maru S., A. O. Okaru, F. N. Kamau, K. A. M. Kuria, L. Gathu, A. Mathenge. 2015. Formulation and Evaluation of Ibuprofen Gel Using a Natural Polymer. *East and Central African Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18: 18-22.
- Matkovic, S. R., G. M. Valle dan L. E. Briand. 2005. Quantitative Analysis of Ibuprofen in Pharmaceutical Formulations Through FTIR Spectroscopy. *Latin American Applied Research*, 35: 189-195.
- Mehta, R. 2004. Topical and Transdermal Drug Delivery: What a Pharmacist Needs to Know. *International Journal of Pharmaceutical*. 1-10.
- Moffat, A., M. Osselton, B. Widdop, dan L. Galichet. 2005. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. 3rd ed. UK: Pharmaceutical Press.
- Mouzam, I., M. H. G. Dehghan, S. Asif, T. Sahuji, dan P. Chudiwal. 2011. Development of a Novel Floating Ring Capsule-Type Dosage Form for Stomach Specific Delivery. *Saudi Pharmaceutical Journal*.

- Murphy, G. 1997. *Histology of The Skin*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Newa, M., K. H. Bhandari, J. Kim, B. Yoo, H. Choi, dan C. Yong. 2008. Preparation and Evaluation of Fast Dissolving Ibuprofen-Polyethylene Glycol 6000 Solid Dispersion. *Journal of Drug Delivery*, 15: 355-364.
- Nirja, P. Jalwal, J. Saini, Mamta, dan Ritu. 2013. Formulation and Evaluation of Transdermal Drug Delivery System for Ibuprofen. *International Journal of Pharma Professional Research*, 4(2): 794-808.
- Okyar, A., Y. Ozsoy, dan Gungor, S. 2012. *Novel Formulation Approaches for Dermal and Transdermal Delivery of Non-Steroidal Anti-Inflammmatory Drugs, Rheumatoid Arthritis – Treatment*. Europe: InTech Europe.
- Omray, K. L., P. K. Jain, A. A. Kharia, dan Y. Pounikar. 2014. Development of Transdermal Drug Delivery System of Diltiazem Hydrochloride for The Treatment of Hypertension. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 5(8): 441-445.
- Patel, D., S. A. Chaudhary, P. Bavesh, dan P. Nikunj. 2012. Transdermal Drug Delivery System. *The Pharma Innovation*, 1(4): 77-87.
- Prabhakar, D., J. Sreekanth, dan K. N. Jayaveera. 2013. Transdermal Drug Delivery Patch: A Review. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 3(4): 213-221.
- Prabu, L. S., T. N. K. Suriya, S. Thiyagarajan, M. Amritha, R. Manibharathi, N. Priyadharsini. 2012. Design and Evaluation of Matrix Diffusion Controlled Transdermal Patches of Dexibuprofen. *The Journal of Applied Research*. 38-46.
- Pragya dan V. Rastogi. 2012. Transdermal Patches : A Synergistic Approach of Drug Delivery For NSAIDs. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(9): 2897-2909.

- Prajapati, S.T., C. G. Patel, dan C. N. Patel. 2011. Formulation and Evaluation of Transdermal Patch of Repaglinide. *International Scholarly Research Network*, 1-9.
- Puspitasari, K. D. 2016. Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Carbopol Terhadap Moisture Content dan Laju Pelepasan Patch Ibuprofen Secara In vitro. *Skripsi*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Rainsford, K., P. Stetsko, S. Sirko, dan S. Debski. 2003. Gastrointestinal Mucosal Injury Following Repeated Daily Oral Administration of Conventional Formulations of Indometacin and Other Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs to Pigs: A Model for Human Gastrointestinal Disease. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 55(5): 661-668.
- Ramteke, K., S. Dhole, dan S. Patil. 2012. Transdermal Drug Delivery System : A Review. *Journal of Advanced Scientific Research*, 3(1): 22-35.
- Rao, N. G. R. dan V. B. Suryakar. 2011. Design and Development of Mucoadhesive Drug Delivery System of Montelukast Sodium. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 2(2): 491-497.
- Rao, N. G. R. dan K. Patel. 2013. Formulation and Evaluation of Ropinirole Buccal Patches Using Different Mucoadhesive Polymers. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(1): 32-39.
- Rawlings, A. dan C. Harding. 2004. Moisturization and Skin Barrier Function. *Journal of Dermatologic Therapy*. 43-48.
- Reddy, Y. K., D. M. Reddy, dan M. A. Kumar. 2014. Transdermal Drug Delivery System-A Review. *International Journal of Chemistry and Pharmaceutical Sciences*, 2(5): 870-877.
- Riyanto. 2014. *Validasi dan Verifikasi Metode Uji*. Yogyakarta: Deepublish.

- Roberts, M., dan K. Walters. 2002. The Structure and Function of Skin. In: Walters, ed. *Dermatologic and Transdermal Formulation*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Rowe, R. C., P. J. Sheskey, dan M. E. Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. UK: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.
- Sandeep, K., K. Reddy, dan P. Reddy. 2011. In Vitro Release of Ibuprofen from Different Topical Vehicles. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 1(2): 61-72.
- Saroha, K., B. Yadav, dan B. Sharma. 2011. Transdermal Patch, A Discrete Dosage Form. *International of Journal Current Pharmaceutical*, 3(3): 98-108.
- Sharma, A., S. Saini, dan A. C. Rana. 2013. Transdermal Drug Delivery System : a Review. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 4(1): 86-292.
- Shenoy, V., dan S. Pandey. 2008. Meloxicam-PEG 6000 Solid Dispersions in Rapidly Disintegrating Tablets : Preparation, In Vitro and In Vivo Characterization. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(4): 142-150.
- Shinko, P. 2011. *Martin Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika Edisi 5*. Jakarta: EGC Kedokteran.
- Shirsand, S. B., G. M. Ladhane, S. Prathap, dan P. V. Prakash. 2012. Design and Evaluation of Matrix Transdermal Patches of Meloxicam. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58-65.
- Shivaraj, A., R. P. Selvam, T. T. Mani, dan T. Sivakumar. 2010. Design and Evaluation of Transdermal Drug Delivery of Ketotifen Fumarate. *International Journal of Pharmaceutical Biomedical Research*, 2: 42-47.



- Silverstain, R. M., G. C. Bassler, dan T. C. Morrill. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. Fourth Edition. New York: John Wiley and Sons.
- Singh, S., R. S. Baghe, dan L. Yadav. 2011. A Review on Solid Dispersion. *International Journal of Pharmacy and Life Sciences*, 2(9): 1078-1095.
- Snejdrova, E., dan M. Dittrich. 2012. Pharmaceutical Applications Of Plasticizer Polymer. *Recent Advances in Plasticizer*. 69-90.
- Sugiyono, D. 1999. *Metode Penelitian Bisnis*. Bandung: Alfabeta
- Surender, V., M. Vipul, dan Ashima. 2016. Formulation, Evaluation, and Optimization of Transdermal Patches of Losartan Potassium. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(5): 277-284.
- Sweetman, S. 2009. *Martindale : The Complete Drug Reference*. 36th ed. London: Pharmaceutical Press.
- Tjay, T., dan K. Rahardja. 2002. *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek Samping*. Jakarta: Alex Media Komputindo (Kelompok Gramedia).
- Tranggono, R. dan F. Latifah. 2007. *Buku Pegangan Ilmu pengetahuan Kosmetik*. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama.
- Venkatraman, S., N. Davar, A. Chester. dan L. Kleiner. 2002. *An Overview of Controlled Release System. Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcell Dekker, Inc.
- Vishnu, M. P., G. P. Bhupendra, M. P. Madhabhai. 2009. Design and In Vitro Characterization of Eudragit Containing Mucoadhesive Buccal patches. *International Journal of Pharmaceutical Technology Research*, 1(3): 783-789.

- Wahyuni, R., S. Umar, dan Z. Putri. 2016. Studi Sistem Dispersi Padat Ibuprofen-Manitol dengan Metode Pelarutan. *Jurnal Farmasi Higea*, 8(1): 75-87.
- Wicaksono, Y., E. Hendradi, A. Radjaram. 2005. Analisis Proses Lepas Lambat Na Diklofenak dari Tablet Matrik Berbasis Etilselulosa-Polivinilpirolidon K-30. Seminar Nasional MIPA.
- Yadav, B., K. Saroha, dan B. Sharma. 2011. Transdermal Patch : a Discrete Dosage Form. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 3(3): 98-108.
- Yener, G., M. Uner, U. Ganullu, S. Yildirim, dan P. Kilic. 2010. Design of Meloxicam and Lornoxicam Transdermal Patches: Preparation, Physical Characterization, ex Vivo and in Vivo Studies. *Chemistry Pharmaceutical Bulletin*, 1466–1473.
- Zaini, E., R. Nofita, Salman, dan I. Kurniati. 2010. Karakterisasi Fisikokimia dan Laju Disolusi Dispersi Padat Ibuprofen dengan Pembawa Polietilenglikol 6000. *Jurnal Riset Kimia*. 25-31.
- Zhang, F., F. Meng, Z. Y. Wang, dan W. Na. 2016. Interpolymer Complexation Between Copovidone and Carbopol, and Its Effect on Drug Release From Matrix Tablets. *Journal of Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43(2).

