



**Pengembangan Formula *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen Menggunakan
Gliserin Sebagai Senyawa Peningkat Penetrasi**

SKRIPSI

Oleh :

Choirul Umam

NIM 122210101046

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2016



**Pengembangan Formula *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen Menggunakan
Gliserin Sebagai Senyawa Peningkat Penetrasi**

SKRIPSI

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

Oleh

Choirul Umam

NIM 122210101046

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2016

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT. Tuhan yang Maha Esa dan Nabi Muhammad SAW.;
2. Ayahanda Syifa'uddin, Ibunda Badriah, Saudariku Siti Wasilatul dan keluarga tercinta yang senantiasa memberikan doa, dukungan, bimbingan, kasih sayang tiada henti serta pengorbanan yang telah dilakukan setiap waktu;
3. Guru-guru dari taman kanak-kanak sampai dengan perguruan tinggi, yang telah memberikan ilmu dan mendidik saya dengan penuh kesabaran untuk menjadikan saya manusia yang berilmu dan bertakwa;
4. Almamater yang saya banggakan, Fakultas Farmasi Universitas Jember

MOTO

Sesungguhnya perbuatan baik itu dapat menghapus perbuatan buruk.
(terjemahan Q.S. Hud ayat114)^{*)}

Biasakanlah berbuat baik walaupun itu adalah sesuatu yang sangat kecil
(Anonim)

^{*)} Terjemahan Al-Quran surat Hud Ayat 114.

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Choirul Umam

NIM : 122210101046

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Pengembangan Formula *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen Menggunakan Gliserin Sebagai Senyawa Peningkat Penetrasi” 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 ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, Juni 2016
Yang menyatakan,

Choirul Umam
NIM 122210101046

SKRIPSI

**Pengembangan Formula *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen Menggunakan
Gliserin Sebagai Senyawa Peningkat Penetrasi**

Oleh

Choirul Umam

NIM 122210101046

Pembimbing

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

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Pengembangan Formula *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen Menggunakan Gliserin Sebagai Senyawa Peningkat Penetrasi” telah diuji dan disahkan pada:

Hari, tanggal : 17 Juni 2016

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Anggota,

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

Dwi Nurahmanto, S.Farm., Apt., M.Sc.
NIP.198204062006042001

Tim Penguji:

Penguji I,

Penguji II,

Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, S.F.,M.Sc.,Apt.
NIP.198404062009122008

Indah Purnama Sary, S.Si., M.Farm., Apt.
NIP.198304282008122004

Mengesahkan

Dekan,

Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.
NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Pengembangan Formula *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen Menggunakan Gliserin Sebagai Senyawa Peningkat Penetrasi; Choirul Umam, 122210101046; 2016: 89 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Ketoprofen atau asam (RS)-2-(3-benzoilfenil)propionat merupakan suatu obat anti inflamasi nonsteroid (AINS) yang digunakan secara luas untuk mengurangi nyeri dan inflamasi yang disebabkan oleh beberapa kondisi seperti osteoarthritis dan reumatoid arthritis. Mekanisme kerja ketoprofen adalah dengan menghambat enzim siklooksigenase 1 (COX-1) sehingga menghambat sintesis prostaglandin. Dalam penggunaannya secara peroral ketoprofen memiliki beberapa efek samping yaitu gangguan pencernaan, gagal ginjal, dan interaksi antar obat.

Sistem penghantaran *transdermal* merupakan rute yang sangat potensial untuk pemberian ketoprofen. Sistem penghantaran *transdermal* memiliki beberapa keuntungan yakni menghindari obat dari efek *first pass metabolism*, menghindari kontak langsung obat dengan mukosa lambung sehingga mengurangi efek samping obat pada sistem pencernaan, dan untuk memperoleh konsentrasi obat terlokalisir pada tempat kerjanya. Salah satu bentuk sediaan *transdermal* yaitu *patch*.

Patch merupakan sistem penghantaran obat melalui kulit yang memastikan obat terdistribusi dengan laju pelepasan terkontrol. *Patch* dibagi menjadi dua tipe yaitu *membrane controlled system* dan *matrix controlled system*. *Matrix controlled system* dipilih karena memiliki beberapa keuntungan dibandingkan *membrane controlled system* yaitu meminimalisir kerusakan polimer yang menyebabkan terjadinya pelepasan obat dalam jumlah besar, membentuk suatu sediaan *patch* yang tipis dan elegan sehingga nyaman untuk digunakan serta proses pembuatan yang mudah, cepat, dan murah. Polimer yang digunakan dalam penelitian ini adalah *ethyl cellulose* (EC) sebagai polimer hidrofobik dan *hidroxy propyl methyl cellulose* (HPMC) sebagai polimer hidrofilik dengan konsentrasi 150 mg karena memiliki laju pelepasan yang paling baik.

Salah satu masalah dalam formulasi suatu sediaan *patch* adalah kelarutan bahan aktif. Ketoprofen praktis tidak larut dalam air sehingga diperlukan suatu metode untuk meningkatkan kelarutan ketoprofen untuk memperbaiki sifat pelepasan dan penetrasi yaitu dengan cara dispersi padat ketoprofen dan polietilen glikol (PEG) 6000 dengan perbandingan 1 : 9 menggunakan teknik peleburan.

Masalah lain dalam formulasi sediaan *patch* adalah struktur dari stratum korneum yang mempunyai struktur yang kompak dan sulit ditembus sehingga membuat obat sulit berpenetrasi ke dalam kulit. Salah satu cara yang dapat digunakan adalah menggunakan senyawa-senyawa peningkat penetrasi. Gliserin dipilih sebagai peningkat penetrasi karena lebih stabil secara kimiawi dan termasuk peningkat penetrasi golongan kosolven.

Pada penelitian ini, dilakukan formulasi *patch* dispersi padat dengan menggunakan gliserin sebagai peningkat penetrasi dan melihat pengaruh penambahan gliserin sebagai peningkat penetrasi dengan dispersi padat yang setara dengan 2,5% ketoprofen terhadap kemampuan laju penetrasi dan sifat fisik *transdermal patch*. Evaluasi yang akan dilakukan dalam penelitian ini meliputi pengujian organoleptis, bobot, ketebalan, ketahanan lipat, pH permukaan, penetapan kadar ketoprofen dalam sediaan *patch*, laju penetrasi, dan persen *moisture content*.

Hasil pengujian laju penetrasi menunjukkan bahwa fluks $F_0 < F_1 < F_2 < F_3$ dengan nilai fluks berturut-turut sebesar 2,3442 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$; 3,195 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$; 4,8346 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$; dan 5,704 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$. Hasil pengujian persen *moisture content* menunjukkan bahwa nilai persen *moisture content* $F_0 < F_1 < F_2 < F_3$, dengan nilai berturut-turut sebesar 2,87%; 3%; 3,27%; dan 3,93%. Sediaan dispersi padat *patch* ketoprofen dengan jumlah gliserin 200 mg yaitu F3 merupakan formula paling baik sebab memiliki laju penetrasi yang paling tinggi dan persen *moisture content* yang sesuai dengan persyaratan.

PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT. atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengembangan Formula *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen Menggunakan Gliserin Sebagai Senyawa Peningkat Penetrasi”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
2. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing selama penulis menjadi mahasiswa;
3. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. dan Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., Apt., M.Sc. selaku Dosen Pembimbing yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga, dan perhatian beliau dalam penulisan skripsi ini;
4. Ibu Lusya Oktora Ruma Kumala Sari, S.F.,M.Sc.,Apt. dan Ibu Indah Purnama Sary, S.Si., M.Farm., Apt. selaku Dosen Penguji yang banyak memberikan kritik, saran, dan masukan yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
5. Seluruh staf pengajar dan karyawan Fakultas Farmasi Universitas Jember atas bimbingan serta bantuannya selama ini;
6. Ayahanda Syifa'uddin, Ibunda Badriah, Saudariku Siti Wasilatul, dan keluarga tercinta yang tidak henti-hentinya selalu memberikan doa dan dukungannya, menjadi motivasi bagi penulis untuk terus mengejar cita-cita dan memberikan yang terbaik;
7. Rekan kerja sekaligus sahabat dan keluarga Haris Raudhatuzakinah Dwiputri dan Emak Lisa Ayu Wardani yang telah membantu, memotivasi, mendampingi, dan selalu memarahi penulis demi terselesaikannya skripsi ini;

8. Laboran Laboratorium Farmasetika, Biomedik, dan Kimia Ibu Itus, Mbak Titin, Mbak Indri, Mbak Dini, Ibu Wayan, dan Mbak Hani yang telah memberikan bimbingan dalam penelitian ini;
9. Sahabat “Kopok” Agus, Cici, Gati, Putri, dan Tsabit yang selalu memberi motivasi, semangat, bantuan dan dukungan yang tak pernah putus selama ini;
10. Sahabat “Gobes” Helmi, Yona, Hafidzi, Lanceng, Bayu, Yodi, Dhany, Arjun, Prima, Agus, Tsabit, Zai, dan Arya yang senantiasa memberi inspirasi lewat secangkir kopi, motivasi, semangat, kebahagiaan, bantuan dan dukungan yang tak pernah putus selama ini;
11. Sahabat dan saudara perjuangan yang tidak bisa saya sebutkan namanya disini yang telah memberikan motivasi yang tiada hentinya;
12. Teman-teman seperjuangan saya Ulya, Ifa, Novia Hilma, Afifah, Galuh, Mia, Wilda, Sasa, dan Hidayah yang telah memberi bantuan tenaga dan pikiran, terimakasih kawan;
13. Keluarga Besar Petruk Rolas FF UNEJ 2012 yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga;
14. Keluarga Kecil BEM BRAVO, UKMO Fessenden, dan UKKI Asy-Syifa’ yang telah memberikan berbagai cerita selama ini;
15. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu, terima kasih atas segala bantuan dan kerjasamanya.

Penulis juga sangat menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan penulisan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, Juni 2016

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN DAN NOTASI	xx
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan Kulit	6
2.1.1 Definisi Kulit dan Fungsi.....	6
2.1.2 Anatomi Kulit	7
2.2 Tinjauan Penetrasi Perkutatan	7
2.2.1 Penetrasi <i>Transepidermal</i>	9
2.2.2 Penetrasi <i>Transappendageal</i>	9
2.3 Tinjauan Dispersi Padat	10
2.3.1 Definisi.....	10

2.3.2 Metode - Metode Dispersi Padat.....	10
2.3.3 Keuntungan Dispersi Padat.....	11
2.4 Tinjauan Sistem Penghantaran Obat Transdermal	12
2.4.1 Definisi Sistem Penghantaran Obat Transdermal.....	12
2.4.2 Keuntungan dan Kerugian Sistem Penghantaran Obat Transdermal.....	12
2.4.3 Persyaratan Sediaan Transdermal	13
2.4.4 Bentuk Sediaan <i>Transdermal Patch</i>	13
2.5 Tinjauan Laju Penetrasi <i>In Vitro</i>	15
2.6 Tinjauan Zat Peningkat Penetrasi.....	16
2.7 Tinjauan Bahan Penelitian	17
2.7.1 Ketoprofen	17
2.7.2 Etil Selulosa (EC)	18
2.7.3 Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC).....	19
2.7.4 Gliserin.....	20
2.7.5 Polietilen Glikol (PEG).....	21
BAB 3. METODE PENELITIAN	
3.1 Rancangan Penelitian	22
3.2 Alat dan Bahan Penelitian.....	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 Dispersi Padat Ketoprofen	24
3.4.2 Pengujian FTIR Dispersi Padat Ketoprofen	24
3.4.3 Uji Homogenitas Dispersi Padat Ketoprofen.....	25
3.4.4 Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ketoprofen	26
3.4.5 Pengujian Organoleptis.....	27
3.4.6 Pengujian Ketebalan	27
3.4.7 Pengujian Keseragaman Bobot.....	27
3.4.8 Pengujian Ketahanan Lipat.....	28

3.4.9 Pengujian pH permukaan.....	28
3.4.10 Penetapan Kadar Ketoprofen Dalam Sediaan <i>Patch</i>	28
3.4.11 Penetapan Persen <i>Moisture Content</i> Sediaan <i>Patch</i>	29
3.4.12 Pengujian FTIR <i>Patch</i> Dispersi Padat Ketoprofen	30
3.4.13 Uji Penetrasi Ketoprofen dari Basis <i>Patch</i>	30
3.5 Analisa Data	32
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Pembuatan Dispersi Padat Ketoprofen-PEG 6000	33
4.2 Hasil Evaluasi Dispersi Padat Ketoprofen-PEG 6000	34
4.2.1 Uji FTIR.....	34
4.2.2 Uji Homogenitas	35
4.3 Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ketoprofen	40
4.4 Evaluasi Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ketoprofen	40
4.4.1 Uji Organoleptis.....	40
4.4.2 Pengujian Bobot.....	42
4.4.3 Pengujian Ketebalan <i>Patch</i>	42
4.4.4 Pengujian Ketahanan Lipat	43
4.4.5 Pengujian pH Permukaan.....	44
4.4.6 Pengujian Kadar Ketoprofen.....	45
4.4.7 Pengujian Persen <i>Moisture Content</i>	48
4.4.8 Pengujian FTIR	50
4.4.9 Uji Penetrasi <i>In Vitro</i>	53
BAB 5. PENUTUP	
5.1 Kesimpulan	56
5.2 Saran	56
DAFTAR PUSTAKA	57
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Susunan Formula <i>Transdermal Patch</i> Ketoprofen.....	27
4.1 Hasil FTIR Ketoprofen Murni dengan Dispersi Padat Ketoprofen.....	35
4.2 Serapan Larutan Baku Ketoprofen dalam Dapar Fosfat	37
4.3 Hasil Uji Homogenitas Dipersi Padat Ketoprofen	39
4.4 Konsentrasi Gliserin Pada Formula.....	40
4.5 Hasil Pengamatan Organoleptis Sediaan <i>Patch</i>	41
4.6 Hasil Pengujian Bobot Sediaan <i>Patch</i>	42
4.7 Hasil Pengujian Ketebalan Sediaan <i>Patch</i>	43
4.8 Hasil Pengujian Ketahanan Lipat Sediaan <i>Patch</i>	43
4.9 Hasil Pengujian pH Permukaan Sediaan <i>Patch</i>	44
4.10 Serapan Larutan Baku Ketoprofen dalam Etanol 96%	46
4.11 Kadar Ketoprofen dalam Sediaan <i>Patch</i>	48
4.12 Hasil Pengujian Persen <i>Moisture Content</i> Sediaan <i>Patch</i>	48
4.13 Hasil Analisis <i>One Way ANOVA</i> Persen <i>Moisture Content</i>	50
4.14 Hasil FTIR Ketoprofen Murni dengan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ketoprofen.....	53
4.15 Hasil Perhitungan Fluks Penetrasi Tiap Formula.....	54
4.16 Hasil analisis <i>One Way ANOVA</i> Fluks	55

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Anatomi Kulit	6
2.2 Mekanisme Penghantaran Obat Melalui Kulit	9
2.3 <i>Membrane Controlled Systems</i>	14
2.4 <i>Matrix Controlled Systems</i>	14
2.5 Profil Penyerapan Molekul yang Berdifusi Melalui Kulit.....	15
2.6 Struktur Ketoprofen	17
2.7 Struktur Etil Selulosa	19
2.8 Struktur Hidroksi Propil Metil Selulosa	20
2.9 Struktur Gliserin	20
2.10 Struktur Polietilen Glikol	21
3.1 Skema Penelitian	23
3.2 Skema Pembuatan Dispersi Padat Ketoprofen-PEG 6000	24
4.1 Dispersi Padat Ketoprofen-PEG 6000.....	33
4.2 Spektra FTIR Ketoprofen Murni, PEG 6000 dan Dispersi Padat Ketoprofen	36
4.3 Kurva Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ketoprofen Dalam Dapar Fosfat.....	37
4.4 Kurva Baku Ketoprofen Dalam Dapar Fosfat	38
4.5 Pengaruh Basis Dispersi Padat Terhadap Serapan Ketoprofen.....	38
4.6 Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ketoprofen.....	41
4.7 Kurva Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ketoprofen Dalam Etanol 96%	45
4.8 Kurva Baku Ketoprofen Dalam Larutan Etanol 96%	46
4.9 Pengaruh Basis Terhadap Serapan <i>Patch</i> Ketoprofen.....	47
4.10 Hasil FTIR <i>Patch</i> Ketoprofen Formula 0	51
4.11 Hasil FTIR <i>Patch</i> Ketoprofen Formula 1	51
4.12 Hasil FTIR <i>Patch</i> Ketoprofen Formula 2	52

4.13	Hasil FTIR <i>Patch</i> Ketoprofen Formula 3	52
4.14	Profil Penetrasi Ketoprofen Empat Formula Terhadap Menit.....	54



LAMPIRAN

	Halaman
A	Tabulasi Randemen Dispersi Padat Ketoprofen – PEG 6000 61
B	Tabulasi Hasil Serapan Ketoprofen dalam Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ Pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum 61
C	Hasil Perhitungan Kurva Baku Ketoprofen Dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ 63
D	Tabulasi Perhitungan Uji Homogenitas Dispersi Padat Ketoprofen 64
E	Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> 65
	E.1 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Formula 0 65
	E.2 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Formula 1 65
	E.3 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Formula 2 66
	E.4 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Formula 3 66
F	Tabulasi Hasil Pengujian Bobot <i>Patch</i> 66
	F.1 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot <i>Patch</i> Formula 0 66
	F.2 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot <i>Patch</i> Formula 1 67
	F.3 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot <i>Patch</i> Formula 2 67
	F.4 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot <i>Patch</i> Formula 3 68
G	Tabulasi Hasil Serapan Ketoprofen dalam Larutan Etanol 96% Pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum 68
H	Tabulasi Serapan Larutan Baku Ketoprofen dalam Etanol 96% 70
I	Tabulasi Hasil Pengujian Kadar <i>Patch</i> Ketoprofen 71
	I.1 Tabulasi Hasil Kadar Ketoprofen Sediaan <i>Patch</i> Formula 0 71
	I.2 Tabulasi Hasil Kadar Ketoprofen Sediaan <i>Patch</i> Formula 1 71
	I.3 Tabulasi Hasil Kadar Ketoprofen Sediaan <i>Patch</i> Formula 2 72
	I.4 Tabulasi Hasil Kadar Ketoprofen Sediaan <i>Patch</i> Formula 3 72
J	Tabulasi Hasil Analisis Persen <i>Moisture Content</i> 73
	J.1 Tabulasi Hasil <i>Moisture Content Patch</i> Formula 0 73

