



**OPTIMASI POLIVINIL PIROLIDON DAN NATRIUM KARBOKSIMETIL
SELULOSA TERHADAP LAJU PELEPASAN DAN *MOISTURE CONTENT*
PATCH IBUPROFEN**

SKRIPSI

Oleh

Nidya Anggarsasi

NIM 112210101074

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2015



**OPTIMASI POLIVINIL PIROLIDON DAN NATRIUM KARBOKSIMETIL
SELULOSA TERHADAP LAJU PELEPASAN DAN *MOISTURE CONTENT*
PATCH 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

Nidya Anggarsasi

NIM 112210101074

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2015

PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

1. Tuhan Yesus Kristus yang senantiasa memberikan berkat dan perlindunganNya dalam segala situasi dan perjalanan studi penulis.
2. Ayah Drs. Tejo Santoso, Ibu Dra. Tjitrawati, dan Kakak Lestario Sabta Wega, S. Sn. yang tercinta, terimakasih atas kasih sayang, perlindungan, pengorbanan, semangat, nasehat, dan doa yang tak kunjung putus di setiap perjalanan dan perjuangan penulis.
3. Guru-guru sejak TK hingga SMA, para dosen serta semua civitas akademika Fakultas Farmasi Universitas Jember, terimakasih atas bekal ilmu serta pelajaran hidup yang diberikan.
4. Teman-teman Fakultas Farmasi 2011 dan seluruh almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Sebab itu janganlah kamu kuatir akan hari besok, karena hari besok mempunyai kesusahannya sendiri. Kesusahan sehari cukuplah untuk sehari.”

(Matius 6: 34)

“Masa depan adalah milik mereka yang percaya pada indahnya mimpi-mimpi mereka.”

(Eleanor Roosevelt)

“The secret of life, though, is to fall seven times and to get up eight times.”

(Paulo Coelho, *The Alchemist*)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama: Nidya Anggarsasi

NIM: 112210101074

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Polivinil Prolidon dan Natrium Karboksimetilselulosa terhadap Laju Pelepasan dan *Moisture Content Patch* Ibuprofen” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun dan bersedia mendapat sanksi akademik jika di kemudian hari ini tidak benar.

Jember, 13 November 2015

Yang menyatakan,



Nidya Anggarsasi

NIM. 112210101074

SKRIPSI

**OPTIMASI POLIVINIL PIROLIDON DAN NATRIUM KARBOKSIMETIL
SELULOSA TERHADAP LAJU PELEPASAN DAN *MOISTURE CONTENT*
PATCH IBUPROFEN**

Oleh

Nidya Anggarsasi

NIM 112210101074

Pembimbing

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

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Polivinil Piroolidon dan Natrium Karboksimetilselulosa terhadap Laju Pelepasan dan *Moisture Content Patch* Ibuprofen” telah diuji dan disahkan pada:

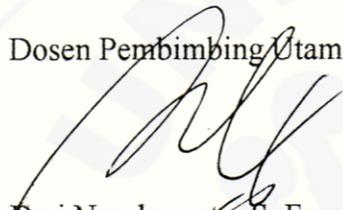
Hari, tanggal : Jumat, 13 November 2015

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,



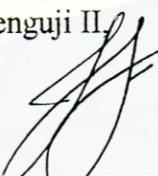
Dwi Nurahmanto, S. Farm., M. Sc., Apt
NIP 198401242008011001

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

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,



Eka Deddy Irawan, S. Si., M. Sc., Apt
NIP 197503092001121001

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



Mengesahkan

Dekan,



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

NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Polivinil Prolidon dan Natrium Karboksimetilselulosa terhadap Laju Pelepasan dan *Moisture Content Patch* Ibuprofen : Nidya Anggarsasi, 112210101074; 73 halaman; Fakultas Farmasi; Universitas Jember.

Ibuprofen merupakan golongan obat antiinflamasi non steroid derivat asam propionat yang mempunyai aktivitas analgetik dan antipiretik, digunakan untuk mengobati *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, dan *dismenore*. Mekanisme ibuprofen adalah menghambat isoenzim siklooksigenase-1 dan siklooksigenase-2. Efek samping merugikan dari pengobatan peroral NSAID dapat terjadi seperti ketidaknyamanan lambung, mual, muntah, erosi lambung, sakit kepala sehingga ibuprofen menjadi kandidat yang tepat untuk desain sistem transdermal.

Sistem penghantaran transdermal *patch* dipilih karena mempunyai banyak keunggulan, salah satunya bersifat non invasif, bebas *first pass effect*, dan pelepasan obat mendekati orde nol (seperti infus intravena), serta praktis dan mudah digunakan oleh pasien. Polimer yang dipilih dalam penelitian ini adalah PVP K-30 dan CMC Na, sedangkan untuk polimer hidrofobiknya dipilih Etil Selulosa N-22. CMC-Na biasa digunakan untuk melindungi perlekatan produk dengan jaringan tubuh dari kerusakan. Penambahan Polivinil prolidon (PVP) dapat meningkatkan pelepasan obat dengan cara meningkatkan pengembangan polimer (Sodium CMC) serta meningkatkan elastisitas dan pembentukan film pada *patch*. Etil selulosa tidak beracun, *nonallergic*, dan merupakan material tidak mengiritasi yang membentuk film yang baik dengan keterbatasan permeabilitas air yang buruk.

Penelitian ini dilakukan menggunakan *software Design Expert* versi 9.06 (DX9) *trial* dengan metode *simplex lattice design*. Metode *Simplex Lattice Design* (SLD) merupakan salah satu teknik optimasi formula untuk mendapatkan daerah yang optimum. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui proporsi formula yang optimum pada sediaan transdermal *patch* ibuprofen. Laju pelepasan dan *moisture*

content dari *patch* ibuprofen dalam penelitian ini sebagai variabel respon serta jumlah PVP K-30 dan CMC Na menjadi variabel bebas.

Hasil penelitian menunjukkan proporsi penggunaan polimer CMC Na (172,967), PVP (154,333), serta kombinasi keduanya (8,867) dapat meningkatkan nilai *flux* pelepasan obat ibuprofen. Pada F1 memberikan hasil *flux* pelepasan yang paling tinggi dibandingkan dengan F2 maupun F3. Berdasarkan nilai koefisien didapatkan hasil proporsi penggunaan polimer CMC Na (172,967), PVP (154,333), serta kombinasi keduanya (8,867) dapat meningkatkan nilai *flux* pelepasan obat ibuprofen. Pada F1 memberikan hasil *flux* pelepasan yang paling tinggi dibandingkan dengan F2 maupun F3. Berdasarkan hasil penelitian menggunakan metode *Simplex Lattice Design* dan menggunakan *software Design Expert* versi 9.06 (DX9) *trial* didapatkan komposisi optimum dari kombinasi polimer CMC Na dan PVP K-30 pada sediaan *patch* ibuprofen yaitu formula dengan komposisi polimer CMC Na 6 % dan PVP K-30 sebesar 0 %.

PRAKATA

Puji syukur penulis ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, pencipta semesta alam yang telah memberikan kuasaNya atas langit dan bumi, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Polivinil Prolidon dan Natrium Karboksimetilselulosa Terhadap Laju Pelepasan dan *Moisture Content Patch* Ibuprofen”. Skripsi ini disusun sebagai syarat memenuhi penyelesaian pendidikan Strata 1 (S1) di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tak lepas dari bantuan serta dukungan berbagai pihak. Perkenankan penulis untuk menyebutkannya satu persatu dalam lembaran ucapan terima kasih ini:

1. Tuhan Yesus Kristus yang dalam penyertaanNya selalu memberikan kekuatan dan perlindungan hingga penulis bisa bertahan sampai saat ini berjuang dalam namaNya.
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, Ibu Lestyo Wulandari S. Si., Apt., M. Farm., atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk merampungkan skripsi ini.
3. Bapak Dwi Nurahmanto S. Farm., M. Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lidya Ameliana, S. Si., Apt., M. Farm. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang dengan sabar memberikan waktu serta ilmunya demi kelancaran penyusunan skripsi ini.
4. Bapak Eka Deddy Irawan S. Si., M. Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Ibu Lusya Oktora R. K. S., S. F., M. Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II, yang telah memberikan kritik serta saran bermanfaat demi kesempurnaan skripsi ini.
5. Bapak Viddy Agustian Rosyidi S.Farm.,Apt dan Ibu Fifteen Aprilia Fajrin, S.Farm., M.Farm., Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik yang dengan sabar membimbing penulis di masa studinya.

