



**OPTIMASI POLIETILEN GLIKOL DAN POLIVINILPIROLIDON
TERHADAP *MOISTURE CONTENT* DAN LAJU PELEPASAN
PATCH IBUPROFEN**

SKRIPSI

Oleh

Dhitya Sagita Rachmawati

NIM 112210101054

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2015



**OPTIMASI POLIETILEN GLIKOL DAN POLIVINILPIROLIDON
TERHADAP *MOISTURE CONTENT* DAN LAJU PELEPASAN
PATCH IBUPROFEN**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Sarjana Farmasi (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh

Dhitya Sagita Rachmawati

NIM 112210101054

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2015

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 saya Ayah Sugito dan Ibuk Nunuk Eko Yuni Arrohmah yang telah menyayangi dan membesarkan saya dengan penuh kasih sayang, kesabaran, kerja keras dan berkat doa beliau, skripsi ini dapat diselesaikan;
3. Kakak saya Nuky Sagita Rachmawati dan Dhany Sigit Rachmanto, dengan kasih sayang, motivasi dan doanya, skripsi ini dapat diselesaikan.
4. Guru-guru saya sejak taman kanak-kanak hingga Perguruan Tinggi, yang telah memberikan ilmu dan bimbingannya dengan rasa sabar;
5. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2011 dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan, sesungguhnya bersama
kesulitan ada kemudahan ”

(Q.S As-syahr: 5-6)

“Maka nikmat Tuhanmu manakah yang kau dustakan?”

(Q.S Ar-Rahmaan: 13)

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”

(Q.S Al-Baqarah: 286)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Dhitya Sagita Rachmawati

NIM : 112210101054

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: “Optimasi Polietilen Glikol dan Polivinilpirolidon terhadap *Moisture Content* dan Laju Pelepasan *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.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 11 November 2015

Yang Menyatakan,



Dhitya Sagita Rachmawati

NIM 112210101054

SKRIPSI

**OPTIMASI POLIETILEN GLIKOL DAN POLIVINILPIROLIDON
TERHADAP *MOISTURE CONTENT* DAN LAJU PELEPASAN
PATCH IBUPROFEN**

Oleh

Dhitya Sagita Rachmawati

NIM 112210101054

Pembimbing :

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

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

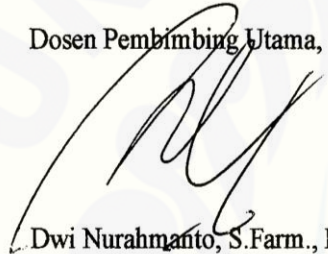
PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Polietilen Glikol dan Polivinilpirolidon K-30 terhadap *Moisture Content* dan Laju Pelepasan *Patch* Ibuprofen” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:

Hari, tanggal : Rabu, 11 November 2015

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Dosen Pembimbing Utama,



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

NIP. 198401242008011001

Dosen Pembimbing Anggota,



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

NIP.198004052005012005

Dosen Penguji I,



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

NIP. 197503092001121001

Dosen Penguji II,



Lusita Oktora R. K. S. SF., M.Sc., Apt.

NIP. 197910032003122001

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember



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

NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Polietilen Glikol dan Polivinilpirolidon terhadap *Moisture Content* dan Laju Pelepasan *Patch* Ibuprofen: Dhitya Sagita Rachmawati, 112210101054; 2015; 81 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Ibuprofen merupakan obat pertama turunan asam propionat yang diperkenalkan pertama kali sebagai alternatif terbaik dari aspirin karena memiliki efek samping lebih ringan dibandingkan aspirin. Mekanisme kerjanya adalah inhibitor *non-selective* pada enzim siklooksigenase-1 dan siklooksigenase-2. Ibuprofen digunakan untuk mengobati nyeri dan inflamasi pada penyakit rematik (termasuk *juvenile idiopathic arthritis*). Sediaan ibuprofen oral memiliki efek samping merugikan seperti rasa tidak nyaman di lambung, mual, muntah, *gastric erosion*, sakit kepala dan karena obat ini diberikan dalam waktu lama pada pengobatan gangguan *rheumatoid arthritis* maka masalah kepatuhan bisa timbul. Pengembangan bentuk sediaan *transdermal patch* ibuprofen dilakukan untuk meminimalkan efek samping ibuprofen pada pemberian peroral.

Pada penelitian ini dilakukan optimasi formula dengan kombinasi polimer hidrofilik PVP K-30 dan PEG 6000, sedangkan polimer lipofilik EC dibuat tetap menggunakan *simplex lattice design*. Tujuan penelitian ini adalah menentukan pengaruh komposisi polimer PEG 6000 dan PVP K-30 terhadap *moisture content* dan laju pelepasan sediaan *patch* ibuprofen serta komposisi kombinasi polimer PEG 6000 dan PVP K-30 yang menghasilkan *moisture content* dan laju pelepasan ibuprofen yang optimum dalam sediaan *patch* ibuprofen.

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Dalam penelitian ini tahapan yang dilakukan meliputi pembuatan *patch*, pengujian organoleptis, *thickness*, pengujian bobot, pengujian pH sediaan, ketahanan lipat, pengujian kadar, *moisture content*, dan laju pelepasan ibuprofen. Data *moisture*

content dan laju pelepasan yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan *software Design Expert trial 9.0.6.2*.

Hasil pengujian *moisture content* menunjukkan bahwa nilai *moisture content* $F3 > F2 > F1$ dengan nilai berturut-turut 4,009 %; 3,038%; dan 2,284%. Polimer PVP K-30 merupakan polimer yang berpengaruh untuk meningkatkan nilai *moisture content* sediaan *patch*. Hasil pengujian laju pelepasan menunjukkan bahwa *flux* $F2 > F1 > F3$ dengan nilai *flux* berturut-turut $140,4 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$; $127,6 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ dan $115,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$. Penggunaan kombinasi polimer PEG 6000 dan PVP K-30 berpengaruh terhadap meningkatnya nilai *flux* sediaan *patch*. Hasil analisis menggunakan *software Design Expert trial* versi 9.0.6.2 didapatkan satu *solution* yang merupakan titik optimum. Titik optimum ditunjukkan dengan adanya perpotongan pada titik dengan jumlah PVP 2,244 % dan jumlah PEG 3,756 % dengan nilai *moisture content* sebesar 2,828 % dan nilai *flux* $140,766 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ dengan nilai *desirability* 0,821.

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat, karunia dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Polietilen Glikol dan Polivinilpirolidon terhadap *Moisture Content* dan Laju Pelepasan *Patch* Ibuprofen”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini tidak akan selesai tanpa adanya bantuan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada:

1. Allah Yang Maha Esa atas ijin-Nya penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini untuk pencapaian gelar sarjana farmasi
2. Ibu Lestyo Wulandari S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini
3. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., Apt., M.Sc. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktunya, selalu sabar memberikan arahan dan bimbingan serta motivasi kepada penulis selama menyelesaikan skripsi ini.
4. Bapak Eka Deddy Irawan S.Si., M.Sc., Apt selaku Dosen Penguji I dan Ibu Lusita Oktora Ruma Kumala Sari SF., M.Sc., Apt selaku Dosen Penguji II, terima kasih telah memberikan masukan untuk perbaikan skripsi ini.
5. Ibu Yuni Retnaningtyas, S.Farm., Apt., M.Sc. selaku Dosen Pembimbing Akademik, terima kasih atas bimbingan kepada penulis dari awal hingga akhir kuliah
6. Bapak Ibu Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah mengajarkan ilmu pengetahuan yang berguna dalam menyelesaikan skripsi.

7. Ibu Solihatus Sallamah, A. Md. dan Mbak Titin Nur Farida, S.Farm selaku teknisi Laboratorium Farmasetika, terima kasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini
8. Kedua orang tua penulis tersayang, Sugito dan Nunuk Eko Yuni Arrohmah, kakak Nuky Sagita Rachmawati, Moh Habibil Mahbub, Dhany Sigit Rachmanto dan Nellita Mutri serta Mbak Hosinah yang selalu memberikan kasih sayang, doa, nasehat, serta atas kesabarannya yang luar biasa dalam setiap langkah hidup penulis yang merupakan anugrah terbesar dalam hidup.
9. Sahabat terbaik Fathimah Azzahrotul Maulidiyah, Nurul Aini, Ani Mubayyinah, Liyas Atika P, Liza Fairus, Rahmah Pravitasari, Dewi Citrasari P, Elly Febri T, Sendika Widi S. yang selalu mendampingi dan menghibur penulis hingga skripsi ini diselesaikan, terima kasih atas doa dan *support*-nya.
10. Tim *Patch* Ibuprofen Nidya Anggarsasi dan Kristine Dwi P. yang selalu mendampingi penulis selama penelitian hingga skripsi ini diselesaikan.
11. Teman-teman skripsi Farmasetika Nikmatur Rohmah, Aslini Putri B., Imro'atul Mufidah, Indarto Adikusumo, Tintia Lintang P., Arif Rahman A., Nurul Imamah, Galuh Ajeng P., Oktavia Catur X., Liliana Anggraini, Binta Dikara, Novia Danis A., Lintang Ayu P., dan Defitri Trimardani yang selalu siap memberi bantuan tenaga dan pikiran.
12. Kakak dan adik kos Nakula 10 Silvi Eka Yula, Rizki Afriliana, Sri Ariani, Wahyu Wahidatur, Izza Afkarina dan Cindy yang bersedia mendengarkan keluh kesah penulis selama penulis menyelesaikan skripsi ini.
13. Teman seperjuangan Asmef (Farmasi UJ 2011) terima kasih atas kebersamaan dan bantuan selama saya menempuh kuliah sampai akhirnya selesai mengerjakan skripsi.
14. Teman - teman TK Kartika V, SDN Gunong Sekar 1, SMPN 1 Sampang, SMAN 1 Sampang, KKN kelompok 9, terima kasih atas segala ilmu dan bimbingannya
15. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhir kata penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 11 November 2015