	J.2 Tabulasi Hasil <i>Moisture Content Patch</i> Formula 1	73
	J.3 Tabulasi Hasil <i>Moisture Content Patch</i> Formula 2	73
	J.4 Tabulasi Hasil <i>Moisture Content Patch</i> Formula 3	74
K	Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ketoprofen	74
	K.1 Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ketoprofen Formula 0.....	74
	K.2 Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ketoprofen Formula 1.....	76
	K.3 Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ketoprofen Formula 2.....	78
	K.4 Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ketoprofen Formula 3.....	80
	K.5 Contoh Perhitungan Massa Ketoprofen Tertransportasi Melalui Membran.....	82
	K.6 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan <i>patch</i> formula 0	83
	K.7 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan <i>patch</i> formula 1	83
	K.8 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan <i>patch</i> formula 2	84
	K.9 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan <i>patch</i> formula 3	84
	K.10 Uji statistik % <i>moisture content</i> dispersi padat <i>patch</i> ketoprofen	85
	K.11 Uji statistik nilai fluks dispersi padat <i>patch</i> ketoprofen	87
L	Sertifikat Analisis Ketoprofen	89

DAFTAR SINGKATAN DAN NOTASI

C

- C : Celcius
cm : Centimeter
CO₂ : Karbondioksida
CV : *Coefficient variation*

D

- 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 : Miligram
mm : Milimeter

mL : Mililiter

N

nm : Nanometer

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 : Mikrogram

Y

Y : Respon hasil atau sifat yang

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ketoprofen atau asam (RS)-2-(3-benzoilfenil)propionat merupakan suatu obat anti inflamasi nonsteroid (AINS) yang digunakan secara luas untuk mengurangi nyeri dan inflamasi yang disebabkan oleh beberapa kondisi seperti osteoarthritis dan reumatoid arthritis (Sweetman, 2009). Mekanisme kerja ketoprofen adalah dengan menghambat enzim siklooksigenase 1 (COX-1) sehingga menghambat sintesis prostaglandin (Adachi *et al.*, 2011). Dalam penggunaannya secara peroral ketoprofen memiliki beberapa efek samping yaitu gangguan pencernaan, gagal ginjal, dan interaksi antar obat (Shinkai *et al.*, 2008). Penggunaan ketoprofen secara transdermal diketahui dapat mengurangi efek samping dari ketoprofen dan memberikan pelepasan yang terkontrol.

Pemberian ketoprofen secara transdermal dapat memberikan efek pengobatan tanpa aktivitas sistemik sehingga ketoprofen dapat diterapkan pada kulit dan langsung mengobati pada jaringan yang terluka tanpa peningkatan konsentrasi secara besar dalam plasma darah (Shinkai *et al.*, 2008). Sistem penghantaran transdermal memiliki beberapa keuntungan yakni menghindari obat dari efek *first pass metabolism*, menghindari kontak langsung obat dengan mukosa lambung sehingga mengurangi efek samping obat pada sistem pencernaan, dan untuk memperoleh konsentrasi obat terlokalisir pada tempat kerjanya (Ansel *et al.*, 2011). Ketoprofen memiliki beberapa karakteristik yang menguntungkan untuk diformulasi dalam bentuk sediaan transdermal karena ketoprofen memiliki berat molekul ≤ 500 dalton (Kumar *et al.*, 2012) yaitu 254,29 dalton dan memiliki nilai koefisien partisi 2,94 (Adachi *et al.*, 2011) sehingga memiliki absorpsi pada transdermal yang sangat baik. Salah satu bentuk sediaan transdermal yaitu *patch*.

Patch merupakan sistem penghantaran obat melalui kulit yang memastikan obat terdistribusi dengan laju pelepasan terkontrol. Berdasarkan metode formulasinya, *patch* dibagi menjadi dua kelompok yaitu *membrane controlled system* dan *matrix controlled system* (Okyar *et al.*, 2012). Pada penelitian ini digunakan *matrix controlled system* karena memiliki beberapa keuntungan dibandingkan *membrane controlled system* yaitu meminimalisir kerusakan polimer yang menyebabkan terjadinya pelepasan obat dalam jumlah besar (Sharma *et al.*, 2013), membentuk suatu sediaan *patch* yang tipis dan elegan sehingga nyaman untuk digunakan, proses pembuatan yang mudah, cepat, dan murah (Venkrataman *et al.*, 2002).

Polimer pada sediaan *patch* tipe *matrix controlled system* merupakan bahan yang sangat penting. Polimer yang digunakan dalam penelitian ini adalah *ethyl cellulose* (EC) sebagai polimer hidrofobik dan *hidroxy propyl methyl cellulose* (HPMC) sebagai polimer hidrofilik dengan konsentrasi 150 mg karena memiliki laju pelepasan yang paling baik (Zakir *et al.*, 2015). Keuntungan penggunaan gabungan polimer dapat memperbaiki sifat hidrasi, laju degradasi, dan kekuatan mekanik (Patel *et al.*, 2009). Polimer hidrofobik digunakan sebagai penahan pelepasan obat sedangkan polimer hidrofilik akan membentuk pori untuk membantu pelepasan obat (Utami, 2006). Penggunaan EC sebagai polimer hidrofobik karena EC memiliki kemampuan *barrier film* yang kuat yang biasanya dikombinasikan dengan HPMC. HPMC merupakan agen penstabil pelepasan yang baik sehingga pelepasan bahan aktif dapat dikontrol (Amjad *et al.*, 2011) dan dapat memberikan pelepasan yang baik bila dikombinasikan dengan EC (Patel *et al.*, 2009).

Salah satu masalah dalam formulasi suatu sediaan *patch* adalah kelarutan bahan aktif. Ketoprofen praktis tidak larut dalam air (Sweetman, 2009) sehingga diperlukan suatu metode untuk meningkatkan kelarutan ketoprofen untuk memperbaiki sifat pelepasan dan penetrasi yaitu dengan cara dispersi padat ketoprofen dan polietilen glikol (PEG) 6000 dengan perbandingan 1 : 9 menggunakan teknik peleburan (Margarit *et al.*, 1994). Terdapat tiga metode pembuatan dispersi padat yaitu metode peleburan, metode penguapan pelarut, dan

metode campuran. Keuntungan metode pelepasan dibandingkan dengan metode lainnya adalah lebih mudah dan ekonomis (Leuner dan Dressman, 2000).

Stratum korneum mempunyai struktur yang kompak dan sulit ditembus karena strukturnya tersusun atas jalinan kompak *crystalline lipid lamellae* sehingga bersifat impermeabel terhadap sebagian besar senyawa obat (Roberts dan Walter, 2002). Hal ini menjadi permasalahan dalam pembuatan sediaan transdermal karena membuat obat sulit berpenetrasi ke dalam kulit. Kecepatan penetrasi obat ke dalam kulit dapat diamati melalui fluks obat (Williams dan Barry, 2004).

Usaha untuk meningkatkan penetrasi dan fluks obat melewati membran kulit dapat menggunakan beberapa cara seperti modifikasi stratum korneum, metode elektrik, dan merusak stratum korneum (Dhiman *et al.*, 2011). Salah satu cara yang dapat digunakan adalah menggunakan senyawa-senyawa peningkat penetrasi (Williams dan Barry, 2004). Pada penelitian ini digunakan gliserin sebagai senyawa peningkat penetrasi. Gliserin dipilih karena lebih stabil secara kimiawi dan termasuk peningkat penetrasi golongan kosolven. Gliserin bekerja dengan memengaruhi kelarutan bahan aktif di dalam kulit sehingga meningkatkan laju difusi bahan aktif tersebut (Mali *et al.*, 2015). Pada penelitian sebelumnya dilakukan penelitian tentang efek permeasi berbagai senyawa dengan bahan obat tadalafil dimana didapatkan hasil gliserin memiliki permeasi yang besar dibandingkan dengan propilen glikol, PEG 400, N-metil pirolidon, dan kombinasi propilen glikol dengan N-metil pirolidon pada berbagai konsentrasi (Hamishehkar *et al.*, 2015).

Pada penelitian sebelumnya dilakukan penelitian tentang efek polimer HPMC dan EC dengan kombinasi dan tanpa kombinasi kedua bahan tersebut pada pembuatan sediaan *patch* dengan menggunakan bahan aktif ketoprofen. Peningkat penetrasi yang digunakan adalah dimetil sulfoksida dan *plasticizer* yang digunakan adalah dibutil pthalat Pada formula dengan jumlah polimer HPMC dan EC yang sama menghasilkan *patch* dengan kemampuan pelepasan yang maksimal (Zakir *et al.*, 2015).

Pada penelitian ini, dilakukan formulasi *patch* dispersi padat dengan menggunakan gliserin sebagai peningkat penetrasi dan melihat pengaruh penambahan gliserin sebagai peningkat penetrasi dengan dispersi padat yang setara dengan 2,5% ketoprofen terhadap kemampuan laju penetrasi dan sifat fisik *transdermal patch*. Evaluasi yang akan dilakukan dalam penelitian ini meliputi pengujian organoleptis, bobot, ketebalan, ketahanan lipat, pH permukaan, penetapan kadar ketoprofen dalam sediaan *patch*, laju penetrasi, dan persen *moisture content*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi gliserin sebagai peningkat penetrasi dengan konsentrasi 100, 150 dan 200 mg per *patch* terhadap persen *moisture content* sediaan *patch* dispersi padat ketoprofen?
2. Bagaimana pengaruh konsentrasi gliserin sebagai peningkat penetrasi dengan konsentrasi 100, 150 dan 200 mg per *patch* terhadap laju penetrasi sediaan *patch* dispersi padat ketoprofen?
3. Pada konsentrasi gliserin berapakah *patch* dispersi padat ketoprofen dapat menghasilkan persen *moisture content* yang memenuhi persyaratan dan laju penetrasi yang tinggi?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi gliserin sebagai peningkat penetrasi dengan konsentrasi 100, 150 dan 200 mg per *patch* terhadap persen *moisture content* sediaan *patch* dispersi padat ketoprofen.
2. Mengetahui pengaruh konsentrasi gliserin sebagai peningkat penetrasi dengan konsentrasi 100, 150 dan 200 mg per *patch* terhadap laju penetrasi sediaan *patch* dispersi padat ketoprofen.
3. Mengetahui konsentrasi gliserin dalam *patch* dispersi padat ketoprofen dapat menghasilkan persen *moisture content* yang memenuhi persyaratan dan laju penetrasi yang tinggi.

1.4 Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan diperoleh suatu data ilmiah mengenai konsentrasi gliserin sebagai peningkat penetrasi dengan rancangan formula yang mampu meningkatkan laju penetrasi ketoprofen dari sediaan *patch* sehingga dapat digunakan sebagai dasar pengembangan formulasi *patch* ketoprofen.

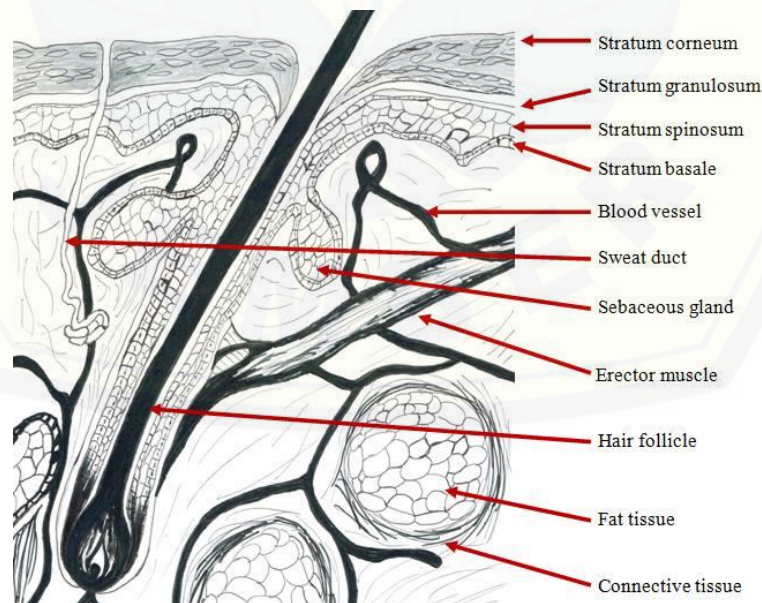


BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Kulit

2.1.1 Definisi dan Fungsi Kulit

Kulit adalah organ yang terletak paling luar dan melindungi dari lingkungan hidup manusia. Luas kulit orang dewasa 2 m² dengan berat kira-kira 16% berat badan. Kulit merupakan organ yang esensial dan vital serta merupakan cermin kesehatan dan kehidupan. Kulit juga sangat kompleks, elastis dan sensitif, bervariasi pada keadaan iklim, umur, jenis kelamin, ras, dan bergantung pada lokasi tubuh. Kulit mempunyai berbagai fungsi seperti sebagai perlindungan, penyerap panas, pengatur homeostatis, dan indera perasa (James *et al.*, 2006). Fungsi kulit dalam mempertahankan homeostasis terutama dalam hal komposisi, regulasi panas, kontrol tekanan darah, ekskresi, dan untuk mempertahankan suhu konstan melalui kontrol termoregulatori kulit (Roberts dan Walters, 2002). Skema lapisan kulit dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Anatomi kulit (Sumber: Roberts dan Walter, 2002)

2.1.2 Anatomi Kulit

a. Lapisan Epidermis

Lapisan epidermis terdiri atas stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum basal (James *et al.*, 2006). Stratum korneum adalah lapisan kulit yang paling luar dan terdiri atas beberapa lapisan sel-sel pipih yang mati, tidak berinti, dan protoplasmanya telah berubah menjadi keratin (Chu, 2008). Stratum lusidum terdapat langsung di bawah lapisan korneum, merupakan lapisan sel-sel tipis tanpa inti dengan protoplasma yang berubah menjadi protein yang disebut eleidin. Lapisan tersebut tampak lebih jelas di telapak tangan dan kaki (Murphy, 1997). Stratum granulosum merupakan dua atau tiga lapis sel-sel pipih dengan sitoplasma berbutir kasar dan terdapat inti di antaranya. Butir-butir kasar ini terdiri atas keratohialin. Pada stratum granulosum terdapat sel *langerhans* (Roberts dan Walters, 2002).

Stratum spinosum terdiri atas beberapa lapis sel yang berbentuk poligonal yang besarnya berbeda-beda karena adanya proses mitosis. Protoplasmanya jernih karena banyak mengandung glikogen dan inti terletak ditengah-tengah. Sel-sel ini makin dekat ke permukaan makin pipih bentuknya (Murphy, 2007).

Stratum basal terdapat aktivitas mitosis yang hebat dan bertanggung jawab dalam regenerasi sel epidermis secara konstan. Epidermis diperbaharui setiap 28 hari untuk bermigrasi ke permukaan. Hal ini bergantung pada letak, usia, dan faktor lain. Stratum basal merupakan satu lapis sel yang mengandung melanosit. Stratum basal merupakan bagian yang paling penting di kulit (Chu, 2008). Pada lapisan ini terdiri atas jaringan ikat yang menyokong epidermis dan menghubungkannya dengan jaringan subkutan (Roberts dan Walters, 2002).

b. Lapisan Dermis

Lapisan yang terletak dibawah lapisan epidermis adalah lapisan dermis yang jauh lebih tebal daripada epidermis. Lapisan ini terdiri atas lapisan elastis dan fibrosa padat dengan elemen-elemen selular dan folikel rambut. Secara garis besar dibagi menjadi dua bagian yakni *pars papilare* yaitu bagian yang menonjol ke epidermis, berisi ujung serabut saraf dan pembuluh darah, dan *pars reticulare* yaitu bagian bawahnya yang menonjol ke arah subkutan (Djuanda dan Sri, 2003).

