



**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN CARBOPOL
TERHADAP *MOISTURE CONTENT* DAN LAJU PELEPASAN *PATCH*
IBUPROFEN SECARA *IN VITRO***

SKRIPSI

Oleh:

Kristine Dwi Puspitasari

NIM 112210101070

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2016



**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN CARBOPOL
TERHADAP *MOISTURE CONTENT* DAN LAJU PELEPASAN *PATCH*
IBUPROFEN SECARA *IN VITRO***

SKRIPSI

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

Oleh:

Kristine Dwi Puspitasari

NIM 112210101070

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2016

PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat dan anugerah-Nya kepada setiap hamba-Nya yang selalu berjuang di jalan-Nya dalam kebaikan dan menuntut ilmu.
2. Keluarga penulis Bapak Pardjimin, ST., Ibu Sri Indah Wahyuningsih dan Mas Sonny Ariyanto Prabowo, S.Kom. yang tercinta di Bondowoso, terimakasih atas kasih sayang, jerih payah, dukungan, nasehat dan do'a yang senantiasa mengiringi setiap langkah bagi keberhasilan penulis.
3. Guru-guru penulis sejak TK sampai SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember Khususnya Fakultas Farmasi terhormat, yang telah menjadi tempat menimba ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran.
4. Teman-teman seperjuangan dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

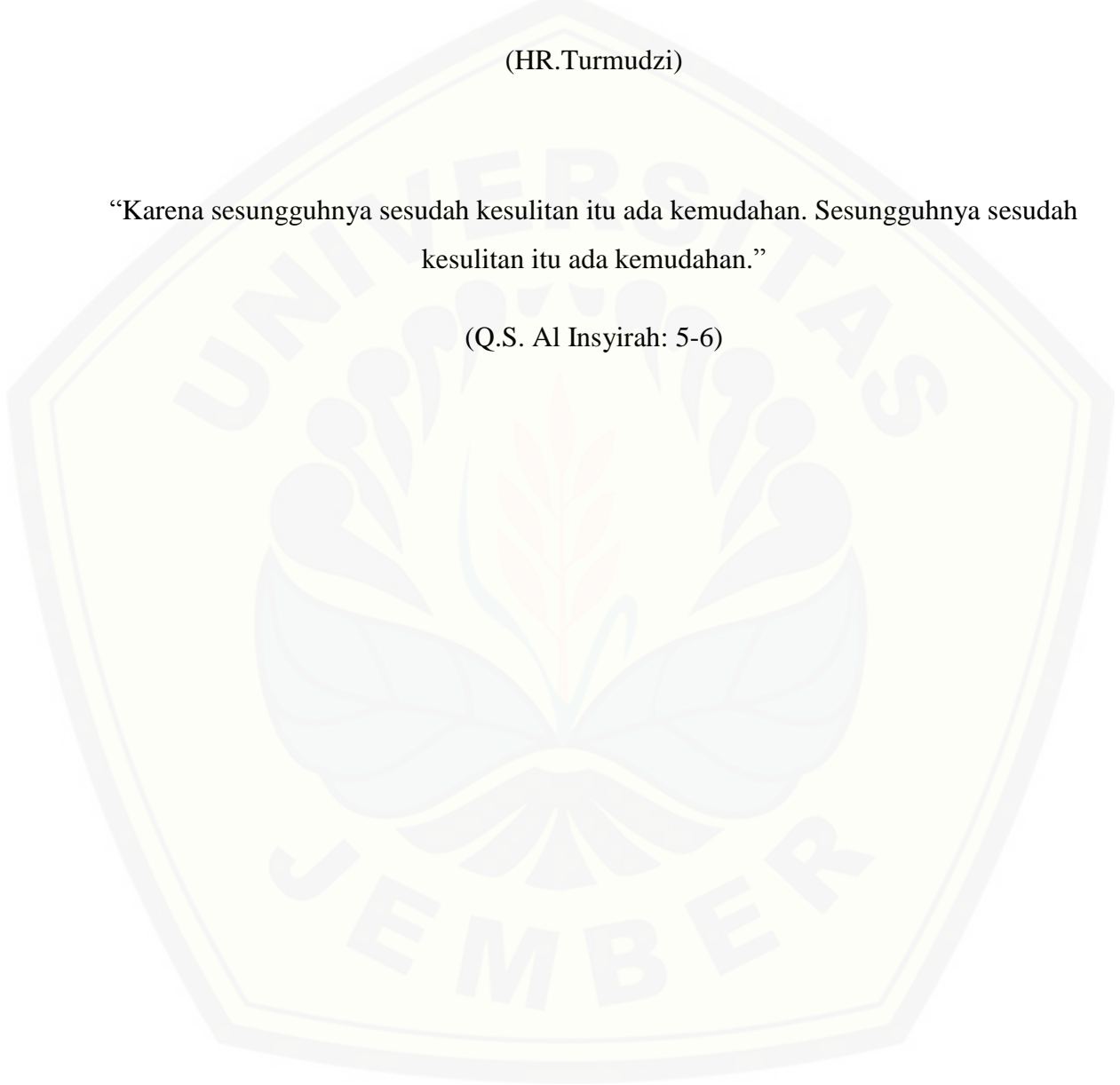
MOTTO

“Barang siapa keluar untuk mencari ilmu maka dia berada di jalan Allah.”

(HR.Turmudzi)

“Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan.”

(Q.S. Al Insyirah: 5-6)



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Kristine Dwi Puspitasari

NIM : 112210101070

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Carbopol Terhadap *Moisture Content* dan Laju Pelepasan *Patch* Ibuprofen Secara *In Vitro*” 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 mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari ini tidak benar.

Jember, 3 Maret 2016

Yang menyatakan,



Kristine Dwi Puspitasari

NIM 112210101070

SKRIPSI

**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN CARBOPOL
TERHADAP *MOISTURE CONTENT* DAN LAJU PELEPASAN *PATCH*
IBUPROFEN SECARA *IN VITRO***

Oleh:

Kristine Dwi Puspitasari

NIM. 112210101070

Pembimbing

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

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

PENGESAHAN

Skripsi Berjudul “Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Carbopol Terhadap *Moisture Content* dan Laju Pelepasan *Patch* Ibuprofen Secara *In Vitro*” telah diuji dan disahkan pada:

Hari, tanggal :Kamis, 3 Maret 2016

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,



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



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

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,



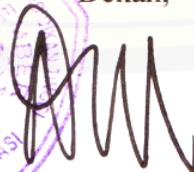
Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.
NIP 1975030920011210



Lusia Oktora Ruma KS, SF., M.Sc., Apt.
NIP 197910032003122001

Mengesahkan,

Dekan,



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

NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Carbopol Terhadap *Moisture Content* dan Laju Pelepasan *Patch* Ibuprofen Secara *In Vitro*: Kristine Dwi Puspitasari, 112210101070; 2016; 96 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Ibuprofen merupakan *non-steroidal anti-inflammatory drug* (NSAID) turunan asam propionat. Obat ini digunakan dalam pengobatan *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, gangguan muskuloskeletal lainnya, analgesik, antipiretik, serta *dysmenorrheal*. Pemberian ibuprofen peroral dapat menyebabkan efek samping yang merugikan seperti ketidaknyamanan lambung, mual, muntah, erosi lambung, sakit kepala dan karena obat ini digunakan untuk waktu yang lama dalam pengobatan gangguan *rheumatoid arthritis*, dapat menimbulkan masalah kepatuhan pasien.