Penulis



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA.....	x
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xviii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Kulit	5
2.2 Tinjauan tentang <i>Transdemal Patch</i>	6
2.2.1 Keuntungan dan Kerugian <i>Transdermal Patch</i>	7
2.2.2 Syarat <i>Transdermal Patch</i>	7
2.2.3 Komponen <i>Transdermal Patch</i>	8
2.2.4 Jenis <i>Transdermal Patch</i>	10

2.2.5 Faktor yang Mempengaruhi Pelepasan <i>Transdermal</i>	11
2.3 Tinjauan Pelepasan Obat	13
2.4 Tinjauan Bahan Penelitian.....	15
2.4.1 Ibuprofen	15
2.4.2 Polietilen Glikol (PEG 6000 dan PEG 400)	16
2.4.3 Etil Selulosa.....	17
2.4.4 Polivinilpirolidon (PVP).....	18
2.4.5 Propilen Glikol	19
2.4.6 Trietanolamin (TEA)	20
2.4.7 Etanol.....	20
2.5 Simplex Lattice Design	21
BAB 3. METODE PENELITIAN	22
3.1 Jenis Penelitian	22
3.2 Alat dan Bahan	22
3.2.1 Alat	22
3.2.2 Bahan	22
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	23
3.4 Prosedur Penelitian	24
3.4.1 Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Ibuprofen.....	24
3.4.2 Pengujian Organoleptis.....	25
3.4.3 Pengujian <i>Thickness</i>	25
3.4.4 Pengujian Bobot	25
3.4.5 Pengujian Ketahanan Lipat.....	26
3.4.6 Pengujian pH Permukaan	26
3.4.7 Pengujian Keseragaman Kadar dalam Sediaan <i>Patch</i>	26
3.4.8 Pengujian <i>Moisture Content</i>	28
3.4.9 Uji Pelepasan Ibuprofen secara <i>In-Vitro</i>	28
3.4.10 Analisis Data.....	29

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	30
4.1 Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Ibuprofen	30
4.2 Hasil Evaluasi Sediaan <i>Patch</i> Ibuprofen	30
4.2.1 Pengujian Organoleptis.....	30
4.2.2 Pengujian <i>Thickness</i>	31
4.2.3 Pengujian Bobot	32
4.2.4 Pengujian Ketahanan Lipat.....	33
4.2.5 Pengujian pH Permukaan	35
4.2.6 Pengujian <i>Moisture Content</i>	36
4.2.7 Pengujian Keseragaman Kadar dalam Sediaan <i>patch</i>	38
4.2.8 Uji Pelepasan Ibuprofen secara <i>In-Vitro</i>	43
4.2.9 Penentuan Formula Optimum.....	47
BAB 5. PENUTUP.....	50
5.1 Kesimpulan.....	50
5.2 Saran.....	50
DAFTAR PUSTAKA	51

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Anatomi Kulit.....	5
2.2 <i>Membrane Controlled System</i>	10
2.3 <i>Matrix Controlled System</i>	11
2.4 Struktur Ibuprofen.....	15
2.5 Struktur Polietilen Glikol (PEG 6000 dan PEG 400).....	17
2.6 Struktur Etil Selulosa	18
2.7 Struktur Polivinilpirolidon (PVP)	19
2.8 Struktur Propilen Glikol.....	19
2.9 Struktur Trietanolamin (TEA).....	20
3.1 Skema langkah kerja penelitian	23
4.1 Sediaan <i>patch</i> ibuprofen yang dihasilkan	31
4.2 <i>Contour plot</i> pengujian <i>moisture content</i>	37
4.3 Kurva serapan ibuprofen dalam dapar fosfat salin pH 7.4.....	38
4.4 Kurva baku ibuprofen dalam dapar fosfat salin pH 7.4	39
4.5 Perbandingan kurva serapan antara ibuprofen dengan basis PEG 6000 dalam dapar fosfat salin pH 7.4 ± 0.05	41
4.6 Perbandingan kurva serapan antara ibuprofen dengan basis PEG 6000 – PVP K-30 dalam dapar fosfat salin pH 7.4 ± 0.05	41
4.7 Perbandingan kurva serapan antara ibuprofen dengan basis PVP K-30 dalam dapar fosfat salin pH 7.4 ± 0.05	42
4.8 Profil pelepasan ibuprofen dari tiga formula terhadap menit ^{1/2}	44
4.9 <i>Contour plot flux</i> pelepasan	45
4.10 <i>Superimposed contour plot</i>	48

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Rancangan percobaan umum berdasarkan <i>simplex lattice design</i>	24
3.2 Jumlah faktor berdasarkan metode optimasi <i>simplex lattice design</i>	24
3.3 Rancangan formula <i>patch</i>	25
4.1 Hasil pengujian organoleptis sediaan <i>patch</i>	30
4.2 Hasil pengujian <i>thickness</i> sediaan <i>patch</i>	32
4.3 Hasil pengujian bobot sediaan <i>patch</i>	33
4.4 Hasil pengujian ketahanan lipat sediaan <i>patch</i>	34
4.5 Hasil pengujian pH permukaan <i>patch</i>	35
4.6 Hasil pengujian <i>moisture content</i>	36
4.7 Serapan larutan baku ibuprofen dalam dapar fosfat salin pH 7.4 ± 0.05 ...	39
4.8 Hasil perhitungan keseragaman kadar <i>patch</i>	43
4.9 Hasil perhitungan laju pelepasan <i>patch</i> ibuprofen	44
4.10 Hasil respon yang digunakan untuk menentukan formula optimum	48

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

A

A : Kadar permulaan obat dalam pembawa

Abs : Absorbansi

C

C : Celsius

cm : Centimeter

cm² : Centimeter kuadrat

cm³ : Centimeter kubik

CO₂ : Karbondioksida

Cs : Kelarutan obat dalam pembawa

CV : *Coefficient Variation*

D

D : Koefisien difusi

Da : Dalton

E

EC : Etil Selulosa

F

F : Formula

G

g : Gram

J

J : Fluks

K

K : Koefisien partisi

L

L : Liter

M

M : Jumlah senyawa yang melewati barrier

MC : *Moisture Content*

mg : Miligram

mL : Mililiter

mm : Milimeter

N

nm : Nanometer

NSAID: *Non Steroid Anti Inflammation Drug*

P

P : Koefisien Permeabilitas

PEG : Polietilen glikol

pH : *Power of hydrogen*

ppm : *Part per million*

PVP : Polivilpirolidon

Q

q : Jumlah obat

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

R

r : Koefisien korelasi

R : Replikasi

rpm : Rotasi per menit

S

S : Luas permukaan *barrier*

SD : Standar deviasi

T

t : Waktu

$t^{1/2}$: Waktu paruh

TEA : Trietanolamin

tL : *Lag time*

U

UV-Vis: *Ultraviolet-visible*

λ : Panjang gelombang

μg : Mikrogram

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Tabulasi Hasil Pengujian <i>Thickness</i>	56
A.1 Tabulasi Hasil Pengujian <i>Thickness</i> Formula 1	56
A.2 Tabulasi Hasil Pengujian <i>Thickness</i> Formula 2	56
A.3 Tabulasi Hasil Pengujian <i>Thickness</i> Formula 3	56
B. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot	57
B.1 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot Formula 1.....	57
B.2 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot Formula 2.....	57
B.3 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot Formula 3.....	57
C. <i>Moisture Content</i>	57
C.1 Tabulasi Hasil <i>Moisture Content</i> Sediaan <i>Patch</i> F1	57
C.2 Tabulasi Hasil <i>Moisture Content</i> Sediaan <i>Patch</i> F2	58
C.3 Tabulasi Hasil <i>Moisture Content</i> Sediaan <i>Patch</i> F3	58
D. Tabulasi hasil serapan ibuprofen dalam PBS pada penentuan panjang gelombang maksimum	59
E. Hasil Serapan Basis	61
E.1 Tabulasi Serapan Basis F1	61
E.2 Tabulasi Serapan Basis F2.....	62
E.3 Tabulasi Serapan Basis F3.....	64
F. Tabulasi Serapan Larutan Baku Ibuprofen dalam PBS	65
G. Hasil Pengujian Keseragaman Kadar Ibuprofen Dalam Sediaan <i>Patch</i>	65
H. Hasil Pengujian Pelepasan Kadar Ibuprofen dalam Sediaan <i>Patch</i>	66
H.1 Tabulasi Hasil Kadar Ibuprofen dalam Sediaan <i>Patch</i> F1.....	66
H.2 Tabulasi Hasil Kadar Ibuprofen dalam Sediaan <i>Patch</i> F2.....	66
H.3 Tabulasi Hasil Kadar Ibuprofen dalam Sediaan <i>Patch</i> F3.....	67
I. Hasil Uji Pelepasan Ibuprofen Pada Sediaan <i>Patch</i>	68
I.1 Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Ibuprofen pada Sediaan <i>Patch</i> F1	68