6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah membagikan ilmunya kepada penulis.
7. Ibu Solihatus Sallamah, A. Md. dan Ibu Titin Nur Farida, S. Farm., Apt. selaku teknisi Laboratorium Farmasetika, atas bantuannya selama proses penelitian skripsi ini.
8. Kedua orang tua, Ayah Drs. Tejo Santoso dan Ibu Dra. Tjitrawati, yang telah mendampingi dan menyertai di sepanjang kehidupan penulis dan dukungannya serta kasih sayang tak terbatas. Kakak Lestario Sabta Wega, S. Sn. atas kesediaannya menjadi kakak yang baik dan senantiasa melindungi adiknya.
9. Almamater sekolah mulai dari TKK Indra Rini, SDK Indra Siswa, SMPK Indra Prastha Bondowoso, dan SMAK Mater Dei Probolinggo, atas karunia ilmu pengetahuan dan pembelajaran hidup yang diberikan selama ini menjadi bekal di masa depan.
10. Sahabat-sahabat terbaik dan terawet, Katrin Rawung, Maria Rita, Wiwik Widiastutik, terimakasih sudah menjadi sahabat penulis hingga sampai saat ini.
11. Tim pejuang skripsi *Patch* Ibuprofen, Dhitya Sagita dan Kristine Dwi P., tanpa mereka skripsi ini tidak akan bisa berjalan lancar. Terimakasih atas kerjasamanya selama ini, meskipun beberapa konflik sempat mendera, kalian tetap yang terbaik.
12. Teman-teman seperjuangan skripsi Farmasetika, Nikmatur Rohmah sudah mau menampung penulis di kosnya, Aslyni P. Barus, Binta Dikara, Novia Danis, serta beberapa teman yang telah menyelesaikan perjuangan skripsi di Farmasetika yang tak bisa disebutkan satu persatu, terima kasih banyak atas dukungan serta bantuan selama proses penyusunan skripsi.
13. Teman-teman seperjuangan skripsi di Farmasi Klinik Komunitas ada Sendika Widi Saputri yang dengan baik hati mau menampung penulis sementara di kosnya, Alela Putri Nurfinda, Anis Rohmawati, Yora Utami; Farmasi Kimia,

Fracilia Arinda dan Hilmia Lukman; Farmasi Biomedik ada Yuniar Wahyu Rahmawati, Putri Eka, Ratnaning; serta seluruh teman-teman pejuang skripsi yang lain, terimakasih atas bantuan mengerjakan skripsi ini serta kerja samanya.

14. Kos Melati beserta semua penghuninya yang sudah menampung penulis tiga tahun belakangan ini, terimakasih telah menjadi tempat berteduh dan bermalam selama di Jember.
15. Teman-teman angkatan 2011 ASMEF Farmasi Universitas Jember yang terkasih, tanpa terkecuali, terima kasih atas kebersamaannya selama empat tahun terakhir ini, semoga tetap solid.
16. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

Jember, 14 Oktober 2015

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SKRIPSI	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN DAN NOTASI	xx
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan tentang Kulit	4

2.1.1 Anatomi Kulit.....	4
2.2 Tinjauan tentang Transdermal Patch.....	5
2.3 Tinjauan tentang Pelepasan Obat.....	8
2.4 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Pelepasan Obat	10
2.5. Tinjauan Optimasi <i>Simplex Lattice Design</i>.....	10
2.6 Tinjauan Bahan Penelitian	11
2.6.1 Ibuprofen	11
2.6.2 <i>Sodium Carboxymethylcellulose</i> (CMC Na)	12
2.6.3 Polivinil Piroidon (PVP/ Povidon)	13
2.6.4 Etil Selulosa.....	14
2.6.5 Propilen glikol	15

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian.....	17
3.2 Alat dan Bahan	17
3.2.1 Alat.....	17
3.2.2 Bahan.....	17
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	18
3.4 Prosedur Penelitian	19
3.4.1 Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Ibuprofen	19
3.4.2 Pengujian Organoleptis.....	20
3.4.3 Pengujian <i>Thickness</i>	20
3.4.4 Pengujian Bobot	21
3.4.5 Pengujian Ketahanan Lipat.....	21
3.4.6 Pengujian pH Permukaan	21
3.4.7 Pengujian Kadar dalam Sediaan <i>Patch</i> Ibuprofen.....	21
3.4.8 Pengujian <i>moisture content</i>	23
3.4.9 Uji Pelepasan.....	23

3.4.10 Analisis data	24
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Ibuprofen	26
4.2 Hasil Evaluasi Sediaan <i>Patch</i> Ibuprofen	27
4.2.1 Pengujian Organoleptis	27
4.2.2 Pengujian <i>Thickness</i>	28
4.2.3 Pengujian Bobot	29
4.2.4. Pengujian Ketahanan Lipat	30
4.2.5. Pengujian pH Permukaan	30
4.2.6 Pengujian <i>Moisture Content</i>	31
4.2.7 Pengujian Kadar Ibuprofen dalam Sediaan <i>Patch</i>	33
4.2.8 Uji Pelepasan.....	37
4.2.9 Analisis <i>Simplex Lattice Design</i> dan Penentuan Formula Optimum	40
BAB 5. PENUTUP	
5.1 Kesimpulan.....	43
5.2 Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3. 1 Rancangan percobaan umum berdasarkan <i>simplex lattice design</i>	19
Tabel 3. 2 Jumlah faktor berdasarkan metode optimasi <i>simplex lattice design</i>	20
Tabel 3. 3 Rancangan formula <i>patch</i>	20
Tabel 4. 1 Hasil pengujian organoleptis sediaan <i>patch</i>	27
Tabel 4. 2 Hasil pengujian <i>thickness patch</i> ibuprofen	28
Tabel 4. 3 Hasil Pengujian Bobot <i>Patch</i>	29
Tabel 4. 4 Hasil pengujian ketahanan lipat sediaan <i>patch</i>	30
Tabel 4. 5 Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i>	31
Tabel 4. 6 Hasil Pengujian <i>Moisture Content Patch</i>	31
Tabel 4. 7 Serapan larutan baku ibuprofen dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$...	34
Tabel 4. 8 Hasil perhitungan % <i>recovery</i> ibuprofen	37
Tabel 4. 9 Hasil perhitungan fluks pelepasan dalam setiap formula.....	38
Tabel 4. 10 Hasil respon yang dipakai untuk menentukan formula optimum	40

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2. 1 Struktur kulit	4
Gambar 2. 2 <i>Patch</i> tipe <i>matrix</i>	7
Gambar 2. 3 <i>Patch</i> tipe membran	7
Gambar 2. 4 Rumus struktur ibuprofen.....	11
Gambar 2. 5 Rumus struktur CMC Na.....	12
Gambar 2. 6 Rumus struktur PVP.....	14
Gambar 2. 7 Rumus struktur Etil Selulosa.....	15
Gambar 2. 8 Rumus struktur Propilen Glikol	15
Gambar 3. 1 Diagram Alur Penelitian.....	18
Gambar 4. 1 Sediaan <i>patch</i> ibuprofen yang dihasilkan.....	27
Gambar 4. 2 Kurva serapan ibuprofen kadar 100 ppm dalam dapar fosfat salin pH 7,4	33
Gambar 4. 3 Kurva baku ibuprofen dalam dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05	34
Gambar 4. 4 Perbandingan kurva serapan antara ibuprofen dengan basis CMC-Na dan EC dalam dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05	35
Gambar 4. 5 Perbandingan kurva serapan antara ibuprofen dengan basis CMC-Na PVP dan EC dalam dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05	36
Gambar 4. 6 Perbandingan kurva serapan antara ibuprofen dengan basis PVP dan EC dalam dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05	36
Gambar 4. 7 Profil pelepasan ibuprofen dari tiga formula terhadap menit ^{1/2}	38
Gambar 4. 8 <i>contour plot moisture content</i>	41
Gambar 4. 9 <i>contour plot flux</i>	41
Gambar 4. 10 Kurva Hubungan Kedua Respon.....	42

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Tabulasi Hasil Pengujian <i>Thickness</i>	48
A.1. Tabulasi Hasil Pengujian <i>Thickness</i> Formula 1.....	48
A.2. Tabulasi Hasil Pengujian <i>Thickness</i> Formula 2.....	48
A.3. Tabulasi Hasil Pengujian <i>Thickness</i> Formula 3.....	48
B. Tabulasi Hasil Pengujian Bobot.....	49
B.1. Tabulasi Hasil Pengujian Bobot Formula 1	49
B.2. Tabulasi Hasil Pengujian Bobot Formula 2	49
B.3. Tabulasi Hasil Pengujian Bobot Formula 3	49
C. <i>Moisture Content</i>	50
C.1. Tabulasi Hasil <i>Moisture Content</i> dalam Sediaan <i>Patch</i> F1	50
C.2. Tabulasi Hasil <i>Moisture Content</i> dalam Sediaan <i>Patch</i> F2	50
C.3. Tabulasi Hasil <i>Moisture Content</i> dalam Sediaan <i>Patch</i> F3	51
D. Hasil Pengujian Keseragaman Kadar Ibuprofen dalam <i>Patch</i>	52
D.1 Profil kurva penentuan panjang gelombang ibuprofen dalam larutan dapar fosfat salin pH 7,4.....	52
D.2 Hasil serapan ibuprofen dalam larutan dapar fosfat salin pH 7,4 pada panjang gelombang maksimum	52
D.3 Gambar kurva pengaruh basis pada sediaan <i>patch</i>	53
E. Hasil Pengujian Keseragaman Kadar Ibuprofen dalam Sediaan <i>Patch</i>	54
F. Hasil Uji Pelepasan Kadar Ibuprofen dalam Sediaan <i>Patch</i>	55
F.1. Tabulasi hasil kadar ibuprofen dalam sediaan <i>patch</i> F1	55
F.2. Tabulasi Hasil Kadar Ibuprofen dalam sediaan <i>patch</i> F2	56
F.3. Tabulasi hasil kadar ibuprofen dalam sediaan <i>patch</i> F3	57