Pemberian Ibuprofen secara transdermal dapat mempertahankan kadar ibuprofen pada tubuh dalam jangka waktu yang lebih panjang. Rute ini memberikan pelepasan obat yang konstan, cara penggunaan yang mudah, dan dapat mengurangi frekuensi pemberian obat, sehingga dapat dijadikan kandidat dalam desain sistem transdermal yang efektif dimana akan mengeliminasi *first-pass metabolism*, memastikan level plasma yang lebih seragam, serta mengurangi efek samping seperti iritasi lambung dan kepatuhan pasien. Salah satu bentuk sediaan *transdermal* adalah *patch*.

Salah satu komponen penting dalam sediaan *patch* adalah polimer, yang dapat mempengaruhi pelepasan obat dari sediaan. Polimer yang biasa digunakan dalam pembuatan *patch* ada dua macam yaitu, polimer yang larut dalam air (hidrofilik) dan polimer yang tidak larut dalam air (hidrofobik). Polimer hidrofilik yang dipilih adalah Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) dan Carbopol, sedangkan polimer hidrofobik menggunakan Etil Selulosa (EC).

Dalam penelitian ini akan dilakukan optimasi komposisi terbaik dari kombinasi polimer HPMC K4M dan Carbopol 934 terhadap kemampuan kecepatan

pelepasan dan % *moisture content* sediaan *transdermal patch* menggunakan bahan aktif ibuprofen 20% dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design*. Evaluasi sediaan *transdermal patch* ibuprofen yang lainnya antara lain: pengujian organoleptis, bobot, *thickness*, ketahanan lipat, pH permukaan dan % kadar ibuprofen dalam sediaan *patch*.

Hasil pengujian laju pelepasan menunjukkan bahwa *flux* $F_1 < F_2 < F_3$ dengan nilai berturut-turut sebesar $204.713 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$; $218.213 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ dan $240.507 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$. Carbopol 934 merupakan polimer yang berpengaruh dalam meningkatkan nilai *flux* sediaan *patch*. Hasil pengujian % *moisture content* menunjukkan bahwa nilai % *moisture content* $F_1 < F_2 < F_3$ dengan nilai berturut-turut sebesar 5,245%; 6,386% dan 7,797%. Carbopol 934 merupakan polimer yang berpengaruh untuk menaikkan nilai % *moisture content* sediaan *patch*. Hasil penentuan formula optimum dengan menggunakan *software Design Expert trial* versi 9.0.3 menunjukkan terdapat satu titik optimum yang memenuhi persyaratan respon yang diinginkan yaitu formula dengan jumlah HPMC K4M sebesar 0,057% dan Carbopol 934 sebesar 3,943%.

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Carbopol Terhadap *Moisture Content* dan Laju Pelepasan *Patch* Ibuprofen Secara *In Vitro*”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, Ibu Iestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
2. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M. Farm. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberi bimbingan, dorongan, meluangkan waktu, pikiran, perhatian dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik.
3. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Ibu Lusita Oktora Ruma KS, SF., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II, terima kasih atas saran dan kritik yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini.
4. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M. Farm. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang selalu memberikan bimbingannya kepada penulis.
5. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, saran dan kritik kepada penulis.
6. PT. Phapros Tbk. yang telah memberikan bantuan bahan obat kepada penulis.

7. Ibu Solihatus Sallamah, A. Md. dan Ibu Titin Nur Farida, S.Farm selaku teknisi Laboratorium Farmasetika, terima kasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini.
8. Ayahanda Pardjimin, Ibunda Sri Indah Wahyuningsih, Kakak Sonny Ariyanto Prabowo dan Keluarga yang telah memberikan pengorbanan, kasih sayang dan semangat yang besar pada penulis selama penyusunan skripsi ini.
9. Partner skripsi Nidya Anggarsasi dan Dhitya Sagita terimakasih atas kerja sama dan kebersamaan menjalani suka duka selama penelitian ini.
10. Yulio Catur Irawan, Rizka Novi Irmaningrum, Sendika Widi, Husnul Baroroh, Anis Rohmawati, Dessy Pradeswati, Alela Putri Nurfinda dan Maulina Hari Pradipta yang telah memberi inspirasi, semangat dan doa selalu.
11. Teman-teman skripsi farmasetika seperjuangan Oktavia Catur Xenograf, Imroatul Mufidah, Indarto Adikusumo, Binta Dikara, Novia Danis, Nikmatur Rohmah, Aslini Putri, Nurul Imamah, Galuh Ajeng, Liliana Anggraini, Defitri Trimardani, Lintang Ayu, Tintia Lintang, Arif Rahman, Mas Hendra dan Mbak Ika yang selalu siap memberi bantuan tenaga dan pikiran.
12. Rekan-rekan seperjuangan angkatan 2011 ASMEF, terimakasih telah berjuang bersama-sama demi cita-cita yang akan selalu menjadi sebuah keluarga.
13. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Hanya doa yang dapat penulis panjatkan semoga segala kebaikan dan dukungan yang diberikan kepada penulis mendapat balasan dari Allah SWT. Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 3 Maret 2016

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN BIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xx
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Kulit	6
2.1.1 Struktur kulit.....	6
2.1.2 Absorsi Perkulutan	7
2.2 Tinjauan tentang <i>Transdermal Patch</i>	8
2.2.1 Keuntungan dan Kerugian <i>Transdermal Patch</i>	9
2.2.2 Syarat <i>Transdermal Patch</i>	9
2.2.3 Komponen <i>Transdermal Patch</i>	10

2.2.4 Jenis <i>Transdermal Patch</i>	12
2.3 Tinjauan Pelepasan obat	13
2.4 Tinjauan Bahan Penelitian	15
2.4.1 Ibuprofen	15
2.4.2 Etil Selulosa	15
2.4.3 Hidroksipropil Metilselulosa	17
2.4.4 Carbopol	18
2.5 Simplex Lattice Design	19
BAB 3. METODE PENELITIAN	
3.1 Rancangan Penelitian	21
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	21
3.2.1 Alat	21
3.2.2 Bahan	21
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	21
3.4 Prosedur Penelitian	23
3.4.1 Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Ibuprofen	23
3.4.2 Pengujian Organoleptis	25
3.4.3 Pengujian <i>Thickness</i>	25
3.4.4 Pengujian Bobot	25
3.4.5 Pengujian Ketahanan Lipat	25
3.4.6 Pengujian pH Permukaan	25
3.4.7 Pengujian Kadar dalam Sediaan <i>Patch</i> Ibuprofen	25
a. Pembuatan larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$	25
b. Penentuan panjang gelombang maksimum ibuprofen dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$	26
c. Pembuatan kurva baku ibuprofen dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$	26
d. Pemeriksaan pengaruh basis terhadap serapan ibuprofen patch	26