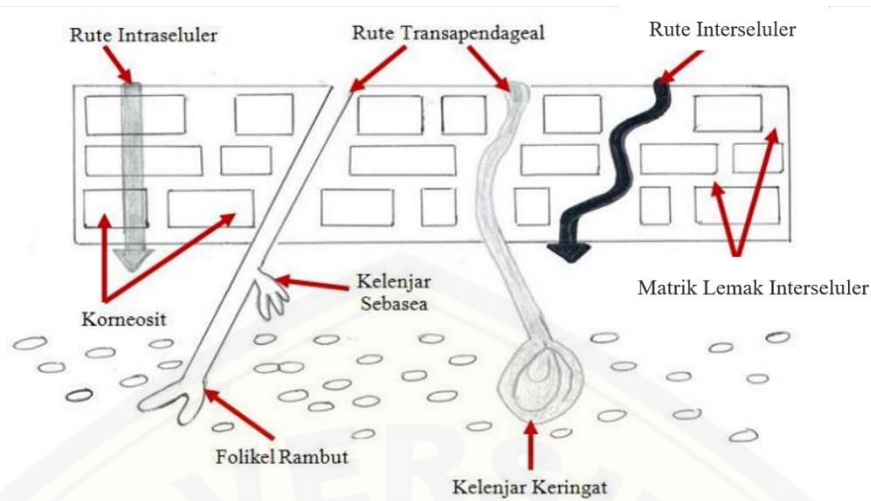
Bagian ini terdiri atas serabut-serabut penunjang misalnya serabut kolagen, elastin, dan retikulin. Dasar lapisan ini terdiri atas cairan kental asam hialuronat dan kondroitin sulfat. Pada bagian ini terdapat pula fibroblast membentuk ikatan yang mengandung hidroksiprolin dan hidroksisilin. Retikulin mirip kolagen muda. Serabut elastin biasanya bergelombang, berbentuk amorf, dan mudah mengembang serta lebih elastis (Chu, 2008; James *et al.*, 2006)

c. Lapisan Hipodermis

Lapisan hipodermis adalah kelanjutan dermis yang terdiri atas jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak di dalamnya. Sel-sel lemak merupakan sel bulat dan besar. Sel-sel ini membentuk kelompok yang dipisahkan satu dengan yang lain oleh trabekula. Lapisan sel-sel lemak disebut *paniculus adipose* yang berfungsi sebagai cadangan makanan. Pada lapisan ini terdapat ujung-ujung saraf tepi, pembuluh darah, dan getah bening (Djuanda dan Sri, 2003). Vaskularisasi di kulit diatur oleh 2 pleksus, yaitu pleksus yang terletak di bagian atas dermis (pleksus superfisial) dan yang terletak di subkutis (pleksus profunda) (Djuanda dan Sri, 2003).

2.2 Penetrasi Perkutan

Istilah perkutan menunjukkan bahwa penembusan terjadi pada lapisan epidermis dan penyerapan dapat terjadi pada lapisan epidermis yang berbeda (Aiache dan Devissaguet, 1993). Fenomena absorpsi perkutan atau permeasi pada kulit dapat digambarkan dalam tiga tahap yaitu penetrasi pada permukaan stratum korneum, difusi melalui stratum korneum, epidermis dan dermis, dan masuknya molekul ke dalam mikrosirkulasi yang merupakan bagian dari sirkulasi sistemik. Penetrasi melintasi stratum korneum dapat terjadi melalui penetrasi *transepidermal* dan penetrasi *transappendageal* (Ganesh *et al.*, 2012). Mekanisme penghantaran obat melalui transdermal digambarkan pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Mekanisme penghantaran obat melalui kulit (Sumber: Badenhorst *et al.*, 2014).

2.2.1 Penetrasi *Transepidermal*

Sebagian besar penetrasi zat adalah melalui kontak dengan lapisan stratum korneum. Jalur penetrasi melalui stratum korneum ini dapat dibedakan menjadi jalur transepidermal dan interseluler. Prinsip masuknya penetran ke dalam stratum korneum adalah adanya koefisien partisi penetran. Obat-obat yang bersifat hidrofilik akan berpenetrasi melalui jalur transepidermal sedangkan obat-obat lipofilik akan masuk ke dalam stratum korneum melalui rute interseluler. Sebagian besar difusan berpenetrasi ke dalam stratum korneum melalui kedua rute tersebut, hanya kadang-kadang obat-obat yang bersifat larut lemak berpartisipasi dalam korneosit yang mengandung residu lemak. Jalur interseluler yang berlaku dapat berperan sebagai rute utama permeasi obat (Swarbrick dan Boylan, 1995).

2.2.2 Penetrasi *Transappendageal*

Rute *transappendageal* merupakan rute yang sedikit digunakan untuk transport molekul obat, karena hanya mempunyai daerah yang kecil (kurang dari 0,1% dari total permukaan kulit). Rute ini berperan penting pada beberapa senyawa polar dan molekul ion yang hampir tidak berpenetrasi melalui stratum korneum (Ganesh *et al.*, 2012).

Rute *transappendageal* ini dapat menghasilkan difusi yang lebih cepat segera setelah penggunaan obat karena dapat menghilangkan waktu yang diperlukan oleh obat untuk melintasi stratum korneum. Difusi melalui *transappendageal* ini dapat terjadi dalam lima menit dari pemakaian obat (Swarbrick dan Boylan, 1995).

2.3 Tinjauan Dispersi Padat

2.3.1 Definisi Dispersi Padat

Dispersi padat dapat didefinisikan sebagai sistem dispersi satu atau lebih bahan aktif ke dalam suatu pembawa atau matriks *inert* dalam kondisi padat, yang dibuat dengan cara peleburan, pelarutan, atau kombinasi dari peleburan dan pelarutan. Masing-masing metode ini memiliki keuntungan dan kerugian masing-masing dan disesuaikan dengan sifat bahan dan matriks yang akan didispersikan (Singh *et al.*, 2011).

2.3.2 Metode – Metode Pembuatan Dispersi Padat

Terdapat beberapa metode yang dapat digunakan dalam pembuatan dispersi padat. Metode yang digunakan diharapkan dapat mencampur matriks dan obat sampai tingkat molekuler. Adapun metode yang digunakan yaitu :

a. Metode peleburan (*Melting Method*)

Metode ini dibuat dimana campuran fisik dari obat dan pembawa larut air yang dipanaskan secara langsung dengan *water bath* sampai melebur. Campuran ini dipadatkan dengan cepat dalam *ice bath* dengan pengadukan yang kuat. Massa padat yang didapatkan digerus dan diserbuk kemudian diayak dengan ayakan nomor tertentu. Metode ini tidak dapat digunakan untuk obat yang terurai saat melebur dan obat yang mudah menguap tetapi pembuatannya sangat mudah dan ekonomis (Leuner dan Dressman, 2000).

b. Metode pelarutan (*Solvent Method*)

Metode ini dibuat dengan melarutkan kedua obat dan pembawa dalam pelarut umum yang kemudian diuapkan pada kondisi vakum untuk mendapat bentuk yang padat (Leuner dan Dressman, 2000). Keuntungan metode ini adalah

dapat menghindari penguraian akibat panas bahan obat dan pembawa, karena untuk penguapan pelarut organik dibutuhkan suhu rendah. Kekurangan metode ini yaitu sulit sekali menghilangkan sisa pelarut organik secara sempurna yang kemungkinan dapat mempengaruhi stabilitas obat (Singh *et al.*, 2011).

c. Metode pencampuran (*Melting-Solvent Method*)

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

2.3.3 Keuntungan Dispersi Padat

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

a. Memperkecil ukuran partikel

Salah satu keuntungan dispersi padat adalah memperkecil ukuran partikel senyawa aktif ketika dilakukan proses pendispersian antara senyawa aktif dan polimer yang digunakan. Senyawa aktif akan mengalami dispersi secara molekular sehingga dapat memperkecil ukuran partikelnya. Hal tersebut dapat meningkatkan kelarutan suatu obat.

b. Meningkatkan keterbasahan

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

c. Obat berada dalam bentuk amorf

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

2.4 Tinjauan Sistem Penghantaran Obat Transdermal

2.4.1 Definisi Sistem Penghantaran Obat Transdermal

Transdermal adalah salah satu cara administrasi obat dengan bentuk sediaan farmasi berupa krim, gel, atau *patch* yang digunakan pada permukaan kulit namun mampu menghantarkan obat masuk ke dalam tubuh melalui kulit (Delgado dan Guy, 2001). *Transdermal patch* adalah sediaan farmasi yang fleksibel dalam persiapannya dari berbagai ukuran yang mengandung satu atau lebih zat aktif. *Patch* diterapkan pada kulit agar dapat memberikan zat aktif ke sistemik setelah melewati penghalang kulit. *Transdermal patch* menggunakan membran untuk mengontrol pelepasan obat yang terkandung dalam pembawa dalam *patch* untuk melewati kulit dan masuk ke aliran darah (European Directorate for the Quality of Medicines, 2005).

2.4.2 Keuntungan dan Kerugian Sistem Penghantaran Obat Transdermal

Sediaan transdermal memiliki beberapa keuntungan antara lain dapat mengeliminasi ketidakteraturan absorpsi obat pada saluran cerna karena pengaruh pH, makanan, waktu transit usus, obat tidak harus melewati hati, memungkinkan absorpsi obat secara konstan dan kontinyu, pemakaian obat dapat dengan mudah dihentikan, dapat memberikan input obat secara terkontrol ke dalam sistem sistemik tubuh, dan dapat mengeleminasi lonjakan obat dalam darah (Delgado dan Guy, 2001). Pada penggunaan transdermal, pengobatan dapat dengan segera dihentikan melalui penghilangan sediaan transdermal dari permukaan kulit (Patel *et al.*, 2012).

Selain memiliki keuntungan, sediaan transdermal juga memiliki kerugian yaitu tidak semua obat dapat digunakan karena hanya untuk obat dengan bobot molekul kurang dari 500 dalton, tidak cocok untuk bahan yang mudah mengiritasi kulit, tidak semua bagian tubuh dapat digunakan untuk tempat aplikasi sediaan transdermal (terbatas pada bagian tertentu saja), dan dosisnya tertentu (tidak boleh terlalu besar) serta harus obat-obat yang poten (Patel *et al.*, 2012).

2.4.3 Persyaratan Sediaan Transdermal

Salah satu bentuk sediaan transdermal adalah *patch*. Bahan obat yang diberikan pada sediaan *patch* adalah bahan obat dengan dosis pemberian yang kecil, tidak toksik, memiliki berat molekul yang kecil, dan tidak menimbulkan iritasi pada kulit (Ansel *et al.*, 2011). Bahan obat yang dapat diberikan secara transdermal adalah bahan obat yang memiliki berat molekul yang cukup kecil (<500 Da) (Kumar *et al.*, 2012), bioavailabilitas obat secara oral rendah, indeks terapi sempit, dan memiliki nilai koefisien partisi oktanol/air ($\log P_{\text{oct/air}}$) antara satu dan empat (Kumar *et al.*, 2012). Sifat fisika kimia ketoprofen yaitu memiliki berat molekul 254,9 dalton; nilai koefisien partisi 2,94; dan sifat permeasinya yang tinggi (Adachi *et al.*, 2011). Berdasarkan persyaratan di atas, ketoprofen telah memenuhi persyaratan untuk dibuat dalam bentuk sediaan *transdermal patch*.

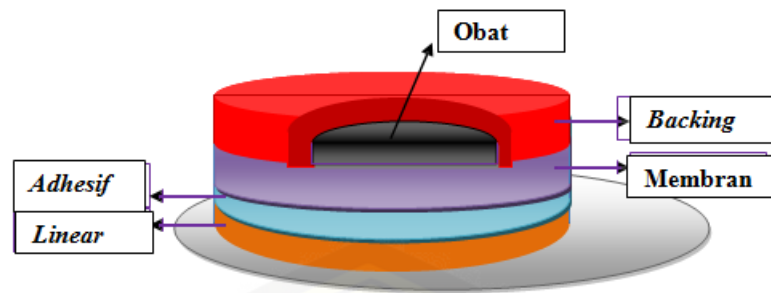
2.4.4 Bentuk Sediaan *Transdermal Patch*

Sediaan *transdermal patch* dapat dibedakan menjadi dua yaitu *membrane controlled system* dan *matrix controlled system*. Komponen dari *transdermal patch* adalah matriks polimer, obat, kosolven, *enhancers*, *adhesive*, *backing*, dan *liner* (Dhiman *et al.*, 2011).

a. *Membrane Controlled System*

Sistem ini terdiri dari tiga komponen antara lain: pembawa, *rate controlling membrane*, dan lapisan *adhesive* yang melekat pada kulit. Obat berada dalam pembawa berupa larutan. Membran dapat berpori atau tidak berpori. Membran yang terletak di antara obat dan kulit mengendalikan laju pelepasan obat dari pembawa (Patel *et al.*, 2012)

Bahan aktif dalam pembawa dapat didispersikan dalam bentuk larutan, suspensi, gel, atau didispersikan dalam matriks polimer padat. Laju pelepasan dapat dikendalikan oleh ketebalan membran dan lapisan perekat (Güngör *et al.*, 2012). Skema dari *membrane controlled system* dapat dilihat pada Gambar 2.3.

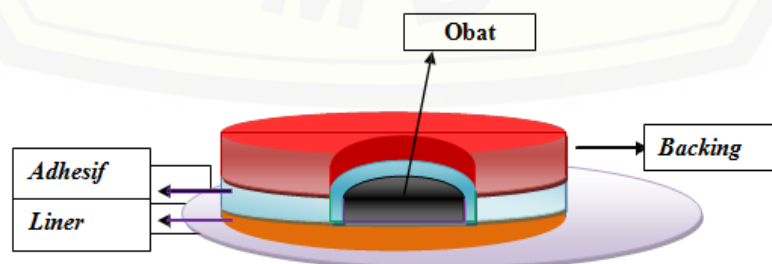


Gambar 2.3 *Membrane controlled system* (Sumber: Patel *et al.*, 2012)

b. *Matrix Controlled System*

Pada tipe *patch* ini obat tersebar secara homogen dalam matriks polimer yang memiliki karakter hidrofilik atau lipofilik. Bagian luar formulasi ditutupi dengan lapisan *backing* (Güngör *et al.*, 2012). Pada sistem ini, dispersi obat di dalam pembawa 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 film matriks. Selanjutnya film matriks dan *adhesive* tersebut ditempelkan pada *backing* film. Komponen utama dari sistem matriks yaitu bahan *adhesive* dan *backing* (Delgado dan Guy, 2001). Skema dari *matrix controlled system* dapat dilihat pada Gambar 2.4.

Transdermal Patch yang paling sering digunakan di pasaran saat ini adalah *patch* matriks (Yadav *et al.*, 2011). Keuntungan dari sistem matriks 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).

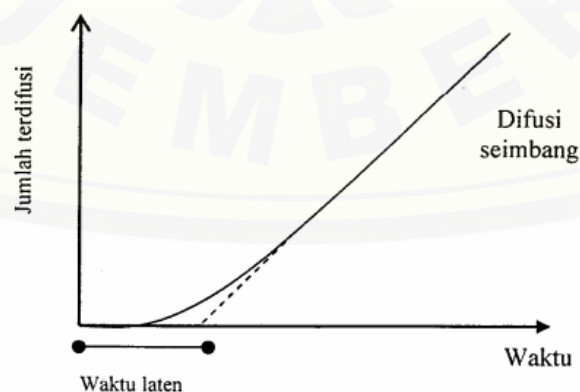


Gambar 2.4 *Matrix controlled system* (Sumber: Patel *et al.*, 2012)

2.5 Tinjauan Laju Penetrasi In Vitro

Proses absorpsi perkutan obat dari sediaan transdermal meliputi disolusi obat dalam pembawanya, difusi obat terlarut dari pembawa ke permukaan kulit, dan penetrasi obat melalui lapisan-lapisan kulit (Martin *et al.*, 1993). Pelepasan obat dari sediaan transdermal bergantung pada afinitas bahan pembawa dan obat, sifat fisika kimia pembawa dan obat, serta koefisien partisi pembawa ke stratum korneum. Salah satu cara untuk meningkatkan pelepasan obat adalah dengan menggunakan pembawa yang sesuai. Zat-zat yang terikat kuat oleh pembawanya akan menghasilkan koefisien aktivitas yang rendah, sehingga laju pelepasan dari kombinasi obat dan pembawa sangat rendah. Sebaliknya, zat-zat terlarut yang terikat longgar dengan pembawanya akan menghasilkan koefisien aktivitas yang tinggi. Hal ini menyebabkan laju pelepasan dari kombinasi obat dan pembawanya sangat cepat (Idson dan Lazarus, 1994).

Perjalanan suatu zat melalui suatu batas bisa terjadi karena permeasi molekular sederhana atau gerakan melalui pori dan lubang (saluran). Laju penyerapan melalui kulit tidak segera mencapai keadaan tunak, tetapi selalu teramati adanya waktu laten (Gambar 2.5). Waktu laten ditentukan oleh tebal membran dan tetapan difusi obat dalam stratum korneum (Aiache dan Devissaguet, 1993). Obat akan mengalami difusi sesuai gradien konsentrasi dengan gerakan yang acak (Swarbrick dan Boylan, 1995).



Gambar 2.5 Profil penyerapan molekul yang berdifusi melalui kulit (Sumber: Aiache dan Devissaguet, 1993)

Kecepatan penetrasi obat menembus epidermis untuk mencapai lapisan papilar di dermis dapat dinyatakan dengan hukum Fick's I dengan persamaan berikut (Sinko, 2011) :

$$J = \frac{dM}{(S.dt)}$$

dimana J adalah fluks, M adalah jumlah bahan aktif yang tertransport, S adalah luas kulit dan t = waktu.

Fungsi waktu dihitung dan diplot berdasarkan jumlah total obat yang terakumulasi menembus area permukaan difusi. Perhitungan Fluks (J) diperoleh dari kemiringan dari kurva penetrasi dan dinyatakan sebagai jumlah obat dalam 1 cm² kulit tiap satuan waktu. Berikut persamaan difusi obat dari larutan jenuh melalui membran kulit sebagai berikut :

$$J = PS = \left(\frac{KD}{h}\right) S$$

dimana J adalah fluks obat dan P adalah koefisien permeabilitas yang terdiri dari koefisien membran partisi (K), koefisien difusivitas (D), dan ketebalan kulit (h). P dihitung dengan membagi J dengan kelarutan jenuh obat (S) di fase donor (Songkro, 2009). Definisi dari fluks adalah jumlah volume permeat yang melewati satuan luas membran dalam waktu tertentu dengan adanya gaya dorong dalam hal ini berupa tekanan (Sinko, 2011).