G. Hasil Uji Pelepasan Ibuprofen pada Sediaan <i>Patch</i>	57
G.1. Tabulasi hasil pengujian pelepasan ibuprofen pada sediaan <i>patch</i> F1	57
G.2. Tabulasi hasil pengujian pelepasan ibuprofen pada sediaan <i>patch</i> F2	60
G.3. Tabulasi hasil pengujian pelepasan ibuprofen pada sediaan <i>patch</i> F3	62
H. Contoh perhitungan massa ibuprofen tertransport menggunakan alat uji disolusi.....	64
I. Profil Massa Ibuprofen Tertransport pada Pengujian Pelepasan Sediaan <i>Patch</i> F1, F2, dan F3.....	65
K. Foto-foto Hasil Pengujian.....	69
K.1. Pembuatan <i>patch</i> Ibuprofen.....	69
K.2. Pengujian pH dengan menggunakan pH meter	70
K.3. Pengujian ketebalan <i>patch</i> menggunakan jangka sorong	70
K.5. Uji pelepasan menggunakan alat uji disolusi dan sel difusi <i>patch</i>	71
L. Sertifikat Analisis Ibuprofen	72

DAFTAR SINGKATAN DAN NOTASI

A

A : Kadar permulaan obat dalam pembawa

C

C : Celcius

cm : *centimeter*

CO₂ : karbon dioksida

Cs : kelarutan obat dalam pembawa

CV : *Coefficient Variation*

CW : Koreksi Wurster

D

D: koefisien difusi obat dalam pembawa

Da: Dalton

F

F: Formula

G

g : gram

J

J: *Flux*

K

K : Koefisien partisi

kg : kilogram

L

L : Liter

M

M : jumlah senyawa yang melewati barrier

mg : milligram

mm : millimeter

ml : milliliter

N

nm : nanometer

O

Oct : Oktanol

P

pH : power of Hydrogen

ppm : part per million

PT : Perseroan Terbatas

Q

Q: Jumlah obat yang terlepas pada waktu t per satuan luas

R

r : koefisien korelasi
rpm : rotasi per menit

S

SD : Standar Deviasi

T

t : waktu

U

UV-Vis : Ultraviolet-visibel
 μg : microgram

Y

Y : Respon hasil atau sifat

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ibuprofen merupakan golongan obat antiinflamasi non steroid derivat asam propionat yang mempunyai aktivitas analgetik dan antipiretik, digunakan untuk mengobati *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, *dismenore* (Pragya dan Rastogi, 2012). Mekanisme ibuprofen adalah menghambat isoenzim siklooksigenase-1 dan siklooksigenase-2. Enzim siklooksigenase berperan dalam memacu pembentukan prostaglandin dan tromboksan asam arakidonat, sedangkan prostaglandin adalah molekul pembawa pesan pada proses inflamasi atau peradangan. Efek analgetik obat tersebut terlihat dengan memberikan dosis peroral 1200-2400 mg sehari (Wilmana dan Gan, 2007).

Bentuk konvensional ibuprofen memerlukan dosis setidaknya tiga kali sehari sedangkan dalam bentuk *sustained-release* dua kali sehari, karena *first-pass metabolism* di hati yang tinggi dan waktu paruh eliminasi yang rendah dari obat. Efek samping merugikan seperti ketidaknyamanan lambung, mual, muntah, erosi lambung, sakit kepala dan karena obat ini termasuk dalam pengobatan periode lama gangguan *rheumatoid arthritis*, masalah kepatuhan bisa timbul. Efek samping tersebut dapat diatasi dengan menjadikan ibuprofen kandidat yang tepat untuk desain sistem transdermal (Madhulatha dan Naga, 2013).

Sistem penghantaran transdermal mempunyai banyak keunggulan, salah satunya bersifat non invasif, bebas *first pass effect*, dan pelepasan obat mendekati orde nol (seperti infus intravena), serta praktis dan mudah digunakan oleh pasien (Nugroho, 2007). Matriks (*Patch*) transdermal adalah salah satu sistem penghantaran obat secara transdermal yang akan menghantarkan obat ke kulit dengan kecepatan tertentu untuk mencapai efek yang diinginkan (Patel *et al.*, 2012).

Patch dapat digunakan untuk mengontrol penghantaran obat dengan menggunakan kombinasi yang tepat dari polimer hidrofilik dan hidrofobik (Khan, *et*

al., 2011). Polimer hidrofilik yang dipilih dalam penelitian ini adalah PVP K-30 dan CMC Na, sedangkan untuk polimer hidrofobiknya dipilih Etil Selulosa N-22. CMC-Na biasa digunakan untuk melindungi perlekatan produk dengan jaringan tubuh dari kerusakan (Rowe *et al.*, 2009). Penambahan Polivinil pirolidon (PVP) dapat meningkatkan pelepasan obat dengan cara meningkatkan pengembangan polimer (Sodium CMC) serta meningkatkan elastisitas dan pembentukan film pada *patch* (Patel *et al.*, 2012). Etil selulosa tidak beracun, *nonallergic*, dan merupakan material tidak mengiritasi yang membentuk film yang baik dengan keterbatasan permeabilitas air yang buruk. Pada penelitian sebelumnya dilakukan penelitian tentang efek kombinasi polimer PVP dan CMC Na pada pembuatan sediaan *patch* dengan menggunakan bahan aktif propanolol HCl terhadap laju pelepasan (Nurwaini *et al.*, 2009).

Penelitian ini dilakukan menggunakan *software Design Expert* versi 9.06 (DX9) *trial* dengan metode *simplex lattice design*. Metode *Simplex Lattice Design* (SLD) merupakan salah satu teknik optimasi formula untuk mendapatkan daerah yang optimum. Teknik ini terutama sesuai untuk prosedur optimasi formula yang mana jumlah total dari bahan yang berbeda adalah konstan (Bolton dan Bon, 2004). Pemilihan metode SLD didasarkan pada optimasi campuran bahan dengan variasi konsentrasi yang berbeda dan berat totalnya adalah konstan.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui proporsi formula yang optimum pada sediaan transdermal *patch* ibuprofen. Optimasi formula didasarkan pada proporsi konsentrasi dengan variasi yang berbeda sehingga didapatkan beberapa formula yang dapat dibandingkan dengan metode SLD. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang formula yang diperlukan untuk mengetahui proporsi campuran polimer hidrofilik PVP dan CMC Na sehingga mendapatkan sediaan transdermal *patch* ibuprofen yang optimum. Laju pelepasan dan *moisture content* dari *patch* ibuprofen dalam penelitian ini sebagai variabel respon serta jumlah PVP K-30 dan CMC Na menjadi variabel bebas.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas maka rumusan masalah yang diperoleh adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh komposisi polimer PVP dan CMC Na terhadap laju pelepasan *patch* ibuprofen?
2. Bagaimana pengaruh komposisi polimer PVP dan CMC Na terhadap % *moisture content* sediaan *patch* ibuprofen?
3. Berapa proporsi kombinasi polimer PVP dan CMC Na yang digunakan untuk membuat formula optimum sediaan *patch* ibuprofen?

1.3 Tujuan

1. Mengetahui pengaruh komposisi polimer PVP dan CMC Na terhadap laju pelepasan *patch* ibuprofen.
2. Mengetahui pengaruh komposisi polimer PVP dan CMC Na terhadap % *moisture content* sediaan *patch* ibuprofen.
3. Mengetahui proporsi kombinasi polimer PVP dan CMC Na yang digunakan untuk membuat formula optimum sediaan *patch* ibuprofen.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah:

1. Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi pengembangan sediaan *patch* untuk obat-obat yang memiliki efek samping iritasi gastrointestinal saat pemberian oral seperti ibuprofen.
2. Memberi informasi tentang pengaruh polimer PVP dan CMC Na dalam formulasi transdermal *patch*.