I.2 Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Ibuprofen pada Sediaan <i>Patch</i> F2.....	70
I.3 Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Ibuprofen pada Sediaan <i>Patch</i> F3.....	72
I.4 Grafik Penentuan Nilai Fluks Pelepasan Ibuprofen Sediaan <i>Patch</i> F1	74
I.5 Grafik Penentuan Nilai Fluks Pelepasan Ibuprofen Sediaan <i>Patch</i> F2	74
I.6 Grafik Penentuan Nilai Fluks Pelepasan Ibuprofen Sediaan <i>Patch</i> F3	75
J. Penentuan Formula Optimum.....	75
J.1 Hasil pengujian dengan <i>software Design Expert trial</i> versi 9.0.6.2	75
K. Dokumentasi Alat dan Pengujian.....	81
K.1 Cetakan <i>patch</i> ukuran kecil dan besar	81
K.2 <i>Patch</i> yang dihasilkan.....	81
K.3 Pengujian ketahanan lipat.....	81
K.4 Pengujian <i>thickness</i>	82
K.5 Pengujian kadar ibuprofen dalam sediaan <i>patch</i>	82
K.6 Pengujian pH permukaan.....	82
K.7 Uji Pelepasan Ibuprofen secara <i>In-Vitro</i>	83
K.8 Spektrofotometer	83
K.9 pH meter	83
L. Sertifikat Analisis Ibuprofen.....	84

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ibuprofen merupakan obat pertama turunan asam propionat yang diperkenalkan pertama kali sebagai alternatif terbaik dari aspirin karena memiliki efek samping lebih ringan dibandingkan aspirin. Mekanisme kerjanya adalah inhibitor *non-selective* pada enzim siklooksigenase-1 dan siklooksigenase-2 (Bushra dan Aslam, 2010). Ibuprofen digunakan untuk mengobati nyeri dan inflamasi pada penyakit rematik (termasuk *juvenile idiopathic arthritis*). Obat ini juga dapat digunakan untuk gangguan muskuloskeletal lainnya seperti nyeri ringan sampai sedang termasuk *dysmenorrhoea*, analgesik pasca-operasi, migrain, sakit gigi, dan demam pada anak-anak, serta demam pasca-imunisasi (BNF, 2009). Sediaan ibuprofen oral memiliki efek samping merugikan seperti rasa tidak nyaman di lambung, mual, muntah, *gastric erosion*, sakit kepala dan karena obat ini diberikan dalam waktu lama pada pengobatan gangguan *rheumatoid arthritis* maka masalah kepatuhan bisa timbul (Madhulatha dan Naga, 2013). Pengembangan bentuk sediaan *transdermal patch* ibuprofen dilakukan untuk meminimalkan efek samping ibuprofen pada pemberian peroral.

Sistem penghantaran obat *transdermal* adalah sistem penghantaran bahan aktif obat yang terjadi melalui lapisan kulit (Yadav *et al.*, 2011). Sediaan *transdermal* tidak hanya meningkatkan kepatuhan pasien tetapi juga menjaga keseragaman konsentrasi obat dalam plasma selama pemakaian dibandingkan dengan sediaan peroral. *Patch* lebih dipilih dibandingkan pemberian secara intravena karena tidak menimbulkan rasa sakit, kerusakan jaringan dan menghilangkan rasa takut pasien (William dan Barry, 2004). Syarat suatu obat dapat dibuat dalam bentuk *transdermal patch* diantaranya adalah berat molekul kecil (< 500 Da) (Benson, 2005), waktu paruh < 10 jam, memiliki nilai koefisien partisi oktanol/air ($\log P_{\text{oct/air}}$) antara 1 dan 4,

bioavailabilitas obat secara oral rendah, dan indeks terapi sempit (Yadav *et al.*, 2011). Ibuprofen ((±)-2-(p-isobutilfenil) asam propionat) memiliki rumus molekul $C_{13}H_{18}O_2$ dan berat molekul 206,28 (Depkes RI, 1995). Senyawa ini mempunyai titik lebur 75 – 77 °C dengan pKa 4,4 ; 5,2 dan log P (oktanol/air) 4,0 (Moffat *et al.*, 2005). Ibuprofen memiliki bioavailabilitas secara oral kurang dari 80 % dan waktu paruh 2 jam (Nirja *et al.*, 2013).

Kemampuan pelepasan obat dari polimer merupakan salah satu hal yang sangat mempengaruhi keberhasilan suatu *patch*. Partikel obat pertama-tama harus terlarut sehingga terbentuk molekul yang dapat berdifusi melewati polimer, kemudian obat akan berpenetrasi melewati kulit. Ada 2 sistem *transdermal patch* yaitu tipe matriks atau monolitik dan tipe membran atau reservoir (Ansel, 1995). Pada penelitian ini, dibuat tipe matriks karena bentuk sediaan yang lebih kecil dan lebih tipis, lebih mudah, cepat, dan biaya relatif murah (Wardhani *et al.*, 2014).

Patch dapat digunakan untuk mengontrol penghantaran obat dengan menggunakan kombinasi yang tepat dari polimer hidrofilik dan hidrofobik (Khan *et al.*, 2011). Campuran kedua polimer ini digunakan sebagai matriks. Polimer hidrofilik yang dipilih dalam penelitian ini adalah polietilen glikol 6000 dan polivinilpirolidon K-30 sedangkan polimer hidrofobik menggunakan etil selulosa karena paling banyak digunakan dalam penelitian. Penggunaan polimer hidrofilik seperti PVP K-30 dengan konsentrasi yang tinggi disertai dengan polimer hidrofobik dengan konsentrasi rendah dapat meningkatkan laju pelepasan obat tersebut (Wardhani *et al.*, 2014). PVP K-30 dan PEG 6000 akan menyebabkan media disolusi mudah berpenetrasi kedalam *matrix* sehingga difusi bahan obat dapat cepat terjadi. Agar pelepasan obat lebih terkontrol maka perlu dilakukan modifikasi sifat polimer dengan menggunakan campuran polimer yang bersifat hidrofilik dan hidrofobik. Penambahan PVP K-30 dalam larutan etil selulosa menyebabkan terbentuknya pori-pori sehingga menyebabkan laju pelepasannya konstan (Kandavilli *et al.*, 2002).

Penggunaan EC dan PVP pada diltiazem hidroklorida dan indometasin cenderung dapat meningkatkan konstanta laju pelepasan. Laju pelepasan dari kedua obat tersebut meningkat secara linier dengan peningkatan obat dan fraksi PVP dalam matriks film (Kandavilli *et al.*, 2002). Pada penelitian sebelumnya *patch* yang dibuat menggunakan EC dan PEG 6000 dengan berbagai pelarut seperti kloroform, etanol dan dietil ftalat sebagai *plasticizer* diperoleh hasil organoleptis tipis fleksibel, halus, kekuningan dan dapat menghasilkan pelepasan obat yang bagus (Kumar *et al.*, 2012). PVP memiliki sifat sangat higroskopis dan menyerap sejumlah air di kelembaban relatif rendah (Rowe *et al.*, 2009). Semakin tinggi nilai prosentase kelembaban air maka dapat menurunkan acceptabilitas dan menurunkan efektivitas sediaan *patch* (Pramesthie *et al.*, 2014). Interaksi antara PEG 6000 dan PVP K-30 diketahui dapat menurunkan nilai *moisture content* sediaan *patch* (Lestari, 2014), oleh karena itu pada penelitian ini digunakan kombinasi polimer hidrofilik PEG 6000 dan PVP K-30.