## LAMPIRAN

**4.1 Tabulasi Randemen Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000**

Bobot bahan awal = 30 gram

Bobot dispersi padat = 28,77 gram

Persen randemen =  $\frac{28,77 \text{ gram}}{30 \text{ gram}} \times 100 \% = 95,9 \%$

**4.2 Tabulasi Hasil Serapan Ibuprofen dalam Dapar Fosfat Salin pH  $7,4 \pm 0,05$  pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum**

$\Lambda$	Abs	$\Lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs
200	2,752	251	0,099	302	0,064	353	0,047
201	2,386	252	0,099	303	0,064	354	0,046
202	1,940	253	0,098	304	0,063	355	0,046
203	1,517	254	0,098	305	0,063	356	0,044
204	1,218	255	0,098	306	0,062	357	0,047
205	1	256	0,098	307	0,062	358	0,046
206	0,848	257	0,098	308	0,061	359	0,046
207	0,735	258	0,098	309	0,060	360	0,045
208	0,649	259	0,097	310	0,059	361	0,046
209	0,598	260	0,097	311	0,059	362	0,046
210	0,560	261	0,097	312	0,058	363	0,045
211	0,536	262	0,097	313	0,058	364	0,045
212	0,520	263	0,098	314	0,057	365	0,045
213	0,508	264	0,098	315	0,057	366	0,045

214	0,501	265	0,097	316	0,057	367	0,045
215	0,498	266	0,096	317	0,057	368	0,045
216	0,497	267	0,095	318	0,056	369	0,045
217	0,499	268	0,094	319	0,056	370	0,045
218	0,505	269	0,092	320	0,055	371	0,044
219	0,515	270	0,090	321	0,054	372	0,044
220	0,525	271	0,090	322	0,053	373	0,045
221	0,530	272	0,091	323	0,053	374	0,045
222	0,531	273	0,090	324	0,052	375	0,043
223	0,527	274	0,088	325	0,052	376	0,043
224	0,520	275	0,084	326	0,052	377	0,044
225	0,509	276	0,081	327	0,051	378	0,044
226	0,488	277	0,079	328	0,051	379	0,043
227	0,455	278	0,077	329	0,051	380	0,043
228	0,411	279	0,076	330	0,051	381	0,044
229	0,370	280	0,075	331	0,051	382	0,044
230	0,341	281	0,075	332	0,050	383	0,043
231	0,301	282	0,074	333	0,050	384	0,044
232	0,260	283	0,074	334	0,049	385	0,044
233	0,229	284	0,073	335	0,049	386	0,044
234	0,198	285	0,073	336	0,049	387	0,044
235	0,175	286	0,072	337	0,049	388	0,043
236	0,156	287	0,071	338	0,048	389	0,043
237	0,140	288	0,071	339	0,049	390	0,043
238	0,129	289	0,070	340	0,048	391	0,043
239	0,120	290	0,070	341	0,048	392	0,041
240	0,114	291	0,069	342	0,049	393	0,042

241	0,110	292	0,069	343	0,048	394	0,042
242	0,108	293	0,068	344	0,048	395	0,042
243	0,106	294	0,067	345	0,048	396	0,043
244	0,105	295	0,067	346	0,047	397	0,042
245	0,104	296	0,067	347	0,048	398	0,043
246	0,103	297	0,066	348	0,047	399	0,042
247	0,101	298	0,066	349	0,047	400	0,042
248	0,101	299	0,065	350	0,047		
249	0,101	300	0,065	351	0,047		
250	0,100	301	0,065	352	0,047		

#### 4.3 Tabulasi Pembuatan Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05

- Larutan induk 1

$$\frac{20,3 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 203 \text{ ppm}$$

- Larutan induk 2

$$\frac{30,4 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 304 \text{ ppm}$$

- Pengenceran larutan induk

$$\frac{0,5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 203 \text{ ppm} = 2,03 \text{ ppm}$$

$$\frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 203 \text{ ppm} = 4,06 \text{ ppm}$$

$$\frac{2 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 203 \text{ ppm} = 8,12 \text{ ppm}$$

$$\frac{1 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 304 \text{ ppm} = 12,16 \text{ ppm}$$

$$\frac{0,5 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 304 \text{ ppm} = 15,20 \text{ ppm}$$

$$\frac{3 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 304 \text{ ppm} = 18,24 \text{ ppm}$$

$$\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 203 \text{ ppm} = 20,30 \text{ ppm}$$

- Serapan Larutan Baku Ibuprofen dalam Dapar Fosfat Salin ph  $7,4 \pm 0,05$

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi pada 222 nm
2,03	0,111
4,06	0,214
8,12	0,393
12,16	0,574
15,20	0,710
18,24	0,836
20,30	0,919

#### 4.4 Tabulasi Perhitungan Uji Homogenitas Dispersi Padat Ibuprofen

- Preparasi dispersi padat ibuprofen
  - Menimbang dispersi padat 62,5 mg (mengandung 25 mg ibuprofen) pada 5 titik yang berbeda
  - Perhitungan kadar ibuprofen secara teoritis

$$\frac{25 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 250 \text{ ppm}$$

$$\frac{1 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 250 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$$

- Persamaan regresi penetapan kadar ibuprofen dalam dispersi padat ibuprofen-PEG 6000

$$y = 0,0442x + 0,031$$

- Hasil uji homogenitas dispersi padat ibuprofen dengan spektrofotometri UV-Vis

- Replikasi 1 = 9,667 ppm
- Replikasi 2 = 9,716 ppm
- Replikasi 3 = 9,596 ppm
- Replikasi 4 = 9,781 ppm
- Replikasi 5 = 9,316 ppm
- Perhitungan % *Recovery*
  - Replikasi 1
 
$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,667 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,67 \%$$
  - Replikasi 2
 
$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,716 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 97,16 \%$$
  - Replikasi 3
 
$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,596 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 95,96 \%$$
  - Replikasi 4
 
$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,781 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 97,81 \%$$
  - Replikasi 5
 
$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,316 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 93,16 \%$$

Rata – rata % *Recovery*

$$= \frac{96,67\% + 97,16\% + 95,96\% + 97,81\% + 93,156\%}{5} = 96,152\%$$

- Perhitungan jumlah dispersi padat yang digunakan dalam formulasi *patch*

$$\frac{96,152}{100} \times 25 \text{ mg} = 24,038 \text{ mg}$$

Formulasi tiap *patch* menginginkan mengandung 100 mg ibuprofen, sehingga

$$\frac{100 \text{ mg}}{24,038} \times 62,5 \text{ mg} = 260 \text{ mg}$$

#### 4.5 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan

##### 4.5.1 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan dalam Satu *Patch*

	Formula 1 (mm)	Formula 2 (mm)	Formula 3 (mm)
Titik 1	0,940	0,890	0,850
Titik 2	0,930	0,900	0,870
Titik 3	0,930	0,880	0,860
Titik 4	0,950	0,890	0,850
Titik 5	0,940	0,890	0,860
Rata-Rata $\pm$ SD	0,938 $\pm$ 0,008	0,890 $\pm$ 0,007	0,858 $\pm$ 0,008
CV	0,853 %	0,787 %	0,932 %

##### 4.5.2 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Patch* Tiap Replikasi

Replikasi	Formula 1 (mm)	Formula 2 (mm)	Formula 3 (mm)
1	0,940	0,890	0,870
2	0,940	0,880	0,850
3	0,920	0,880	0,860
Rata-Rata $\pm$ SD	0,933 $\pm$ 0,011	0,883 $\pm$ 0,006	0,860 $\pm$ 0,010
CV	1,179 %	0,680 %	1,163 %

#### 4.6 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot

##### 4.6.1 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot F1

No.	Bobot <i>Patch</i> (mg)	Bobot <i>Backing</i> (mg)	Bobot sediaan (mg)
1	968,5	273,1	695,4
2	963,5	269,7	693,8
3	966,3	271,6	694,7
4	968,4	272,6	695,8
5	972,7	276,6	696,1
6	968,8	271,6	697,2
7	969,7	270,9	698,8
8	968,7	271,1	697,6
9	971,2	276,9	694,3
10	972,2	273,4	698,8
Rata-rata $\pm$ SD			696,25 $\pm$ 1,791



## 4.6.2 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot F2

No.	Bobot Patch (mg)	Bobot Backing (mg)	Bobot sediaan (mg)
1	944,9	281,2	663,7
2	941,6	277,5	664,1
3	934,0	274,3	659,7
4	944,8	282,0	662,8
5	939,8	280,7	659,1
6	932,5	271,6	660,9
7	940,2	275,9	664,3
8	937,6	273,1	664,5
9	942,1	281,9	660,2
10	941,2	279,4	661,8
Rata-rata ± SD			662,11 ± 2,043

## 4.6.3 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot F3

No.	Bobot Patch (mg)	Bobot Backing (mg)	Bobot sediaan (mg)
1	890,7	269,1	621,6
2	886,9	267,7	619,2
3	889,6	272,6	617,0
4	887,8	270,1	617,7
5	889,7	269,2	620,5
6	887,8	270,4	617,4
7	889,1	272,5	616,6
8	890,4	270,9	619,5
9	891,9	271,1	620,8
10	895,0	273,8	621,2
Rata-rata ± SD			619,15 ± 1,861

#### 4.7 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Patch*

##### 4.7.1 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Patch* F1

Replikasi	pH Permukaan <i>Patch</i>
1	5,72
2	5,71
3	5,68
Rata-rata $\pm$ SD	5,70 $\pm$ 0,021

##### 4.7.2 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Patch* F2

Replikasi	pH Permukaan <i>Patch</i>
1	5,45
2	5,38
3	5,41
Rata-rata $\pm$ SD	5,41 $\pm$ 0,035

##### 4.7.3 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Patch* F3

Replikasi	pH Permukaan <i>Patch</i>
1	5,08
2	5,12
3	5,10
Rata-rata $\pm$ SD	5,10 $\pm$ 0,020

#### 4.8 Tabulasi Hasil Serapan Ibuprofen dalam Etanol 96% pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs
200	0,039	251	0,035	302	0,012	353	0,010
201	0,076	252	0,036	303	0,012	354	0,011