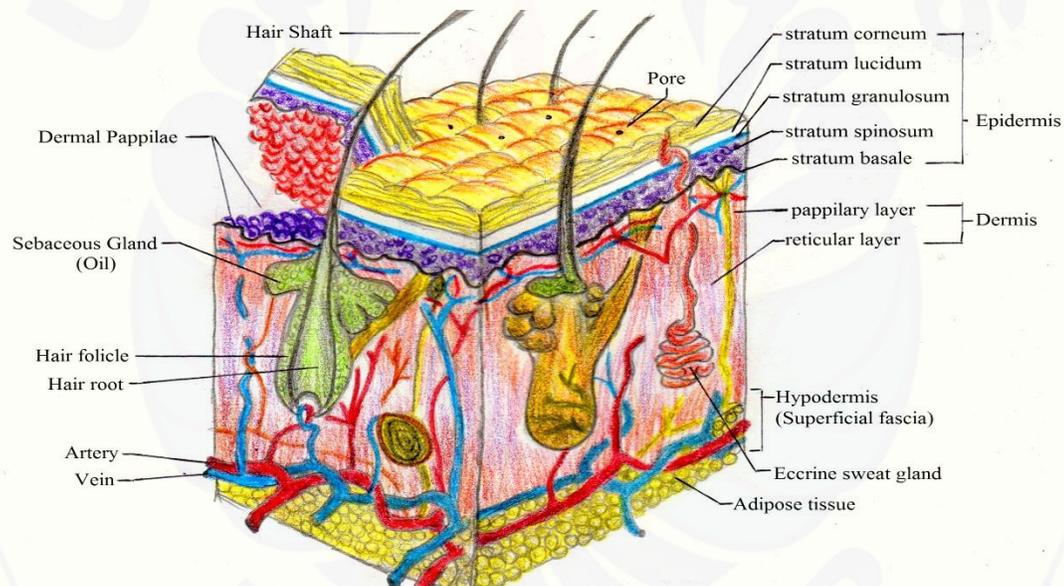
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan tentang Kulit

Kulit merupakan organ terbesar pada tubuh, bobot kulit dapat mencapai 10% bobot individu dengan luas permukaan kulit pada orang dewasa mencapai 1,5 – 1,75 m² (Walter, 2002). Secara anatomi, kulit terdiri dari banyak lapisan jaringan, tetapi pada umumnya kulit dibagi dalam tiga lapisan jaringan yaitu, *epidermis*, *dermis*, dan *subkutan* (lapisan lemak di bawah kulit) (Tranggono dan Latifah, 2007).

2.1.1 Anatomi Kulit

Struktur kulit dapat dilihat pada Gambar 2.1



Gambar 2. 1 Struktur kulit (Sharma *et al.*, 2013)

Epidermis merupakan lapisan kulit terluar, terdiri dari beberapa lapis sel epitel skuamosa dengan ketebalan 0,1 – 0,3 mm (Mitsui, 1997). Sel ini terdiri dari lima lapisan yaitu *stratum corneum*, *stratum lucidum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum*, dan *stratum germinativum*. *Stratum corneum* merupakan lapisan epidermis paling luar, terdiri atas beberapa sel yang mati, tidak memiliki inti, tidak mengalami

proses metabolisme, sangat sedikit mengandung air. *Stratum corneum* atau sel tanduk merupakan sel mati yang terdiri atas keratin (70%) dan lipid (20%). Diantara sel tanduk terdapat cairan interseluler yang tersusun atas lapisan lipid *bilayer* (Walters, 2002). *Stratum lucidum* terletak tepat di bawah *stratum corneum*, merupakan lapisan yang tipis, jernih, mengandung eleidin, sangat tampak jelas pada telapak tangan dan telapak kaki. *Stratum granulosum* tersusun oleh sel-sel keratinosit yang berbentuk poligonal, berbutir kasar, berinti mengkerut (Tranggono dan Latifah, 2007). *Stratum spinosum* terdiri dari beberapa lapis sel yang dihubungkan dengan desmosom sehingga setiap sel seakan-akan berduri. *Stratum spinosum* tersusun atas sel langerhans dan sel keratinosit. *Stratum germinativum* tersusun atas melanosit dan sel merkel. *Stratum germinativum* merupakan lapisan terbawah epidermis. Lapisan ini tersusun atas sel-sel yang aktif melakukan mitosis (Sharma *et al.*, 2011).

Dermis berbeda dengan epidermis yang tersusun oleh sel-sel dalam berbagai bentuk dan keadaan. Didalam dermis terdapat adneksa kulit seperti folikel rambut, papila rambut, kelenjar keringat, saluran keringat, kelenjar sebacea, otot penegak rambut, ujung pembuluh darah dan ujung saraf, juga sebagian serabut lemak yang terdapat pada lapisan lemak dibawah kulit (Tranggono dan Latifah, 2007).

Subkutan atau hipodermis merupakan jaringan ikat di bawah kulit yang banyak mengandung sel-sel lemak (kurang lebih 50% dari total lemak tubuh). Lipid pada lapisan subkutan memiliki peranan utama untuk meregulasi suhu tubuh (Mitsui, 1997). Salah satu peranan penting lapisan subkutan adalah menghantarkan sistem vaskuler dan neural pada kulit (Walters, 2002).

2.2 Tinjauan tentang Transdermal Patch

Transdermal adalah salah satu cara administrasi obat dengan bentuk sediaan farmasi/obat berupa krim, gel atau *patch* yang digunakan pada permukaan kulit, namun mampu menghantarkan obat masuk ke dalam tubuh melalui kulit (trans = lewat; dermal = kulit) atau obat transdermal adalah obat yang dirancang untuk larut ke dalam kulit untuk mendapatkan efek sistemik.

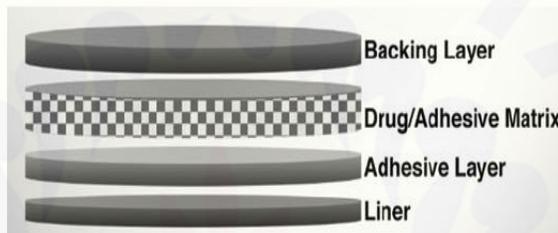
Keuntungan sistem pemberian obat secara transdermal adalah sebagai berikut (Delgado dan Richard, 2001)

1. Menghindari kesulitan absorpsi obat melalui saluran cerna disebabkan oleh pH saluran cerna, interaksi obat dengan makanan, minuman, atau pemberian obat secara oral lainnya.
2. Menggantikan pemakaian obat melalui mulut apabila tidak sesuai karena muntah atau diare.
3. Menghindari *first-pass effect*, yaitu pelepasan pertama suatu bahan obat melalui sistemik, yang menyertai absorpsi pada saluran cerna (dengan cara demikian mungkin menghindari obat nonaktif oleh saluran cerna dan enzim-enzim dalam hati)
4. Menghindari terapi secara parenteral
5. Mengurangi frekuensi pemberian obat
6. Memperpanjang aktivitas obat yang mempunyai waktu paruh pendek melalui penyimpanan obat yang ada pada sistem pemberian terapeutik dan sifat pengaturan dan pelepasannya yang terkendali
7. Penghentian efek obat dapat dilakukan secara cepat (apabila diperlukan secara klinik) dengan cara melepaskan pemakaian obat dari permukaan kulit
8. Menyediakan kemudahan identifikasi secara cepat tentang pengobatan dalam keadaan darurat (misalnya tidak menerima, tidak sadar, atau pasien dalam keadaan koma).

Patch adalah sediaan berlapis terdiri dari lapisan backing impermeabel, lapisan mengandung obat yang pelepasannya terkontrol dan permukaan adhesif untuk perlekatan pada kulit. *Patch* dengan *backing* membran tidak terlarut, dibuat untuk mengatur arah pelepasan obat, mencegah obat hilang, mengurangi perubahan bentuk dan penghancuran selama pemakaian (Bhalodia *et al.*, 2010). *Patch* harus nyaman digunakan, tidak menghalangi aktivitas sehari-hari, mudah digunakan dan dilepaskan, serta tidak mengiritasi lokal (Bhati dan Nagrajan, 2012).

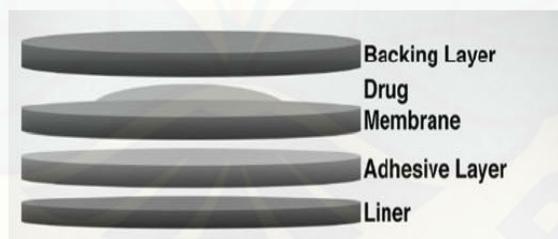
Tipe *patch* ada 2 jenis antara lain:

1. Tipe *matrix* : *patch* dibuat dalam bentuk *matrix* yang mengandung obat, adhesif dan pengawet dicampur bersama (Venkatalakshmi *et al.*, 2012). Obat dan bahan-bahan tambahan seperti polimer, *enhancer* diformulasikan menjadi satu ke dalam larutan *adhesive*, yang kemudian pelarutnya diuapkan untuk membentuk *matrix film*. Selanjutnya *matrix film* dan *adhesive* tersebut ditempelkan pada *backing* (Venkrataman *et al.*, 2002). *Patch* tipe *matrix* dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2. 2 *Patch* tipe *matrix* (Sharma *et al.*, 2011)

2. Tipe membran: Sistem membran memiliki lapisan obat terpisah. Lapisan pada kompartemen cair mengandung larutan obat atau suspensi yang dipisahkan oleh *adhesive*. *Patch* ini juga memiliki *backing* (Patel *et al.*, 2012). *Patch* tipe membran dapat dilihat pada Gambar 2.3.