Dari gambaran tersebut maka pada penelitian ini dilakukan optimasi formula dengan kombinasi polimer hidrofilik PVP K-30 dan PEG 6000, sedangkan polimer lipofilik EC dibuat tetap (Namdeo *et al.*, 2012). Optimasi kombinasi polimer hidrofilik pada penelitian ini menggunakan metode *simplex lattice design*. *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 (Kevin *et al.*, 2008). Evaluasi yang akan dilakukan dalam penelitian ini meliputi pengujian organoleptis, *thickness*, keseragaman berat, ketahanan lipat, uji pH, keseragaman kadar, *moisture content*, dan laju pelepasan ibuprofen secara *in vitro*. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang formula campuran polimer hidrofilik PVP K-30 dan PEG 6000 yang optimum sehingga didapatkan sediaan *transdermal patch* ibuprofen yang baik.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh komposisi polimer PEG 6000 dan PVP K-30 terhadap *moisture content* sediaan *patch* ibuprofen?
2. Bagaimana pengaruh komposisi polimer PEG 6000 dan PVP K-30 terhadap laju pelepasan sediaan *patch* ibuprofen?
3. Pada komposisi berapa kombinasi polimer PEG 6000 dan PVP K-30 menghasilkan *moisture content* dan laju pelepasan ibuprofen yang optimum dalam sediaan *patch* ibuprofen?

1.3 Tujuan Penelitian

Dari rumusan masalah yang telah diuraikan, maka penelitian ini bertujuan untuk:

1. Menentukan pengaruh komposisi polimer PEG 6000 dan PVP K-30 terhadap *moisture content* sediaan *patch* ibuprofen.
2. Menentukan pengaruh komposisi polimer PEG 6000 dan PVP K-30 terhadap laju pelepasan sediaan *patch* ibuprofen.
3. Menentukan komposisi kombinasi polimer PEG 6000 dan PVP K-30 yang menghasilkan *moisture content* dan laju pelepasan ibuprofen yang optimum dalam sediaan *patch* ibuprofen.

1.4 Manfaat Penelitian

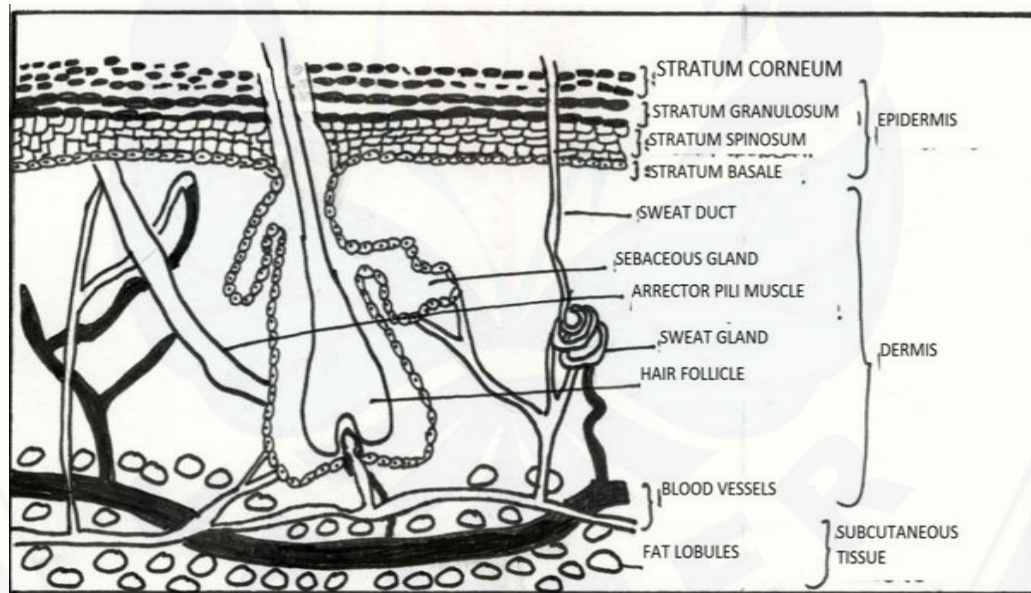
Dari penelitian ini diharapkan diperoleh suatu data ilmiah mengenai komposisi kombinasi polimer PEG 6000 dan PVP K-30 yang tepat dan dapat meningkatkan *moisture content* dan laju pelepasan ibuprofen dari sediaan *patch* ibuprofen sehingga dapat digunakan sebagai dasar dalam pengembangan formula sediaan *patch* yang selanjutnya.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kulit

Kulit adalah lapisan jaringan luar yang menutupi dan melindungi permukaan tubuh, jumlahnya sekitar lebih dari 10 % massa tubuh, dan salah satu yang memungkinkan tubuh berinteraksi dengan lingkungannya (Walters, 2002). Kulit merupakan organ yang esensial dan vital serta merupakan cermin kesehatan dan kehidupan. Kulit juga sangat kompleks, elastis dan peka (Wasitaatmadja, 2002).

Kulit manusia terdiri dari tiga jaringan yang berbeda tetapi saling tergantung yaitu epidermis, dermis dan hipodermis (Gaikwad, 2013). Gambar struktur kulit dapat dilihat sebagai berikut:



Gambar 2.1 Anatomi Kulit (Gaikwad, 2013)

Epidermis ini dibagi menjadi dua bagian yaitu *nonviable epidermis* (*stratum corneum*) dan *viable epidermis*. *Stratum corneum* merupakan lapisan terluar kulit, juga disebut sebagai lapisan tanduk. Lapisan ini memiliki ketebalan 10 mm ketika

kering tetapi akan membengkak ketika terhidrasi. *Stratum corneum* berisi 10 - 25 lapisan sejajar yang terdiri dari sel mati keratin yang disebut *corneocytes*. Lapisan ini bersifat fleksibel tetapi cenderung *impermeable* dan menjadi *barrier* utama kulit untuk penetrasi. *Viable epidermis* terletak di bawah *stratum corneum* dengan ketebalan bervariasi dari 0,06 mm pada kelopak mata sampai 0,8 mm pada telapak tangan. Apabila diamati lebih dalam terdiri dari lapisan *stratum lucidum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum*, dan *stratum basale*. Pada *stratum basale*, sel-sel melakukan mitosis secara terus-menerus untuk memperbaharui epidermis dan proliferasi menggantikan sel tanduk pada permukaan kulit (Gaikwad, 2013).

Dermis memiliki ketebalan 0,2 - 0,3 cm dan terbuat dari matriks protein berserat, terutama kolagen, elastin dan retikulum. Lapisan dermis juga sebagai tempat pembuluh darah, saraf sensorik dari kelenjar keringat dan unit *pilosebaceous*. Dermis berfungsi untuk melindungi tubuh dari cedera, memberikan fleksibilitas, sebagai *barrier* terhadap infeksi dan tempat penyimpan air (Reddy *et al.*, 2014). Hipodermis atau jaringan lemak subkutan bersifat mendukung lapisan dermis dan epidermis. Lapisan ini berfungsi sebagai tempat menyimpan lemak, mengatur suhu, memberikan nutrisi dan perlindungan mekanik. Hipodermis membawa pembuluh darah utama, saraf dan organ sensorik tekanan. Untuk penghantaran obat *transdermal*, obat harus menembus ketiga lapisan tersebut dan mencapai sirkulasi sistemik sedangkan pada pemberian secara topikal hanya perlu terpenetrasi melalui *stratum corneum* (Gaikwad, 2013).

2.2 Tinjauan Tentang *Transdermal Patch*

Transdermal patch adalah suatu obat yang direkatkan pada *patch* dan ditempatkan pada kulit untuk memberikan efek tertentu obat melalui kulit dan masuk ke aliran darah (Patel *et al.*, 2012). Sistem penghantaran obat *transdermal* bersifat *self-contained*, bentuk sediaan terpisah yang diterapkan pada kulit utuh,

menghantarkan obat melalui kulit secara terkendali menuju sirkulasi sistemik (Reddy *et al.*, 2014).

2.2.1 Keuntungan dan Kerugian *Transdemal Patch*

Keuntungan *transdermal patch* (Shinde, 2014):

1. Absorpsi obat lebih mudah diprediksi karena menghindari variabel saluran pencernaan seperti pH, waktu transit motilitas, makanan, dan aktivitas enzim
2. Cocok untuk pasien yang tidak sadar, mual, muntah dan diare
3. Menghindari *first-pass metabolism* di saluran pencernaan dan penonaktifan obat oleh enzim hati
4. Aktivitas obat yang memiliki waktu paruh pendek diperpanjang melalui reservoir obat dalam sistem penghantaran terapi dan dikendalikan pelepasannya
5. Menghindari ketidaknyamanan terapi parenteral
6. Terapi obat dapat dihentikan secara cepat dengan melepaskan sediaan dari permukaan kulit
7. Laju obat dapat dipertahankan dalam sirkulasi sistemik melalui rentang terapeutik
8. Meningkatkan kepatuhan pasien dan penerimaan terapi obat

Kekurangan *transdemal patch* (Gaikwad, 2013):

1. Hanya obat poten yang dapat menjadi kandidat untuk penghantaran *transdermal* akibat keterbatasan alami suatu obat masuk terkait impermeabilitas kulit
2. Beberapa pasien mengalami dermatitis saat kontak pada kulit akibat satu atau lebih bahan sehingga perlu dihentikan
3. Sistem penghantaran tidak dapat digunakan untuk obat yang membutuhkan kadar darah tinggi
4. Penggunaan *transdermal* mungkin tidak ekonomis.