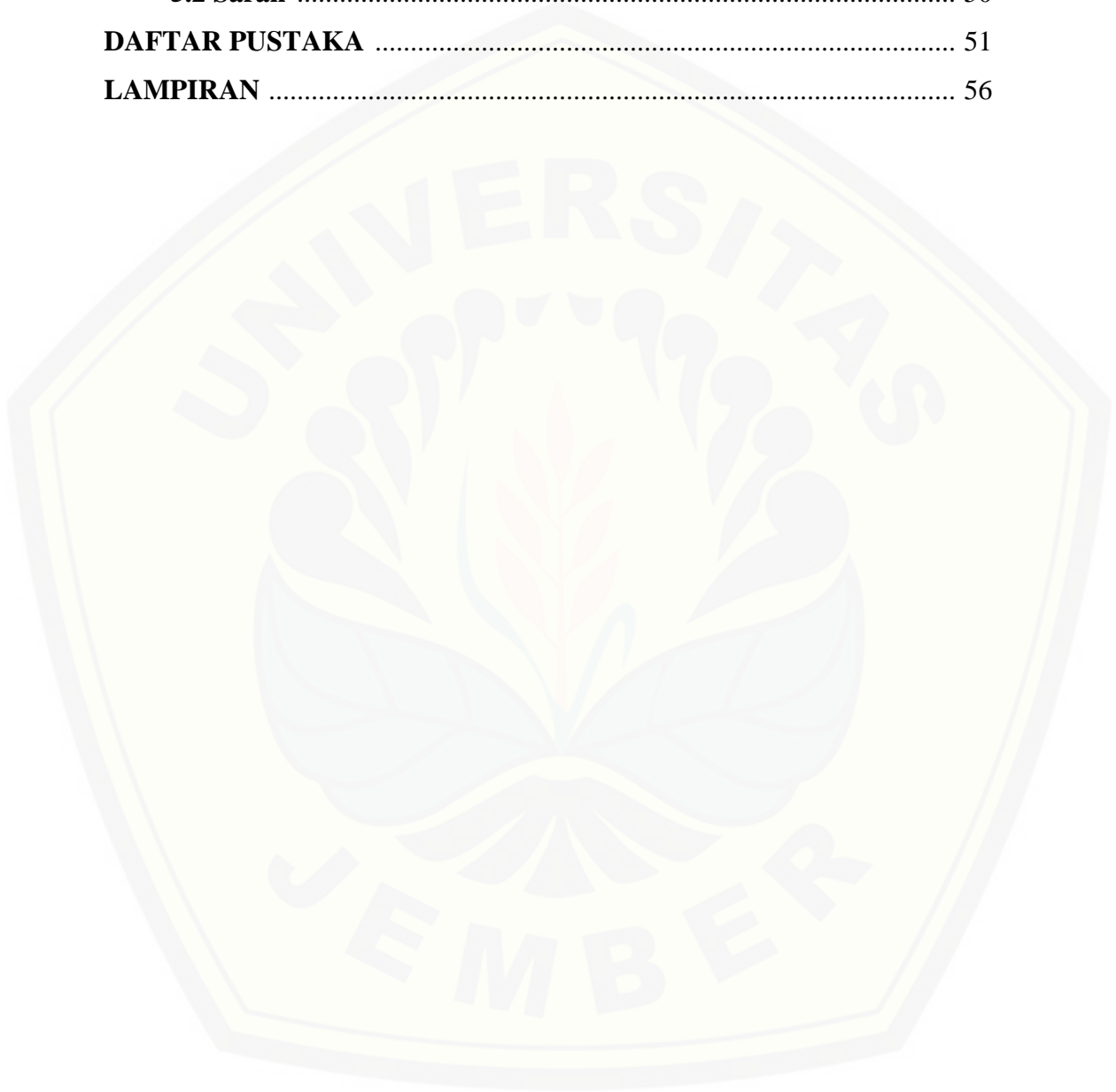
e. Pengujian kadar ibuprofen dalam sediaan patch	27
3.4.8 Pengujian <i>Moisture Content</i>	27
3.4.9 Uji pelepasan Ibuprofen Secara <i>In-Vitro</i>	27
a. Penyiapan alat uji pelepasan	28
b. Penyiapan sel difusi	28
c. Uji pelepasan	28
d. Penentuan nilai <i>flux</i>	28
3.4.10 Analisis Data	29

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Ibuprofen	30
4.2 Hasil Evaluasi Sediaan <i>Patch</i> Ibuprofen	31
4.2.1 Uji organoleptis	31
4.2.2 Pengujian <i>thickness</i>	32
4.2.3 Pengujian bobot	33
4.2.4 Pengujian ketahanan lipat	34
4.2.5 Pengujian pH permukaan	35
4.2.6 Pengujian kadar dalam sediaan <i>patch</i> ibuprofen	36
a. Penentuan panjang gelombang maksimum ibuprofen dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$	36
b. Pembuatan kurva baku ibuprofen dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$	36
c. Pengaruh basis terhadap serapan ibuprofen dalam <i>patch</i>	38
d. Pengujian keseragaman kadar ibuprofen dalam sediaan <i>patch</i>	40
4.2.7 Pengujian % <i>moisture content</i>	41
4.2.8 Uji pelepasan	44
4.2.9 Analisis <i>simplex lattice design</i> dan penentuan formula optimum	47

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan	50
5.2 Saran	50
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN	56



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Anatomi Kulit	6
2.2 <i>Patch</i> Tipe <i>Matrix Controlled System</i>	12
2.3 <i>Patch</i> Tipe <i>Membran Controlled System</i>	13
2.4 Struktur Kimia Ibuprofen	15
2.5 Struktur Etil Selulosa	16
2.6 Struktur HPMC	17
2.7 Struktur Carbopol	19
3.1 Skema langkah kerja penelitian	22
4.1 Sediaan <i>patch</i> ibuprofen yang dihasilkan	31
4.2 Kurva penentuan panjang gelombang maksimum ibuprofen 100 ppm dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$	36
4.3 Kurva baku ibuprofen dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$	38
4.4 Perbandingan kurva serapan antara ibuprofen dengan basis HPMC-EC dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$	39
4.5 Perbandingan kurva serapan antara ibuprofen dengan basis Carbopol-EC dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$	39
4.6 Perbandingan kurva serapan antara ibuprofen dengan basis HPMC-Carbopol-EC dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$	40
4.7 <i>Contour plot moisture content</i>	44
4.8 Profil pelepasan ibuprofen dari tiga formula terhadap \sqrt{t} (menit) ^{1/2}	44
4.9 <i>Contour plot flux</i>	47
4.10 <i>Superimposed Contour plot</i>	49

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Jumlah faktor berdasarkan metode optimasi <i>simplex lattice design</i>	23
3.2 Rancangan percobaan umum berdasarkan <i>simplex lattice design</i>	24
3.3 Rancangan formula <i>patch</i>	24
4.1 Komposisi polimer berdasarkan <i>simplex lattice design</i>	30
4.2 Hasil pengujian organoleptis sediaan <i>patch</i>	31
4.3 Hasil pengujian <i>thickness</i> sediaan <i>patch</i>	32
4.4 Hasil pengujian bobot sediaan <i>patch</i>	33
4.5 Hasil pengujian ketahanan lipat sediaan <i>patch</i>	34
4.6 Hasil pengujian pH permukaan <i>patch</i>	35
4.7 Serapan larutan baku ibuprofen dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$	37
4.8 Hasil pengujian keseragaman kadar <i>patch</i>	41
4.9 Hasil pengujian % <i>Moisture Content Patch</i>	42
4.10 Hasil perhitungan <i>flux</i> pelepasan dalam setiap formula	45
4.11 Hasil respon <i>flux</i> dan % <i>moisture content</i> ketiga formula	48