Gambar 2. 3 *Patch* tipe membran (Sharma *et al.*, 2011)

Patch transdermal yang paling sering digunakan di pasaran saat ini adalah *patch matrix* (Keleb *et al.*, 2010). Keuntungan dari sistem *matrix* yaitu akan membentuk suatu sediaan *patch* yang tipis dan elegan sehingga nyaman untuk digunakan serta proses pembuatan yang mudah, cepat dan murah (Venkrataman *et al.*, 2002).

Patch terdiri dari beberapa komponen antara lain: (Verma dan Chattopadhyay, 2011)

1. Bahan aktif : obat yang mengalami *first-pass effect* merupakan kandidat terbaik untuk sediaan *patch*. Berdasarkan literatur, zat aktif ditambahkan sebesar 5-25% w/w dari bobot total polimer kering.
2. Polimer : polimer digunakan untuk menghantarkan zat aktif ke tempat spesifik dan untuk mengoptimalkan penghantaran obat dikarenakan adanya kontak yang lebih lama. Polimer ada tiga macam yaitu polimer alam, polimer elastomer sintesis, dan polimer yang berasal dari sintesis bahan alam. Polimer alam seperti gelatin, turunan selulosa, protein, pati, gum serta karet alam dan turunannya. Polimer elastomer sintetis seperti karet hidrin, karet silikon, *acrylonitrile*, *polybutadine* dan lain-lain. Sedangkan polimer yang berasal dari sintesis bahan alam seperti polivinil klorida, *polypropylene*, poliamida, PVA, *polyacrylate* dan lain-lain.
3. *Plasticizer* : komponen ini meningkatkan kekuatan tarik dan fleksibilitas pada film serta mengurangi kerapuhan. *Plasticizer* dapat mencegah film pecah, mudah sobek, mengelupas dan memberikan efek pada laju absorpsi obat.

2.3 Tinjauan tentang Pelepasan Obat

Ketersediaan biologis obat pada tempat aksinya bergantung pada kecepatan pelepasan obat dari pembawa dan permeabilitas obat melewati kulit. Mekanisme transpor obat dari bentuk sediaan terjadi dalam dua tahap. Tahap pertama adalah pelepasan obat dari pembawa dan tahap kedua adalah penetrasi melalui barrier. Proses transpor terutama terjadi karena adanya gradien konsentrasi (Sinko, 2011).

Pelepasan obat dapat dijelaskan menggunakan sistem difusi pasif. Difusi pasif merupakan proses perpindahan molekul obat dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah. Menurut hukum difusi Fick, molekul obat berdifusi dari daerah dengan konsentrasi obat tinggi ke daerah dengan konsentrasi obat rendah (Shargel *et al.*, 2005). Proses transpor obat melalui barrier didasari oleh hukum Fick I, yaitu jumlah

molekul senyawa yang melewati setiap unit barrier dalam setiap waktu yang dinyatakan sebagai fluks (J) (Sinko, 2011):

$$J = \frac{dM}{S \cdot dt} \dots\dots\dots(1)$$

Berdasarkan persamaan di atas, J adalah fluks, M adalah jumlah bahan aktif yang tertransport (gram), S adalah luas penampang kulit (cm²), dan t adalah waktu dalam menit (Sinko, 2011).

Fluks obat yang melalui barrier sebanding dengan gradien konsentrasi, sehingga fluks dapat dinyatakan sebagai:

$$J = -D \frac{dC}{dx} \dots\dots\dots(2)$$

Berdasarkan persamaan di atas, D adalah koefisien difusi (cm²/menit), C adalah konsentrasi fase donor (g/cm³) dan X adalah tebal membran (cm).

Persamaan Higuchi merupakan persamaan yang diturunkan dari persamaan Fick, persamaan ini menentukan jumlah obat yang lepas dari basis yang digambarkan sebagai pelepasan obat dari suatu matriks yang homogen (Sinko, 2011).

$$F_t = Q = A \sqrt{D(2C - C_s)C_s t} \dots\dots\dots(3)$$

Q adalah jumlah obat yang terlepas pada waktu t persatuan luas A, D adalah koefisien difusi obat dalam pembawa, C adalah kadar permulaan obat dalam pembawa, C_s adalah kelarutan obat dalam pembawa, dan t adalah waktu. Fluks pelepasan dapat ditentukan dengan menghitung *slope* dari kurva antara Q (jumlah obat yang lepas persatuan luas) dan \sqrt{t} (waktu)^{1/2} yang diperoleh pada kondisi tunak (*steady state*). Kondisi tunak merupakan kondisi membran berada dalam keadaan jenuh atau proses difusi sudah berjalan konstan (Sinko, 2011).

2.4 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Pelepasan Obat

Faktor-faktor yang mempengaruhi kecepatan disolusi obat adalah :

1. Sifat-sifat fisika kimia obat

Sifat-sifat fisika kimia yang mempengaruhi laju disolusi meliputi : kelarutan, bentuk kristal, hidrat solvasi dan kompleksasi serta ukuran partikel (Shargel *et al.*, 2005)

2. Faktor formulasi sediaan

Berkaitan dengan bentuk sediaan, bahan pembantu dan pengolahan (*processing*). Pengaruh bentuk sediaan pada laju disolusi tergantung pada kecepatan pelepasan zat aktif yang terkandung di dalamnya (Shargel *et al.*, 2005).

3. Faktor alat uji disolusi dan parameter disolusi

Dapat meliputi : wadah, suhu, media pelarutan dan alat disolusi yang digunakan, dan faktor-faktor lain seperti bentuk sediaan, lama penyimpanan dan kondisi penyimpanan produk (Shargel *et al.*, 2005).

2.5. Tinjauan Optimasi *Simplex Lattice Design*

Optimasi adalah suatu metode / desain eksperimental untuk memudahkan dalam penyusunan dan interpretasi data secara matematis (Bolton dan Bon, 2004). Beberapa model optimasi antara lain *factorial design of experiments*, *Simplex Lattice Design* (SLD), dan *sequential design*. Teknik ini terutama sesuai untuk prosedur optimasi formula dimana jumlah total total dari bahan yang berbeda adalah konstan (Bolton dan Bon, 2004). Metode *Simplex Lattice Design* (SLD) merupakan salah satu teknik optimasi formula untuk mendapatkan daerah yang optimum. *Simplex Lattice Design* merupakan metode yang digunakan untuk menentukan optimasi formula pada berbagai perbedaan jumlah komposisi bahan (dinyatakan dengan berbagai bagian), yang jumlah totalnya dibuat sama, yaitu sama dengan satu bagian. Profil respon dapat ditentukan melalui persamaan berdasarkan *Simplex Lattice Design* (Bolton dan Bon, 2004).

$$Y = B_a (A) + B_b (B) + B_{ab} (A) (B)$$

Keterangan:

Y = Respon hasil atau sifat yang diamati

B_a, B_b, B_{ab} = Koefisien

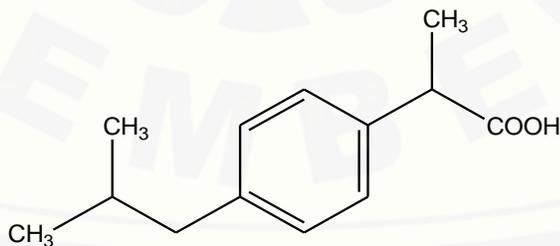
A, B = Komposisi komponen formula atau proporsi

Sebagai contoh adalah sistem komponen A dan B yang berguna untuk membantu menjelaskan *Simplex Lattice Design*. Eksperimen ini terdiri dari meneliti respon (kadar) pada 3 titik, 100% A, 100% B dan campuran A dan B 50-50%, sebuah campuran simplex sederhana. Kadar zat aktif pada 3 titik sederhana 100% A, 100% B, dan 50% A dan 50% B (Bolton dan Bon, 2004).

2.6 Tinjauan Bahan Penelitian

2.6.1 Ibuprofen

Ibuprofen merupakan obat golongan antiinflamasi non-steroid turunan asam propionat. Ibuprofen ((±)-2-(p-isobutilfenil) asam propionat) dengan rumus molekul $C_{13}H_{18}O_2$ dan berat molekul 206,28. Ibuprofen berupa serbuk hablur, putih hingga hampir putih, berbau khas lemah. Ibuprofen praktis tidak larut dalam air, sangat mudah larut dalam etanol, metanol, aseton dan dalam kloroform, sukar larut dalam etil asetat (Ditjen POM, 1995). Larut dalam larutan alkali hidroksida dan karbonat. Senyawa ini mempunyai titik lebur $75-77^\circ C$ dengan pKa 4,4; 5,2 dan log P (oktanol/air) 4,0 (Moffat, *et al.*, 2005). Berikut ini gambar struktur ibuprofen yang ditunjukkan pada Gambar 2.4.