202	0,040	253	0,036	304	0,012	355	0,011
203	0,077	254	0,036	305	0,012	356	0,010
204	0,047	255	0,037	306	0,012	357	0,010
205	0,042	256	0,038	307	0,012	358	0,011
206	0,046	257	0,037	308	0,011	359	0,011
207	0,090	258	0,039	309	0,011	360	0,009
208	0,069	259	0,039	310	0,011	361	0,011
209	0,077	260	0,039	311	0,010	362	0,011
210	0,068	261	0,040	312	0,010	363	0,011
211	0,110	262	0,040	313	0,010	364	0,011
212	0,105	263	0,040	314	0,009	365	0,011
213	0,100	264	0,038	315	0,009	366	0,011
214	0,112	265	0,042	316	0,009	367	0,011
215	0,087	266	0,040	317	0,009	368	0,011
216	0,121	267	0,040	318	0,009	369	0,010
217	0,124	268	0,035	319	0,009	370	0,010
218	0,143	269	0,036	320	0,009	371	0,011
219	0,213	270	0,022	321	0,009	372	0,010
220	0,356	271	0,035	322	0,009	373	0,010
221	0,465	272	0,032	323	0,008	374	0,011
222	0,497	273	0,032	324	0,008	375	0,011
223	0,499	274	0,033	325	0,007	376	0,010
224	0,497	275	0,028	326	0,008	377	0,010
225	0,485	276	0,022	327	0,009	378	0,010

226	0,457	277	0,021	328	0,009	379	0,010
227	0,413	278	0,019	329	0,010	380	0,011
228	0,361	279	0,018	330	0,010	381	0,010
229	0,322	280	0,017	331	0,010	382	0,010
230	0,291	281	0,016	332	0,010	383	0,010
231	0,247	282	0,016	333	0,010	384	0,010
232	0,204	283	0,016	334	0,010	385	0,010
233	0,167	284	0,015	335	0,011	386	0,010
234	0,129	285	0,015	336	0,011	387	0,010
235	0,102	286	0,015	337	0,010	388	0,010
236	0,081	287	0,015	338	0,010	389	0,009
237	0,063	288	0,015	339	0,011	390	0,009
238	0,052	289	0,015	340	0,010	391	0,007
239	0,045	290	0,015	341	0,010	392	0,009
240	0,040	291	0,015	342	0,011	393	0,009
241	0,037	292	0,015	343	0,010	394	0,010
242	0,036	293	0,014	344	0,011	395	0,009
243	0,035	294	0,014	345	0,011	396	0,009
244	0,035	295	0,014	346	0,011	397	0,008
245	0,034	296	0,013	347	0,011	398	0,008
246	0,034	297	0,013	348	0,010	399	0,009
247	0,035	298	0,013	349	0,011	400	0,009
248	0,035	299	0,013	350	0,010		
249	0,035	300	0,013	351	0,011		

250	0,035	301	0,013	352	0,011		
-----	-------	-----	-------	-----	-------	--	--

#### 4.9 Tabulasi Pembuatan Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan Etanol 96%

- Larutan induk 1

$$\frac{20,3 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 203 \text{ ppm}$$

- Larutan induk 2

$$\frac{30,4 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 304 \text{ ppm}$$

- Pengenceran larutan induk

$$\frac{0,5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 203 \text{ ppm} = 2,03 \text{ ppm}$$

$$\frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 203 \text{ ppm} = 4,06 \text{ ppm}$$

$$\frac{1 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 304 \text{ ppm} = 12,16 \text{ ppm}$$

$$\frac{0,5 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 304 \text{ ppm} = 15,20 \text{ ppm}$$

$$\frac{3 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 304 \text{ ppm} = 18,24 \text{ ppm}$$

- Serapan Ibuprofen dalam Larutan Etanol 96%

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi pada 223 nm
2,03	0,118
4,06	0,240
12,16	0,585
15,20	0,739
18,24	0,829

#### 4.10 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar *Patch* Ibuprofen

- Persamaan regresi penetapan kadar ibuprofen dalam *patch* ibuprofen

$$y = 0,0447x + 0,0466$$

- Perhitungan kadar ibuprofen secara teoritis

$$\frac{100 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 1000 \text{ ppm}$$

$$\frac{0,5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$$

##### 4.10.1 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar *Patch* F1

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,483	9,763	97,63
2	0,478	9,651	96,51
3	0,481	9,718	97,18
Rata-rata ± SD			97,11 ± 0,56
CV			0,58%

- Perhitungan % Recovery

- Replikasi 1

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,763 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 97,63 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,651 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,51 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,718 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 97,18 \%$$

Rata – rata % Recovery

$$= \frac{97,63\% + 96,51\% + 97,18\%}{3} = 97,11\%$$

4.10.2 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar *Patch* F2

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,476	9,606	96,06
2	0,477	9,629	96,29
3	0,469	9,450	94,50
Rata-rata ± SD			95,62 ± 0,97
CV			1,02%

- Perhitungan % Recovery

- Replikasi 1

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,606 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,06 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,629 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,29 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,450 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 94,50 \%$$

## Rata – rata % Recovery

$$= \frac{96,06\% + 96,29\% + 94,50\%}{3} = 95,62\%$$

4.10.3 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar *Patch* F3

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,488	9,875	98,75
2	0,490	9,919	99,19
3	0,483	9,763	97,63
Rata-rata ± SD			98,52 ± 0,80
CV			0,82%

- Perhitungan % *Recovery*

- Replikasi 1

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,875 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 98,75 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,919 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,19 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,763 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 97,63 \%$$

Rata – rata % *Recovery*

$$= \frac{98,75\% + 99,19\% + 97,63\%}{3} = 98,52\%$$

#### 4.11 Tabulasi Hasil % *Moisture Content*

##### 4.11.1 Tabulasi Hasil % *Moisture Content* F1

Replikasi	% <i>Moisture Content</i>
1	7,65
2	7,19
3	7,89
Rata-rata ± SD	7,58 ± 0,36

##### 4.11.2 Tabulasi Hasil % *Moisture Content* F2

Replikasi	% <i>Moisture Content</i>
1	4,65
2	4,35
3	4,80
Rata-rata ± SD	4,60 ± 0,23



4.11.3 Tabulasi Hasil % *Moisture Content* F3

Replikasi	% <i>Moisture Content</i>
1	2,59
2	3,41
3	3,53
Rata-rata ± SD	3,18 ± 0,51

4.12 Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Ibuprofen pada Sediaan *Patch*4.12.1 Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Ibuprofen pada Sediaan *Patch* F1

Replikasi 1

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Kadar Pengen ceran (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Jumlah Ibuprofen dalam 500 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah Ibuprofen Per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,000	0,012	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,072	0,060	0,656	13,122	0,000	6561,086	928,675
30	5,477	0,111	0,099	1,538	30,769	0,131	15450,226	2186,869
45	6,708	0,127	0,115	1,900	38,009	0,439	19223,982	2721,017
60	7,746	0,143	0,131	2,262	45,249	0,819	23033,937	3260,288
90	9,487	0,152	0,140	2,466	49,321	1,271	25296,380	3580,521
120	10,954	0,159	0,147	2,624	52,489	1,765	27126,697	3839,589
150	12,247	0,167	0,155	2,805	56,109	2,290	29199,095	4132,922
180	13,416	0,175	0,163	2,986	59,729	2,851	31289,593	4428,817
210	14,491	0,180	0,168	3,100	61,991	3,448	32719,457	4631,204
240	15,492	0,189	0,177	3,303	66,063	4,068	35065,611	4963,285
300	17,321	0,211	0,199	3,801	76,018	4,729	40373,303	5714,551
360	18,974	0,243	0,231	4,525	90,498	5,489	47993,213	6793,095
420	20,494	0,267	0,255	5,068	101,357	6,394	53875,566	7625,699
480	21,909	0,289	0,277	5,566	111,312	7,407	59359,729	8401,943

## Replikasi 2

<b>t (menit)</b>	<b><math>\sqrt{t}</math> (menit)</b>	<b>Abs</b>	<b>Abs tn-t0</b>	<b>Kadar (ppm)</b>	<b>Kadar Pengen ceran (ppm)</b>	<b>Koreksi Wuster (ppm)</b>	<b>Jumlah Ibuprofen dalam 500 mL (<math>\mu</math>g)</b>	<b>Jumlah Ibuprofen Per Satuan Luas (<math>\mu</math>g/cm<sup>2</sup>)</b>
0	0,000	0,014	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,075	0,061	0,679	13,575	0,000	6787,330	960,698
30	5,477	0,115	0,101	1,584	31,674	0,136	15904,977	2251,235
45	6,708	0,127	0,113	1,855	37,104	0,452	18778,281	2657,931
60	7,746	0,145	0,131	2,262	45,249	0,824	23036,199	3260,609
90	9,487	0,150	0,136	2,376	47,511	1,276	24393,665	3452,748
120	10,954	0,160	0,146	2,602	52,036	1,751	26893,665	3806,605
150	12,247	0,169	0,155	2,805	56,109	2,271	29190,045	4131,641
180	13,416	0,174	0,160	2,919	58,371	2,833	30601,810	4331,466
210	14,491	0,180	0,166	3,054	61,086	3,416	32251,131	4564,916
240	15,492	0,190	0,176	3,281	65,611	4,027	34819,005	4928,380
300	17,321	0,213	0,199	3,801	76,018	4,683	40350,679	5711,349
360	18,974	0,246	0,232	4,548	90,950	5,443	48196,833	6821,915
420	20,494	0,270	0,256	5,090	101,810	6,353	54081,448	7654,840
480	21,909	0,289	0,275	5,520	110,407	7,371	58889,140	8335,335