2.2.2 Syarat *Transdermal Patch*

Rute administrasi *transdermal* tidak dapat digunakan untuk semua jenis obat. Hal ini tergantung pada sifat fisikokimia dan biologis obat. Parameter obat yang dibutuhkan untuk kandidat obat yang ideal pada penghantaran obat *transdermal* dapat dibagi menjadi sifat fisikokimia dan sifat biologisnya. Sifat fisika kimia obat meliputi obat harus memiliki berat molekul kurang dari sekitar 500 Dalton, harus memiliki afinitas untuk kedua-fase lipofilik dan hidrofilik, memiliki titik lebur rendah dan karena kulit memiliki pH 4,2 - 5,6 maka larutan yang memiliki kisaran pH tersebut digunakan untuk menghindari kerusakan kulit. Sejumlah obat-obatan mungkin akan mengalami absorpsi *transdermal* signifikan pada nilai pH dengan bentuk tak terion yang lebih dominan. Sifat biologis obat yaitu obat memiliki dosis harian beberapa mg/hari, waktu paruh $t^{1/2}$ obat harus pendek, tidak menyebabkan iritasi dan alergi, obat yang memiliki efek *first-pass metabolism* dan efek menurun di saluran *gastrointestinal* (GI) (Gaikwad, 2013).

2.2.3 Komponen *Transdermal Patch*

Komponen utama *Transdermal Patch* terdiri dari:

a. Matriks *Polymer*

Matriks *polymer* merupakan *backbone* sediaan *transdermal patch* yang berfungsi untuk mengontrol pelepasan obat. Polimer harus bersifat non-reaktif secara kimia, tidak terurai pada ketika disimpan, tidak beracun, biaya tidak mahal. Contoh polimer yaitu turunan selulosa, zein, gelatin, *shellac*, *waxes*, gom, polibutadiena, *hydrin rubber*, poliisobutilena, *silicon rubber*, nitril, akrilonitril, neoprena, polivinil alkohol, polivinilklorida, polietilen, polipropilena, *polyacrylate*, poliamida, poliurea, *polyvinylpyrrolidone*, *polymethylmethacrylate* (Dhiman *et al.*, 2011).

b. Obat

Rute *transdermal* merupakan pilihan yang baik untuk obat dengan sifat farmakologi dan kimia fisik yang tepat. *Transdermal patch* digunakan untuk obat

yang mengalami *first-pass metabolism*, obat dengan rentang terapi sempit, atau obat-obatan dengan waktu paruh singkat seperti *fenatyl*, *nitroglycerine* dll (Dhiman *et al.*, 2013). Untuk membuat obat larut maka pelarut dan kosolven dapat digunakan (Sharma *et al.*, 2011).

c. *Adhesive*

Adhesive berfungsi untuk meningkatkan permeabilitas *stratum corneum* sehingga mencapai tingkat terapi obat yang lebih tinggi (Dhiman *et al.*, 2013). Karakteristik *adhesive* yang ideal meliputi: biokompatibilitas tinggi (iritasi yang rendah, toksisitas, reaksi alergi dll), baik untuk kulit berminyak, basah, keriput dan berambut, memiliki ketahanan lingkungan yang baik terhadap air dan kelembaban, mudah dihapus dari kulit, permeabilitas tinggi untuk menghindari oklusi yang berlebihan dan untuk obat itu sendiri, dan bersifat tidak reaktif terhadap obat (Gaikwad, 2013).

d. *Enhancers*

Penetration enhancers adalah molekul yang bersifat reversibel mengubah sifat *barrier* dari *stratum corneum*. Bahan ini membantu penghantaran sistemik obat dengan memungkinkan obat dapat menembus lebih mudah menuju jaringan *viable*. *Enhancers* dapat dimasukkan dalam formulasi *transdermal* dengan mengurangi konsentrasi bahan aktif (Reddy *et al.*, 2014).

e. *Backing*

Lapisan *backing* harus bersifat *impermeable* obat dan *enhancers*. 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. Bahan *backing* yang paling sering digunakan adalah poliester, *aluminized polyethylene terephthalate*, *siliconized polyethylene terephthalate* dan aluminium foil *polyester metalized* yang dilaminasi dengan *polyethylene* (Gaikwad, 2013).

f. *Release Liner*

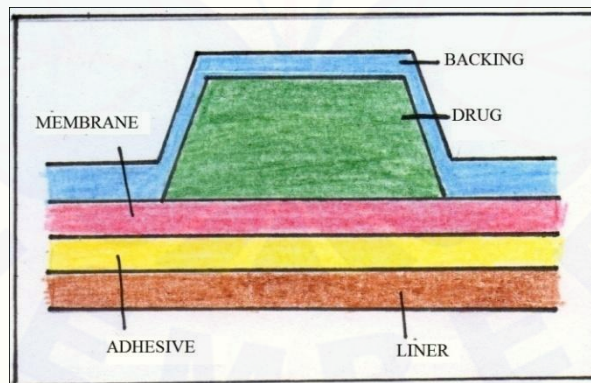
Selama penyimpanan, *release liner* berfungsi mencegah hilangnya obat yang bermigrasi menuju lapisan *adhesive* dan terjadinya kontaminasi. Oleh karena itu *release liner* sering dianggap sebagai bagian dari bahan kemasan primer daripada bagian dari bentuk sediaan untuk penghantaran obat (Reddy *et al.*, 2014).

2.2.4 Jenis *Transdermal Patch*

Sediaan *transdermal patch* dapat dibedakan menjadi dua yaitu *membrane controlled system* dan *matrix controlled system*.

a. *Membrane Controlled System*

Sistem ini terdiri dari tiga komponen antara lain: *reservoir*, *rate controlling membrane* dan lapisan *adhesive* yang melekat pada kulit. Membran terletak diantara obat dan kulit akan mengendalikan laju pelepasan obat dan *reservoir* (Keleb *et al.*, 2010). Sistem *membrane* 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). Gambar *membrane controlled system* dapat dilihat sebagai berikut:

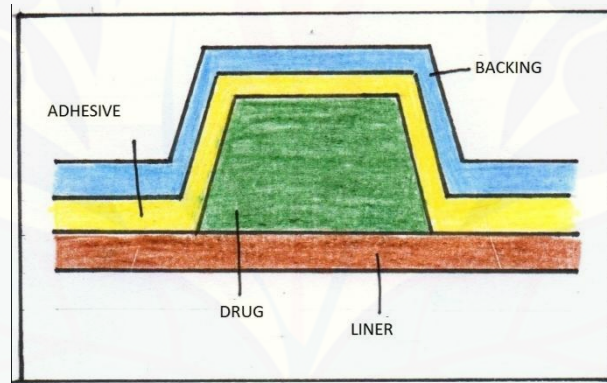


Gambar 2.2 *Membrane Controlled System* (Kumar *et al.*, 2012b)

b. Matrix System

Pada sistem ini, dispersi obat di dalam reservoir digantikan oleh *adhesive*. Obat dan bahan-bahan tambahan seperti polimer dan *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*. Komponen utama dari sistem *matrix* yaitu bahan *adhesive* dan *backing* (Venkrataman *et al.*, 2000).

Transdermal patch 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). Gambar *matrix controlled system* dapat dilihat sebagai berikut:



Gambar 2.3 Matrix Controlled System (Kumar *et al.*, 2012b)

2.2.5 Faktor yang Mempengaruhi Pelepasan *Transdermal*

Pengantaran sediaan *transdermal* yang efektif dapat diformulasikan dengan mempertimbangkan tiga faktor yaitu obat, kulit dan pembawa. Faktor yang mempengaruhi dapat dibagi dalam dua kelas yaitu faktor biologis dan faktor fisikokimia.

a. Faktor Biologi

- 1) Kondisi kulit: Asam, alkali, dan banyak pelarut seperti, kloroform dan metanol dapat merusak sel-sel kulit dan mempromosikan penetrasi. Kondisi kulit yang luka dapat mengubah kondisi kulit sedangkan kondisi kulit utuh menjadi *barrier* yang baik tetapi dapat mempengaruhi penetrasi.
- 2) Usia: Kulit muda bersifat lebih permeabel dibandingkan kulit yang lebih tua dan kulit pada anak-anak juga lebih sensitif terhadap absorpsi racun sehingga usia kulit merupakan faktor yang mempengaruhi penetrasi sediaan *transdermal*.
- 3) Suplai darah: Perubahan sirkulasi perifer dapat mempengaruhi absorpsi *transdermal*.
- 4) Daerah kulit sekitar: Ketebalan kulit, sifat *stratum corneum* dan kepadatan *appendages* akan bervariasi pada masing-masing bagian dan faktor tersebut akan mempengaruhi penetrasi secara signifikan.
- 5) Metabolisme kulit: Kulit memetabolisme steroid, hormon, kimia karsinogenik dan beberapa obat. Metabolisme kulit akan menentukan efikasi obat terpermeasi melalui kulit.
- 6) Perbedaan spesies: Ketebalan kulit, kepadatan *appendages* dan keratinisasi kulit antar spesies akan bervariasi sehingga mempengaruhi penetrasinya.