2.6 Tinjauan Zat Peningkat Penetrasi

Resistensi dari stratum korneum dan variasi biologis dari stratum korneum dapat menyebabkan sulitnya bahan obat untuk masuk ke dalam kulit, oleh karena itu digunakan bahan-bahan yang dapat meningkatkan penetrasi dalam kulit (Swarbrick dan Boylan, 1995). Beberapa persyaratan bahan-bahan yang dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi perkutan antara lain bersifat tidak toksik, tidak mengiritasi dan tidak menyebabkan alergi, tidak memiliki aktivitas farmakologis, dapat mencegah hilangnya substansi endogen dari dalam tubuh, dapat bercampur dengan bahan aktif dan bahan pembawa dalam sediaan,

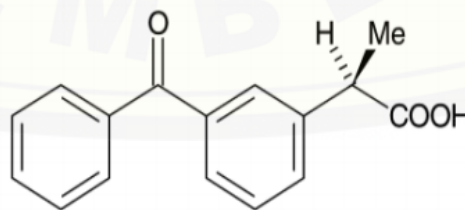
dapat diterima oleh kulit, dan dengan segera dapat mengembalikan fungsi kulit ketika dihilangkan dari sediaan (Williams dan Barry, 2004).

Peningkat penetrasi dapat digunakan dalam formulasi obat transdermal untuk memperbaiki fluks obat yang melewati membran. Fluks obat yang melewati membran dipengaruhi oleh koefisien difusi obat melewati stratum korneum, konsentrasi efektif obat yang terlarut dalam pembawa, koefisien partisi antara obat dengan stratum korneum, dan tebal lapisan membran. Peningkat penetrasi yang efektif dapat mengurangi penghalangan dari stratum korneum (Williams dan Barry, 2004). Peningkat penetrasi dapat bekerja melalui tiga mekanisme yaitu dengan cara merusak struktur stratum korneum, berinteraksi dengan protein interseluler, memperbaiki partisi obat, dan *coenhancer* atau kosolven kedalam stratum korneum (Swarbrick dan Boylan, 1995). Bahan-bahan yang dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi antara lain dimetil sulfoksida, etanol, propilen glikol, gliserin, PEG, urea, dimetil asetamid, sodium lauril sulfat, span, tween, terpen, dan banyak lainnya (Allen *et al.*, 2011).

2.7 Tinjauan Bahan Penelitian

2.7.1 Ketoprofen

Ketoprofen atau asam (RS)-2-(3-benzoilfenil)propionat merupakan suatu obat anti inflamasi nonsteroid (AINS) yang digunakan secara luas untuk mengurangi nyeri dan inflamasi yang disebabkan oleh beberapa kondisi seperti, osteoarthritis dan reumatoid arthritis (Sweetman, 2009). Struktur kimia ketoprofen dapat dilihat pada Gambar 2.6.



Gambar 2.6 Struktur kimia ketoprofen (Sumber: Sweetman, 2009)

Ketoprofen merupakan bubuk berwarna putih atau hampir putih, praktis tidak larut dalam air pada suhu 200°C, larut bebas pada etanol, kloroform, aseton dan larut pada benzena dan basa kuat. Ketoprofen memiliki rumus empiris $C_6H_{14}O_3$, koefisien partisi dalam n-oktanol dan air sebesar 2,94 (Adachi *et al.*, 2011); BM 254,29 Dalton; pKa 4,45; dan titik lebur 94,5°C (Beetge *et al.*, 2000).

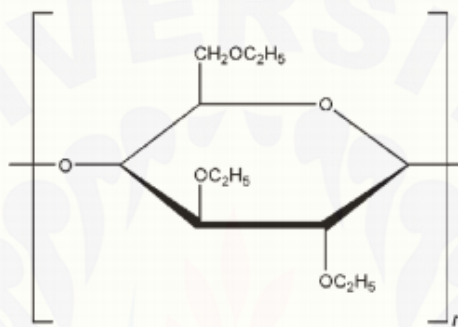
Ketoprofen merupakan salah satu obat dari golongan obat anti inflamasi non steroid (AINS) yang mekanisme kerjanya menghambat enzim siklooksigenase 1 (COX-1) sehingga menghambat sintesis prostaglandin (Adachi *et al.*, 2011). Efek samping ketoprofen pada gastrointestinal akan sangat meningkat jika diminum berulang kali. Hal ini dikarenakan hambatan ketoprofen terhadap COX-1 lebih dominan dibanding hambatan enzim siklooksigenase 2 (COX-2), sedangkan efek samping pada gastrointestinal maupun ginjal dikarenakan adanya hambatan terhadap COX-1 (Sweetman, 2009). Ketoprofen umum digunakan untuk mengurangi rasa sakit, peradangan, dan kekakuan yang disebabkan oleh beberapa kondisi seperti osteoarthritis, reumatoid arthritis, spondilitis ankilosa, atau perut kram terkait dengan menstruasi (Vueba *et al.*, 2004). Dosis ketoprofen yang digunakan sebagai pengobatan gangguan reumatik adalah 100–200 mg dalam dua hingga empat dosis terbagi. Ketoprofen dapat digunakan sebagai gel untuk sakit lokal sebesar 2,5% dua hingga empat kali sehari sampai sepuluh hari. Ketoprofen harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan gangguan ginjal dan hati. Tidak boleh digunakan pada pasien dengan gangguan ginjal berat dan wanita hamil (Sweetman, 2009). Penggunaan ketoprofen peroral memiliki banyak efek samping, diantaranya gangguan gastrointestinal, dispepsia, mual, ulserasi, dan pendarahan pada lambung (Rhee *et al.*, 2001).

2.7.2 Etil Selulosa (*Ethyl Cellulose/EC*)

Etil Selulosa adalah sebuah etil eter dari selulosa yang merupakan polimer rantai panjang dari unit *beta-anhidroglucose* yang digabungkan bersama ikatan asetal. EC banyak digunakan pada formulasi sediaan farmasi baik oral maupun topikal (Rowe *et al.*, 2009). EC merupakan salah satu contoh polimer hidrofobik semisintetik yang dapat digunakan sebagai matriks polimer dalam sediaan

transdermal patch (Sharma *et al.*, 2013). Struktur kimia EC dapat dilihat pada Gambar 2.7.

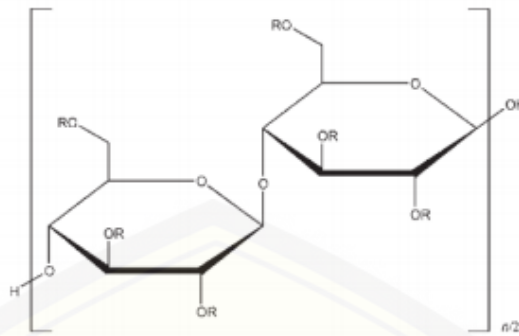
EC bersifat praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol, dan air. EC yang memiliki gugus etoksi < 46,5% mudah larut dalam kloroform, metil asetat, tetrahydrofuran, dan campuran hidrokarbon aromatik dengan etanol (95%). EC yang mengandung etoksi > 46,5% mudah larut dalam kloroform, etanol 95%, etil asetat, methanol, dan toluen (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 2.7 Struktur etil selulosa (Sumber: Rowe *et al.*, 2009)

2.7.3 Hidroksi Propil Metil Selulosa (*Hidroxy Propyl Methyl Cellulose/HPMC*)

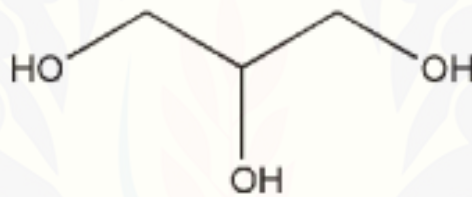
HPMC merupakan polimer gugus semi sintetik yang dapat digunakan sebagai matriks polimer dalam sediaan *transdermal patch* (Rowe *et al.*, 2009; Yadav *et al.*, 2011). Kelarutan HPMC yaitu larut di dalam air dingin, membentuk satu larutan koloid merekat, tidak dapat larut di dalam kloroform, etanol 95%, dan eter, tetapi dapat larut di dalam campuran dari etanol dan diklorometana, campuran dari metanol dan diklorometana, dan campuran dari alkohol dan air. HPMC dalam sediaan farmasi dapat digunakan sebagai bahan penyuspensi, pengemulsi, bahan penstabil, dan *thickening agent* dalam sediaan topikal khususnya gel dan salep. HPMC bersifat tidak toksik dan tidak mengiritasi. Larutan ini stabil pada pH 3-11. HPMC bersifat tahan panas dan netral serta tahan terhadap pengaruh asam dan basa (Rowe *et al.*, 2009). Struktur HPMC dapat dilihat pada Gambar 2.8.



Gambar 2.8 Struktur hidroksi propil metil selulosa (Sumber: Rowe *et al.*, 2009)

2.7.4 Gliserin

Gliserin memiliki rumus molekul $C_3H_8O_3$ yang memiliki nama kimia 1,2,3-triol propana. Struktur Gliserin dapat dilihat pada Gambar 2.9.



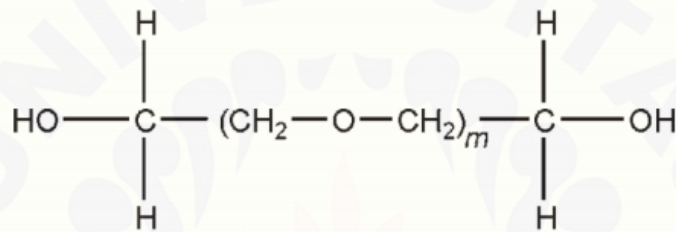
Gambar 2.9 Struktur gliserin (Sumber: Rowe *et al.*, 2009)

Gliserin merupakan cairan tidak berwarna, tidak berbau, kental, bersifat higroskopis, memiliki rasa manis 0,6 kali sukrosa, larut dalam etanol 95%, metanol dan air, sedikit larut dalam aseton, serta praktis tidak larut dalam benzena, kloroform, dan minyak. Gliserin dalam sediaan farmasi digunakan sebagai humektan dan emolien dengan konsentrasi $\leq 30\%$ dan sebagai aditif pada sediaan *patch*. Gliserin juga sering digunakan sebagai pengawet dan pemanis dalam formulasi sediaan parenteral dan non parenteral (Rowe *et al.*, 2009).

Gliserin merupakan salah satu jenis senyawa peningkat penetrasi yang termasuk golongan kosolven. Gliserin bekerja dengan memengaruhi kelarutan bahan aktif di dalam kulit dan berinteraksi dengan stratum korneum sehingga meningkatkan laju difusi bahan aktif tersebut (Mali *et al.*, 2015)

2.7.5 Polietilen Glikol (*Polyethylen Glycol/PEG*)

PEG merupakan zat hidrofilik yang pada dasarnya tidak mengiritasi kulit dan tidak mudah menembus kulit meskipun PEG larut dalam air. PEG 6000 memiliki titik lebur 55-63°C. Fungsi dari PEG pada sediaan farmasi adalah sebagai basis salep, *plasticizer*, pelarut, dan *lubricant* pada kapsul (Rowe *et al.*, 2009). *Plasticizer* sangat penting dalam sediaan transdermal karena dapat menjamin sifat mekanik dan sifat permukaan sediaan, fleksibilitas, mengurangi kerapuhan, dan juga dapat meningkatkan difusi polimer (Güngör *et al.*, 2012). Struktur polietilen glikol dapat dilihat pada Gambar 2.10.



Gambar 2.10 Struktur polietilen glikol (Sumber: Rowe *et al.*, 2009)

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Dalam penelitian ini tahapan yang dilakukan diantaranya : 1) Pembuatan dispersi padat; 2) Uji homogenitas ketoprofen dalam dispersi padat; 3) Pengujian FTIR dispersi padat ketoprofen; 4) Rancangan formula; 5) Pembuatan *patch*; 6) Evaluasi sediaan *patch*; 7) Analisis data. Secara skematis, langkah kerja dapat dilihat pada Gambar 3.1.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

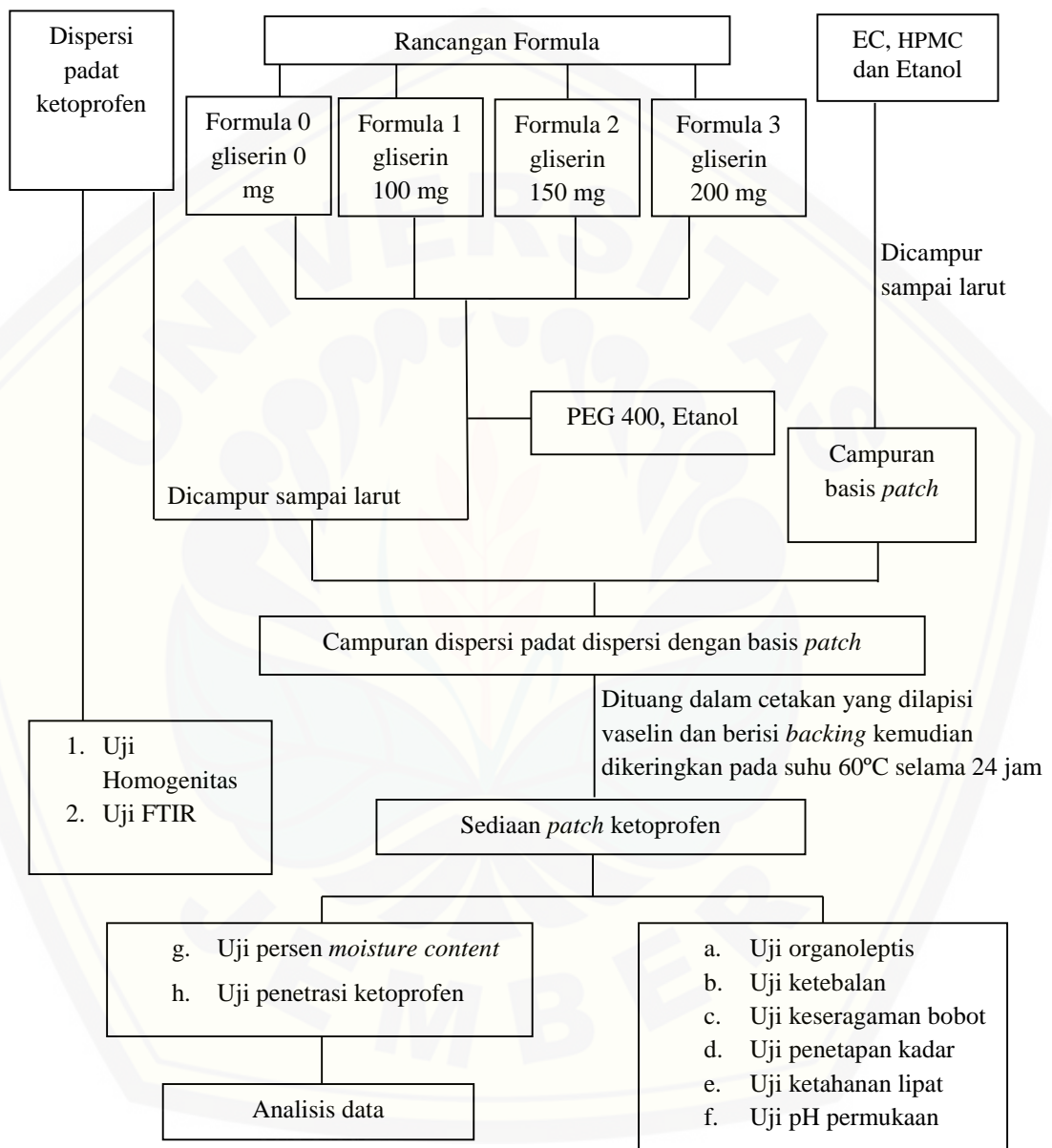
Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer (*Genesys 10S Uv-vis*), alat uji disolusi tipe dayung (*Pharmeq*), sel difusi, pH meter (*Elmetron*), *ultrasonic homogenizer* (*Elmasonic E 30H*), *hot plate magnetic stirrer* (*Ika c-mag HS7*), neraca analitik (*Centarus Scale*), jangka sorong, desikator (*Normax*), oven (*memmert*), *moisture analyzer* (*Adam Equipment*), FTIR (*Bruker*), dan alat-alat gelas.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan adalah ketoprofen (diperoleh dari PT Dixa Medica), hidroksi propil metil selulosa (HPMC) (PT. Lawsim Zecha), etil selulosa (EC) (PT. Lawsim Zecha), gliserin (PT. Brataco Chemika), polietilen glikol (PEG) (PT. Brataco Chemika), etanol (PT. Brataco Chemika), *backing patch* (PT. Hisamitsu Pharma Indonesia), kalium klorida (KCl) (PT. Brataco Chemika), kalium fosfat dibasik (KH_2PO_4) (PT. Brataco Chemika), natrium fosfat dibasik (Na_2HPO_4) (PT. Brataco Chemika), natrium klorida (NaCl) (PT. Brataco Chemika), dan Akuadestilata.

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Januari 2016 – April 2016.