## Replikasi 3

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Kadar Pengen ceran (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Jumlah Ibuprofen dalam 500 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah Ibuprofen Per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,000	0,012	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,073	0,061	0,679	13,575	0,000	6787,330	960,698
30	5,477	0,110	0,098	1,516	30,317	0,136	15226,244	2155,166
45	6,708	0,124	0,112	1,833	36,652	0,439	18545,249	2624,947
60	7,746	0,140	0,128	2,195	43,891	0,805	22348,416	3163,258
90	9,487	0,151	0,139	2,443	48,869	1,244	25056,561	3546,576
120	10,954	0,162	0,150	2,692	53,846	1,733	27789,593	3933,417
150	12,247	0,170	0,158	2,873	57,466	2,271	29868,778	4227,711
180	13,416	0,175	0,163	2,986	59,729	2,846	31287,330	4428,497
210	14,491	0,180	0,168	3,100	61,991	3,443	32717,195	4630,884
240	15,492	0,189	0,177	3,303	66,063	4,063	35063,348	4962,965
300	17,321	0,210	0,198	3,778	75,566	4,724	40144,796	5682,208
360	18,974	0,245	0,233	4,570	91,403	5,480	48441,176	6856,501
420	20,494	0,267	0,255	5,068	101,357	6,394	53875,566	7625,699
480	21,909	0,285	0,273	5,475	109,502	7,407	58454,751	8273,850

Kumulatif R1, R2, dan R3

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	Jumlah Ibuprofen per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )			
		F1R1	F1R2	F1R3	Rata-rata $\pm$ SD
0	0	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	928,675	960,698	960,698	950,024 $\pm$ 18,488
30	5,477	2186,869	2251,235	2155,166	2197,757 $\pm$ 48,951
45	6,708	2721,017	2657,931	2624,947	2667,965 $\pm$ 48,815
60	7,746	3260,288	3260,609	3163,258	3228,052 $\pm$ 56,113
90	9,487	3580,521	3452,748	3546,576	3526,615 $\pm$ 66,184
120	10,954	3839,589	3806,605	3933,417	3859,870 $\pm$ 65,794
150	12,247	4132,922	4131,641	4227,711	4164,091 $\pm$ 55,010
180	13,416	4428,817	4331,466	4428,497	4396,260 $\pm$ 56,113
210	14,491	4631,204	4564,916	4630,884	4609,001 $\pm$ 38,179
240	15,492	4963,285	4928,380	4962,965	4951,543 $\pm$ 20,061
300	17,321	5714,551	5711,349	5682,208	5702,703 $\pm$ 17,821
360	18,974	6793,095	6821,915	6856,501	6823,837 $\pm$ 31,747
420	20,494	7625,699	7654,840	7625,699	7635,413 $\pm$ 16,825
480	21,909	8401,943	8335,335	8273,850	8337,043 $\pm$ 64,064

4.12.2 Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Ibuprofen pada Sediaan *Patch* F2

## Replikasi 1

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Kadar Pengen ceran (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Jumlah Ibuprofen dalam 500 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah Ibuprofen Per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0	0,005	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,043	0,038	0,158	3,167	0,000	1583,710	224,163
30	5,477	0,065	0,060	0,656	13,122	0,032	6576,923	930,916
45	6,708	0,082	0,077	1,041	20,814	0,163	10488,688	1484,598
60	7,746	0,085	0,080	1,109	22,172	0,371	11271,493	1595,399
90	9,487	0,093	0,088	1,290	25,792	0,593	13192,308	1867,276
120	10,954	0,107	0,102	1,606	32,127	0,851	16488,688	2333,855
150	12,247	0,117	0,112	1,833	36,652	1,172	18911,765	2676,824
180	13,416	0,128	0,123	2,081	41,629	1,538	21583,710	3055,019
210	14,491	0,136	0,131	2,262	45,249	1,955	23601,810	3340,667
240	15,492	0,151	0,146	2,602	52,036	2,407	27221,719	3853,039
300	17,321	0,165	0,160	2,919	58,371	2,928	30649,321	4338,191
360	18,974	0,170	0,165	3,032	60,633	3,511	32072,398	4539,618
420	20,494	0,187	0,182	3,416	68,326	4,118	36221,719	5126,924
480	21,909	0,199	0,194	3,688	73,756	4,801	39278,281	5559,558

## Replikasi 2

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Kadar Pengen ceran (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Jumlah Ibuprofen dalam 500 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah Ibuprofen Per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,044	0,041	0,226	4,525	0,000	2262,443	320,233
30	5,477	0,065	0,062	0,701	14,027	0,045	7036,199	995,923
45	6,708	0,076	0,073	0,950	19,005	0,186	9595,023	1358,107
60	7,746	0,080	0,077	1,041	20,814	0,376	10595,023	1499,649
90	9,487	0,087	0,084	1,199	23,982	0,584	12282,805	1738,543
120	10,954	0,104	0,101	1,584	31,674	0,824	16248,869	2299,911
150	12,247	0,113	0,110	1,787	35,747	1,140	18443,439	2610,536
180	13,416	0,122	0,119	1,991	39,819	1,498	20658,371	2924,044
210	14,491	0,132	0,129	2,217	44,344	1,896	23119,910	3272,457
240	15,492	0,145	0,142	2,511	50,226	2,339	26282,805	3720,142
300	17,321	0,164	0,161	2,941	58,824	2,842	30832,579	4364,130
360	18,974	0,167	0,164	3,009	60,181	3,430	31805,430	4501,830
420	20,494	0,181	0,178	3,326	66,516	4,032	35273,756	4992,747
480	21,909	0,199	0,196	3,733	74,661	4,697	39678,733	5616,240

## Replikasi 3

<b>t (menit)</b>	<b><math>\sqrt{t}</math> (menit)</b>	<b>Abs</b>	<b>Abs tn-t0</b>	<b>Kadar (ppm)</b>	<b>Kadar Pengen ceran (ppm)</b>	<b>Koreksi Wuster (ppm)</b>	<b>Jumlah Ibuprofen dalam 500 mL (<math>\mu\text{g}</math>)</b>	<b>Jumlah Ibuprofen Per Satuan Luas (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b>
0	0	0,007	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,047	0,040	0,204	4,072	0,000	2036,199	288,209
30	5,477	0,070	0,063	0,724	14,480	0,041	7260,181	1027,626
45	6,708	0,079	0,072	0,928	18,552	0,186	9368,778	1326,083
60	7,746	0,085	0,078	1,063	21,267	0,371	10819,005	1531,352
90	9,487	0,093	0,086	1,244	24,887	0,584	12735,294	1802,589
120	10,954	0,109	0,102	1,606	32,127	0,833	16479,638	2332,574
150	12,247	0,119	0,112	1,833	36,652	1,154	18902,715	2675,544
180	13,416	0,130	0,123	2,081	41,629	1,520	21574,661	3053,738
210	14,491	0,137	0,130	2,240	44,796	1,937	23366,516	3307,362
240	15,492	0,149	0,142	2,511	50,226	2,385	26305,430	3723,345
300	17,321	0,167	0,160	2,919	58,371	2,887	30628,959	4335,309
360	18,974	0,174	0,167	3,077	61,538	3,471	32504,525	4600,782
420	20,494	0,186	0,179	3,348	66,968	4,086	35527,149	5028,613
480	21,909	0,200	0,193	3,665	73,303	4,756	39029,412	5524,333

Kumulatif R1, R2, dan R3

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	Jumlah Ibuprofen per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )			
		F2R1	F2R2	F2R3	Rata-rata $\pm$ SD
0	0	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	224.163	320,233	288,209	277,535 $\pm$ 48,916
30	5,477	930,916	995.923	1027,626	984,8217 $\pm$ 49,301
45	6,708	1484,598	1358.107	1326,083	1389,596 $\pm$ 83,818
60	7,746	1595,399	1499.649	1531,352	1542,133 $\pm$ 48,777
90	9,487	1867,276	1738.543	1802,589	1802,803 $\pm$ 64,367
120	10,954	2333,855	2299.911	2332,574	2322,113 $\pm$ 19,238
150	12,247	2676,824	2610.536	2675,544	2654,301 $\pm$ 37,907
180	13,416	3055,019	2924.044	3053,738	3010,934 $\pm$ 75,251
210	14,491	3340,667	3272.457	3307,362	3306,829 $\pm$ 34,108
240	15,492	3853,039	3720.142	3723,345	3765,509 $\pm$ 75,820
300	17,321	4338,191	4364.130	4335,309	4345,877 $\pm$ 15,873
360	18,974	4539,618	4501.830	4600,782	4547,410 $\pm$ 49,934
420	20,494	5126,924	4992.747	5028,613	5049,428 $\pm$ 69,468
480	21,909	5559,558	5616.240	5524,333	5566,710 $\pm$ 46, 369



4.12.3 Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Ibuprofen pada Sediaan *Patch* F3

## Replikasi 1

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Kadar Pengen ceran (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Jumlah Ibuprofen dalam 500 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah Ibuprofen Per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0	0,007	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,041	0,034	0,068	1,357	0,000	678,733	96,070
30	5,477	0,052	0,045	0,317	6,335	0,014	3174,208	449,286
45	6,708	0,067	0,060	0,656	1,122	0,077	6599,548	934,119
60	7,746	0,078	0,071	0,905	1,100	0,208	9153,846	1295,661
90	9,487	0,097	0,090	1,335	2,697	0,389	13542,986	1916,912
120	10,954	0,111	0,104	1,652	3,032	0,656	16843,891	2384,132
150	12,247	0,125	0,118	1,968	39,367	0,986	20176,471	2855,834
180	13,416	0,138	0,131	2,262	45,249	1,380	23314,480	3299,997
210	14,491	0,152	0,145	2,579	51,584	1,833	26708,145	3780,346
240	15,492	0,166	0,159	2,896	57,919	2,348	30133,484	4265,178
300	17,321	0,187	0,180	3,371	67,421	2,928	35174,208	4978,656
360	18,974	0,200	0,193	3,665	73,303	3,602	38452,489	5442,674
420	20,494	0,215	0,208	4,005	80,090	4,335	42212,670	5974,900
480	21,909	0,235	0,228	4,457	89,140	5,136	47138,009	6672,047