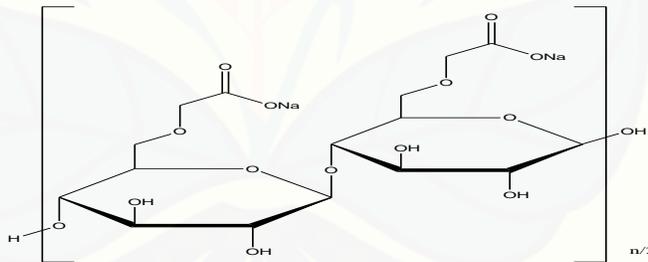


Gambar 2. 4 Rumus struktur ibuprofen

Mekanisme kerja ibuprofen melalui inhibisi sintesa prostaglandin dan menghambat siklooksigenase-I (COX I) dan siklooksigenase-II (COX II). Namun tidak seperti aspirin hambatan yang diakibatkan olehnya bersifat reversibel. Dalam pengobatan dengan ibuprofen, terjadi penurunan pelepasan mediator dari granulosit, basofil dan sel mast, terjadi penurunan kepekaan terhadap bradikinin dan histamin, mempengaruhi produksi limfokin dan limfosit T, melawan vasodilatasi dan menghambat agregasi platelet (Stoelting dan Hillier, 2006). Ibuprofen dapat digunakan untuk mengurangi nyeri yang ringan hingga sedang, khususnya nyeri oleh karena inflamasi seperti yang terdapat pada arthritis dan gout (Trevor, *et al.*, 2005).

2.6.2 *Sodium Carboxymethylcellulose (CMC Na)*

CMC Na merupakan garam sodium dari polycarboxymethyl ether cellulose. CMC Na memiliki bobot molekul 90.000-700.000 dan titik lebur sekitar 227-252°C (Rowe *et al.*, 2009). Polimer ini berasal dari alam namun semi-sintetik yang dibuat dari selulosa dengan alkali dan asam monokloroasetat atau garam sodium (Priya *et al.*, 2013). Gambar struktur dari CMC Na dapat dilihat pada Gambar 2.5.



Gambar 2. 5 Rumus struktur CMC Na

Pemerian CMC Na adalah serbuk granul warna putih, tidak berbau dan tidak berasa serta higroskopis setelah pengeringan. Kelarutan CMC Na adalah praktis tidak larut dalam aseton, etanol 95%, eter dan toluene. Mudah terdispersi di dalam air pada semua suhu, dan terbentuk larutan koloidal jernih. Viskositas larutan 1% w/v CMC Na memiliki nilai 5-2000 mPa (5-2000 cP). Peningkatan konsentrasi menghasilkan peningkatan viskositas larutan. Pemanasan yang lama pada suhu tinggi dapat

menurunkan viskositas. Larutan kental CMC Na stabil pada pH 4-10. Nilai pH optimum adalah netral (Rowe *et al.*, 2009).

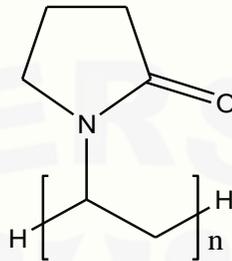
Konsentrasi 3-6% w/w digunakan sebagai pembentuk gel dan pasta, glikol sering ditambahkan ke dalam gel untuk mencegah pengeringan. CMC Na digunakan sebagai perekat dalam perawatan luka dan mukoadhesif patch dermatologi untuk menyerap eksudat luka (Rowe *et al.*, 2009). Polimer tersebut memiliki karakteristik adanya gugus fungsi karboksil yang memberikan muatan negatif. CMC Na merupakan pembentuk film yang baik, tidak toksik dan memiliki kemampuan menampung sejumlah besar obat.

CMC Na merupakan bahan yang stabil walaupun higroskopis. Di bawah kondisi lembab dapat menyerap sejumlah besar (> 50% air). Secara umum viskositas dan stabilitas maksimum pada pH 7-9. Tidak cocok dengan xanthan gum, larutan asam kuat dan senyawa logam seperti aluminium, merkuri, dan zink. Pengendapan terjadi pH < 2 dan ketika dicampur dengan etanol 95%. Membentuk kompleks dengan gelatin, pektin, dan kolagen. (Rowe *et al.*, 2009). Secara umum stabilitas garam monovalen sangat baik, garam divalen baik, garam trivalen dan garam metal berat buruk karena menghasilkan pengendapan. Larutan CMC memberikan toleransi air yang baik terhadap campuran pelarut. Kebanyakan larutan CMC tiksotropik dan beberapa pseudoplastik (Khairnar dan Sayyad, 2010).

2.6.3 Polivinil Pirolidon (PVP/ Povidon)

Povidon menurut Rowe (2009) mempunyai nama kimia *1-ethenyl-2-pyrrolidone homopolymer*. Dijelaskan pula, PVP mempunyai beberapa sinonim antara lain sebagai berikut *kollidon*, *Plasdone*, *poly(1-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)ethylene)*, *polyvidone*, *polyvinilpyrrolidone*, *PVP*, *1-vinyl-2 pyrrolidone polymer*. Menurut Depkes (1979) Povidon adalah hasil polimerisasi 1-vinilpirolid-2-on dalam berbagai bentuk polimer dengan rumus molekul $(C_6H_9NO)_n$. Povidon memiliki pemerian berupa serbuk putih atau putih kekuningan, berbau lemah atau tidak berbau, dan bersifat higroskopik. Sedangkan untuk kelarutan, povidon mudah

larut dalam air, etanol (95%) *P*, kloroform *P* dan praktis tidak larut dalam eter *P*. Povidon memiliki bobot molekul berkisar antara 10.000 hingga 700.000, kelarutan povidone tergantung dari bobot molekul rata-rata. Gambar struktur PVP dapat dilihat pada Gambar 2.6.

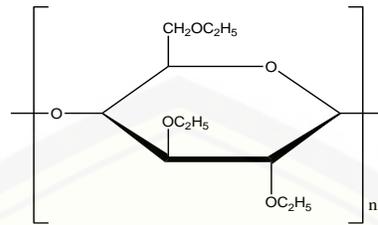


Gambar 2. 6 Rumus struktur PVP

Povidon sering digunakan dalam berbagai formulasi farmasetika, tetapi lebih sering digunakan dalam sediaan solid. Dalam pembuatan tablet, larutan povidon digunakan sebagai bahan pengikat dalam metode granulasi basah. Povidon biasanya ditambahkan sebagai agen pensuspensi, stabilisator dan bahan yang mampu meningkatkan viskositas untuk sediaan topikal, suspensi maupun larutan (Rowe *et al.*, 2009). Penelitian Patel *et al.* (2012) menunjukkan jika PVP membantu meningkatkan pelepasan obat pada setiap *batch*nya secara linear.

2.6.4 Etil Selulosa

Etil selulosa merupakan etil eter dari selulosa yang memiliki cincin panjang dari unit β -anhydroglucose dan dihubungkan oleh ikatan asetal (Rowe *et al.*, 2009). Polimer ini merupakan polimer semi sintetik yang memiliki kelebihan dalam hal biokompatibilitas dan dapat didegradasi dalam tubuh menjadi materi non toksik untuk kemudian diekskresikan (Avanco dan Bruschi, 2008). Gambar struktur etil selulosa dapat dilihat pada Gambar 2.7.

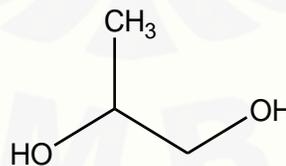


Gambar 2. 7 Rumus struktur Etil Selulosa

Etil selulosa bersifat praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol dan air. EC yang memiliki gugus etoksi < 46,5% mudah larut dalam kloroform, metilasetat, dan tetrahidrofuran dan campuran hidrokarbon aromatik dengan etanol (95%). Etoksi yang mengandung > 46,5% mudah larut dalam kloroform, etanol 95%, etilasetat, metanol dan toluen (Rowe *et al.*, 2009).

2.6.5 Propilen glikol

Propilen glikol digunakan sebagai humektan, pelarut, stabilizer untuk vitamin, kosolven, *plasticizer*, desinfektan, dan pengawet. Propilen glikol merupakan pelarut yang lebih baik dibandingkan gliserin dan dapat melarutkan berbagai materi seperti kortikosteroid, fenol, sulfa, barbiturat, vitamin A dan D, alkaloid, obat-obat anestesi lokal. Aktivitas antiseptiknya setara dengan etanol dan dapat menghambat pertumbuhan jamur. Propilen glikol biasa digunakan dalam formulasi farmasetika dan secara umum dianggap sebagai material yang nontoksik. Konsentrasi propilen glikol sebagai pelarut dan kosolven pada penggunaan topikal ialah 5-80% (Wade dan Weller, 1994). Rumus struktur propilen glikol dapat dilihat pada Gambar 2.8.