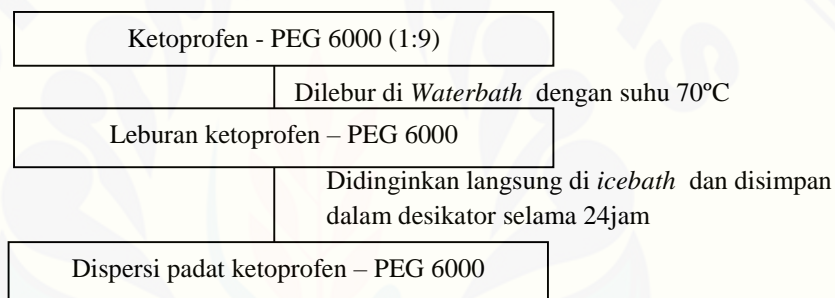


Gambar 3.1 Skema penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Pembuatan Dispersi Padat Ketoprofen

Studi pustaka digunakan untuk menentukan komposisi dispersi padat Ketoprofen-PEG 6000. Komposisi dispersi padat yang digunakan yakni Ketoprofen-PEG 6000 1 : 9 (Margarit *et al.*, 1994). Metode yang digunakan dalam pembuatan dispersi padat adalah metode fusi atau peleburan. Metode ini dilakukan dengan cara menimbang sejumlah ketoprofen dan PEG 6000 sesuai komposisi. Pembawa (PEG 6000) dicampur dengan ketoprofen dan dilebur pada suhu 70°C di atas *waterbath*. Campuran ini segera didinginkan di *ice bath* kemudian disimpan dalam desikator selama 24 jam. Berikut ini skema pembuatan dispersi padat ketoprofen-PEG 6000.



Gambar 3.2 Skema pembuatan dispersi padat ketoprofen-PEG 6000

3.4.2 Pengujian FTIR Dispersi Padat Ketoprofen

Fourier Transform Infrared (FTIR) merupakan teknik yang digunakan untuk mempelajari interaksi fisika dan kimia antara obat dengan bahan tambahan. Pengujian FTIR dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya perubahan gugus fungsi ketoprofen. Ketoprofen murni dan Ketoprofen : PEG 6000 (1 : 9) diuji dengan menggunakan FTIR (*Bruker*). Apabila hasil pengujian ini tidak menunjukkan adanya pergeseran pita serapan yang tajam (fluktuasi) pada bilangan gelombang ketoprofen dan dispersi padat ketoprofen, maka hal tersebut menunjukkan bahwa tidak adanya perubahan gugus fungsi yang dapat mempengaruhi efek terapi ketoprofen.

3.4.3 Uji Homogenitas Dispersi Padat Ketoprofen

a. Pembuatan larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$

Larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ dibuat dengan menimbang 1,44 g Na_2HPO_4 ; 0,27 g KH_2PO_4 ; 8 g NaCl; dan 0,2 g KCl dimasukkan kedalam *beaker glass* satu liter, tambahkan dengan akuades bebas CO_2 sampai tanda dan dilarutkan. Kemudian dilakukan pengukuran pH larutan dapar salin dengan menggunakan pH meter hingga pH $7,4 \pm 0,05$. Apabila pH tidak sesuai, tambahkan NaOH atau HCl yang dapat membantu untuk mencapai pH yang diinginkan. (Depkes RI, 1995)

b. Penentuan panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ dan etanol 96%

Ketoprofen ditimbang sebanyak $\pm 50,0$ mg, dimasukkan labu ukur 100 mL, ditambahkan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ dan etanol 96% sebanyak 5 mL lalu dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan larutan dapar fosfat kembali sampai tanda batas (larutan baku 500 ppm). Kemudian dilakukan pengenceran dengan memipet 5 mL dan dimasukkan labu ukur 25 mL ditambah dengan dapar fosfat salin pH 7,4 ad tanda batas sehingga didapat kadar 100 ppm. Pengenceran kembali dilakukan dengan memipet 1 mL dan dimasukkan dalam labu ukur 10 mL ditambah dapar fosfat salin pH 7,4 ad tanda batas sehingga didapat kadar 10 ppm. Serapan ketoprofen diamati dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm dan selanjutnya ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

c. Pembuatan kurva baku ketoprofen dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ dan etanol 96%

Larutan baku induk ketoprofen dibuat dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ dan etanol 96% (500 ppm dan 250 ppm), dan dilakukan pengenceran sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 1 ppm, 2 ppm, 3 ppm, 5 ppm, 10 ppm, dan 15 ppm. Masing-masing larutan baku ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva kadar ketoprofen terhadap serapan dari hasil pengukuran tersebut dan ditentukan persamaan regresinya.

- d. Pemeriksaan pengaruh basis terhadap serapan ketoprofen dalam dispersi padat

Dispersi padat ditimbang setara dengan 25 mg ketoprofen dan dilarutkan dengan larutan dapar fosfat salin pH \pm 7,4 dan etanol 96% sebanyak 5 mL, kemudian dimasukkan dalam labu ukur 100 mL ditambah dengan larutan dapar fosfat salin pH \pm 7,4 sampai tanda batas (larutan 250 ppm). Kemudian dipipet 0,5 mL dimasukkan dalam labu ukur 10 mL ditambah dengan larutan dapar fosfat salin pH \pm 7,4 sampai tanda batas sehingga didapat kadar 12,5 ppm. Serapannya diamati dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. PEG 6000 sebagai basis juga dilakukan seperti di atas kemudian dibandingkan serapan antara Ketoprofen-PEG 6000 dan PEG 6000.

- e. Uji homogenitas ketoprofen dalam dispersi padat ketoprofen

Dispersi padat ditimbang setara dengan 15 mg ketoprofen dan dilarutkan dengan larutan dapar fosfat salin pH \pm 7,4 dan etanol 96% sebanyak 5 mL (larutan 150 ppm) ditambah dengan larutan dapar fosfat salin pH \pm 7,4 sampai tanda batas. Sebanyak 0,5 mL dipipet dan dimasukkan labu ukur 10 mL ditambah dengan larutan dapar fosfat salin pH \pm 7,4 sampai tanda batas. Secara teoritis mengandung ketoprofen dengan konsentrasi 7,5 ppm. Blanko yang digunakan dalam pengujian adalah larutan dapar fosfat salin pH \pm 7,4 dengan etanol 96%. Serapannya diamati dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Menurut Huber dan Ludwig (2007), rentang kadar yang memenuhi syarat pada pengujian persen *recovery* bahan aktif sediaan dengan konsentrasi analit 7,5 ppm adalah 80-110%. Pengujian ini dilakukan dengan replikasi sebanyak tiga kali.

3.4.4 Pembuatan Sediaan *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen

Larutan ketoprofen dibuat sebanyak 5 mL dari campuran dispersi padat ketoprofen setara dengan 25 mg ketoprofen, gliserin (100 mg untuk formula 1; 150 mg untuk formula 2 dan 200 mg untuk formula 3), dan 200 mg polietilen glikol 400 dengan pelarut etanol. Polimer HPMC dan EC dilarutkan dengan 2 mL

etanol kemudian ditambahkan ke larutan ketoprofen. Larutan sediaan *patch* ketoprofen yang terbentuk akan dituang kedalam cetakan yang berisi *backing* dan dikeringkan dengan oven selama 24 jam pada suhu 60°C. Cetakan yang digunakan pada penelitian ini adalah cetakan bentuk lingkaran. Rancangan formula *patch* dapat dilihat pada tabel 3.1.

Tabel 3.1 Susunan Formula *Transdermal Patch* Ketoprofen

Komposisi	Fungsi	Formula (mg)			
		0	1	2	3
Dispersi padat ketoprofen	Bahan aktif	250 mg*	250 mg*	250 mg*	250 mg*
EC	Polimer hidrofobik	150	150	150	150
HPMC	Polimer hidrofilik	150	150	150	150
Gliserin	<i>Penetration Enhancer</i>	0	100	150	200
PEG 400	<i>Plasticizer</i>	200	200	200	200
Jumlah		750	850	900	950

*Ketoprofen dosis 25 mg setara dengan 250 mg dispersi padat ketoprofen

3.4.5 Pengujian Organoleptis

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

3.4.6 Pengujian Ketebalan

Uji ini dilakukan untuk mengetahui ketebalan *patch* pada jumlah gliserin yang berbeda dengan menggunakan jangka sorong (Yadav *et al.*, 2011). Ketebalan *patch* diukur pada beberapa titik yang berbeda kemudian ditentukan rata-rata ketebalan dan standar deviasi dalam *patch* yang sama (Patel *et al.*, 2012).

3.4.7 Pengujian Keseragaman Bobot

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui bobot dari sediaan *patch*. Sediaan *patch* diambil sebanyak 10 buah dan masing-masing sediaan ditimbang dan dilihat variasi bobotnya (Patel *et al.*, 2012).

3.4.8 Pengujian Ketahanan Lipat

Evaluasi ketahanan lipatan bertujuan untuk menentukan kapasitas lipatan dari polimer *patch*. Pengujian dilakukan dengan cara melipat *patch* pada satu titik yang sama berulang kali sampai rusak (Patel *et al.*, 2012). Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali, kemudian dihitung nilai rerata dan standar deviasi dari hasil pengukuran ketahanan lipatan tersebut.

3.4.9 Pengujian pH Permukaan

Pengujian pH permukaan dilakukan untuk menjamin pH permukaan *patch* sesuai dengan pH kulit. Uji ini dilakukan dengan cara memberikan *patch* dengan 5 mL aquadest bebas CO₂ dan diuji dengan menggunakan pH meter. Kriteria rentang pH yang dapat diterima agar tidak mengiritasi kulit yaitu 4,5–6,5 (Tranggono dan Latifah, 2007).

3.4.10 Penetapan Kadar Ketoprofen dalam Sediaan *Patch*

- a. Penentuan panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam larutan etanol 96%

Ketoprofen ditimbang sebanyak $\pm 50,0$ mg, dimasukkan labu ukur 100 mL, ditambahkan larutan etanol 96% sampai tanda batas (larutan baku 500 ppm). Kemudian dilakukan pengenceran dengan memipet 5 mL dan dimasukkan labu ukur 25 mL ditambah etanol ad tanda batas sehingga didapat kadar 100 ppm. Pengenceran kembali dilakukan dengan memipet 1 mL dan dimasukkan dalam labu ukur 10 mL ditambah etanol ad tanda batas sehingga didapat kadar 10 ppm. Serapan ketoprofen diamati dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200–400 nm dan selanjutnya ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

- b. Pembuatan kurva baku ketoprofen dalam larutan etanol 96%

Larutan baku induk ketoprofen dibuat dalam larutan etanol 96% (500 ppm dan 250 ppm), dan dilakukan pengenceran sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 1 ppm, 2 ppm, 5 ppm, 10 ppm, dan 15 ppm. Masing-masing larutan

baku ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva kadar ketoprofen terhadap serapan dari hasil pengukuran tersebut dan ditentukan persamaan regresinya.

c. Pemeriksaan pengaruh basis terhadap serapan ketoprofen dalam *patch*

Patch yang masing-masing mengandung ketoprofen dan tanpa ketoprofen dilarutkan dengan larutan etanol 96% dan selanjutnya diekstraksi selama 120 menit dengan bantuan *magnetic stirrer*. Masing-masing sediaan yang sudah diekstraksi dimasukkan dalam labu ukur 50 mL ditambah dengan larutan etanol 96% sampai tanda batas. Kemudian dipipet 0,5 mL dimasukkan dalam labu ukur 10 mL ditambah dengan larutan etanol 96% sampai tanda batas. Serapannya diamati dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

d. Penetapan kadar ketoprofen dalam sediaan *patch*

Patch yang mengandung ketoprofen dilarutkan dalam etanol 96%. Selanjutnya diekstraksi dengan menggunakan *magnetic stirrer* selama 120 menit. Larutan hasil ekstraksi kemudian disaring, dimasukkan dalam labu ukur 50 mL dan ditambah dengan etanol 96% sampai tanda batas. Pengenceran dilakukan dengan memipet 0,5 mL larutan dimasukkan dalam 10 mL labu ukur kemudian ditambah dengan etanol 96% sampai tanda batas. Secara teoritis dalam larutan mengandung ketoprofen dengan konsentrasi 10 ppm. Selanjutnya amati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Blanko yang digunakan dalam pengujian adalah larutan etanol 96%. Rentang kadar yang memenuhi persyaratan pada pengujian persen *recovery* bahan aktif sediaan dengan konsentrasi analit 10 ppm adalah 80 - 110% (Huber dan Ludwig, 2007).

3.4.11 Penetapan Persen *Moisture Content* Sediaan *Patch*

Pengujian persen *moisture content* bertujuan untuk mengetahui kandungan air dalam sediaan *patch* yang dapat mempengaruhi stabilitas dari sediaan. Persen *moisture content* yang diharapkan kurang dari 10% (Kumar *et al.*, 2012). Uji ini dilakukan dengan menggunakan alat *Moisture Analyzer* pada suhu 100°C.

3.4.12 Pengujian FTIR *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen

Analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR) dilakukan untuk melihat interaksi antara obat dan bahan tambahan pada sediaan *transdermal patch* (Anisree *et al.*, 2012). Pengujian FTIR dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya perubahan gugus fungsi bahan obat ketoprofen yang mempengaruhi aktivitasnya. Basis yang digunakan adalah HPMC, EC, gliserin, dan PEG 400. Sediaan dispersi padat ketoprofen *patch* diuji dengan menggunakan FTIR (*Bruker*).

3.4.13 Uji Penetrasi *In Vitro* Ketoprofen dari Basis *Patch*

a. Persiapan kulit tikus

Kulit tikus yang digunakan adalah bagian abdomen dari tikus jantan galur Wistar dengan usia sekitar 2-3 bulan dengan berat 150-180 g yang sebelumnya telah dibunuh dengan cara dislokasi leher lalu dicukur rambutnya dengan menggunakan alat cukur listrik. Lemak yang ada pada sisi dermis dihilangkan dengan skalpel.

b. Persiapan media kompartemen reseptor (larutan dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05 dan etanol 96% sebesar 5%)

Larutan dapar fosfat isotonis pH 7,4 ± 0,05 dan etanol 96% sebesar 5% digunakan sebagai media pada kompartemen aseptor. Larutan dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05 dibuat sesuai dengan metode 3.4.3 pada poin a lalu ditambahkan etanol 96% sebesar 5 %.

c. Penyiapan alat uji penetrasi

Pengujian penetrasi ketoprofen dari sediaan *patch* dispersi padat ketoprofen secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe dayung yang dilengkapi dengan sel difusi. Alat uji disolusi diisi dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05 sebanyak 475 mL dan etanol 96% sebanyak 25 mL kemudian diatur suhunya pada 37 ± 0,5°C.

d. Penyiapan sel difusi

Patch dimasukkan pada bagian tengah cakram bagian bawah, sedangkan kulit dipasang antara kompartemen sel difusi, dengan epidermis menghadap ke dalam kompartemen donor (Yadav *et al.*, 2011). Kemudian dipasang karet berwarna hitam di atas *patch* agar melekat dengan cakram bagian bawah. Cakram bagian atas dengan cakram bagian bawah digabungkan dengan menggunakan baut.

e. Uji penetrasi *in vitro patch* ketoprofen dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ dan etanol 96%

Cakram dimasukkan ke dalam alat uji disolusi tipe dayung dipasang hingga jarak ujung dayung dengan cakram ± 2 cm. Kecepatan putar dayung diatur 50 rpm dan suhu diatur $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Tombol *start* ditekan untuk memulai kerja alat. Uji penetrasi tersebut dilakukan selama 8 jam. Sampel diambil dari kompartemen reseptor sebanyak 5,0 mL pada menit ke-0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, dan 480. Setiap pengambilan sampel dilakukan penambahan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ dan etanol 96% yang baru sebanyak 5,0 mL. Kemudian setiap pengambilan sampel 5 mL maka digantikan dengan penambahan 5 mL fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ dan etanol 96%. Sampel yang diambil kemudian disaring dengan kertas saring dan selanjutnya dianalisis dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum (Yadav *et al.*, 2011).

f. Penentuan laju penetrasi ketoprofen

Sampel hasil pengambilan setiap interval waktu kemudian dianalisis pada panjang gelombang terpilih. Konsentrasi ketoprofen yang tertransportasi dimasukkan ke dalam persamaan Hukum Fick I :

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

dimana J adalah fluks, M adalah jumlah bahan aktif yang tertransportasi, S adalah luas kulit dan t = waktu (Sinko, 2011).

Hasil ketoprofen yang tertransportasi terhadap waktu dibuat untuk mengetahui profil penetrasi bahan aktif pada tiap formula yang berbeda. Kurva profil penetrasi yang diperoleh digunakan agar dapat menentukan waktu yang diperlukan hingga

mencapai kondisi tunak (*stady state conditon*) yakni merupakan kondisi dimana konsentrasi ketoprofen yang tertransportasi selalu tetap terhadap waktu (Sinko, 2011). Kurva profil penetrasi dibuat antara kadar ketoprofen dengan waktu kumulatif.

3.5 Analisis Data

Pengujian statistika digunakan untuk menguji apakah ada perbedaan yang bermakna pada hasil penelitian yang dilakukan, yakni persen *moisture content* dan penetrasi ketoprofen dalam sediaan *patch* dispersi padat ketoprofen-PEG 6000 antar formula dengan perbedaan konsentrasi gliserin. Pengujian statistika yang dipilih adalah uji *one way ANOVA (Analysis of Varian)* satu arah dengan tingkat kepercayaan 95% dan syarat uji homogenitas serta uji normalitas memenuhi persyaratan uji yaitu harga $p > 0,05$. Bila terdapat perbedaan bermakna pada uji *one way ANOVA*, analisis dilanjutkan dengan uji LSD (*Least Significantly Different*) dengan menggunakan program SPSS. Hasil uji *one way ANOVA* satu arah dan LSD dikatakan signifikan atau bermakna bila didapatkan harga $p < 0,05$ ($\alpha = 0,05$) (Sudjana, 1996).

Jika uji homogenitas dan uji normalitas tidak memenuhi persyaratan, maka dipilih analisis statistika uji Kruskal-Wallis. Kemudian dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney jika terdapat perbedaan yang bermakna.