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Tabulasi Hasil Pengujian <i>Thickness</i>	56
A.1 Tabulasi hasil pengujian <i>thickness</i> F1	56
A.2 Tabulasi hasil pengujian <i>thuckness</i> F2	56
A.3 Tabulasi hasil pengujian <i>thickness</i> F3	57
B. Tabulasi Pengujian Keseragaman Bobot	57
B.1 Tabulasi hasil pengujian keseragaman bobot F1	57
B.2 Tabulasi hasil pengujian keseragaman bobot F2	58
B.3 Tabulasi hasil pengujian keseragaman bobot F3	58
C. <i>Moisture Content</i>	58
C.1 Tabulasi hasil <i>moisture content</i> dalam sediaan <i>patch</i> F1	59
C.2 Tabulasi hasil <i>moisture content</i> dalam sediaan <i>patch</i> F2	59
C.3 Tabulasi hasil <i>moisture content</i> dalam sediaan <i>patch</i> F3	60
D. Tabulasi Hasil Serapan Ibuprofen dalam PBS pada Panjang Gelombang Maksimum	61
E. Hasil Serapan Basis	63
E.1 Tabulasi serapan basis F1	63
E.2 Tabulasi serapan basis F2	65
E.3 Tabulasi serapan basis F3	67
F. Tabulasi Serapan Larutan Baku Ibuprofen dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05	69
G. Hasil Pengujian Keseragaman Kadar Ibuprofen dalam Sediaan <i>Patch</i>	69
G.1 Tabulasi hasil kadar ibuprofen dalam <i>patch</i> F1	70
G.2 Tabulasi hasil kadar ibuprofen dalam <i>patch</i> F2	71
G.3 Tabulasi hasil kadar ibuprofen dalam <i>patch</i> F3	72
H. Hasil Uji Pelepasan Ibuprofen dalam Sediaan <i>Patch</i>	74

H.1	Tabulasi hasil pengujian pelepasan ibuprofen dalam <i>patch</i> F1	74
H.2	Tabulasi hasil pengujian pelepasan ibuprofen dalam <i>patch</i> F2	78
H.3	Tabulasi hasil pengujian pelepasan ibuprofen dalam <i>patch</i> F3	82
I.	Contoh Perhitungan Massa Ibuprofen Tertransport Menggunakan Alat Uji Disolusi	85
J.	Profil Massa Ibuprofen tertransport pada Pengujian Pelepasan <i>Patch</i> F1, F2, dan F3	86
K.	Hasil Penentuan Formula Optimum	88
K.1	Hasil perhitungan <i>real Simplex Lattice Design</i>	88
K.2	Hasil perhitungan <i>actual Simplex Lattice Design</i>	89
K.3	Hasil pengujian dengan <i>software Design Expert trial</i> versi 9.03	90
L.	Foto-foto Alat Pengujian	91
L.1	Pembuatan <i>patch</i> ibuprofen	91
L.2	Pengujian pH menggunakan pH meter	92
L.3	Pengujian ketebalan dengan jangka sorong	92
L.4	Pengujian menggunakan spektrofotometer (<i>Genesys 10S UV-vis</i>)	92
L.5	Uji pelepasan menggunakan alat uji disolusi (<i>Pharmeq</i>) dan sel difusi	93
L.6	Pengujian <i>moisture content</i> menggunakan <i>Moisture analyzer</i> (<i>Adam Equipment</i>)	93
L.7	Pengujian menggunakan <i>hot plate magnetic stirrer</i> (ika c-mag HS7)	94
L.8	Desikator (<i>Normax</i>)	94
M.	Sertifikat Analisis Ibuprofen	95

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

A

A : kadar permulaan obat dalam pembawa

Abs : absorbansi

C

C : Celcius

cm² : Centimeter kuadrat

CO₂ : karbondioksida

Cs : Kelarutan obat dalam pembawa

CV : *Coefficient variation*

D

D : Koefisien difusi

Da : Dalton

E

EC : Etil Selulosa

F

F : Formula

G

g : Gram

H

HPMC : Hidroksipropil metilselulosa

J

J : *Flux*

K

K : Koefisien partisi

L

L : Liter

M

M : Jumlah senyawa yang melewati barrier

MC : *Moisture content*

mg : Miligram

mL : Mililiter

mm : Milimeter

N

nm : nanometer

P

PEG : Polietilen glikol

pH : *Power of hydrogen*

ppm : *Part per million*

Q

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

R

r : Koefisien korelasi

R : Replikasi

rpm : Rotasi per menit

S

SD : Standar deviasi

T

t : Waktu

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

TEA : Trietanolamin

U

UV-Vis : Ultraviolet-visibel

μg : Mikrogram

Y

Y : Respon yang diamati

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ibuprofen merupakan *non-steroidal anti-inflammatory drug* (NSAID) turunan asam propionat (Rajitha *et al.*, 2014). Obat ini digunakan dalam pengobatan *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, gangguan muskuloskeletal lainnya, analgesik, antipiretik, serta *dysmenorrheal* (Madhulatha dan Naga, 2013). Ibuprofen menimbulkan efek analgesik dengan menghambat secara langsung dan selektif enzim-enzim pada sistem saraf pusat yang mengkatalis biosintesis prostaglandin seperti siklooksigenase. Penghambatan tersebut menyebabkan pencegahan sensitasi reseptor rasa sakit oleh mediator-mediator rasa sakit seperti bradikinin, histamin, serotonin, prostasiklin, prostaglandin, ion hidrogen dan kalium yang dapat merangsang rasa sakit secara mekanis atau kimiawi (Susanti *et al.*, 2014).

Pada pemberian oral, ibuprofen secara ekstensif dimetabolisme di hati dan karena waktu paruh biologisnya pendek sehingga obat harus sering diberikan. Pemberian ibuprofen peroral dapat menyebabkan efek samping yang merugikan seperti ketidaknyamanan lambung, mual, muntah, erosi lambung, sakit kepala dan karena obat ini digunakan untuk waktu yang lama dalam pengobatan gangguan *rheumatoid arthritis*, dapat menimbulkan masalah kepatuhan pasien (Madhulatha dan Naga, 2013).

Ibuprofen merupakan inhibitor non selektif *cyclooxygenase* (COX) yang dapat menghambat enzim COX-1 dan COX-2. Enzim COX-2 diduga bertanggung jawab untuk efek antiinflamasi NSAID, sedangkan enzim COX-1 bertanggung jawab untuk toksisitas gastrointestinal (Febrianti dan Wahyuningsih, 2013). Penggunaan NSAID jangka panjang menyebabkan penghambatan COX-1 yang berfungsi secara fisiologis dalam waktu yang lama. Dampak penghambatan COX-1 tersebut adalah berkurangnya sintesis prostaglandin fisiologis yang mengakibatkan regenerasi mukosa lambung menjadi terhambat. Iritasi lokal mukosa lambung menjadi lebih lama dan lebih hebat, sehingga mukosa lambung yang semula masih baik dapat

mengalami kerusakan atau mukosa lambung yang sudah rusak dapat menjadi semakin rusak (Waranugraha *et al.*, 2010).

Pemberian ibuprofen secara transdermal dapat mempertahankan kadar ibuprofen pada tubuh dalam jangka waktu yang lebih panjang. Rute ini memberikan pelepasan obat yang konstan, cara penggunaan yang mudah, dan dapat mengurangi frekuensi pemberian obat, sehingga dapat dijadikan kandidat dalam desain sistem transdermal yang efektif dimana akan mengeliminasi *first-pass metabolism*, memastikan level plasma yang lebih seragam, serta mengurangi efek samping seperti iritasi lambung dan kepatuhan pasien (Madhulatha dan Naga, 2013).

Syarat bahan obat dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan transdermal yaitu memiliki berat molekul rendah (kurang dari 500 dalton), memiliki kelarutan yang cukup dalam minyak dan air ($\log p$ di kisaran 1-4), bioavailabilitas obat secara oral rendah, $t_{1/2}$ obat pendek, obat yang mengalami *first pass effect* dan efek samping pada gastrointestinal (Mali *et al.*, 2011). Berdasarkan syarat sediaan *transdermal* tersebut maka ibuprofen dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan *transdermal* karena memiliki koefisien partisi oktanol/air ($\log P_{\text{oct/air}}$) 4, berat molekul 206,3, waktu paruh 1,8-2 jam (Moffat, 2005), obat mengalami *first pass effect* dan memiliki efek samping pada gastrointestinal (Madhulatha dan Naga, 2013).