b. Faktor fisikokimia

- 1) Hidrasi kulit: Ketika kontak dengan air maka permeabilitas kulit akan meningkat secara signifikan. Hidrasi merupakan faktor penting yang meningkatkan permeabilitas kulit sehingga *humectant* perlu digunakan dalam penghantaran *transdermal*.
- 2) Suhu dan pH: Permeasi obat akan meningkat sepuluh kali lipat dengan adanya variasi suhu. Koefisien difusi akan menurun jika suhu turun. Disosiasi asam lemah dan basa lemah akan bergantung pada pH dan nilai pKa atau pKb. Proporsi obat tak terion akan menentukan konsentrasi obat pada kulit, oleh karena itu suhu dan pH merupakan faktor penting yang mempengaruhi penetrasi obat

- 3) Koefisien difusi: Penetrasi obat tergantung pada koefisien difusi obat. Pada suhu konstan koefisien difusi obat tergantung pada sifat obat, difusi medium dan interaksi diantaranya.
- 4) Konsentrasi obat: *Flux* akan sebanding dengan gradien konsentrasi melintasi *barrier* dan konsentrasi gradien akan lebih tinggi jika konsentrasi obat tersebut melintasi *barrier*.
- 5) Koefisien partisi: Obat dengan nilai *K* tinggi tidak akan meninggalkan bagian lipid kulit sedangkan obat dengan nilai *K* rendah tidak dapat meresap kedalam kulit.
- 6) Ukuran dan bentuk molekul: Absorpsi obat akan berbanding terbalik dengan berat molekul sehingga molekul kecil akan menembus lebih cepat jika dibandingkan dengan molekul besar (Sharma *et al.*, 2011).

2.3 Tinjauan Pelepasan Obat

Proses absorpsi perkutan 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 afinitas obat dengan pembawa, kelarutan bahan obat dalam pembawa, lipofilitas bahan obat, viskositas pembawa serta pemilihan atau komposisi bahan tambahan misalnya *enhancer*. Bila suatu obat diberikan secara *transdermal* maka obat akan lepas dari pembawanya, kemudian berdifusi pasif menuju epidermis dan dermis. Pelepasan obat sediaan *transdermal* secara langsung tergantung pada sifat fisika kimia pembawa dan obat yang digunakan. Ketersediaan biologis obat yang digunakan bergantung kecepatan pelepasan obat dari pembawa dan permeabilitas obat melewati kulit (Lachman *et al.*, 1994).

Pelepasan obat dapat dijelaskan menggunakan sistem difusi pasif. Difusi pasif merupakan bagian terbesar dari proses transmembran bagi otak pada umumnya.

Tenaga pendorong untuk difusi pasif ini 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 (Shargel *et al.*, 2004). Berikut ini persamaan hukum Fick pertama:

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

dengan J adalah fluks, M adalah jumlah bahan aktif yang tertransport, S adalah luas penampang kulit, dan t adalah waktu (Sinko, 2011).

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

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

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, Cs adalah kelarutan obat dalam pembawa, dan t adalah waktu (Sinko, 2011). Kadar zat aktif pada sampel dapat ditentukan dan dikoreksi menggunakan rumus koreksi Wurster untuk mendapatkan kadar yang sebenarnya dengan memperhitungkan pengenceran media disolusi (Wurster dan Taylor, 1965). Rumus koreksi Wurster:

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

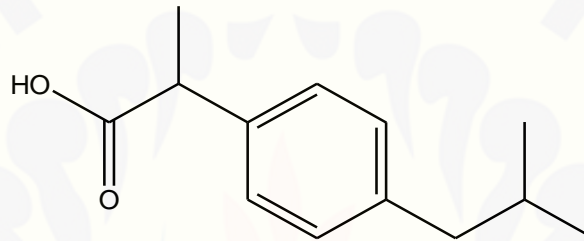
Keterangan:

- C_n = kadar sebenarnya setelah koreksi (ppm)
- C'_n = kadar terbaca dalam ppm
- C_s = kadar terbaca dari sampel sebelumnya
- a = volume sampel yang diambil
- b = volume media

2.4 Tinjauan Bahan Penelitian

2.4.1 Ibuprofen

Ibuprofen merupakan salah satu obat dari golongan NSAID yang termasuk dalam golongan turunan asam propionat dan menghambat enzim siklooksigenase 2 (COX-2). Kecepatan absorpsi ibuprofen merupakan faktor yang berpengaruh agar dapat memberikan efek terapi dalam waktu yang cepat karena kelarutan ibuprofen yang sangat kecil 46,9 $\mu\text{g/mL}$ pada 37 °C dan 29,1 $\mu\text{g/mL}$ pada 25 °C (Xu *et al.*, 2007). Gambar struktur ibuprofen sebagai berikut:



Gambar 2.4 Struktur Ibuprofen

Ibuprofen ((±)-2-(p-isobutilfenil) asam propionat) memiliki rumus molekul $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ dan berat molekul 206,28. Ibuprofen berupa serbuk hablur, putih hingga hampir putih, berbau khas lemah (Depkes RI, 1995). Ibuprofen praktis tidak larut dalam air, larut 1 bagian dalam 1,5 bagian etanol, 1 bagian dalam 1 bagian kloroform, dan 1 bagian dalam 2 bagian eter. Senyawa ini mempunyai titik lebur 75 - 77° C dengan pKa 4,4 ; 5,2 dan log P (oktanol/air) 4,0 (Moffat *et al.*, 2005).

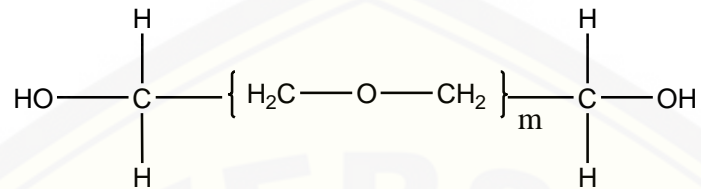
Ibuprofen diabsorpsi dari saluran pencernaan dan konsentrasi plasma puncak terjadi sekitar 1 sampai 2 jam setelah konsumsi. Ibuprofen juga diabsorpsi pada penggunaan rektal. Ibuprofen sebagian diserap setelah penggunaan topikal pada kulit dan absorpsi perkutan dari gel topikal adalah sekitar 5 % dari bentuk sediaan oral. Ibuprofen terikat pada protein plasma sekitar 90 sampai 99 % dan memiliki waktu paruh plasma sekitar 2 jam sehingga cepat diekskresikan dalam urin terutama sebagai metabolit dan konjugatnya. Sekitar 1 % diekskresikan dalam urin sebagai ibuprofen tak berubah dan sekitar 14 % sebagai ibuprofen terkonjugasi (Sweetman *et al.*, 2009).

Ibuprofen digunakan dalam pengobatan nyeri ringan sampai sedang dan inflamasi dalam kondisi seperti *dysmenorrhoea*, sakit kepala termasuk migrain, nyeri pasca operasi, sakit gigi, gangguan muskuloskeletal dan sendi seperti *ankylosing spondylitis*, *osteoarthritis*, dan *rheumatoid arthritis* termasuk *juvenile idiopathic arthritis*, gangguan *peri-articular* seperti *bursitis* dan *tenosinovitis*, dan gangguan jaringan lunak seperti keseleo dan *strains*. Ibuprofen juga dapat digunakan untuk mengurangi demam. 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 g sehari. Ibuprofen digunakan secara topikal dengan konsentrasi 5 % pada krim, *foam*, gel, atau *spray solution* dan tersedia juga konsentrasi 10 % untuk gel (Sweetman *et al.*, 2009).

2.4.2 Polietilen Glikol (PEG 6000 dan PEG 400)

Polietilen glikol (PEG) disebut juga makrogol, merupakan polimer sintetik dari etilen oksida dengan rumus struktur $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$ dan m menunjukkan jumlah rata-rata gugus etilen oksida atau dapat pula menggunakan rumus umum $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$ untuk mewakili polietilen glikol, dengan n menggantikan nilai m pada rumus struktur sebelumnya. PEG berbentuk serbuk yang mudah mengalir, berwarna putih dan berbau manis serta memiliki titik lebur 55 - 63°C. Polietilen glikol larut dalam air dan larut dalam semua perbandingan dengan polietilen glikol lainnya (setelah leleh, bila perlu). Larutan dengan berat molekul lebih tinggi akan membentuk gel. PEG dengan bobot molekul 200 - 600 berbentuk cair, PEG 1500 berbentuk semipadat, dan PEG 3000 - 20000 atau lebih berupa padatan semi kristalin serta PEG dengan bobot molekul lebih besar dari 100000 berbentuk seperti resin pada suhu kamar. Polietilen glikol dalam bentuk padat akan larut dalam aseton, diklorometana, etanol (95%), dan metanol; sedikit larut dalam

hidrokarbon alifatik dan eter, tetapi larut dalam lemak, *fixed oils*, dan minyak mineral (Rowe *et al.*, 2009). Gambar struktur PEG sebagai berikut:

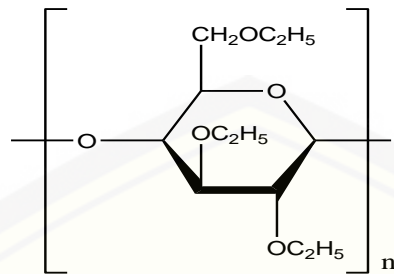


Gambar 2.5 Struktur Polietilen Glikol

Polietilen glikol (PEG) banyak digunakan dalam berbagai formulasi farmasi, termasuk parenteral, topikal, mata, sediaan oral dan rektal. Polietilen glikol merupakan zat hidrofilik yang bersifat *nonirritant* pada kulit. PEG mudah larut dalam air dan mudah dibersihkan dari kulit dengan proses pencucian. Fungsi dari polietilen glikol sebagai sediaan farmasi adalah basis *ointment*, *plasticizer*, pelarut dan *lubricant* kapsul (Rowe *et al.*, 2009). *Plasticizer* sangat penting dalam sediaan *transdermal* karena dapat menjamin sifat mekanik, fleksibilitas dan juga dapat meningkatkan difusi polimer. Permeabilitas ketika menggunakan PEG sebagai *plasticizer* dapat meningkat dibandingkan dengan *dibutyl phthalate* (Snejdrove dan Milan, 2012). Pada penelitian ini PEG 6000 berfungsi sebagai polimer dan PEG 400 berfungsi sebagai *plasticizer*.

2.4.3 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 semisintetik 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 sebagai berikut:

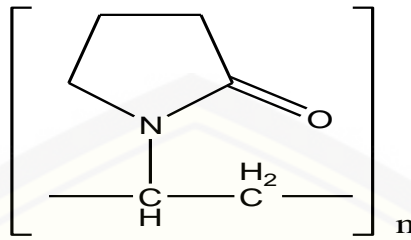


Gambar 2.6 Struktur Etil Selulosa

Etilselulosa praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol, dan air. Etilselulosa yang memiliki gugus etoksi kurang dari 46,5 % akan mudah larut dalam kloroform, metilasetat, dan tetrahidrofuran, dan campuran hidrokarbon aromatik dengan etanol (95%). Etilselulosa yang mengandung gugus etoksi lebih dari 46,5 % mudah larut dalam kloroform, etanol (95%), etilasetat, metanol, dan toluen (Rowe *et al.*, 2009). Etilselulosa berfungsi untuk mengatur / menahan pelepasan obat sehingga obat tersebut dapat digunakan dalam jangka waktu lama (Kandavilli *et al.*, 2002).

2.4.4 Polivinilpirolidon (PVP)

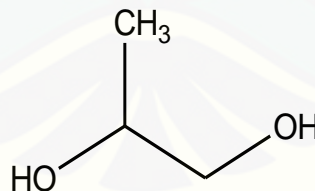
Polivinilpirolidon merupakan polimer gugus sintetik linear 1-vinyl-2-pyrrolidinone. Perbedaan derajat polimerisasi dapat menghasilkan polimer dengan berbagai berat molekul. Hal ini ditandai dengan viskositas dan kelarutan yang dinyatakan sebagai nilai K dalam kisaran 10-120. Fungsi PVP antara lain sebagai polimer hidrofilik, disintegran, *enhancer*, zat pensuspensi, dan pembawa obat 10 - 25%. PVP memiliki sifat fisik berupa butiran kecil, tidak berbau atau hampir tidak berbau, higroskopis (Rowe *et al.*, 2009). Gambar struktur polivinilpirolidon sebagai berikut:



Gambar 2.7 Struktur Polivinilpirolidon

2.4.5 Propilen Glikol

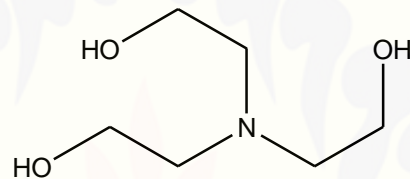
Propilen glikol banyak digunakan sebagai pelarut, *extractant*, dan pengawet dalam berbagai formulasi parenteral dan non parenteral. Propilen glikol merupakan pelarut yang secara umum lebih baik daripada gliserin dan dapat melarutkan berbagai macam bahan, seperti kortikosteroid, fenol, obat sulfa, barbiturat, vitamin (A dan D), alkaloid, dan anestesi lokal. Propilen glikol umumnya digunakan sebagai *plasticizer* dalam formulasi larutan *film coating* dan digunakan juga dalam industri kosmetik dan makanan. Propilen glikol digunakan sebagai kosolven dalam sediaan topikal pada rentang konsentrasi antara 5 – 80 %. Propilen glikol lebih nyaman digunakan dibanding gliserin karena viskositasnya lebih rendah dan memiliki efek iritasi yang lebih ringan dibandingkan dengan gliserin (Rowe *et al.*, 2009). Gambar struktur propilen glikol sebagai berikut:



Gambar 2.8 Struktur Propilen Glikol

2.4.6 Trietanolamin (TEA)

Trietanolamin adalah cairan kental berwarna kuning jernih, tidak berwarna pucat memiliki bau amonia sedikit. TEA merupakan campuran basa, terutama 2,2',2'' - nitrilotrietanol meskipun juga mengandung 2,20 - iminodietanol (dietanolamina) dan sejumlah kecil 2- aminoetanol (monoetanolamin). Kelarutan trietanolamin pada 20°C yaitu larut dalam etil eter 1:63, larut dalam benzena 1:24 dan dapat bercampur dengan air, aseton dan metanol. TEA telah digunakan secara luas dalam sediaan topikal sebagai *alkalizing agent* dan *emulsifying agent* (Rowe *et al.*, 2009). Gambar struktur trietanolamin sebagai berikut:



Gambar 2.9 Struktur Trietanolamin

2.4.7 Etanol

Alkohol adalah senyawa hidrokarbon berupa gugus hidroksil (-OH) dengan 2 atom karbon (C). Spesies alkohol yang banyak digunakan adalah CH₃OH yang disebut metanol, C₂H₅OH yang diberi nama etanol dan C₃H₇OH yang disebut 2-propanol. Dalam dunia perdagangan yang disebut alkohol adalah etanol atau etil alkohol atau metal karbinol dengan rumus kimia C₂H₅OH. Etanol memiliki titik didih 78,4⁰C , sifatnya tidak berwarna, volatil dan dapat bercampur dengan air (Prihandana, 2008).

2.5 Simplex Lattice Design

Simplex lattice design merupakan aplikasi persamaan regresi, yaitu 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 dikuantitatifkan. (Bolton, 1997).

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 (Bolton, 1997). Daerah *simplex* adalah bagian yang terarsir oleh berbagai bahan terpilih untuk percobaan. Kombinasi dari desain *simplex* dipilih berdasarkan cara simetrikal. Hasil 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*. Persamaan umum dari *simplex lattice design* adalah sebagai berikut:

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

Keterangan:

- Y = Respon hasil atau sifat yang diamati
B_a, B_b, B_{ab} = Koefisien
A, B =Komposisi komponen formula atau proporsi