## Replikasi 2

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Kadar Pengen ceran (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Jumlah Ibuprofen dalam 500 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah Ibuprofen Per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,000	0,005	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,039	0,034	0,068	1,357	0,000	678,733	96,070
30	5,477	0,052	0,047	0,362	7,240	0,014	3626,697	51,333
45	6,708	0,068	0,063	0,724	14,480	0,086	7282,805	1030,829
60	7,746	0,080	0,072	0,928	18,552	0,231	9391,403	1329,286
90	9,487	0,097	0,092	1,380	27,602	0,416	14009,050	1982,880
120	10,954	0,114	0,109	1,765	35,294	0,692	17993,213	2546,810
150	12,247	0,127	0,122	2,059	41,176	1,045	21110,860	2988,091
180	13,416	0,136	0,131	2,262	45,249	1,457	23352,941	3305,441
210	14,491	0,147	0,142	2,511	50,226	1,910	26067,873	3689,720
240	15,492	0,159	0,154	2,783	55,656	2,412	29033,937	4109,545
300	17,321	0,184	0,179	3,348	66,968	2,968	34968,326	4949,515
360	18,974	0,198	0,193	3,665	73,303	3,638	38470,588	5445,235
420	20,494	0,210	0,205	3,937	78,733	4,371	41552,036	5881,392
480	21,909	0,237	0,232	4,548	90,950	5,158	48054,299	6801,741

## Replikasi 3

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Kadar Pengen ceran (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Jumlah Ibuprofen dalam 500 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah Ibuprofen Per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0	0,010	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,043	0,033	0,045	0,905	0,000	452,489	64,047
30	5,477	0,058	0,048	0,385	7,692	0,009	3850,679	545,036
45	6,708	0,072	0,062	0,701	14,027	0,086	7056,561	998,806
60	7,746	0,078	0,068	0,837	16,742	0,226	8484,163	1200,872
90	9,487	0,104	0,094	1,425	28,507	0,394	14450,226	2045,326
120	10,954	0,118	0,108	1,742	34,842	0,679	17760,181	2513,826
150	12,247	0,129	0,119	1,991	39,819	1,027	20423,077	2890,740
180	13,416	0,143	0,133	2,308	46,154	1,425	23789,593	3367,246
210	14,491	0,162	0,142	2,511	50,226	1,887	26056,561	3688,119
240	15,492	0,169	0,159	2,896	57,919	2,389	30153,846	4268,060
300	17,321	0,186	0,176	3,281	65,611	2,968	34289,593	4853,446
360	18,974	0,200	0,190	3,597	71,946	3,624	37785,068	5348,205
420	20,494	0,219	0,209	4,027	80,543	4,344	42443,439	6007,564
480	21,909	0,240	0,230	4,502	90,045	5,149	47597,285	6737,054

Kumulatif R1, R2, dan R3

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	Jumlah Ibuprofen per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )			
		F3R1	F3R2	F3R3	Rata-rata $\pm$ SD
0	0	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	96,070	96,070	64,047	85,396 $\pm$ 18,488
30	5,477	449,286	51,333	545,036	502,552 $\pm$ 48,777
45	6,708	934,119	1030,829	998,806	987,918 $\pm$ 49,266
60	7,746	1295,661	1329,286	1200,872	1274,419 $\pm$ 66,214
90	9,487	1916,912	1982,880	2045,326	1993,448 $\pm$ 80,472
120	10,954	2384,132	2546,810	2513,826	2483,297 $\pm$ 87,572
150	12,247	2855,834	2988,091	2890,740	2912,302 $\pm$ 71,231
180	13,416	3299,997	3305,441	3367,246	3324,228 $\pm$ 37,354
210	14,491	3780,346	3689,720	3688,119	3719,395 $\pm$ 52,791
240	15,492	4265,178	4109,545	4268,060	4214,261 $\pm$ 90,698
300	17,321	4978,656	4949,515	4853,446	4927,206 $\pm$ 65,518
360	18,974	5442,674	5445,235	5348,205	5412,038 $\pm$ 55,296
420	20,494	5974,900	5881,392	6007,564	5954,619 $\pm$ 65,485
480	21,909	6672,047	6801,741	6737,054	6736,947 $\pm$ 64,847

#### 4.12.4 Contoh Perhitungan Massa Ibuprofen Tertransport Menggunakan Alat Uji Disolusi

Pengambilan sampel formula 1 replikasi pada menit ke-30, diketahui :

Diameter sel difusi = 3,0 cm

Luas penampang membrane =  $\pi r^2$

$$= 3,14 \times (1,5)^2$$

$$= 7,065 \text{ cm}^2$$

Serapan menit ke-30  $= 0,111$

Serapan t30-t0  $= 0,111 - 0,012$

$$= 0,099$$

Persamaan regresi  $y = 0,0442x + 0,031$

$$0,099 = 0,0442x + 0,031$$

$$0,068 = 0,0442x$$

Kadar ibuprofen  $x = 1,538 \text{ ppm}$

Kadar ibuprofen setelah pengenceran  $= \frac{10 \text{ ml}}{0,5 \text{ ml}} \times 1,538 \text{ ppm}$

$$= 30,769 \text{ ppm}$$

$$= 30,769 \mu\text{g/mL}$$

Koreksi wuster  $= \frac{5 \text{ ml}}{500 \text{ ml}} \times C_{t0-t15}$

$$= \frac{5 \text{ ml}}{500 \text{ ml}} \times (0,000 + 13,122) \mu\text{g/mL}$$

$$= 0,131 \mu\text{g/mL}$$

Jumlah ibuprofen dalam 500 mL PBS  $7,4 \pm 0,5$

$$= (\text{kadar ibuprofen setelah pengenceran} + \text{koreksi wuster}) \times 500 \text{ mL}$$

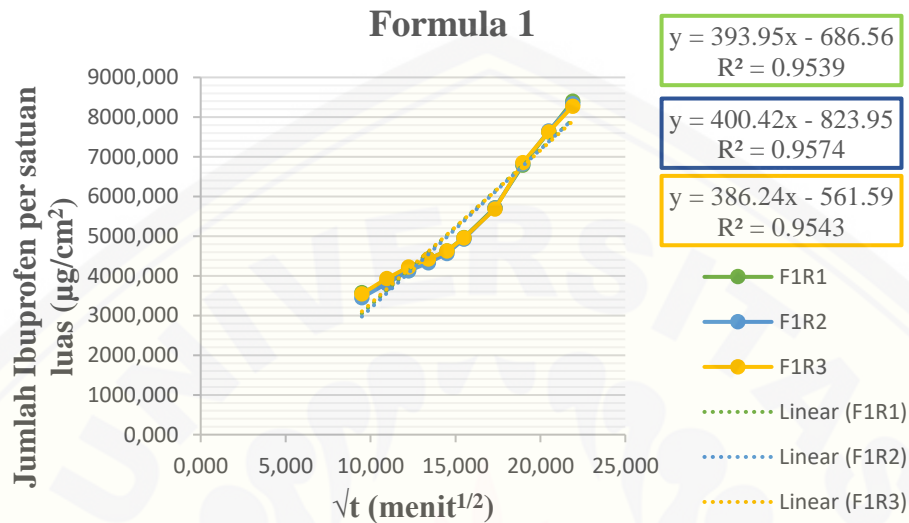
$$= (30,769 + 0,131) \mu\text{g/ml} \times 500 \text{ mL}$$

$$= 15450,226 \mu\text{g}$$

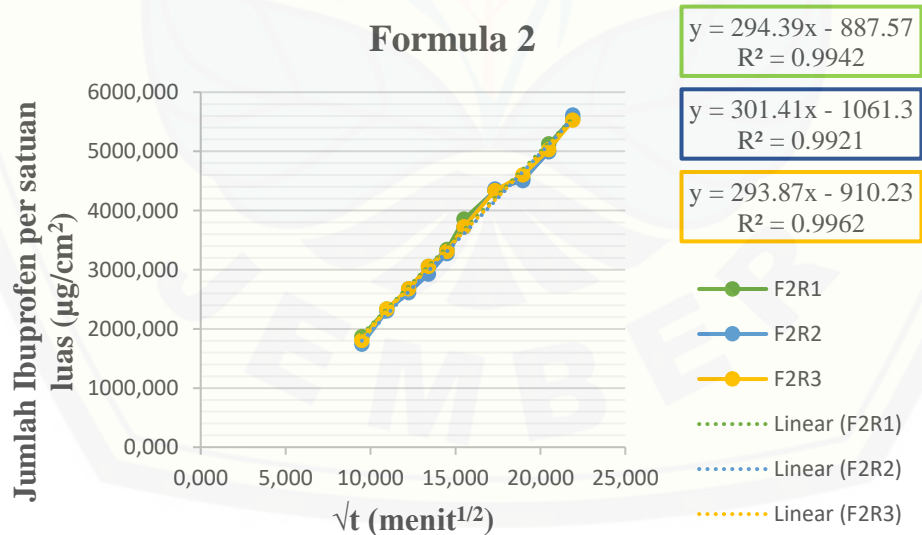
Jumlah ibuprofen per satuan luas  $= \frac{15450,226 \mu\text{g}}{7,065 \text{ cm}^2}$

$$= 2186,869 \text{ cm}^2$$

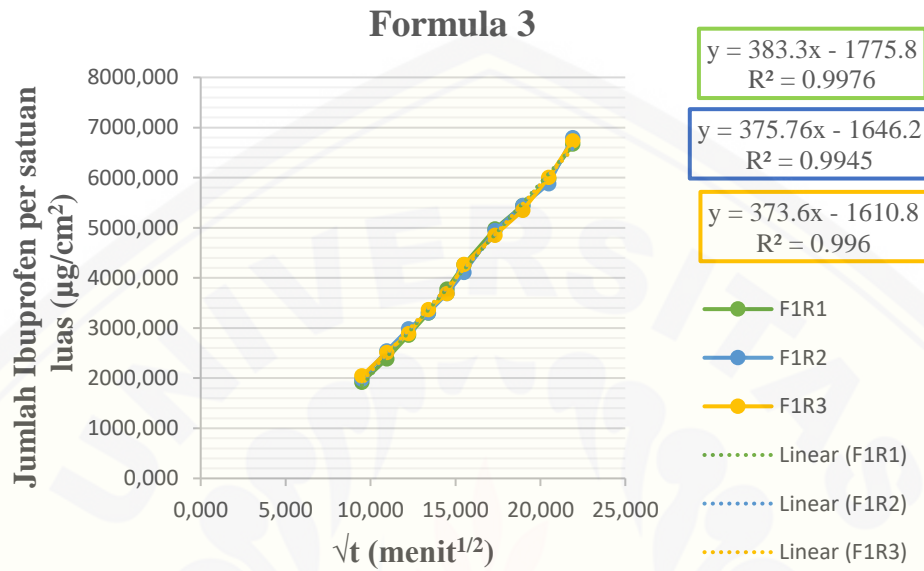
4.12.5 Grafik Penentuan Nilai *Flux* Sediaan *Patch* Ibuprofen F1