Salah satu bentuk sediaan *transdermal* adalah *patch*. *Transdermal patch* adalah formulasi *adhesive* obat yang ditempatkan pada kulit untuk memberikan dosis tertentu dari obat melalui kulit ke dalam aliran darah (Arhewoh *et al.*, 2014). Sediaan *transdermal patch* dibedakan menjadi dua, yaitu *membrane controlled* dan *matrix controlled* (Dhiman *et al.*, 2011). Pada penelitian ini, dibuat *patch matrix* karena pada *patch matrix* tidak terjadi kebocoran membran sehingga tidak terjadi pelepasan obat dalam jumlah besar. Beberapa keuntungan *patch matrix* dibandingkan dengan *membrane controlled* yaitu pembuatannya relatif lebih mudah, cepat dan biayanya relatif murah (Arunachalam *et al.*, 2010).

Salah satu komponen penting dalam sediaan *patch* adalah polimer, yang dapat mempengaruhi pelepasan obat dari sediaan. Polimer yang biasa digunakan dalam

pembuatan *patch* ada dua macam yaitu, polimer yang larut dalam air (hidrofilik) dan polimer yang tidak larut dalam air (hidrofobik). Polimer hidrofilik yang dipilih adalah Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) dan Carbopol, sedangkan polimer hidrofobik menggunakan Etil Selulosa (EC).

Etil Selulosa (EC) berfungsi sebagai pengatur pelepasan bahan obat yang memiliki sifat stabil, tidak larut dalam air, sedikit higroskopis dan digunakan sebagai membran pembantu dalam *patch*. Etil Selulosa (EC) umumnya tidak menyebabkan alergi, tidak beracun dan tidak menimbulkan iritasi (Rowe *et al.*, 2009). Penggunaan EC dikarenakan EC memiliki *barrier* film yang kuat sehingga akan menghasilkan sediaan *patch* yang baik. Penggunaan EC akan lebih menguntungkan apabila dikombinasi dengan polimer hidrofilik, seperti HPMC K4M (Patel *et al.*, 2009).

Pemilihan polimer HPMC karena merupakan agen penstabil pelepasan yang baik sehingga pelepasan bahan aktif obat akan terkontrol (Amjad *et al.*, 2011). Pemilihan HPMC sebagai polimer pada sediaan *patch* juga dikarenakan sifatnya yang tidak toksik dan tidak mengiritasi. Selain HPMC polimer hidrofilik yang digunakan adalah Carbopol karena mempunyai kekuatan mengembang yang tinggi (Rowe *et al.*, 2009). Carbopol memiliki kemampuan dapat kontak dengan air, sehingga akan membentuk suatu pori yang dapat membantu pelepasan obat dari basisnya (Utami, 2006).

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mempelajari kombinasi efek ketiga polimer tersebut dalam membantu pelepasan obat. Berdasarkan penelitian oleh Pandit *et al.*, (2009) diketahui bahwa kombinasi Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) dan Carbopol sebesar 2% dengan 30 % propilen glikol menghasilkan flux, koefisien permeabilitas dan pelepasan obat Tolterodine terbaik selama 12 jam. Berdasarkan penelitian tersebut penting untuk dilakukan penelitian tentang optimasi formula *patch* dengan menggunakan kombinasi polimer hidrofilik HPMC dan Carbopol untuk mengetahui seberapa besar jumlah ibuprofen yang dapat tertransportasi dan *fluks* ibuprofen sehingga diharapkan mampu memberikan efek terapi.

Pada penelitian ini dilakukan optimasi formula dengan 2 polimer yaitu HPMC dan Carbopol untuk mendapatkan kombinasi polimer hidrofilik yang optimum, sedangkan EC dibuat tetap karena berdasarkan penelitian oleh Namdeo *et al.*, (2012) penggunaan polimer EC sebesar 30% (150 mg) menghasilkan pelepasan obat Quetiapine fumarate terbaik yakni sebesar $\pm 70\%$. Optimasi kombinasi polimer hidrofilik menggunakan metode *simplex lattice design*. *Simplex lattice design* merupakan aplikasi persamaan regresi, yaitu teknik untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas dimana dalam penelitian ini laju pelepasan dan % *moisture content* ibuprofen dari sediaan *transdermal patch* sebagai variabel respon serta jumlah HPMC K4M dan Carbopol 943 sebagai variabel bebas. Evaluasi yang akan dilakukan dalam penelitian ini meliputi pengujian organoleptis, *thickness*, keseragaman berat, ketahanan lipat, uji pH, keseragaman kadar, *moisture content*, dan pelepasan ibuprofen secara *in vitro*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh komposisi polimer HPMC K4M dan Carbopol 934 terhadap % *moisture content* sediaan *patch* ibuprofen?
2. Bagaimana pengaruh komposisi polimer HPMC K4M dan Carbopol 934 terhadap laju pelepasan ibuprofen dari sediaan *patch* ibuprofen?
3. Pada komposisi berapa kombinasi polimer HPMC K4M dan Carbopol 934 menghasilkan laju pelepasan dan % *moisture content* ibuprofen yang optimum dalam sediaan *patch* ibuprofen?

1.3 Tujuan Penelitian

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

1. Menentukan pengaruh komposisi polimer HPMC K4M dan Carbopol 934 terhadap % *moisture content* sediaan *patch* ibuprofen.
2. Menentukan pengaruh komposisi polimer HPMC K4M dan Carbopol 934 terhadap laju pelepasan ibuprofen dari sediaan *patch* ibuprofen.
3. Menentukan komposisi kombinasi polimer HPMC K4M dan Carbopol 934 menghasilkan laju pelepasan dan % *moisture content* ibuprofen yang optimum dalam sediaan *patch* ibuprofen.

1.4 Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan akan diperoleh suatu data ilmiah mengenai komposisi kombinasi polimer HPMC K4M dan Carbopol 934 yang tepat dan dapat meningkatkan laju pelepasan ibuprofen dari sediaan *patch* ibuprofen sehingga dapat digunakan sebagai dasar dalam pengembangan formula sediaan *patch* ibuprofen selanjutnya.

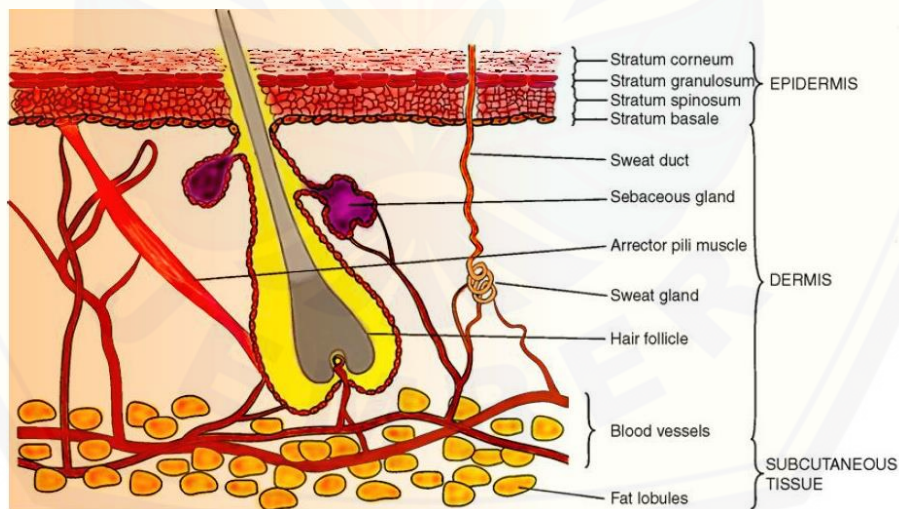
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kulit