Gambar 2. 8 Rumus struktur Propilen Glikol

Propilenglikol dalam teknologi farmasi biasanya dikembangkan sebagai pelarut, ekstraktan dan preservatif untuk formulasi sediaan parenteral maupun nonparenteral. Propilenglikol juga digunakan sebagai plastisiser pada penyulutan.

Menurut Depkes (1995), propilenglikol mempunyai pemerian berupa cairan kental, jernih, tidak berwarna, rasa khas, praktis tidak berbau dan menyerap air pada udara lembab. Kelarutan propilenglikol dapat bercampur dengan air, aseton, eter, dan beberapa minyak esensial namun tidak dapat bercampur dengan minyak. Propilenglikol pada temperatur dingin tetap stabil, tetapi pada temperatur tinggi akan teroksidasi menjadi propionaldehid, asam laktat, asam piruvat dan asam asetat. Propilenglikol termasuk zat kimia yang tetap stabil ketika tercampur dengan etanol (95%) gliserin, air, dan larutan yang telah disterilisasi dengan autoklav (Rowe *et al.*, 2009).



BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Dalam penelitian ini tahapan yang dilakukan adalah: 1. Pembuatan *patch*; 2. Pengujian organoleptis, *thickness*, ketahanan lipat, pengujian bobot, uji pH sediaan, pengujian kadar, *moisture content*, dan pelepasan ibuprofen; 3. Analisis data. Secara skematis, langkah kerja dapat dilihat pada Gambar 3.1.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

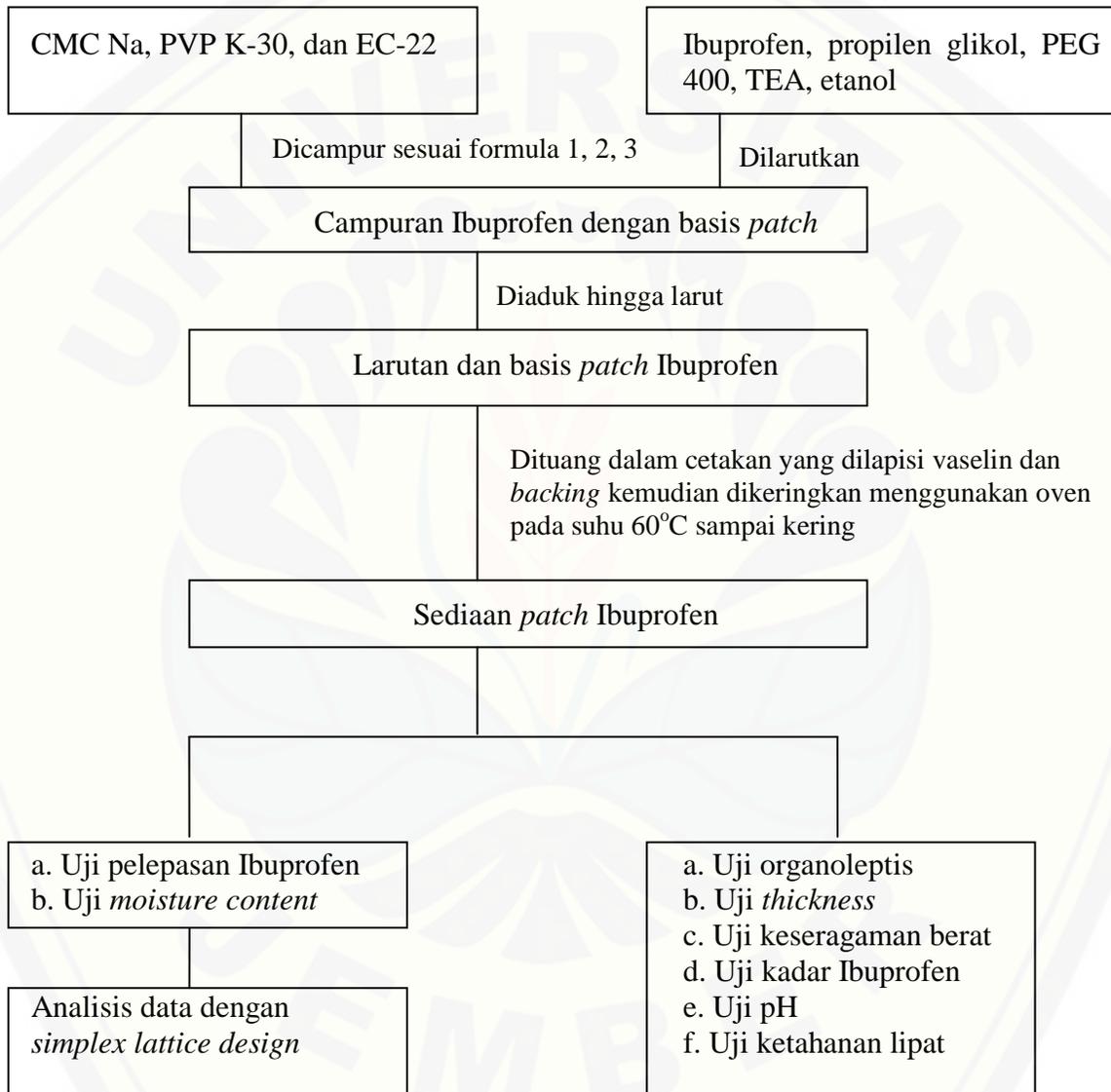
Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer (*Genesys 10S UV-vis*), alat uji disolusi (*Logan*), neraca analitik dengan kepekaan 0,1 mg (*Centarus Scale*), sel difusi, pH meter (*Elmetron*), *ultrasonic homogenizer* (*Elmasonic E 30H*), jangka sorong (*Tricle Brand*), *moisture content analyzer* (*Adam Equipment*), desikator (*Normax*), oven (*Memmert*), alat-alat gelas dan *software Design Expert trial* versi 9.06.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Ibuprofen (PT. Phapros), PVP K30 (PT. Bratachem), CMC Na (PT. Bratachem), Etil Selulosa (PT. Bratachem), Propilen glikol (PT. Bratachem), PEG 400 (PT. Bratachem), TEA (PT. Bratachem), *Backing patch* (PT. Hisamitsu), natrium hidroksida (PT. Bratachem), kalium fosfat dibasik (PT. Bratachem), natrium fosfat dibasik (PT. Bratachem), natrium klorida (PT. Bratachem), kalium klorida (PT. Bratachem), asam klorida (PT. Bratachem), serta aqua bebas CO₂. Semua bahan yang digunakan adalah kualitas farmasi.

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Maret-Agustus 2015.



Gambar 3. 1 Diagram Alur Penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Pembuatan Sediaan *Patch* Ibuprofen

Dibuat larutan ibuprofen sebanyak 1 ml dengan cara melarutkan 100 mg ibuprofen dalam campuran propilen glikol, TEA, PEG 400, dan etanol, kemudian dilarutkan. Selanjutnya larutan ibuprofen dimasukkan dalam *beaker glass* berisi campuran polimer EC-22, PVP K-30, dan CMC Na kemudian diaduk hingga larut. Larutan polimer dan obat yang sudah tercampur dituang ke dalam cetakan yang dilapisi vaselin dan *backing* kemudian dikeringkan menggunakan oven pada suhu 60° C sampai kering. Sediaan *patch* yang digunakan pada penelitian ini adalah *patch* bentuk lingkaran dengan diameter 3,8 cm.

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode *simplex lattice design*. Penelitian ini menggunakan tiga rancangan formula dengan variabel terikat Y dan dua variabel bebas A dan B. Variabel bebas A adalah jumlah PVP K-30 dan B adalah CMC Na. Variabel terikat Y adalah laju pelepasan ibuprofen dari sediaan *patch*. Jumlah faktor antara PVP dan CMC Na ditentukan berdasarkan rancangan metode optimal *simplex lattice design*. Jumlah faktor berdasarkan metode optimasi *simplex lattice design* dicantumkan pada Tabel 3.1.

Tabel 3. 1 Rancangan percobaan umum berdasarkan *simplex lattice design*

Percobaan	Proporsi		Respon (Y)
	(A)	(B)	
1	0	1	
2	0,5	0,5	
3	1	0	

Jumlah tersebut dimasukkan dalam rancangan percobaan umum berdasarkan *simplex lattice design* yang dapat dilihat pada tabel 3.2.

Tabel 3. 2 Jumlah faktor berdasarkan metode optimasi *simplex lattice design*

Percobaan	Proporsi	
	PVP K-30 (%)	CMC Na (%)
1	0	6
2	3	3
3	6	0

Rancangan formula *patch* dari penelitian dapat dilihat pada tabel 3.3.