4.12.6 Grafik Penentuan Nilai *Flux* Sediaan *Patch* Ibuprofen F2



4.12.7 Grafik Penentuan Nilai *Flux* Sediaan *Patch* Ibuprofen F3



#### 4.13 Tabulasi Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Sediaan *Patch* Ibuprofen

##### 4.13.1 Tabulasi Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Sediaan *Patch* Ibuprofen F1

- Jumlah Obat Tertranspor

Jumlah Obat Tertranspor ( $\mu\text{g}$ )			Rata-rata Jumlah Obat Tertranspor ( $\mu\text{g}$ )
R1	R2	R3	
0,000	0,000	0,000	0,000
6561,086	6787,330	6787,330	6711,915
15450,226	15904,977	15226,244	15527,149
19223,982	18778,281	18545,249	18849,171
23033,937	23036,199	22348,416	22806,184
25296,380	24393,665	25056,561	24915,535
27126,697	26893,665	27789,593	27269,985
29199,095	29190,045	29868,778	29419,306
31289,593	30601,810	31287,330	31059,578
32719,457	32251,131	32717,195	32562,594
35065,611	34819,005	35063,348	34982,655
40373,303	40350,679	40144,796	40289,593
47993,213	48196,833	48441,176	48210,407
53875,566	54081,448	53875,566	53944,193
59359,729	58889,140	58454,751	58901,207



- Perhitungan Kinetika Pelepasan

t	$\sqrt{t}$	In t	Rata-rata Jumlah Obat Tertransportasi ( $\mu\text{g}$ )	Persen Terlepas	In Persen Terlepas
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	2,708	6711,915	6,712	1,904
30	5,477	3,401	15527,149	15,527	2,743
45	6,708	3,807	18849,171	18,849	2,936
60	7,746	4,094	22806,184	22,806	3,127
90	9,487	4,500	24915,535	24,916	3,215
120	10,954	4,787	27269,985	27,270	3,306
150	12,247	5,011	29419,306	29,419	3,382
180	13,416	5,193	31059,578	31,060	3,436
210	14,491	5,347	32562,594	32,563	3,483
240	15,492	5,481	34982,655	34,983	3,555
300	17,321	5,704	40289,593	40,290	3,696
360	18,974	5,886	48210,407	48,210	3,876
420	20,494	6,040	53944,193	53,944	3,988
480	21,909	6,174	58901,207	58,901	4,076

4.13.2 Tabulasi Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Sediaan *Patch* Ibuprofen F2

- Jumlah Obat Tertransportor

Jumlah Obat Tertransportor ( $\mu\text{g}$ )			Rata-rata Jumlah Obat Tertransportor ( $\mu\text{g}$ )
R1	R2	R3	
0,000	0,000	0,000	0,000
1583,710	2262,443	2036,199	1960,784
6576,923	7036,199	7260,181	6957,768
10488,688	9595,023	9368,778	9817,496
11271,493	10595,023	10819,005	10895,174
13192,308	12282,805	12735,294	12736,802
16488,688	16248,869	16479,638	16405,732
18911,765	18443,439	18902,715	18752,640
21583,710	20658,371	21574,661	21272,247
23601,810	23119,910	23366,516	23362,745
27221,719	26282,805	26305,430	26603,318
30649,321	30832,579	30628,959	30703,620
32072,398	31805,430	32504,525	32127,451
36221,719	35273,756	35527,149	35674,208
39278,281	39678,733	39029,412	39328,809

- Perhitungan Kinetika Pelepasan

<b>t</b>	$\sqrt{t}$	<b>In t</b>	<b>Rata-rata Jumlah Obat Tertransportasi (<math>\mu\text{g}</math>)</b>	<b>Persen Terlepas</b>	<b>In Persen Terlepas</b>
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	2,708	1960,784	1,961	0,673
30	5,477	3,401	6957,768	6,958	1,940
45	6,708	3,807	9817,496	9,817	2,284
60	7,746	4,094	10895,174	10,895	2,388
90	9,487	4,500	12736,802	12,737	2,544
120	10,954	4,787	16405,732	16,406	2,798
150	12,247	5,011	18752,640	18,753	2,931
180	13,416	5,193	21272,247	21,272	3,057
210	14,491	5,347	23362,745	23,363	3,151
240	15,492	5,481	26603,318	26,603	3,281
300	17,321	5,704	30703,620	30,704	3,424
360	18,974	5,886	32127,451	32,127	3,470
420	20,494	6,040	35674,208	35,674	3,574
480	21,909	6,174	39328,809	39,329	3,672

4.13.3 Tabulasi Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Sediaan *Patch* Ibuprofen F3

- Jumlah Obat Tertranspor

Jumlah Obat Tertranspor ( $\mu\text{g}$ )			Rata-rata Jumlah Obat Tertranspor ( $\mu\text{g}$ )
R1	R2	R3	
0,000	0,000	0,000	0,000
678,733	678,733	452,489	603,318
3174,208	3626,697	3850,679	3550,528
6599,548	7282,805	7056,561	6979,638
9153,846	9391,403	8484,163	9009,804
13542,986	14009,050	14450,226	14000,754
16843,891	17993,213	17760,181	17532,428
20176,471	21110,860	20423,077	20570,136
23314,480	23352,941	23789,593	23485,671
26708,145	26067,873	26056,561	26277,526
30133,484	29033,937	30153,846	29773,756
35174,208	34968,326	34289,593	34810,709
38452,489	38470,588	37785,068	38236,048
42212,670	41552,036	42443,439	42069,382
47138,009	48054,299	47597,285	47596,531

- Perhitungan Kinetika Pelepasan

t	$\sqrt{t}$	In t	Rata-rata Jumlah Obat Tertransportasi ( $\mu\text{g}$ )	Persen Terlepas	In Persen Terlepas
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0
15	3,873	2,708	603,318	0,603	-0,505
30	5,477	3,401	3550,528	3,551	1,267
45	6,708	3,807	6979,638	6,980	1,943
60	7,746	4,094	9009,804	9,010	2,198
90	9,487	4,500	14000,754	1,001	2,639
120	10,954	4,787	17532,428	17,532	2,864
150	12,247	5,011	20570,136	20,570	3,024
180	13,416	5,193	23485,671	23,486	3,156
210	14,491	5,347	26277,526	26,278	3,269
240	15,492	5,481	29773,756	29,774	3,394
300	17,321	5,704	34810,709	34,811	3,550
360	18,974	5,886	38236,048	38,236	3,644
420	20,494	6,040	42069,382	42,069	3,739
480	21,909	6,174	47596,531	47,597	3,863

#### 4.14 Penentuan Formula Optimum

##### 4.14.1 Respon % Moisture Content

##### ANOVA for Quadratic Mixture model

\*\*\* Mixture Component Coding is L\_Pseudo. \*\*\*

##### Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	
Model	30.25	2	15.12	102.93	< 0.0001	significant
Linear Mixture	29.04	1	29.04	197.66	< 0.0001	
AB	1.21	1	1.21	8.21	0.0286	
Pure Error	0.88	6	0.15			

Cor Total 31.13 8

The Model F-value of 102.93 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" less than 0.0500 indicate model terms are significant.

In this case A, B, AB are significant model terms.

Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant.

If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	0.38	R-Squared	0.9717
Mean	5.12	Adj R-Squared	0.9622
C.V. %	7.49	Pred R-Squared	0.9363
PRESS	1.98	Adeq Precision	19.882
-2 Log Likelihood	4.63	BIC	9.03
		AICc	10.63

The "Pred R-Squared" of 0.9363 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9622;

i.e. the difference is less than 0.2.

"Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 19.882 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Component	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	Df		Low	High	
A-pvp	7.58	1	0.22	7.04	8.12	1.25
B-carbopol	3.18	1	0.22	2.64	3.72	1.25
AB	-3.11	1	1.08	-5.76	-0.45	1.50

**Final Equation in Terms of L\_Pseudo Components:**

$$\begin{aligned} \text{Moisture content} = & \\ & +7.58 * A \\ & +3.18 * B \\ & -3.11 * AB \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels of the factors are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

**Final Equation in Terms of Real Components:**

$$\begin{aligned} \text{Moisture content} = & \\ & +7.57667 * \text{pvp} \\ & +3.17667 * \text{Carbopol} \\ & -3.10667 * \text{pvp} * \text{carbopol} \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

**Final Equation in Terms of Actual Components:**

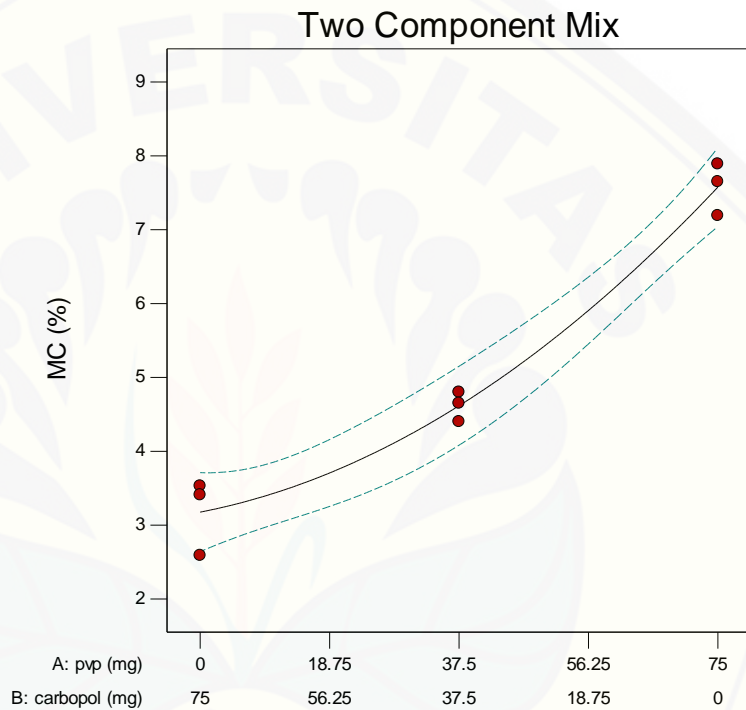
$$\begin{aligned} \text{Moisture content} = & \\ & +0.10102 * \text{pvp} \\ & +0.042356 * \text{carbopol} \\ & -5.52296\text{E-}004 * \text{pvp} * \text{carbopol} \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because

the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

*Countour plot % Moisture Content*

Design-Expert® Software  
 Component Coding: Actual  
 MC (%)  
 ● Design Points  
 --- 95% CI Bands  
 X1 = A: pvp (mg)  
 X2 = B: carbopol (mg)



4.14.2 Respon *Flux*

**ANOVA for Quadratic Mixture model**

**\*\*\* Mixture Component Coding is L\_Pseudo. \*\*\***

**Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value
Model	16221.05	2	8110.52	258.67	< 0.0001 significant



<sup>1</sup> Linear Mixture	383.20	1	383.20	12.22	0.0129
AB	15837.85	1	15837.85	505.12	< 0.0001
Pure Error	188.13	6	31.35		
Cor Total	16409.18	8			

The Model F-value of 258.67 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" less than 0.0500 indicate model terms are significant.

In this case A, B, AB are significant model terms.

Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant.

If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	5.60	R-Squared	0.9885
Mean	355.88	Adj R-Squared	0.9847
C.V. %	1.57	Pred R-Squared	0.9742
PRESS	423.29	Adeq Precision	29.998
-2 Log Likelihood	52.90	BIC	57.29
		AICc	58.90

The "Pred R-Squared" of 0.9742 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9847; i.e. the difference is less than 0.2.

"Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 29.998 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Component	Coefficient		Standard Error		95% CI		VIF
	Estimate	df	Low	High	Low	High	
A-pvp	393.54	1	3.23	385.63	401.45	1.25	
B-carbopol	377.55	1	3.23	369.64	385.46	1.25	

AB                    -355.95   1        15.84   -394.71   -317.20   1.50

**Final Equation in Terms of L\_Pseudo Components:**

$$\begin{aligned} Flux = & \\ & +393.54 * A \\ & +377.55 * B \\ & -355.95 * AB \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels of the factors are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

**Final Equation in Terms of Real Components:**

$$\begin{aligned} R2 = & \\ & +393.53667 * pvp \\ & +377.55333 * Carbopol \\ & -355.95333 * pvp * carbopol \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

**Final Equation in Terms of Actual Components:**

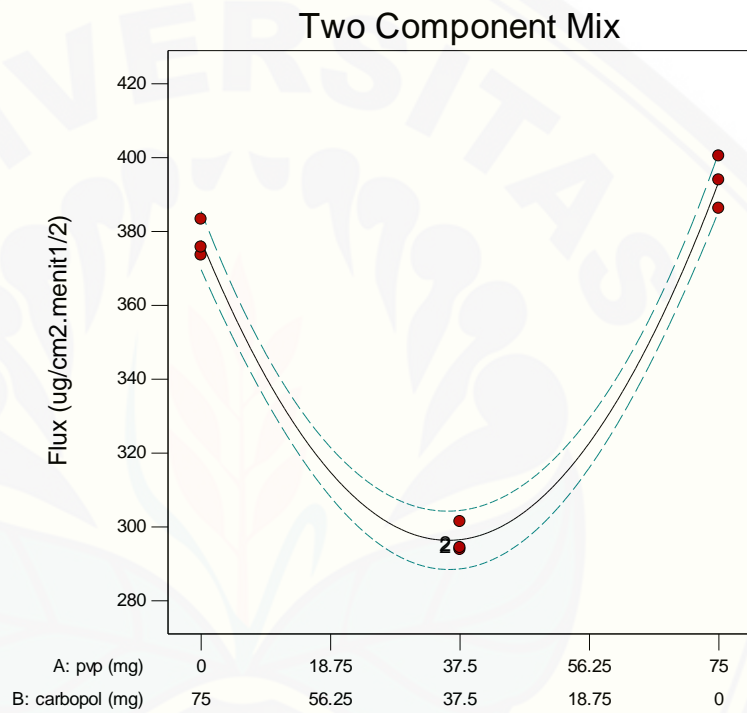
$$\begin{aligned} R2 = & \\ & +5.24716 * pvp \\ & +5.03404 * Carbopol \\ & -0.063281 * pvp * carbopol \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because

the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

Contour Plot Flux

Design-Expert® Software  
 Component Coding: Actual  
 Flux (ug/cm2.menit1/2)  
 ● Design Points  
 --- 95% CI Bands  
 X1 = A: pvp  
 X2 = B: carbopol



4.14.3 Optimasi Formula Optimum

Constraints

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:pvp	is in range	0	75	1	1	3
B:carbopol	is in range	0	75	1	1	3
MC	is in range	1	10	1	1	3
Flux	maximize	150	400.42	1	1	3

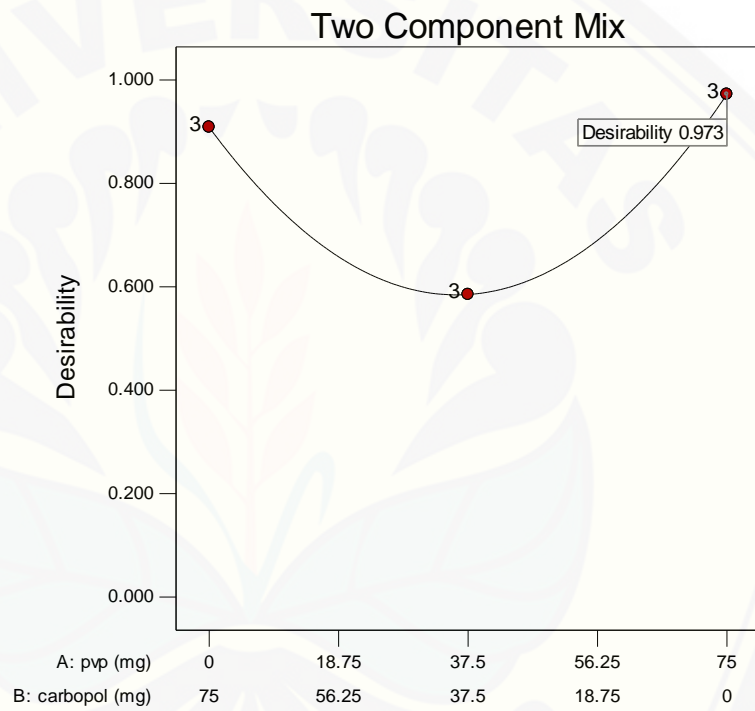
**Solutions**

Number	pvp	carbopol	MC	Flux	Desirability
1	<u>75.000</u>	<u>0.000</u>	<u>7.577</u>	<u>393.537</u>	<u>0.973</u> Selected
2	0.000	75.000	3.177	377.553	0.909

*Superimposed Contour Plot*

Design-Expert® Software  
 Component Coding: Actual  
 Desirability  
 • Design Points

X1 = A: pvp  
 X2 = B: carbopol

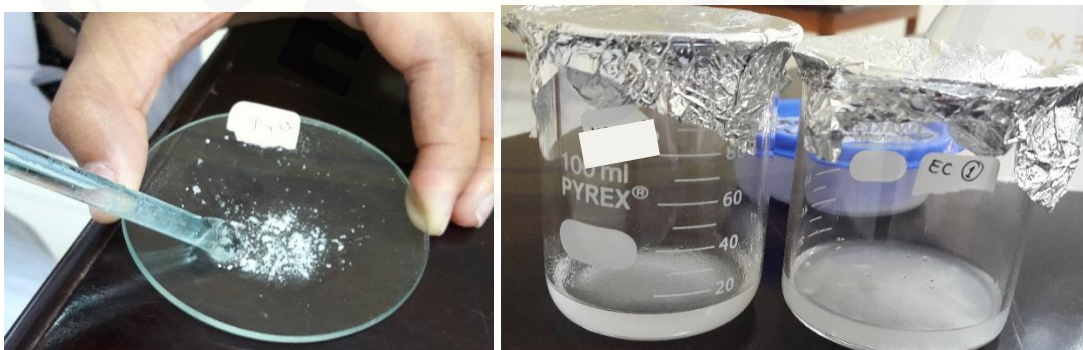


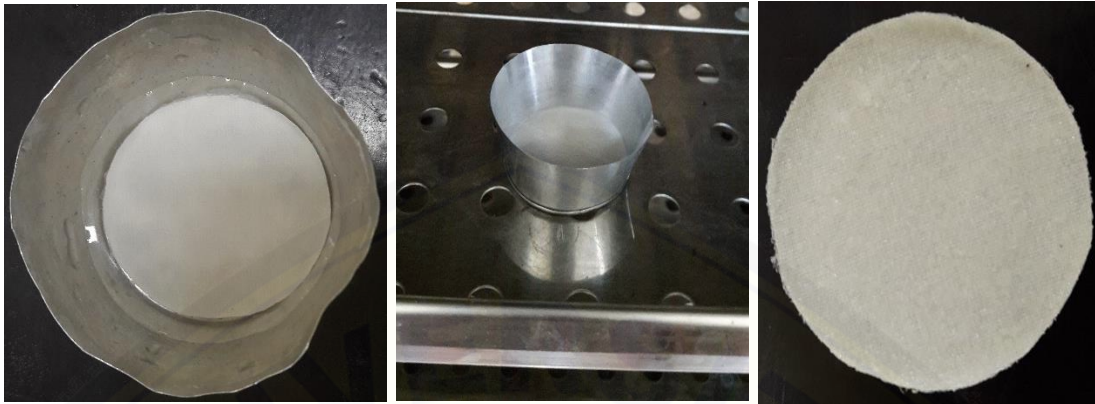
#### 4.15 Dokumentasi Alat dan Pengujian