Kulit merupakan organ tubuh paling besar yang melapisi seluruh bagian tubuh, membungkus daging dan organ-organ yang ada di dalamnya. Luas kulit pada manusia rata-rata \pm 2 meter persegi dengan tebal antara 2-3 mm, berat 10 kg jika ditimbang dengan lemaknya, 4 kg jika tanpa lemak atau beratnya sekitar 16% dari berat badan seseorang. (Tranggono dan Latifah., 2007). Kulit terdiri dari 650 kelenjar keringat, 20 pembuluh darah, 60.000 melanosit, dan lebih dari seribu ujung saraf (Junaid, 2012). Kulit berfungsi sebagai sistem epitel pada tubuh untuk menjaga keluarnya substansi-substansi penting dari dalam tubuh dan masuknya substansi-substansi asing ke dalam tubuh (Moore dan Anne, 2002).

2.1.1 Struktur Kulit

Struktur kulit terdiri dari lapisan epidermis, dermis dan hipodermis (Brown dan Burns, 2002). Gambar struktur kulit dapat dilihat pada gambar 2.1



Gambar 2.1 Anatomi Kulit (El Maghraby *et al.*, 2008)

Epidermis merupakan lapisan kulit yang paling atas. Epidermis tersusun dari beberapa lapisan sel hidup yang ditutup dengan lembaran-lembaran sel-sel mati (Utami, 2009). Ketebalan epidermis berbeda-beda pada berbagai bagian tubuh, yang

paling tebal berukuran 1 milimeter pada telapak tangan dan telapak kaki, dan yang paling tipis berukuran 0,1 milimeter terdapat pada kelopak mata, pipi, dahi dan perut. Pada epidermis dibedakan atas lima lapisan kulit, yaitu lapisan tanduk (*stratum corneum*), lapisan bening (*stratum lucidum*) disebut juga *lapisan barrier*, lapisan berbutir (*stratum granulosum*), lapisan bertaju (*stratum spinosum*) dan lapisan benih (*stratum germinativum* atau *stratum basale*) (Gawkrödger, 2002).

Dermis memiliki dua lapisan yaitu lapisan papilar setelah epidermis dan lapisan retikular yang merupakan lapisan terdalam dari dermis. Lapisan dermis mengandung fibroblas, serabut kolagen, dan serabut elastin. Serabut kolagen dan elastin membuat kulit menjadi kuat dan elastis. Di dalam lapisan dermis terdapat kelenjar keringat, folikel rambut, kelenjar sebacea, pembuluh darah, dan ujung-ujung saraf sensoris (Kee dan Hayes, 1996).

Jaringan penyambung bawah kulit (jaringan ikat) atau *hipodermis* merupakan lapisan yang mengandung jaringan lemak, pembuluh darah dan limfe, saraf-saraf yang berjalan sejajar dengan permukaan kulit. Cabang-cabang dari pembuluh-pembuluh dan saraf-saraf menuju lapisan kulit jangat. Jaringan ikat bawah kulit berfungsi sebagai bantalan atau penyangga benturan bagi organ-organ tubuh bagian dalam, membentuk kontur tubuh dan sebagai cadangan makanan. Ketebalan dan kedalaman jaringan lemak bervariasi sepanjang kontur tubuh, paling tebal di daerah pantat dan paling tipis terdapat di kelopak mata (Brown dan Burns, 2002).

2.1.2 Absorpsi Perkulatan

Absorpsi perkulatan adalah masuknya obat atau zat aktif dari luar kulit ke dalam jaringan kulit dengan melewati membran sebagai pembatas. Membran pembatas ini adalah *stratum corneum* yang bersifat tidak permeabel terutama terhadap zat larut air, dibandingkan terhadap zat yang larut dalam lemak. Penetrasi melintasi *stratum corneum* dapat terjadi karena adanya proses difusi melalui dua mekanisme yaitu *transepidermal* dan *transappendageal* (Troy, 2006).

Mekanisme *transepidermal* merupakan penetrasi dengan cara difusi pasif. Difusi pasif melalui mekanisme ini dapat terjadi melalui dua jalur kemungkinan yaitu

difusi intraseluler yang melalui sel korneosit yang berisi keratin dan difusi interseluler yang melalui ruang antar sel *stratum corneum*. *Transepidermal* merupakan jalur yang utama pada absorpsi perkutan karena luas permukaan kulit 100-1000 kali lebih luas daripada luas permukaan kelenjar dalam kulit. Absorpsi melalui rute *transepidermal* sangat ditentukan oleh keadaan *stratum corneum* yang berfungsi sebagai membran semipermeabel. Jumlah zat aktif yang terpenetrasi tergantung pada gradien konsentrasi dan koefisien partisi senyawa aktif dalam minyak dan air (Audus dan Raub, 1993).

Mekanisme *transappendageal* adalah mekanisme penetrasi molekul zat aktif melalui pori-pori yang ada pada kelenjar keringat dan folikel rambut. Folikel rambut memiliki permeabilitas yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan *stratum corneum* sehingga absorpsi lebih cepat terjadi melewati pori folikel daripada melewati *stratum corneum*. Mekanisme ini adalah mekanisme satu-satunya yang mungkin bagi senyawa-senyawa dengan molekul besar dengan kecepatan difusi rendah atau kelarutan yang buruk yang tidak dapat menembus *stratum corneum* (Potts dan Guy, 1997).

Faktor yang dapat mempengaruhi absorpsi perkutan adalah : (1) kelarutan dan karakterisasi distribusi obat; (2) perbedaan konsentrasi obat pada membran; (3) karakter dari pelarut atau pembawa yang digunakan pada obat; dan (4) ketebalan *stratum corneum*. Fenomena absorpsi perkutan terdiri dari dua tahap, yaitu pelepasan zat aktif dari pembawa untuk diabsorpsi di atas permukaan *stratum corneum* dan difusi molekul zat aktif ke dalam lapisan bawah kulit (Moss *et al.*, 2015).

2.2 Tinjauan Tentang *Transdermal Patch*

Transdermal patch adalah formulasi *adhesive* obat yang ditempatkan pada kulit untuk memberikan dosis tertentu dari obat melalui kulit ke dalam aliran darah (Arhewoh *et al.*, 2014). *Transdermal patch* umumnya mengacu pada aplikasi pengiriman agen topikal untuk kulit utuh yang sehat, pengobatan lokal dari jaringan di bawah kulit atau untuk terapi sistemik (Kumar *et al.*, 2013). *Patch transdermal*

biasanya merupakan membran berpori yang meliputi reservoir obat dimana dalam suhu tubuh akan meleburkan lapisan tipis obat yang tertanam dalam bahan *adhesive* (Arhewoh *et al.*, 2014).