Tabel 3. 3 Rancangan formula *patch*

Bahan	Fungsi	Formula (%)		
		F(1)	F(2)	F(3)
Ibuprofen	Bahan aktif	20	20	20
PVP K-30	Polimer hidrofilik	0	3	6
CMC Na	Polimer hidrofilik	6	3	0
EC-22	Polimer hidrofobik	30	30	30
Propilen glikol	<i>Co-solvent</i>	30	30	30
PEG 400	<i>Plasticizer</i>	11	11	11
TEA	<i>Alkalizing agent</i>	3	3	3
Jumlah		100	100	100

3.4.2 Pengujian Organoleptis

Pengujian meliputi warna, bau, dan kondisi permukaan *patch* yang dihasilkan.

Pengujian organoleptis ini dilakukan secara visual.

3.4.3 Pengujian *Thickness*

Uji ini dilakukan untuk mengetahui ketebalan pada setiap sediaan dengan menggunakan jangka sorong. Ketebalan *patch* diukur pada 5 titik berbeda dengan menggunakan jangka sorong (Shirsand *et al.*, 2012).

3.4.4 Pengujian Bobot

Uji ini dilakukan untuk mengetahui bobot sediaan *patch*. Sediaan *patch* diambil sebanyak 5 buah. Masing-masing sediaan ditimbang dan dilihat variasi bobotnya, bobot *patch* yang diharapkan sebesar 500 mg (Madhulata dan Naga, 2013)

3.4.5 Pengujian Ketahanan Lipat

Ketahanan lipat didefinisikan sebagai jumlah lipatan yang dibutuhkan untuk merusak polimer dari *patch*. Pengujian dilakukan untuk membandingkan efisiensi dari *plasticizer* dan kekuatan *patch* dengan perbedaan jumlah polimer penyusun. Pengujian dilakukan dengan cara melipat *patch* pada satu titik yang sama berulang kali sampai rusak (Patel *et al.*, 2012).

3.4.6 Pengujian pH Permukaan

Diambil *patch* secara acak, dimasukkan ke dalam wadah berisi 10 ml aquades bebas CO₂ dalam suhu ruang didiamkan selama 1 jam, kemudian pH permukaan diukur menggunakan pH meter. (Yogananda dan Bulugondla, 2012). Kriteria rentang pH diterima agar tidak mengiritasi kulit yaitu 4,5 – 6,5 (Tranggono dan Latifah, 2007).

3.4.7 Pengujian Kadar dalam Sediaan *Patch* Ibuprofen

a. Pembuatan larutan dapar fosfat salin pH 7,4

Larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ sebanyak 1 liter dapat dibuat dengan melarutkan 1,44 g Na₂HPO₄, 0,27 g KH₂PO₄, 8 g NaCl, dan 0,2 g KCl dalam 1000 mL aquadest bebas CO₂, kemudian dilakukan pengujian pH menggunakan pH meter hingga pH $7,4 \pm 0,05$. Jika pH larutan dapar fosfat salin yang terbentuk tidak tepat $7,4 \pm 0,05$ maka ditambah dengan HCl atau NaOH sampai diperoleh pH $7,4 \pm 0,05$ (Ditjen POM, 1995).

b. Penentuan panjang gelombang maksimum ibuprofen

Ditimbang 50 mg ibuprofen, dimasukkan dalam labu ukur 50 mL, tambahkan larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ sampai tanda batas (larutan baku 1000 ppm). Kemudian dipipet 1 mL, dimasukkan dalam labu ukur 10 mL sehingga didapat kadar 100 ppm. Serapannya diamati dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm dan ditentukan panjang gelombang maksimum.

c. Pembuatan kurva baku ibuprofen dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$

Pembuatan kurva baku diperoleh dari dua larutan baku induk ibuprofen dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$. Larutan baku induk I, ditimbang 50 mg ibuprofen, dimasukkan dalam labu ukur 50 mL, ditambahkan 50 mL larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ (larutan baku 1000 ppm). Larutan baku induk II, ditimbang 50 mg ibuprofen, dimasukkan dalam labu ukur 100 mL, ditambahkan 100 mL larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ (larutan baku 500 ppm). Pengenceran dilakukan sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 40; 50; 80; 100; 150; 250; 300 dan 400 ppm. Masing-masing larutan standar ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis.

d. Pemeriksaan pengaruh basis terhadap serapan ibuprofen dalam *patch*

Patch yang mengandung ibuprofen dan tanpa ibuprofen masing-masing dilarutkan dengan dapar fosfat salin 50 mL dan diekstraksi selama 60 menit dengan bantuan ultrasonik. Ibuprofen yang sudah diekstraksi dimasukkan dalam labu ukur 100 mL ditambah dengan dapar fosfat salin pH 7,4 sampai tanda batas. Kemudian dipipet 1 mL dimasukkan dalam labu ukur 10 mL ditambah dengan dapar fosfat salin pH 7,4 sampai tanda batas. Serapannya dibandingkan antara absorbansi basis dengan absorbansi ibuprofen dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

e. Pengujian kadar ibuprofen dalam *patch*

Patch ibuprofen ditimbang dan dilarutkan dengan dapar fosfat salin pH 7,4 banyak 20 mL dan diekstraksi selama 60 menit dengan bantuan ultrasonik. Ibuprofen

yang sudah diekstraksi dimasukkan dalam labu ukur 100 mL ditambah dengan dapar fosfat salin pH 7,4 sampai tanda batas. Kemudian dipipet 1 mL dimasukkan dalam labu ukur 10 mL ditambah dengan etanol sampai tanda batas. Serapannya diamati dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

3.4.8 Pengujian *moisture content*

Uji ini dilakukan untuk mengetahui seberapa besar kandungan air pada sediaan *patch* dan menurunkan nilai *acceptable* serta dapat menurunkan efektivitas pada sediaan *patch*. *Patch* yang telah kering diuji dengan menggunakan *moisture content analyzer*. Rentang % *moisture content* yang dikehendaki kurang dari 10% (Kumar *et al.*, 2012).

$$\% \text{ moisture content} = \frac{\text{Berat awal} - \text{berat akhir}}{\text{Berat awal}} \times 100 \%$$

3.4.9 Uji Pelepasan

Uji pelepasan ibuprofen secara *in vitro* dilakukan melalui beberapa langkah sebagai berikut:

a. Penyiapan alat uji pelepasan

Uji pelepasan ibuprofen dari sediaan *patch* secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi yang dilengkapi dengan sel difusi. Alat uji disolusi diisi dengan larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ sebanyak 500 mL kemudian diatur suhunya pada $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

b. Penyiapan sel difusi

Patch dimasukkan ke bagian tengah cakram bagian bawah, kemudian dipasang karet berwarna hitam di atas *patch* agar melekat erat dengan cakram bagian bawah. Cakram bagian atas dengan cakram bagian bawah digabungkan dengan menggunakan baut.

c. Uji pelepasan

Cakram dimasukkan ke dalam alat uji disolusi. *Paddle* (dayung) dipasang hingga jarak ujung *paddle* dengan bagian atas cakram yakni ± 2 cm. Kecepatan pengadukan adalah 50 rpm, pengujian dilakukan selama 6 jam dengan interval waktu 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360 menit. Pengambilan larutan disolusi sebanyak 5,0 mL dan volume yang hilang diganti dengan media disolusi yang sama kemudian diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum.

d. Penentuan nilai *flux*

Hasil ibuprofen yang tertransportasi terhadap waktu dibuat untuk mengetahui pelepasan bahan aktif tiap formula. Kurva profil pelepasan yang diperoleh dapat digunakan untuk menentukan waktu yang diperlukan hingga tercapai kondisi tunak (*steady state condition*) yaitu konsentrasi ibuprofen yang tertransportasi selalu tetap terhadap waktu (Sinko, 2011). Laju pelepasan ibuprofen dapat diketahui dengan cara membuat kurva hubungan antara Q (jumlah obat yang lepas persatuan luas) dan \sqrt{t} (waktu)^{1/2}. *Slope* yang diperoleh merupakan *flux* pelepasan yang menunjukkan banyaknya obat lepas tiap satuan luas pada waktu tertentu.

Persamaan Higuchi:

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

Q adalah jumlah obat (q) yang terlepas pada waktu t persatuan luas (x), D adalah koefisien difusi obat dalam pembawa, A adalah kadar permulaan obat dalam pembawa, C_s adalah kelarutan obat dalam pembawa, dan t adalah waktu (Sinko, 2011). Menurut Huber dan Ludwig (2007), bila konsentrasi analit yang digunakan lebih dari 10 ppm, maka CV tidak boleh lebih dari 5,3%.

3.4.10 Analisis data

Penelitian ini menggunakan tiga rancangan formula dengan menggunakan *simplex lattice design* dengan variabel terikat Y dan dua variabel bebas A dan B , variabel bebas A adalah jumlah CMC Na dan B adalah jumlah PVP. Ketiga formula