##### 4.15.1 Pembuatan Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000



##### 4.15.2 Pembuatan Sediaan *Patch* Dispersi Padat Ibuprofen

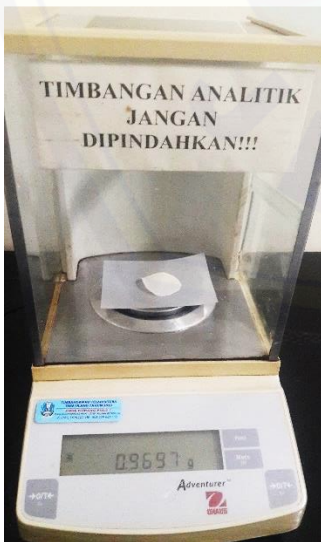




4.15.3 Pengujian Ketebalan *Patch* dengan Mikrometer Sekrup



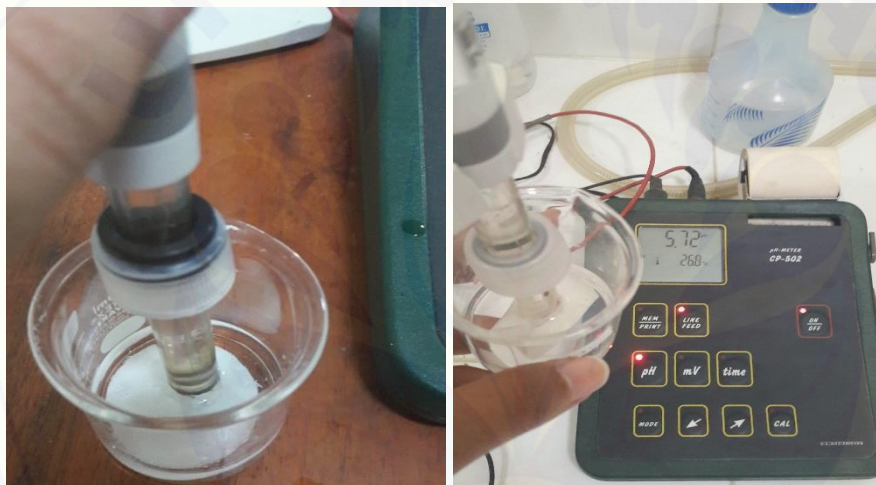
4.15.4 Pengujian Keseragaman Bobot *Patch* Ibuprofen



#### 4.15.5 Pengujian Ketahanan Lipat *Patch* Ibuprofen

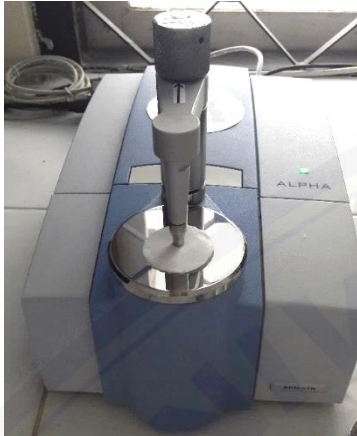
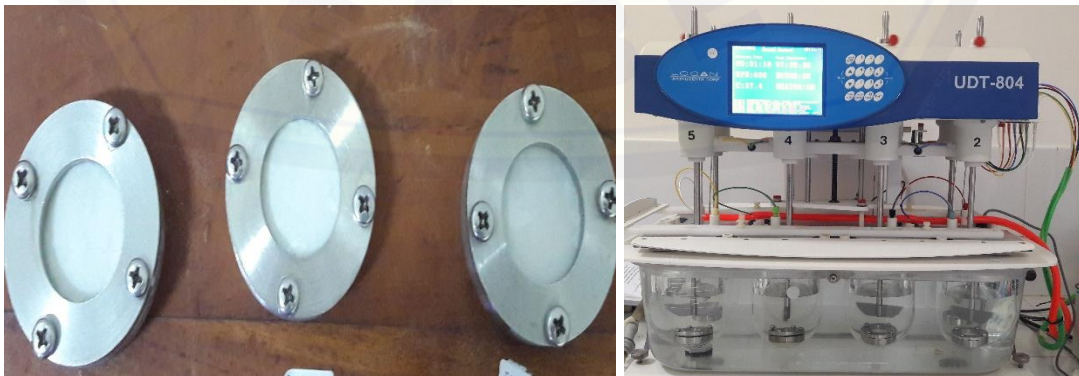


#### 4.15.6 Pengujian pH Permukaan *Patch* Ibuprofen



#### 4.15.7 Pengujian Kadar *Patch* Ibuprofen



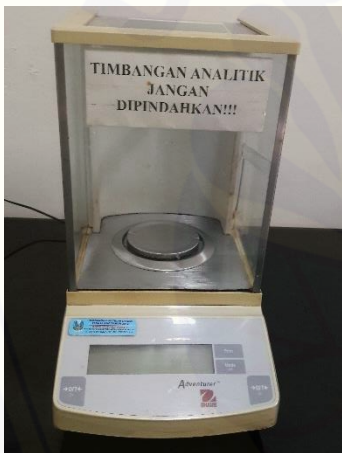
4.15.8 Pengujian FTIR *Patch* Ibuprofen4.15.9 Pengujian % *Moisture Content*4.15.10 Uji Pelepasan *Patch* Ibuprofen dengan Alat Uji Disolusi



4.15.11 Hot Plate Magnetic Stirrer



4.15.12 Timbangan Analitik



4.15.13 FTIR



4.15.14 pH Meter



4.15.15 Ultrasonik



4.15.16 Desikator



4.15.17 Oven




4.15.18 Moisture Analyzer



4.15.19 Spektrofotometer UV-Vis



4.15.20 Sertifikat Analisis Ibuprofen



**biocause** 湖北百科格莱制药有限公司  
 HUBEI GRANULES-BIOCAUSE PHARMACEUTICAL CO., LTD

**Certificate of Analysis**  
 ISSUING DATE: JUL.15,2015  
 No.:151359

Product: Ibuprofen (45Grade)      Test Standard: BP  
 Batch#: C100-1506172M      Quantity: 1100kg  
 Manufacturing Date: 2015.06.18      Testing Date: 2015.06.19  
 Expiry Date: 2020.06.17

Items	Specifications	Results
Characteristics	White Crystalline Powder	Conforms
Solubility	Practically insoluble in water, freely soluble in acetone, in methanol and in methylene chloride. It dissolves in dilute solutions of alkali hydroxides and carbonates.	Conforms
Identification	A. Melting Point :75.0--78.0°C	75.5-76.4°C
	C. IR Spectral Match	Conforms
Optical Rotation	-0.05° — +0.05°	0.00°
Appearance of Solution	Clear and Colorless	Conforms
Related Substances	2-[3-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid(impurity A): not more than 0.15%	0.02%
	2-[4-(2-methylpropanoyl)phenyl]propanoic acid(impurity J): not more than 0.15%	Not detected
	2-(4-methylphenyl)propanoic acid(impurity D): not more than 0.05%	Not detected
	2-(4-ethylphenyl)propanoic acid(impurity N): not more than 0.15%	0.02%
	2-(4-propylphenyl)propanoic acid: not more than 0.05%	0.01%
	2-(4-butylphenyl)propanoic acid(impurity B): not more than 0.05%	Not detected
	Any unknown impurity: not more than 0.05%	0.03%
	Total impurities: not more than 0.2%	0.08%
Heavy Metals	Not More Than 10ppm	<10ppm
Loss on Drying	Not More Than 0.5%	0.10%
Sulfated Ash	Not More Than 0.1%	0.01%
Assay(Dry Basis)	98.5 - 101.0%	99.9%
Residual solvents (Petroleum ether)	Not more than 250ppm	47ppm
<b>ADDITIONAL TESTS</b>		
Bulk Density	0.20-0.50g/ml	0.30g/ml
Tapped Density	0.40-0.70g/ml	0.50g/ml
Median Particle Size	30-60um	39.9um
Conclusion: The product meets BP specifications.		
*Note: The test for impurity F described in the monograph is not necessary since this impurity cannot be present with the route of synthesis used.		

Qc supervisor: 官倩倩      Checked by: 钟琴      Analyst(s): 叶金红 于剑飞 高桂玲 刘凡 欧苗 肖国梅  
 CREDIT NUMBER 014TTSY053093 DATED 150706  
 COMMERCIAL INVOICE NUMBER: GIB15032187 DATED 150706

  
 Yudhi Irawan, S.Si., Apt.  
 SIKA. 32.16 / 2013 / 1.042

Site(s) of production: HuBei Granules-biocause pharmaceutical CO.,LTD.  
 122 Yangwan Road China-448000 Jingmen City,Hubei Province