2.2.1 Keuntungan dan Kerugian *Transdermal Patch*

Keuntungan *transdermal patch*: (Patel *et al.*, 2009)

1. Dapat menghindari *first pass metabolism* obat
2. Dapat menghindari degradasi obat dalam saluran GIT.
3. Mengurangi konsentrasi obat dalam plasma dengan menurunkan efeknya.
4. Mengurangi fluktuasi kadar obat dalam plasma, pemanfaatan kandidat obat dengan waktu paruh pendek dan indeks terapi rendah.
5. Mudah dihilangkan saat terjadi toksisitas.
6. Pengurangan frekuensi dosis merupakan pengembangan dari kepatuhan pasien.
7. Dapat dengan mudah diterapkan pada pasien anak-anak, orang tua dan cacat mental.
8. Pemberian obat secara *transdermal* dapat meningkatkan efek terapeutik dari berbagai obat dengan menghindari masalah spesifik yang terkait dengan obat. Misalnya iritasi GI, absorpsi rendah, dekomposisi karena efek *first pass hepatic*.
9. *Transdermal patch* dapat diaplikasikan sendiri oleh pasien.

Kekurangan *transdermal patch*: (Dhiman *et al.*, 2011)

1. Tidak cocok untuk bahan yang dapat mengiritasi kulit.
2. Dapat menyebabkan reaksi alergi.
3. Hanya untuk bahan obat yang memiliki sifat impermeabel terhadap kulit.
4. Hanya untuk obat dengan berat molekul kurang dari 500 Dalton.
5. Menyebabkan eritema, gatal-gatal dan lokal edema yang disebabkan karena obat, *adhesive* dan eksipien yang digunakan dalam formulasi *patch*.

2.2.2 Syarat *Transdermal Patch*

Parameter yang diperlukan untuk kandidat obat yang ideal untuk penghantaran *transdermal* dapat dibagi menjadi dua yaitu berdasarkan sifat fisika kimia dan sifat biologis obat. Berdasarkan sifat fisika kimia meliputi: obat harus

memiliki berat molekul kurang dari 500 dalton, memiliki afinitas untuk kedua fase hidrofobik dan hidrofilik, titik lelehnya rendah, memiliki pH yang dapat ditoleransi untuk tidak mengiritasi kulit yaitu 5-9. Namun untuk sejumlah obat, ada juga kemungkinan penyerapan *transdermal* lebih signifikan pada pH tak terion di mana bentuk molekul obat lebih dominan. Sedangkan berdasarkan sifat biologis yaitu obat ini harus poten dengan dosis harian beberapa mg/hari, $t_{1/2}$ obat harus pendek, non iritasi dan non alergi, obat yang mengalami *first pass effect* dan efek samping pada gastrointestinal (GI) (Gaikwad, 2013)

2.2.3 Komponen *Transdermal Patch*

Komponen utama *transdermal patch* terdiri dari:

1. Obat

Rute *transdermal* digunakan untuk obat yang mengalami *first pass metabolisme*, obat dengan jendela terapi yang sempit, atau obat-obat dengan waktu paruh pendek yang menyebabkan ketidakpatuhan pasien karena frekuensi dosis yang sering. Kandidat obat yang tepat untuk *transdermal patch* yaitu memiliki berat molekul rendah (kurang dari 500 dalton) dan memiliki kelarutan yang cukup dalam minyak dan air ($\log p$ di kisaran 1-4), (Guy dan Hadgraft, 1989).

2. *Matrik polimer*

Polimer merupakan bagian penting dari *transdermal patch* yang mengontrol pelepasan obat dari perangkat. Polimer matriks dapat dibuat dengan mendispersikan obat cair atau padat pada bagian basis polimer. Polimer yang digunakan dalam *transdermal patch* harus memiliki biokompatibilitas dan kompatibilitas kimia dengan obat dan komponen lain dari sistem seperti peningkat penetrasi dan bahan *adhesive* (Jhawar *et al.*, 2013). Polimer yang biasa digunakan dalam pembuatan *patch* ada dua macam yaitu, polimer yang larut dalam air (hidrofilik) dan polimer yang tidak larut dalam air (hidrofobik). Penggunaan polimer hidrofilik seperti hidroksipropil metilselulosa, hidroksipropil selulosa, dan polivinilpirolidon menyebabkan permeabilitas *patch* semakin meningkat sehingga difusi obat berjalan cepat (Jinghua *et al.*, 2001). Pemakaian polimer hidrofobik seperti etilselulosa, metilselulosa,

polietilen dan polivinil klorida akan memperlambat laju pelepasan obat, semakin tinggi konsentrasi yang digunakan, maka laju pelepasannya akan semakin lambat (Sinko, 2011).

3. *Enhancer*

Enhancer merupakan senyawa kimia yang berguna untuk meningkatkan permeabilitas stratum korneum sehingga obat dapat mencapai tingkat terapeutik yang lebih tinggi. *Enhancer* berinteraksi dengan komponen struktural stratum korneum yaitu, protein atau lipid. *Enhancer* mengubah protein dan lipid pada lapisan stratum korneum, sehingga terjadi modifikasi kimia fungsi *barrier* yang menyebabkan peningkatan permeabilitas (Williams, 2003).

4. *Adhesive*

Adhesive merupakan bahan yang membantu dalam menjaga kontak antara sistem *transdermal* dan permukaan kulit. *Adhesive* harus melekat tidak lebih dari tekanan jari yang diterapkan, dan dapat melekat kuat. Selain itu, harus dapat dilepas dari permukaan secara perlahan tanpa meninggalkan residu. Poliakrilat, poliisobutilena dan silikon merupakan basis *adhesive* yang banyak digunakan dalam *transdermal patch*. Pemilihan *adhesive* didasarkan pada berbagai faktor, termasuk desain *patch* dan formulasi obat (Yogananda dan Rakesh, 2012).

5. *Backing*

Dalam merancang lapisan *backing*, pertimbangan ketahanan kimia dari bahan merupakan hal yang paling penting. Kompatibilitas eksipien juga harus dipertimbangkan karena kontak yang lama antara lapisan *backing* dan eksipien dapat menyebabkan obat keluar dari lapisan *backing* atau dapat menyebabkan difusi eksipien, obat atau penetrasi *enhancer* melalui lapisan. *Backing* yang paling nyaman menunjukkan modulus terendah atau fleksibilitas yang tinggi, transmisi oksigen yang baik dan tingkat transmisi uap air yang tinggi. Contoh beberapa bahan *backing* antara lain *vinyl*, *polietilen* dan *polyester film* (Venkatalakshmi *et al.*, 2012).

6. *Liner*

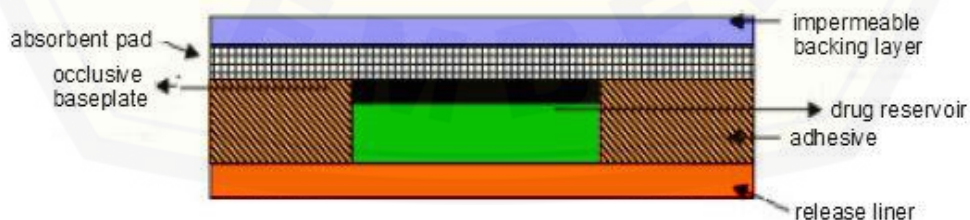
Selama penyimpanan, *patch* ditutupi oleh pelindung yang dilepaskan sebelum penerapan *patch* pada kulit. Oleh karena itu dianggap sebagai bagian dari bahan kemasan primer daripada bagian dari bentuk dosis untuk pengiriman obat. Biasanya *liner* terdiri dari lapisan dasar yang *non-oklusif* (misalnya kain kertas) atau oklusi (misalnya *Polyethylene*, *polyvinyl chloride*) dan lapisan *coating* rilis terdiri dari silikon atau teflon. Bahan lain yang digunakan untuk *liner transdermal patch* termasuk *polyester foil* dan laminat metalisasi (Dhiman *et al.*, 2011).