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

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

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

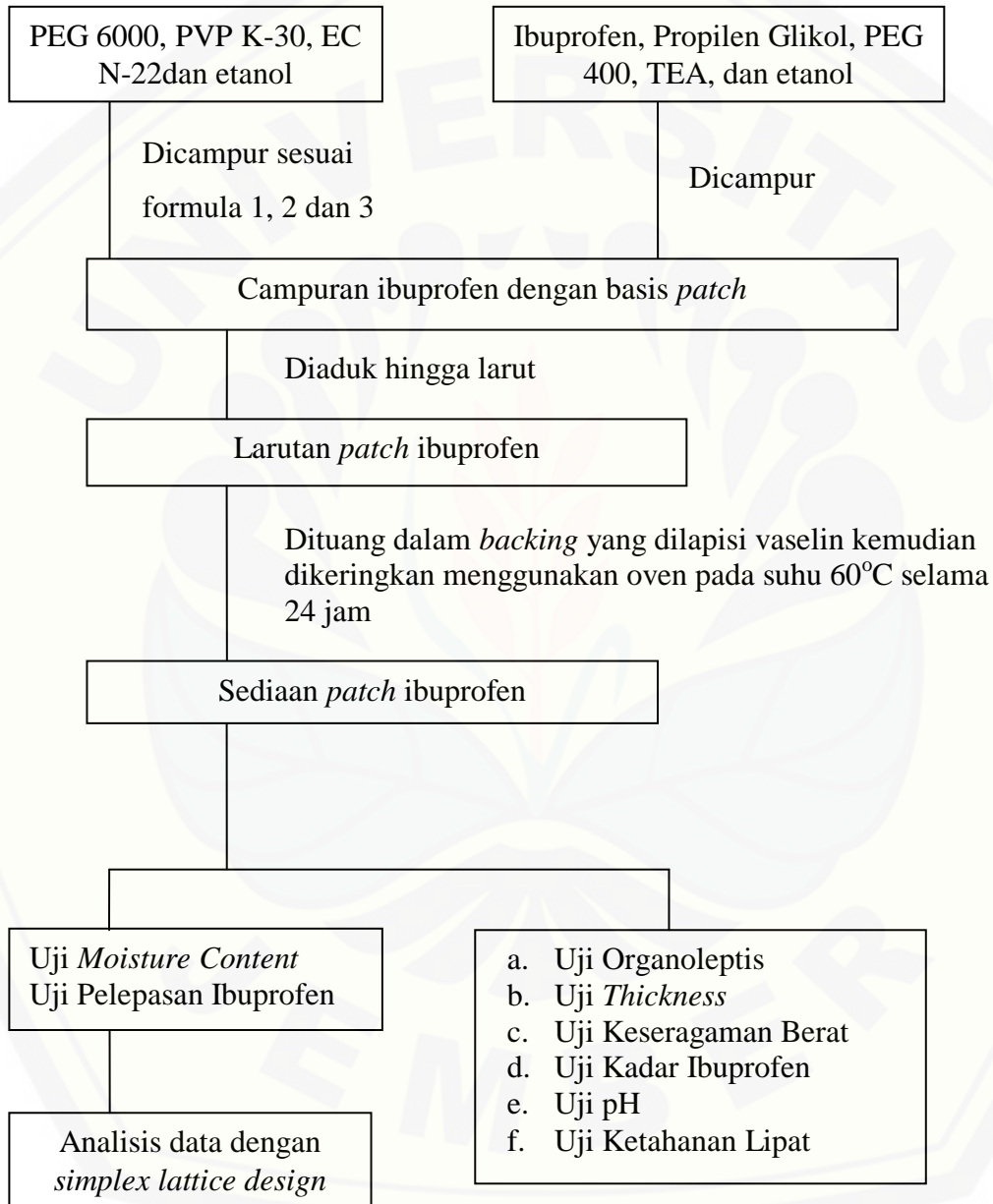
Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat uji disolusi (*Logan*), spektrofotometer (*Genesys 10S UV-Vis*), oven (*Memmert*), neraca analitik (*Centarus Scale*), *ultrasonic cleaner* (*Elmasonic E 30H*), pH meter (*Elmetron*), *moisture content analyzer* (*Adam equipment*), sel difusi, alat-alat gelas, jangka sorong dan *software Design Expert trial* versi 9.0.6.2.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan adalah Ibuprofen (PT. Phapros), PVP (PT. Bratachem), PEG 6000 (PT. Bratachem), Etil Selulosa (PT. Bratachem), Propilen Glikol (PT. Bratachem), PEG 400 (PT. Bratachem), TEA (PT. Bratachem), Etanol 96% (PT. Bratachem), *Backing patch* (PT. Hisamitsu), Kalium Klorida (PT. Bratachem), Kalium Fosfat Dibasik (PT. Bratachem), Natrium Fosfat Dibasik (PT. Bratachem), Natrium Klorida (PT. Bratachem) dan aquadestilata.

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

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



Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Pembuatan Sediaan *Patch* Ibuprofen

Dibuat larutan ibuprofen dengan cara melarutkan 100 mg ibuprofen dalam campuran propilen glikol, PEG 400, TEA dan etanol sebanyak 1 mL. Selanjutnya larutan tersebut dipindahkan kedalam *beaker glass* kemudian menambahkan campuran polimer EC N-22, PEG 6000, PVP K-30 dan etanol lalu diaduk hingga larut kemudian dituang kedalam cetakan yang dilapisi vaselin dan *backing* kemudian dikeringkan menggunakan oven pada suhu 60 °C selama 24 jam. *Patch* yang digunakan pada penelitian ini adalah bentuk lingkaran dengan diameter 3,8 cm.

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode *simplex lattice design*. Penelitian 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 jumlah PEG 6000. Variabel terikat Y meliputi *moisture content* dan laju pelepasan ibuprofen dari sediaan *transdermal patch*. Rancangan percobaan umum berdasarkan *simplex lattice design* dicantumkan pada Tabel 3.1 dan jumlah faktor berdasarkan metode optimasi *simplex lattice design* dicantumkan pada Tabel 3.2

Tabel 3.1 Rancangan percobaan umum berdasarkan *simplex lattice design*

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

Tabel 3.2 Jumlah faktor berdasarkan metode optimasi *simplex lattice design*

Formula	Proporsi	
	PVP K-30 (%)	PEG 6000 (%)
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*

Komposisi	Fungsi	Formula (%)		
		F(1)	F(2)	F(3)
Ibuprofen	Bahan aktif	20	20	20
PVP K-30	Polimer hidrofilik	0	3	6
PEG 6000	Polimer hidrofilik	6	3	0
Etil Selulosa	Polimer hidrofobik	30	30	30
Propilen Glikol	Kosolven	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*

Pengujian ketebalan *patch* dilakukan dengan mengukur *patch* pada lima titik berbeda dengan menggunakan jangka sorong. Rata-rata ketebalan dan standar deviasi dihitung untuk memastikan ketebalan pada tiap *patch* yang sama (Shirsand *et al.*, 2012).

3.4.4 Pengujian Bobot

Uji ini dilakukan untuk mengetahui bobot sediaan *patch*. Lima *patch* dari setiap *batch* yang akurat ditimbang keseimbangan digital. Berat rata-rata dan nilai standar deviasi dihitung dari masing-masing bobot (Madhulatha dan Naga, 2013).

3.4.5 Pengujian Ketahanan Lipat

Ketahanan lipatan didefinisikan sebagai jumlah lipatan yang dibutuhkan untuk merusak polimer dari *patch* (Banweer *et al.*, 2008). Pengujian dilakukan untuk membandingkan efisiensi dari *plasticizer* dan kekuatan *patch* dengan perbedaan jumlah polimer penyusun (Mundala dan Avari, 2009). 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

Pengujian dilakukan untuk menjamin pH permukaan *patch*. Uji ini dilakukan dengan menambahkan 10 mL aquades bebas CO₂ ke dalam *patch* dan didiamkan selama 1 jam. Pengujian pH permukaan dilakukan dengan menggunakan pH meter (Bharkatiya *et al.*, 2010). Kriteria rentang pH yang dapat diterima agar tidak mengiritasi kulit yaitu 4.5 – 6.5 (Tranggono dan Latifah, 2007).

3.4.7 Pengujian Keseragaman Kadar dalam Sediaan *Patch*

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 $7,4 \pm 0,05$ (Depkes RI, 1995).

b. Penentuan panjang gelombang maksimum ibuprofen dalam dapar fosfat salin pH 7,4

Ditimbang 100 mg ibuprofen dan dimasukkan dalam labu ukur 100 mL kemudian ditambah dapar fosfat pH 7,4 hingga tanda batas. Kadar akhir yang didapat

adalah 100 ppm. Serapannya diamati dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 200 - 400 nm dan ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

c. Pembuatan kurva baku ibuprofen dalam dapar fosfat salin pH 7,4

Dibuat larutan baku induk ibuprofen 500 ppm dan 1000 ppm dalam dapar fosfat salin pH 7,4 dan selanjutnya dibuat pengenceran sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 40 ppm; 50 ppm; 80 ppm; 100 ppm; 150 ppm; 250 ppm; 300 ppm dan 400 ppm. Masing-masing larutan ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva kadar ibuprofen terhadap serapan dari hasil pengukuran tersebut dan ditentukan persamaan regresinya.

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

Patch yang mengandung ibuprofen dan tanpa ibuprofen masing-masing dilarutkan dengan dapar fosfat salin 20 mL dan diekstraksi selama 60 menit dengan bantuan *magnetic stirrer* suhu 0 °C. Larutan 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. Secara teoritis mengandung ibuprofen dengan konsentrasi 100 ppm. Serapannya dibandingkan antara absorbansi basis dengan absorbansi ibuprofen dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

e. Pengujian kadar ibuprofen dalam sediaan *patch*

Patch ibuprofen ditimbang dan dilarutkan dengan dapar fosfat salin pH 7,4 sebanyak 20 mL dan diekstraksi selama 60 menit dengan bantuan *magnetic stirrer* suhu 0 °C. 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 dan ditambah dengan etanol sampai tanda batas. Secara teoritis mengandung ibuprofen dengan konsentrasi 100 ppm. Serapannya diamati dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Sediaan *patch* ini mengandung ibuprofen. Menurut Huber dan Ludwig (2007), bila analit memiliki konsentrasi 100 ppm maka % *recovery* nya yaitu 90 – 107 % dan RSD (CV) nya sebesar 5,3 %.

3.4.8 Pengujian *Moisture Content*

Pengujian 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.*, 2012a).

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

3.4.9 Uji Pelepasan Ibuprofen secara *in-vitro*

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 putar pedal diatur 50 rpm. Tombol *start* ditekan untuk memulai kerja alat. Proses dilakukan selama 6 jam. Sampel diambil dari kompartemen reseptor sebanyak 5,0 mL pada menit ke-0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360. Setiap kali selesai