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan:

1. Penambahan gliserin dengan jumlah 0 mg, 100 mg, 150 mg, dan 200 mg dapat meningkatkan persen *moisture content* dari sediaan dispersi padat *patch* ketoprofen.
2. Penggunaan gliserin dengan jumlah 0 mg, 100 mg, 150 mg, dan 200 mg dapat meningkatkan laju penetrasi ketoprofen.
3. Sediaan dispersi padat *patch* ketoprofen dengan jumlah gliserin 200 mg (Formula 3) merupakan formula paling baik sebab memiliki laju penetrasi yang paling tinggi dan persen *moisture content* yang sesuai dengan persyaratan.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui stabilitas sediaan dispersi padat *patch* ketoprofen.
2. Perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh kombinasi beberapa senyawa peningkat penetrasi untuk mendapatkan formula dispersi padat *patch* ketoprofen dengan profil penetrasi yang baik.
3. Perlu dilakukan uji *in vivo* sediaan dispersi padat *patch* ketoprofen.

DAFTAR PUSTAKA

- Adachi, Ioppolo, Paoloni, dan Santilli. 2011. Physical Characteristics, Pharmacological Properties And Clinical Efficacy Of The Ketoprofen Patch: A New Patch Formulation. *Eur Rev Med Phar Sci*. Vol. 15: 823-830.
- Aiache, J. M. dan Devissaguet, J. 1993. *Farmasetika 2 Biofarmasi*. Edisi ke-2. Penerjemah: Dr. Widji Soeratri. Surabaya: Penerbit Airlangga University Press.
- Ansel, H.C., Popovich, N.G., dan Allen, L.V.J. 2011. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems Ninth Edition*. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins.
- Amjad, Ehteshamuddin, Chand, Sabreesh, Asia, dan Kumar. 2011. Formulation And Evaluation Of Transdermal Patches Of Atenolol. *Int J Pharm*. Vol. 1(2): 109-119.
- Anisree, Ramasamy, Wesley, dan Koshy. 2012. Formulation of Transdermal Drug Delivery System of Metoprolol Tatrata and its Evaluation. *J Pharm Sci Res*. Vol. 4: 1939-1942.
- Badenhorst, T., Svirskis, D., dan Wu, Z. 2015. Pharmaceutical Strategies for the Topical Dermal Delivery of Peptides/Proteins for Cosmetic and Therapeutic Applications. Review Article. *Austin J Phar Therap*. Vol. 2(6): 1-10.
- Beetge, du Plessis, Muller, Douw Gerbrandt, Goosen, Colleen, dan van Rensburg. 2000. The Influence Of The Physicochemical Characteristics And Pharmacokinetic Properties Of Selected NSAID's On Their Transdermal Absorption. *Int J Pharm*. Vol. 193: 261-264.
- Chu, D.H. 2008. Overview Of Biology, Development, And Structure Of Skin. In K. Wolff, L.A. Goldsmith, S.I. Katz, B.A. Gilchrest, A.S. Paller, & D.J. Leffell (Eds.), *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine* (7th ed., pp. 57-73). New York: McGraw-Hill.
- Craig, D.Q.M. 2002. Polyethylene Glycols and Drug Release. *Drug Dev. Ind. Pharm*. Vol. 16: 2501-2526.
- Delgado-Charro, M.B. dan Guy, R.H. 2001. *Transdermal Drug Delivery, In: Drug Delivery and Targeting for Pharmacists and Pharmaceutical Scientists*. London: Taylor & Francis.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta : Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

- Desai, J., Alexander, K., dan Riga, A. 2006. Characterization of polymeric dispersions of dimenhydrinate in ethyl cellulose for controlled release. *Int J Pharm.* Vol.308: 115–123.
- Dhiman S., Singh T.G., dan Rehni A.K. 2011. Transdermal Patches: A Recent Approach To New Drug Delivery System. *Int J Pharm Sci.* Vol. 3(5): 26-34.
- Djuanda, S., dan Sri A. S., 2003. Dermatitis. Dalam: Djuanda, A. et al., ed. 3 *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. Hal: 126-131.
- European Directorate for the Quality of Medicines. 2005. *European Pharmacopoeia Fifth Edition*. France: Council of Europe.
- Ganesh, Jyotsana, Avinash, dan Abha. 2012. Penetration Enhancement of Medical Agents. Review Article : *Int Res J Pharm.* Vol. 3(5): 82-88.
- Güngör, S., Erdal, M. S., dan Özsoy. 2012. Plasticizers in Transdermal Drug Delivery Systems dalam Recent Advances in Plasticizers, Edited Dr. Mohammad Luqman. *Europe : InTech Europe*. Hal: 91-112
- Hamishehkar, Khoshbakht, Jouyban, dan Ghanbarzadeh. 2015. The Relationship between Solubility and Transdermal Absorption of Tadalafil. *Adv Pharm Bull.* Vol. 5(3): 411-417.
- Huber dan Ludwig. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories Second Edition*. New York : Informa USA, Inc.
- Idson, B., dan Lazarus, J. 1994. "Semipadat". In: Lachman, L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J.L. *Teori dan Praktek Farmasi Industri II*. Edisi Ketiga. No 2 Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- James, W.D., Berger, T.G., dan Elston, D.M. 2006. *Andrews' Diseases Of The Skin: Clinical Dermatology* (10th ed.). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Kumar, Sairam, Anandbabu, Karpagavalli, Maheswaran, dan Narayanan. 2012. Formulation and Evaluation Of Transdermal Patches Of Salbutamol. *Res J Pharm Biol Chem Sci.* Vol.3(3): 1132-1139.
- Leuner, C. dan Dressman, J. 2000. Improving Drug Solubility For Oral Delivery Using Solid Dispersions. *Eur J Pharm Biopharm.* Vol. 50: 47 – 60.
- Mali, A. D., Bathe, R., dan Patil M. 2015. Review Article : An updated review on transdermal drug delivery systems. *Int J Adv Sci Res.* Vol. 1(06): 244-254.
- Margarit, M. V., Rodriguez, I. C., dan Cerezo, A. 1994. Physical Characteristics And Dissolution Kinetics Of Solid Dispersions Of Ketoprofen And Polyethylene Glycol 6000. *Int J Pharm.* Vol. 108: 101 – 107.

- Martin, A., Swarbrick, J., dan Cammarata, A. 1993. *Farmasi Fisik*, Edisi Ketiga, Jilid 2. Jakarta: UI-Press.
- Moffat, A.C., Osselton, M.D., dan Widdop, B. 2004. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. Edisi III. London: Pharmaceutical Press. Hal: 911.
- Murphy, G.F. 1997. Histology of the skin. In D. Elder, R. Elenitsas, C. Jaworsky, & B. Johnson, Jr. (Eds.), *Lever's Histopathology Of The Skin* (8th ed., pp. 5–45). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Okyar, A., Ozsoy, Y., dan Gungor, S. 2012. Novel Formulation Approaches for Dermal and Transdermal Delivery of Non-Steroidal Anti-Inflammanatory Drugs, Rheumatoid Arthritis – Treatment, Dr. Andrew Lemmey. *Europe : InTech Europe*.
- Patel, Chaudhary, Parmar, dan Bhura. 2012. Transdermal Drug Delivery System: A Review. *The Pharma Inovation*. Vol. 1(4): 78-87.
- Patel, N. A., Patel, N. J., dan Patel, R. P. 2009. Design and Evaluation of Transdermal Drug Delivery System for Curcumin as an AntiInflammatory Drug. *Drug Dev Ind Pharm*. Vol. 35: 234–242.1.
- Rhee, Choi, Park, dan Chi. 2001. Transdermal Delivery Of Ketoprofen Using Microemulsions. *Int J Pharm*. Vol. 228: 161–170.
- Roberts, M. S. dan Walters, K. A. 2002. “The Structure and Function of Skin”. Dalam Walters, K. A. *Dermatological and Transdermal Formulation*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., dan Quinn, M. E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th Edition. UK: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.
- Sanchez-Dasi, Garrigues, Cervera, dan Guardia. 1998. On-line solvent recycling: a tool for the development of clean analytical chemistry in ow injection Fourier transform infrared spectrometry Determination of ketoprofen. *Analy Chem Acta*. 253-260
- Sharma, A., Saini, S., dan Rana, A. C. 2013. Transdermal Drug Delivery system : A Review. *Int J Res Pharm Biomed Sci*. Vol. 4(1): 286-292.
- Shinkai, Korenaga, Mizu, dan Yamauchi. 2008. Intra-Articular Penetration of Ketoprofen and Analgesic Effects After Topical Patch Application in Rats. *J Contr Release*. Vol. 131: 107–112.
- Singh, S., Raviraj Singh Baghel, R. S., and Yadav, L. 2011. A review on solid dispersion. *Int J Pharm Life Sci*. Vol. 2(9).
- Sinko, P. J. 2011. *Martin Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika Edisi 5*. Jakarta: EGC Kedokteran.

- Songkro, Sarunyoo. 2009. An Overview Of Skin Penetration Enhancers: Penetration Enhancing Activity, Skin Irritation Potential And Mechanism Of Action. *Review Article*. Vol. 31(3): 299-321.
- Sudjana. 1996. *Teknik Analisis Regresi dan Korelasi*. Tarsito : Bandung.
- Swarbrick, J., dan Boylan, J. C. 1995. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* Vol I. New York: Marcel Dekker Inc.
- Sweetman, S.C. 2009. *Martindale : The Complete Drug Reference*. Thirty-sixth Edition. London : Pharmaceutical Press.
- Utami, A.W. 2006. *Pengaruh Kadar Metilselulose 4000 cps terhadap Pelepasan Na Diklofenak dalam Sediaan Lepas Lambat dengan Matriks Etilselulose 10 cps*. Surabaya: Skripsi.
- Tranggono, R.I dan Latifah, F. 2007. *Buku Pegangan Ilmu pengetahuan Kosmetik*. Jakarta : PT. Gramedia Pustaka Utama.
- Vueba, Carvalho, Veiga, , Sousa, dan Pina. 2004. Influence of Cellulose Ether Polymers on Ketoprofen Release from Hydrophilic Matrix Tablets. *Eur J of Pharm Biopharm*. Vol. 58: 51–59.
- Venkatraman, Davar, Chester, dan Kleiner. 2002. An Overview of Controlled Release System. *Pharm Contr Release Tech*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Williams, A. C. dan Barry, B. W. 2004. Penetration Enhancers. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Vol.56: 603 –618.
- Wulandari, L., Yuwono, M., dan Indrayanto, G. 2012. Densitometric Determination of Mebhydrolin Napadisylate in Tablets. *Jour of Planar Chrom*. Vol.25(1): 60-64.
- Yadav, B., Saroha, K., dan Sharma, B. 2011. Transdermal Patch : A Discrete Dosage Form. *Int J Curr Pharm. Res*. Vol. 3(3): 98-108.
- Zakir, Banu, Fatima, Jahan, Firdous, Sireesha, Roshan, dan Mahammed. 2015. Formulation and Evaluation of Transdermal Patches of Ketoprofen by Using Different Polymers. *Int J-Curr Pharm Res*. Vol. 3(4): 989–996.

LAMPIRAN

A. Tabulasi Randemen Dispersi Padat Ketoprofen – PEG 6000

Berat bahan awal = 50 gram

Berat dispersi padat = 48,81 gram

Persen randemen = $\frac{48,81 \text{ gram}}{50 \text{ gram}} \times 100\% = 97,62\%$

B. Tabulasi Hasil Serapan Ketoprofen dalam Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$
Pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Λ	Abs	λ	Abs	Λ	Abs	λ	Abs
200	0,490	251	0,520	302	0,082	353	-0,003
201	0,777	252	0,543	303	0,075	354	-0,003
202	0,940	253	0,560	304	0,069	355	-0,004
203	0,978	254	0,576	305	0,063	356	-0,004
204	0,972	255	0,593	306	0,058	357	-0,005
205	0,946	256	0,610	307	0,053	358	-0,004
206	0,915	257	0,622	308	0,048	359	-0,004
207	0,884	258	0,631	309	0,044	360	-0,004
208	0,860	259	0,638	310	0,040	361	-0,005
209	0,823	260	0,640	311	0,035	362	-0,005
210	0,793	261	0,638	312	0,033	363	-0,005
211	0,762	262	0,637	313	0,029	364	-0,005
212	0,729	263	0,631	314	0,026	365	-0,005
213	0,699	264	0,623	315	0,024	366	-0,006
214	0,667	265	0,613	316	0,021	367	-0,006
215	0,643	266	0,600	317	0,020	368	-0,006
216	0,613	267	0,586	318	0,018	369	-0,006
217	0,582	268	0,572	319	0,016	370	-0,006
218	0,554	269	0,554	320	0,014	371	-0,006
219	0,517	270	0,534	321	0,013	372	-0,006
220	0,480	271	0,515	322	0,012	373	-0,006
221	0,452	272	0,497	323	0,010	374	-0,005
222	0,419	273	0,478	324	0,010	375	-0,006
223	0,390	274	0,459	325	0,008	376	-0,006

224	0,362	275	0,438	326	0,008	377	-0,006
225	0,338	276	0,415	327	0,007	378	-0,006
226	0,313	277	0,398	328	0,007	379	-0,006
227	0,294	278	0,377	329	0,005	380	-0,005
228	0,275	279	0,356	330	0,006	381	-0,006
229	0,262	280	0,338	331	0,005	382	-0,005
230	0,253	281	0,320	332	0,003	383	-0,006
231	0,242	282	0,300	333	0,004	384	-0,006
232	0,235	283	0,285	334	0,003	385	-0,006
233	0,231	284	0,269	335	0,003	386	-0,005
234	0,230	285	0,250	336	0,002	387	-0,006
235	0,231	286	0,236	337	0,002	388	-0,005
236	0,237	287	0,224	338	0,001	389	-0,006
237	0,243	288	0,210	339	0,001	390	-0,006
238	0,254	289	0,197	340	0,001	391	-0,007
239	0,267	290	0,185	341	0,000	392	-0,005
240	0,282	291	0,173	342	0,000	393	-0,005
241	0,299	292	0,163	343	0,000	394	-0,005
242	0,317	293	0,153	344	-0,001	395	-0,005
243	0,334	294	0,142	345	-0,001	396	-0,006
244	0,353	295	0,133	346	-0,001	397	-0,005
245	0,378	296	0,124	347	-0,001	398	-0,005
246	0,407	297	0,116	348	-0,002	399	-0,005
247	0,432	298	0,109	349	-0,002	400	-0,006
248	0,450	299	0,102	350	-0,002		
249	0,470	300	0,095	351	-0,003		
250	0,494	301	0,088	352	-0,003		

C. Hasil Perhitungan Kurva Baku Ketoprofen Dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ dan etanol 96 % sebanyak 5 %

Method	: Linearity
Probability	: 95%
Number of data	: 6
Line equation	: $Y = 0.02216665 + 0.06175889X$
Corelation coefficient	: 0.99946430
Sy value	: 0.01244823
Vx0 value	: 3.31952800%
Xp value	: 1.00624500

The Corelation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)

The Vx0 value is fullfilled the requirement (0% to 5%)

The Xp value is OK (< 1.01200000)

- Larutan Induk Satu

$$\frac{25,3 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 506 \text{ ppm}$$

$$\frac{5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 506 \text{ ppm} = 50,6 \text{ ppm}$$

$$\frac{5 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 506 \text{ ppm} = 101,2 \text{ ppm}$$

Dibagi menjadi 5 larutan standar

- $\frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 50,6 \text{ ppm} = 1,012 \text{ ppm}$

- $\frac{2 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 50,6 \text{ ppm} = 2,024 \text{ ppm}$

- $\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 101,2 \text{ ppm} = 10,12 \text{ ppm}$

- $\frac{3 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 50,6 \text{ ppm} = 15,18 \text{ ppm}$

- Larutan Induk Dua

$$\frac{25,3 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 253 \text{ ppm}$$

Dibuat menjadi 3 larutan standar

- $\frac{3 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 253 \text{ ppm} = 3,036 \text{ ppm}$

- $\frac{5 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 253 \text{ ppm} = 5,06 \text{ ppm}$

D. Tabulasi Perhitungan Uji Homogenitas Dispersi Padat Ketoprofen

- Preparasi dispersi padat ketoprofen

$$\frac{15 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 150 \text{ ppm}$$

$$\frac{0,5 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 150 \text{ ppm} = 7,5 \text{ ppm}$$

- Hasil uji homogenitas dispersi padat ketoprofen dengan spektrofotometri

UV-Vis

- ✓ Replikasi 1 = 7,272 ppm

- ✓ Replikasi 2 = 7,214 ppm

- ✓ Replikasi 3 = 7,199 ppm

- ✓ Replikasi 4 = 6,922 ppm

- ✓ Replikasi 5 = 7,564 ppm

- Perhitungan

- ✓ Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{7,272 \text{ ppm}}{7,5 \text{ ppm}} 100\% = 96,96\%$$

- ✓ Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{7,214 \text{ ppm}}{7,5 \text{ ppm}} 100\% = 96,19\%$$

- ✓ Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{7,199 \text{ ppm}}{7,5 \text{ ppm}} 100\% = 95,99\%$$

- ✓ Replikasi 4

$$\% \text{ recovery} = \frac{6,922 \text{ ppm}}{7,5 \text{ ppm}} 100\% = 92,29\%$$

- ✓ Replikasi 5

$$\% \text{ recovery} = \frac{7,564 \text{ ppm}}{7,5 \text{ ppm}} 100\% = 100,08\%$$

$$\text{Rata-rata, } \frac{96,96\%+96,19\%+95,99\%+92,29\%+100,08\%}{5} = 96,25\%$$

$$\text{Sehingga, } \frac{96,25}{100} \times 15 \text{ mg} = 14,4 \text{ mg}$$

$$\text{Jadi, } \frac{25 \text{ mg}}{14,44 \text{ mg}} \times 150 \text{ mg} = 260 \text{ mg}$$

E. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Patch*

Tabel E.1 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Patch* Formula 0

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,31	0,32	0,31
Titik 2	0,32	0,31	0,33
Titik 3	0,32	0,31	0,32
Titik 4	0,32	0,32	0,33
Titik 5	0,33	0,32	0,32
Rata-rata ± SD	0,320 ± 0,0035	0,316 ± 0,0027	0,322 ± 0,0042
Total rata-rata ± SD		0,319 ± 0,0022	

Tabel E.2 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Patch* Formula 1

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,35	0,35	0,36
Titik 2	0,34	0,35	0,35
Titik 3	0,36	0,36	0,35
Titik 4	0,35	0,35	0,36
Titik 5	0,36	0,35	0,35
Rata-rata ± SD	0,352 ± 0,0084	0,352 ± 0,0045	0,354 ± 0,0055
Total rata-rata ± SD		0,353 ± 0,0012	

Tabel E.3 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Patch* Formula 2

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,37	0,36	0,37
Titik 2	0,36	0,37	0,37
Titik 3	0,37	0,37	0,38
Titik 4	0,37	0,36	0,37
Titik 5	0,38	0,37	0,38
Rata-rata ± SD	0,370 ± 0,0071	0,366 ± 0,0055	0,374 ± 0,0055
Total rata-rata ± SD		0,37 ± 0,004	

Tabel E.4 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Patch* Formula 3

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,40	0,40	0,39
Titik 2	0,41	0,40	0,41
Titik 3	0,40	0,39	0,40
Titik 4	0,39	0,40	0,40
Titik 5	0,40	0,39	0,41
Rata-rata ± SD	0,400 ± 0,0071	0,396 ± 0,0055	0,402 ± 0,0084
Total rata-rata ± SD		0,399 ± 0,0031	

F. Tabulasi Hasil Pengujian Bobot *Patch*Tabel F.1 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot *Patch* Formula 0

No	Bobot <i>Patch</i> (gram)	Bobot <i>Backing</i> (gram)	Bobot Sediaan (gram)
1	1,031	0,292	0,739
2	1,017	0,285	0,732
3	1,027	0,290	0,737
4	1,027	0,291	0,736
5	1,025	0,287	0,738
6	1,029	0,290	0,739
7	1,019	0,286	0,733
8	1,025	0,288	0,737

9	1,025	0,290	0,735
10	1,029	0,291	0,738
Rata – rata ± SD			0,7364 ± 0,002413

Tabel F.2 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot *Patch* Formula 1

No	Bobot <i>Patch</i> (gram)	Bobot <i>Backing</i> (gram)	Bobot Sediaan (gram)
1	1,122	0,290	0,832
2	1,125	0,286	0,839
3	1,124	0,291	0,833
4	1,129	0,292	0,837
5	1,123	0,288	0,835
6	1,124	0,290	0,834
7	1,125	0,290	0,835
8	1,125	0,288	0,837
9	1,123	0,291	0,832
10	1,120	0,289	0,831
Rata – rata ± SD			0,8345 ± 0,002593

Tabel F.3 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot *Patch* Formula 2

No	Bobot <i>Patch</i> (gram)	Bobot <i>Backing</i> (gram)	Bobot Sediaan (gram)
1	1,171	0,288	0,883
2	1,173	0,286	0,887
3	1,183	0,292	0,891
4	1,177	0,291	0,886
5	1,182	0,292	0,890
6	1,171	0,290	0,881
7	1,173	0,288	0,885
8	1,171	0,289	0,882
9	1,181	0,292	0,889
10	1,171	0,290	0,881
Rata – rata ± SD			0,8855 ± 0,003719

Tabel F.4 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot *Patch* Formula 3

No	Bobot <i>Patch</i> (gram)	Bobot <i>Backing</i> (gram)	Bobot Sediaan (gram)
1	1,221	0,290	0,931
2	1,227	0,292	0,935
3	1,229	0,290	0,939
4	1,222	0,288	0,934
5	1,224	0,291	0,933
6	1,222	0,289	0,933
7	1,228	0,290	0,938
8	1,224	0,288	0,936
9	1,230	0,292	0,938
10	1,226	0,287	0,939
Rata – rata ± SD			0,9344 ± 0,002966

G. Tabulasi Hasil Serapan Ketoprofen dalam Larutan Etanol 96% Pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	0,594	251	0,630	302	0,082	353	0,004
201	0,796	252	0,642	303	0,075	354	0,004
202	0,916	253	0,644	304	0,069	355	0,003
203	0,977	254	0,644	305	0,063	356	0,004
204	0,997	255	0,647	306	0,058	357	0,003
205	0,995	256	0,648	307	0,053	358	0,003
206	0,976	257	0,650	308	0,048	359	0,002
207	0,951	258	0,650	309	0,044	360	0,001
208	0,919	259	0,658	310	0,04	361	0,002
209	0,889	260	0,661	311	0,035	362	0,002
210	0,850	261	0,657	312	0,033	363	0,002
211	0,814	262	0,648	313	0,029	364	0,002
212	0,781	263	0,631	314	0,026	365	0,002
213	0,743	264	0,623	315	0,024	366	0,001
214	0,707	265	0,613	316	0,021	367	0,002
215	0,676	266	0,6	317	0,02	368	0,001
216	0,641	267	0,586	318	0,018	369	0,000
217	0,614	268	0,572	319	0,016	370	0,000

218	0,583	269	0,554	320	0,014	371	0,000
219	0,548	270	0,534	321	0,013	372	0,000
220	0,515	271	0,515	322	0,012	373	0,000
221	0,490	272	0,497	323	0,01	374	0,000
222	0,463	273	0,478	324	0,01	375	0,000
223	0,437	274	0,459	325	0,008	376	0,000
224	0,416	275	0,438	326	0,008	377	0,000
225	0,394	276	0,415	327	0,008	378	0,000
226	0,374	277	0,398	328	0,008	379	0,000
227	0,358	278	0,377	329	0,008	380	0,000
228	0,345	279	0,356	330	0,008	381	0,000
229	0,333	280	0,338	331	0,008	382	-0,001
230	0,329	281	0,32	332	0,007	383	0,000
231	0,323	282	0,3	333	0,007	384	-0,001
232	0,319	283	0,285	334	0,007	385	0,000
233	0,320	284	0,269	335	0,006	386	0,000
234	0,323	285	0,25	336	0,007	387	-0,001
235	0,328	286	0,236	337	0,006	388	-0,001
236	0,337	287	0,224	338	0,006	389	-0,001
237	0,349	288	0,21	339	0,006	390	-0,001
238	0,364	289	0,197	340	0,006	391	-0,001
239	0,381	290	0,185	341	0,006	392	-0,001
240	0,401	291	0,173	342	0,006	393	-0,001
241	0,422	292	0,163	343	0,006	394	-0,001
242	0,444	293	0,153	344	0,006	395	-0,001
243	0,463	294	0,142	345	0,005	396	-0,001
244	0,483	295	0,133	346	0,005	397	-0,001
245	0,509	296	0,124	347	0,004	398	-0,001
246	0,536	297	0,116	348	0,005	399	-0,001
247	0,559	298	0,109	349	0,004	400	-0,001
248	0,575	299	0,102	350	0,005		
249	0,593	300	0,095	351	0,004		
250	0,612	301	0,088	352	0,004		

H. Tabulasi Serapan Larutan Baku Ketoprofen Dalam Etanol 96%

Method	: Linearity
Probability	: 95%
Number of data	: 5
Line equation	: $Y = 0.02786643 + 0.06160391X$
Corelation coefficient	: 0.99976870
Sy value	: 0.00878696
Vx0 value	: 2.07272100%
Xp value	: 0.82664620

The Corelation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)

The Vx0 value is fullfilled the requirement (0% to 5%)

The Xp value is OK (< 1.01200000)

- Larutan Induk Satu

$$\frac{25 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 500 \text{ ppm}$$

$$\frac{5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 506 \text{ ppm} = 50 \text{ ppm}$$

$$\frac{5 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 506 \text{ ppm} = 100 \text{ ppm}$$

Dibagi menjadi 5 larutan standar

- $\frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 50 \text{ ppm} = 1 \text{ ppm}$

- $\frac{2 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 50 \text{ ppm} = 2 \text{ ppm}$

- $\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 100 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$

- $\frac{3 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 50 \text{ ppm} = 15 \text{ ppm}$

- Larutan Induk Dua

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

Dibuat menjadi 3 larutan standar

- $\frac{5 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 250 \text{ ppm} = 5 \text{ ppm}$

I. Tabulasi Hasil Pengujian Kadar *Patch* Ketoprofen

- Persamaan regresi penetapan kadar ketoprofen

$$Y = 0.06160391X + 0.02786643$$

- Kadar ketoprofen secara teoritis

$$\frac{25 \text{ mg}}{50 \text{ ml}} \times 1000 \text{ ppm} = 500 \text{ ppm}$$

$$\frac{0,5 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 500 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$$

Tabel I.1 Tabulasi Hasil Kadar Ketoprofen dalam Sediaan *Patch* F0

Replikasi 1	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,602	9,32	93,2
2	0,601	9,31	93,1
3	0,609	9,43	94,3
Rata – rata ± SD		93,53 ± 0,666	
CV		0,712	

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,32 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 93,2\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,31 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 93,1\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,43 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 94,3\%$$

Tabel I.2 Tabulasi Hasil Kadar Ketoprofen dalam Sediaan *Patch* F1

Replikasi 1	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,609	9,43	94,3
2	0,604	9,35	93,5
3	0,606	9,38	93,8
Rata – rata ± SD		93,87 ± 0,404	
CV		0,431	

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,43 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 94,3\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,35 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 93,5\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,38 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 93,8\%$$

Tabel I.3 Tabulasi Hasil Kadar Ketoprofen dalam Sediaan Patch F2

Replikasi 1	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,618	9,58	95,8
2	0,616	9,55	95,5
3	0,619	9,59	95,9
Rata – rata ± SD		95,73 ± 0,208	
CV		0,217	

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,58 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 95,8\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,55 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 95,5\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,59 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 95,9\%$$

Tabel I.4 Tabulasi Hasil Kadar Ketoprofen dalam Sediaan Patch F3

Replikasi 1	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,628	9,74	97,4
2	0,625	9,69	96,9
3	0,626	9,71	97,1
Rata – rata ± SD		97,13 ± 0,252	
CV		0,259	

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,74 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 97,4\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,69 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,9\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,71 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 97,1\%$$

J. Tabulasi Hasil Analisis Persen *Moisture Content*

Tabel J.1 Tabulasi Hasil *Moisture Content Patch F0*

Replikasi	% <i>Moisture Content</i>
1	2,9
2	2,9
3	2,8
Rata-rata ± SD	2,87 ± 0,058

Tabel J.2 Tabulasi Hasil *Moisture Content Patch F1*

Replikasi	% <i>Moisture Content</i>
1	3,25
2	3,3
3	3,25
Rata-rata ± SD	3,27 ± 0,029

Tabel J.3 Tabulasi Hasil *Moisture Content Patch F2*

Replikasi	% <i>Moisture Content</i>
1	3,55
2	3,40
3	3,45
Rata-rata ± SD	3,47 ± 0,076

Tabel J.4 Tabulasi Hasil *Moisture Content Patch* F3

Replikasi	% <i>Moisture Content</i>
1	3,9
2	3,9
3	4,0
Rata-rata ± SD	3,93 ± 0,058

K. Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ketoprofen

K.1 Tabulasi hasil kadar ketoprofen tertransportasi pada pengujian penetrasi ketoprofen pada sediaan *patch* formula 0

- Replikasi 1

T (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ketoprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Kadar ketoprofen dalam 500 ml per satuan luas (µg/cm ²)	Kadar kumulatif ketoprofen (µg/cm ²)
0	0,009	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,051	0,042	0,472	0,000	33,405	33,405
30	0,081	0,072	0,909	0,005	64,689	98,094
45	0,094	0,085	1,099	0,014	78,744	176,837
60	0,102	0,093	1,215	0,025	87,774	264,612
90	0,105	0,096	1,259	0,037	91,730	356,341
120	0,110	0,101	1,332	0,050	97,779	454,120
150	0,121	0,112	1,492	0,063	110,070	564,190
180	0,131	0,122	1,638	0,078	121,443	685,633
240	0,120	0,111	1,478	0,094	111,254	796,887
300	0,136	0,127	1,711	0,109	128,806	925,693
360	0,132	0,123	1,653	0,126	125,891	1051,584
420	0,159	0,150	2,046	0,143	154,915	1206,499
480	0,171	0,162	2,221	0,163	168,743	1375,242

- Replikasi 2

T (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ketoprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Kadar ketoprofen dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif ketoprofen ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,005	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,030	0,025	0,224	0,000	15,867	15,867
30	0,061	0,056	0,676	0,002	48,007	63,874
45	0,078	0,073	0,924	0,009	66,023	129,897
60	0,090	0,085	1,099	0,018	79,057	208,954
90	0,092	0,087	1,128	0,029	81,898	290,852
120	0,100	0,095	1,245	0,041	90,950	381,801
150	0,111	0,106	1,405	0,053	103,179	484,980
180	0,125	0,120	1,609	0,067	118,616	603,596
240	0,132	0,127	1,711	0,083	126,976	730,572
300	0,132	0,127	1,711	0,100	128,187	858,759
360	0,140	0,135	1,828	0,117	137,651	996,411
420	0,148	0,143	1,944	0,136	147,198	1143,609
480	0,176	0,152	2,076	0,155	157,859	1301,468

- Replikasi 3

t (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ketoprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Kadar ketoprofen dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif ketoprofen ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,007	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,037	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,069	0,062	0,764	0,000	54,038	54,038
45	0,084	0,077	0,982	0,008	70,053	124,091
60	0,095	0,088	1,143	0,017	82,096	206,188

90	0,099	0,092	1,201	0,029	87,032	293,219
120	0,109	0,102	1,347	0,041	98,198	391,417
150	0,120	0,113	1,507	0,054	110,499	501,917
180	0,129	0,122	1,638	0,069	120,851	622,768
240	0,129	0,122	1,638	0,086	122,010	744,778
300	0,137	0,130	1,755	0,102	131,423	876,200
360	0,145	0,138	1,871	0,120	140,918	1017,118
420	0,158	0,151	2,061	0,138	155,654	1172,772
480	0,185	0,178	2,455	0,159	184,967	1357,739

K.2 Tabulasi hasil kadar ketoprofen tertranspor pada pengujian penetrasi ketoprofen pada sediaan *patch* formula 1

- Replikasi 1

T (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ketoprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Kadar ketoprofen dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif ketoprofen ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,012	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,049	0,037	0,399	0,000	28,247	28,247
30	0,069	0,057	0,691	0,004	49,162	77,409
45	0,081	0,069	0,866	0,011	62,031	139,440
60	0,091	0,079	1,011	0,020	72,960	212,400
90	0,104	0,092	1,201	0,030	87,087	299,487
120	0,104	0,092	1,201	0,042	87,937	387,424
150	0,118	0,106	1,405	0,054	103,230	490,654
180	0,131	0,119	1,594	0,068	117,636	608,290
240	0,119	0,107	1,420	0,084	106,384	714,674
300	0,151	0,139	1,886	0,098	140,402	855,076
360	0,182	0,170	2,338	0,117	173,718	1028,794
420	0,205	0,193	2,673	0,140	199,101	1227,895
480	0,238	0,226	3,154	0,167	235,037	1462,932

- Replikasi 2

T (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ketoprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Kadar ketoprofen dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif ketoprofen ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,015	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,048	0,033	0,341	0,000	24,120	24,120
30	0,076	0,061	0,749	0,003	53,248	77,368
45	0,088	0,073	0,924	0,011	66,157	143,525
60	0,114	0,099	1,303	0,020	93,634	237,159
90	0,091	0,076	0,968	0,033	70,828	307,988
120	0,129	0,114	1,522	0,043	110,716	418,704
150	0,140	0,125	1,682	0,058	123,141	541,845
180	0,157	0,142	1,930	0,075	141,869	683,714
240	0,167	0,152	2,076	0,094	153,552	837,266
300	0,179	0,164	2,250	0,115	167,400	1004,666
360	0,201	0,186	2,571	0,137	191,689	1196,356
420	0,232	0,217	3,023	0,163	225,490	1421,846
480	0,273	0,258	3,621	0,193	269,928	1691,773

- Replikasi 3

t (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ketoprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Kadar ketoprofen dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif ketoprofen ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,008	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,031	0,023	0,195	0,000	13,804	13,804
30	0,067	0,059	0,720	0,002	51,081	64,885
45	0,079	0,071	0,895	0,009	63,970	128,855
60	0,114	0,106	1,405	0,018	100,711	229,566

90	0,125	0,117	1,565	0,032	113,054	342,620
120	0,110	0,102	1,347	0,048	98,687	441,307
150	0,138	0,130	1,755	0,061	128,526	569,833
180	0,153	0,145	1,973	0,079	145,243	715,076
240	0,166	0,158	2,163	0,099	160,051	875,127
300	0,176	0,168	2,309	0,120	171,898	1047,026
360	0,200	0,192	2,659	0,143	198,292	1245,318
420	0,230	0,222	3,096	0,170	231,123	1476,441
480	0,265	0,257	3,606	0,201	269,422	1745,863

K.3 Tabulasi hasil kadar ketoprofen tertranspor pada pengujian penetrasi ketoprofen pada sediaan *patch* formula 2

- Replikasi 1

T (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ketoprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Kadar ketoprofen dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif ketoprofen ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,019	0,016	0,093	0,000	6,582	6,582
30	0,101	0,098	1,288	0,001	91,243	97,825
45	0,142	0,139	1,886	0,014	134,453	232,278
60	0,161	0,158	2,163	0,033	155,389	387,667
90	0,180	0,177	2,440	0,054	176,521	564,188
120	0,190	0,187	2,586	0,079	188,565	752,753
150	0,200	0,197	2,731	0,105	200,711	953,464
180	0,208	0,205	2,848	0,132	210,897	1164,361
240	0,218	0,215	2,994	0,160	223,230	1387,591
300	0,254	0,251	3,519	0,190	262,488	1650,079
360	0,283	0,280	3,941	0,225	294,896	1944,975
420	0,291	0,288	4,058	0,265	305,939	2250,913
480	0,350	0,347	4,918	0,305	369,678	2620,591

- Replikasi 2

T (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ketoprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Kadar ketoprofen dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif ketoprofen ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,005	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,022	0,017	0,108	0,000	7,614	7,614
30	0,107	0,102	1,347	0,001	95,380	102,994
45	0,148	0,143	1,944	0,015	138,631	241,625
60	0,162	0,157	2,148	0,034	154,450	396,075
90	0,185	0,180	2,484	0,055	179,699	575,774
120	0,198	0,193	2,673	0,080	194,868	770,642
150	0,209	0,204	2,834	0,107	208,108	978,750
180	0,220	0,215	2,994	0,135	221,461	1200,211
240	0,231	0,226	3,154	0,165	234,928	1435,140
300	0,258	0,253	3,548	0,197	265,015	1700,155
360	0,293	0,288	4,058	0,232	303,634	2003,789
420	0,301	0,296	4,175	0,273	314,759	2318,549
480	0,361	0,356	5,049	0,315	379,613	2698,161

- Replikasi 3

t (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ketoprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Kadar ketoprofen dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif ketoprofen ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,014	0,012	0,035	0,000	2,455	2,455
30	0,093	0,091	1,186	0,000	83,980	86,436
45	0,152	0,150	2,046	0,012	145,688	232,123
60	0,135	0,133	1,799	0,033	129,598	361,721

90	0,173	0,171	2,352	0,051	170,073	531,795
120	0,181	0,179	2,469	0,074	179,991	711,786
150	0,197	0,195	2,702	0,099	198,245	910,031
180	0,204	0,202	2,804	0,126	207,379	1117,411
240	0,211	0,209	2,906	0,154	216,586	1333,996
300	0,247	0,245	3,431	0,183	255,782	1589,779
360	0,271	0,269	3,781	0,217	282,970	1872,749
420	0,288	0,286	4,029	0,255	303,184	2175,933
480	0,330	0,328	4,641	0,295	349,365	2525,298

K.4 Tabulasi hasil kadar ketoprofen tertranspor pada pengujian penetrasi ketoprofen pada sediaan *patch* formula 3

- Replikasi 1

T (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ketoprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Kadar ketoprofen dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif ketoprofen ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,041	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,118	0,077	0,982	0,000	69,513	69,513
30	0,126	0,085	1,099	0,010	78,461	147,974
45	0,157	0,116	1,551	0,021	111,220	259,194
60	0,175	0,134	1,813	0,036	130,887	390,081
90	0,197	0,156	2,134	0,054	154,867	544,948
120	0,215	0,174	2,396	0,076	174,947	719,895
150	0,237	0,196	2,717	0,100	199,339	919,234
180	0,238	0,197	2,731	0,127	202,293	1121,527
240	0,286	0,245	3,431	0,154	253,746	1375,273
300	0,312	0,271	3,810	0,189	282,997	1658,270
360	0,367	0,326	4,612	0,227	342,435	2000,705
420	0,377	0,336	4,758	0,273	356,015	2356,720
480	0,397	0,356	5,049	0,320	380,015	2736,735

- Replikasi 2

T (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ketoprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Kadar ketoprofen dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif ketoprofen ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,032	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,102	0,070	0,880	0,000	62,291	62,291
30	0,154	0,122	1,638	0,009	116,560	178,851
45	0,166	0,134	1,813	0,025	130,099	308,951
60	0,180	0,148	2,017	0,043	145,826	454,776
90	0,215	0,183	2,527	0,063	183,361	638,137
120	0,232	0,200	2,775	0,089	202,688	840,825
150	0,251	0,219	3,052	0,117	224,253	1065,079
180	0,274	0,242	3,387	0,147	250,141	1315,220
240	0,295	0,263	3,694	0,181	274,204	1589,423
300	0,338	0,306	4,320	0,218	321,179	1910,602
360	0,370	0,338	4,787	0,261	357,249	2267,851
420	0,392	0,360	5,108	0,309	383,333	2651,184
480	0,413	0,381	5,414	0,360	408,613	3059,797

- Replikasi 3

t (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ketoprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Kadar ketoprofen dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif ketoprofen ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,036	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,109	0,073	0,924	0,000	65,386	65,386
30	0,165	0,129	1,740	0,009	123,813	189,199
45	0,176	0,140	1,901	0,027	136,392	325,591
60	0,190	0,154	2,105	0,046	152,181	477,772

90	0,210	0,174	2,396	0,067	174,303	652,075
120	0,245	0,209	2,906	0,091	212,107	864,182
150	0,263	0,227	3,169	0,120	232,734	1096,915
180	0,285	0,249	3,490	0,151	257,673	1354,588
240	0,310	0,274	3,854	0,186	285,933	1640,521
300	0,359	0,323	4,568	0,225	339,212	1979,733
360	0,371	0,335	4,743	0,271	354,825	2334,558
420	0,385	0,349	4,947	0,318	372,625	2707,183
480	0,406	0,370	5,253	0,367	397,791	3104,973

K5. Contoh Perhitungan Massa Kafein Tertransportasi Melalui Membran

Menggunakan Alat *Dissolution Tester*

Pada pengambilan sampel FOR1 diambil 5,0 mL sampel

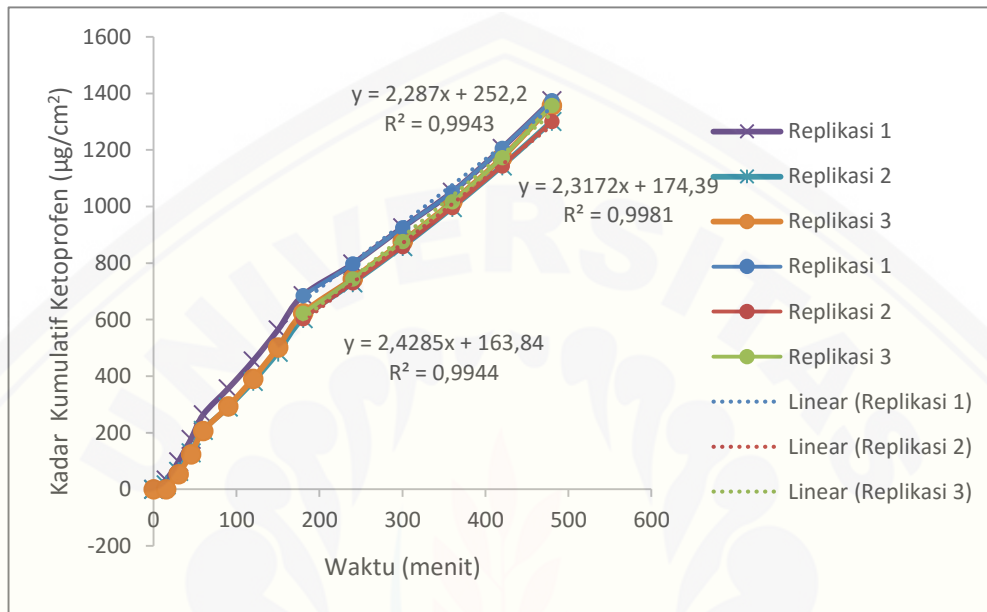
Diketahui:

- Serapan menit ke-15 $= 0,051$
- $t_{30} - t_0$ $= 0,051 - 0,009$
 $= 0,042$
- Diameter sel difusi $= 3 \text{ cm}$
- Luas penampang membran $= \pi r^2$
 $= 3,14 \times (1,5)^2$
 $= 7,065$
- Persamaan regresi $y = 0,0686x + 0,00962$
 $0,042 = 0,0686x + 0,00962$
 $0,03238 = 0,0686x$
 $x = 0,472 \text{ ppm } (\mu\text{g/ml})$
- Faktor Koreksi Wuster $= 5/500 \times C_{\text{kum}} (f_0 - f_{15})$
 $= 5/500 \times 0$
 $= 0$
- Kadar ketoprofen dalam 500 mL PBS dan etanol 96% pH $\pm 7,4$
(Kadar ketoprofen + faktor koreksi wuster)/luas x 500 mL
 $(0,472 + 0)/7,065 \times 500 \text{ mL} = 33,405 \mu\text{g/cm}^2$
- Kadar kumulatif ketoprofen $= \text{Kadar Keto kumulatif } (f_0 - f_{15})$

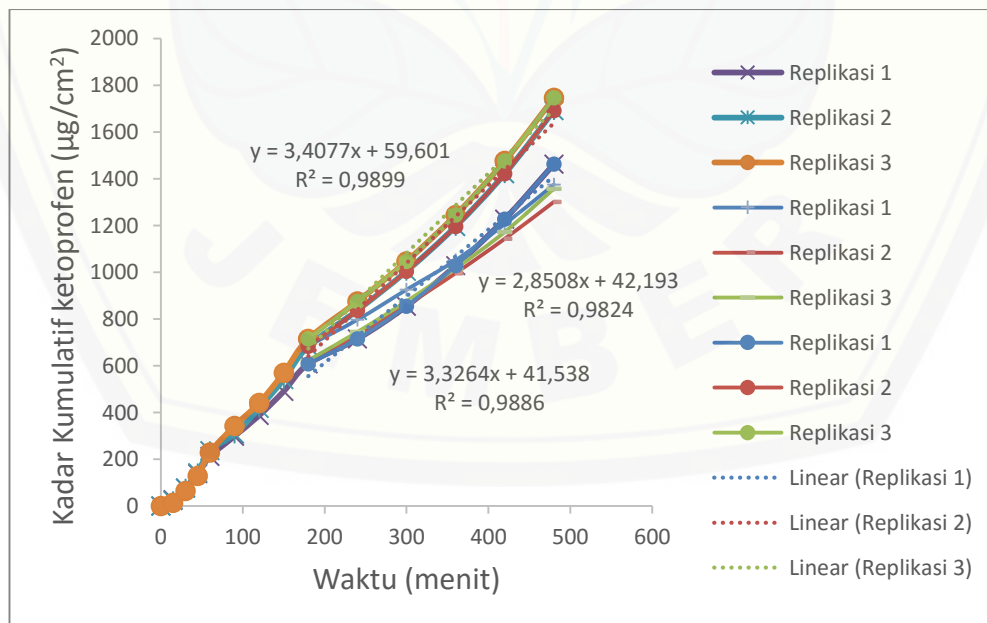
$$= 0 + 33,405 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

$$= 33,405 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

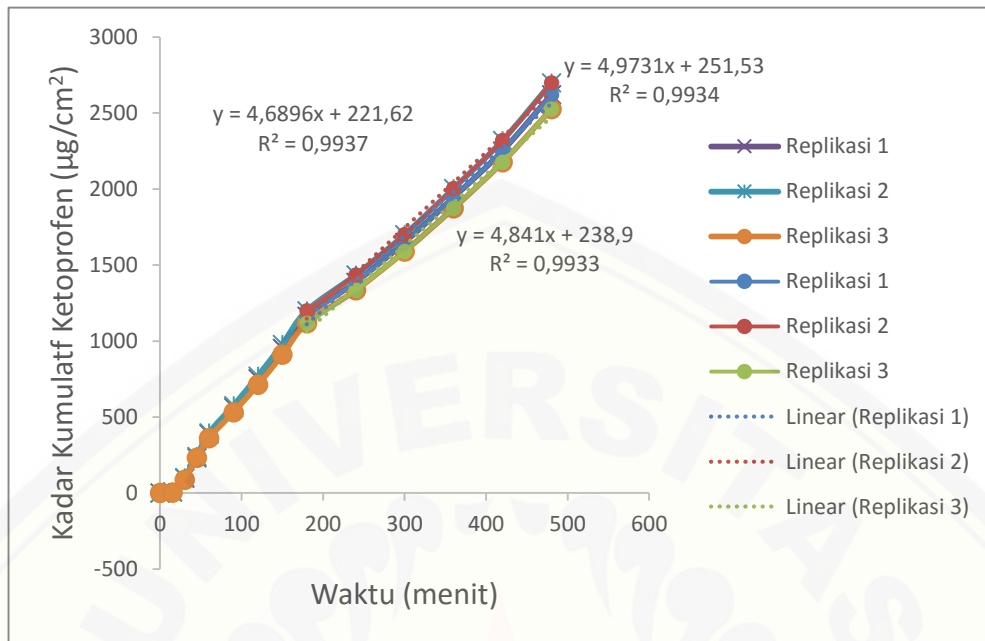
K6. Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan *patch* formula 0



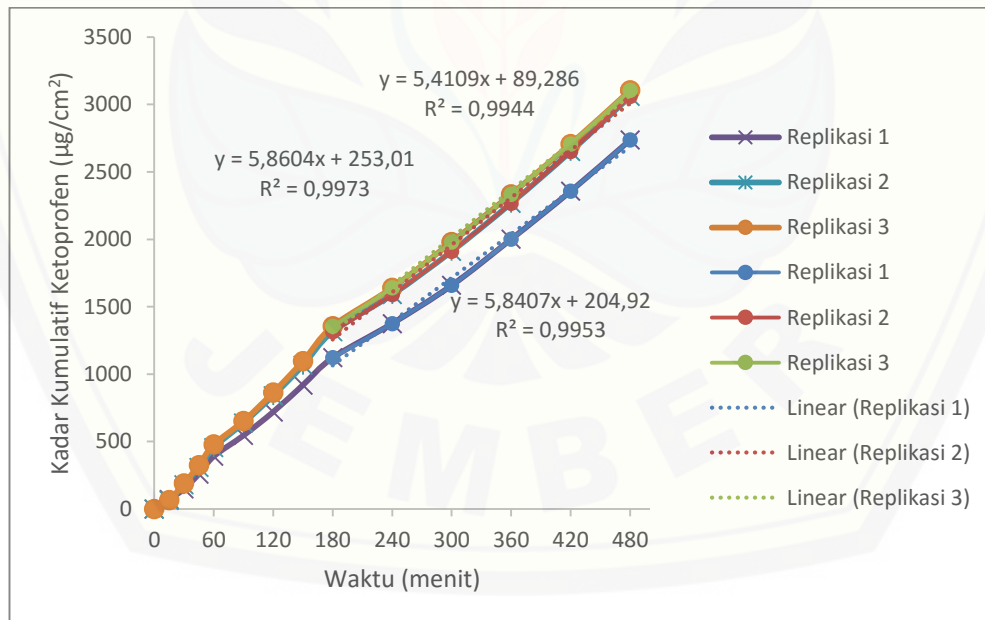
K7. Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan *patch* formula 1



K8. Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan *patch* formula 2



K9. Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan *patch* formula 3



K10. Uji statistik persen *moisture content* dispersi padat *patch* ketoprofen

Uji normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
mc	.149	12	.200*	.931	12	.389

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

Mc

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.152	3	8	.386

Uji *One Way* ANOVA

ANOVA

Mc

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1.770	3	.590	177.000	.000
Within Groups	.027	8	.003		
Total	1.797	11			

Uji LSD

Multiple Comparisons

mc

LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0	1	-.400000*	.047140	.000	-.50871	-.29129
	2	-.600000*	.047140	.000	-.70871	-.49129
	3	-1.066667*	.047140	.000	-1.17537	-.95796
11	0	.400000*	.047140	.000	.29129	.50871
	2	-.200000*	.047140	.003	-.30871	-.09129
	3	-.666667*	.047140	.000	-.77537	-.55796
2	0	.600000*	.047140	.000	.49129	.70871
	1	.200000*	.047140	.003	.09129	.30871
	3	-.466667*	.047140	.000	-.57537	-.35796
3	0	1.066667*	.047140	.000	.95796	1.17537
	1	.666667*	.047140	.000	.55796	.77537
	2	.466667*	.047140	.000	.35796	.57537

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

K11. Uji statistik nilai fluks dispersi padat *patch* ketoprofen

Uji Normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
fluks	.185	12	.200*	.885	12	.101

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

fluks

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.095	3	8	.089

Uji *One Way* ANOVA

ANOVA

Fluks

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	20.965	3	6.988	154.696	.000
Within Groups	.361	8	.045		
Total	21.326	11			

Uji LSD

Multiple Comparisons

Fluks

LSD

(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0	1	-.8507333*	.1735396	.001	-1.250916	-.450550
	2	-2.4903333*	.1735396	.000	-2.890516	-2.090150
	3	-3.3597667*	.1735396	.000	-3.759950	-2.959584
1	0	.8507333*	.1735396	.001	.450550	1.250916
	2	-1.6396000*	.1735396	.000	-2.039783	-1.239417
	3	-2.5090333*	.1735396	.000	-2.909216	-2.108850
2	0	2.4903333*	.1735396	.000	2.090150	2.890516
	1	1.6396000*	.1735396	.000	1.239417	2.039783
	3	-.8694333*	.1735396	.001	-1.269616	-.469250
3	0	3.3597667*	.1735396	.000	2.959584	3.759950
	1	2.5090333*	.1735396	.000	2.108850	2.909216
	2	.8694333*	.1735396	.001	.469250	1.269616

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