2.2.4 Jenis *Transdermal Patch*

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

1. *Matrix Controlled System*

Reservoir obat dibuat dengan melarutkan obat dan polimer dalam pelarut yang umum. Obat yang larut harus tersebar merata dalam polimer hidrofilik atau hidrofobik. *Plasticizer* dan *enhancer* seperti dibutil ftalat, trietil sitrat, polietilen glikol atau propilen glikol kemudian ditambahkan dan dicampur dengan baik. Polimer yang biasa digunakan untuk *matrix controlled system* antara lain polietilen glikol, eudagrit, etil selulosa, polivinilpirolidon dan hidroksipropil metilselulosa. Keuntungan dari *patch* matriks yakni tidak adanya dosis dumping, paparan langsung dari matriks polimer pada kulit dan tidak ada gangguan dari bahan *adhesive* (Mali *et al.*, 2011). Desain *patch* tipe matriks ditunjukkan pada gambar berikut:



Gambar 2.2 *Patch Tipe Matrix Controlled System* (Mali *et al.*, 2011)

2. Membran Controlled System

Reservoir obat ini terbuat dari dispersi homogen partikel obat yang tersuspensi dalam media cairan kental (misalnya cairan Silicon) untuk membentuk pasta seperti suspensi, gel atau larutan obat dalam pelarut *releasable* (Ethanol). *Reservoir* obat membentuk tumpukan antara *controlling membrane* dan *backing laminate*.

Controlling membrane dapat pecah sehingga obat dirilis dan menyebar langsung melalui bahan, atau bahan mungkin berisi cairan *micropores* dimana obat dapat menyebar melalui cairan, sehingga mengisi pori-pori. Dalam kasus membran berpori, laju pelepasan dari molekul obat tergantung pada kelarutan obat dalam membran dan ketebalannya (Mali *et al.*, 2011). Gambar 2.3 menggambarkan desain tipe *membran controlled system*.



Gambar 2.3 Patch Tipe Membran Controlled System (Mali *et al.*, 2011)

2.3 Tinjauan Pelepasan Obat

Secara umum mekanisme transpor obat dari bentuk sediaan terjadi dalam dua tahap. Tahap pertama adalah pelepasan obat dari pembawa dan tahap kedua adalah penetrasi melalui barier. Proses transpor terutama terjadi karena adanya gradien konsentrasi (Sinko, 2011).

Proses transpor obat melalui barier didasari oleh hukum Fick I, yaitu jumlah molekul senyawa yang melewati setiap unit barier dalam setiap satuan waktu, yang dinyatakan sebagai fluks (J) (Sinko, 2011).

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

Keterangan:

M : jumlah senyawa yang dapat melewati barier (gram)

S : luas permukaan barrier (cm²)

T : waktu (menit)

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

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

Keterangan:

D : koefisien difusi (cm²/menit)

C : konsentrasi fase donor (g/cm³)

X : tebal membran (cm)

Koefisien difusi (D) atau difusivitas tidak selalu tetap, karena bisa berubah harganya pada konsentrasi yang lebih tinggi. Harga D juga dipengaruhi oleh temperatur, tekanan, sifat pelarut dan sifat fisika kimia difusan. Kondisi yang penting selama proses difusi adalah keadaan tunak (*steady state*), yaitu suatu kondisi dengan jumlah obat yang lepas dari fase donor setiap saat konstan. Dalam suatu pelepasan sediaan kadang didapatkan kurva yang awal pelepasan berbentuk lengkung, tetapi untuk waktu berikutnya membentuk kurva linier. Jika kurva liniernya diekstrapolasikan dengan waktu, maka akan diperoleh titik potong yang disebut *lag time* (t_L) (Sinko, 2011).

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

Berikut ini adalah persamaan Higuchi:

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

Q adalah jumlah obat yang terlepas pada waktu t persatuan luas (A), D adalah koefisien difusi obat dalam pembawa, C adalah kadar permulaan obat dalam pembawa, C_s adalah kelarutan obat dalam pembawa, dan t adalah waktu. *Flux* pelepasan dapat ditekan dengan menghitung slope dari kurva antara Q (jumlah obat yang lepas persatuan luas) dan \sqrt{t} (waktu)^{1/2} yang diperoleh pada kondisi tunak

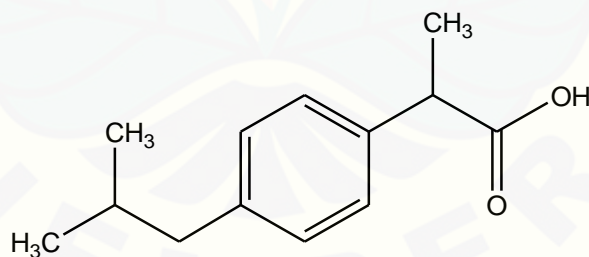
(*steady state*). Laju difusi konstan dapat dilihat dari kurva yang menghasilkan garis linier (Sinko, 2011).

2.4 Tinjauan Bahan Penelitian

2.4.1 Ibuprofen

Ibuprofen atau asam 2-(4-isobutilfenil) propionat dengan rumus molekul $C_{13}H_{18}O_2$ dan bobot molekul 206,3 merupakan golongan obat anti inflamasi non steroid derivat asam propionat yang mempunyai aktivitas analgetik. Ibuprofen berupa serbuk hablur berwarna putih hingga hampir putih, berbau khas lemah dan tidak berasa. Titik lebur dari Ibuprofen 75,0-77,5⁰C. Ibuprofen praktis tidak larut dalam air dan sangat mudah larut dalam etanol 96% dan metanol (Ditjen POM, 1995).

Mekanisme ibuprofen adalah menghambat isoenzim *siklooksigenase-1* dan *siklooksigenase-2* dengan cara mengganggu perubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin. Enzim *siklooksigenase* berperan dalam memacu pembentukan prostaglandin dan tromboksan asam arakidonat, sedangkan prostaglandin adalah molekul pembawa pesan pada proses inflamasi atau peradangan (Wilmana, 2007). Gambar struktur ibuprofen dapat dilihat pada gambar 2.4

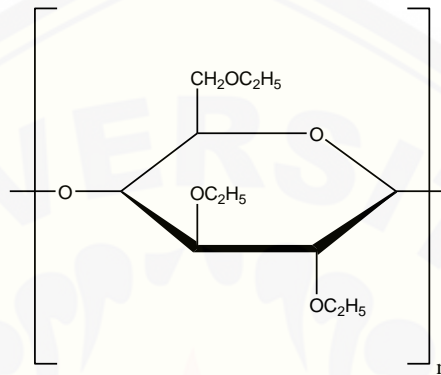


Gambar 2.4 Struktur Kimia Ibuprofen

2.4.2 Etil Selulosa

Etil Selulosa merupakan selulosa hasil reaksi antara etil klorida dengan alkali selulosa. Etil Selulosa memiliki nama kimia *Cellulose ethyl ether* [9004-57-3], selain itu Etil Selulosa juga memiliki sinonim antara lain *Aquacoat ECD*; *Aqualon*; *Ashacel*; *E462*; *Ethocel*; *ethylcellulosum*; *Surelease*. Etil Selulosa merupakan bahan tambahan yang tidak toksik, tidak menimbulkan alergi serta tidak menimbulkan iritasi (Rowe,

2009). Polimer ini merupakan polimer semi sintetik yang memiliki kelebihan dalam hal biokompatibilitas dan dapat didegradasi dalam tubuh menjadi materi non toksik untuk kemudian diekskresikan (Avanco dan Bruschi, 2008). Struktur etil selulosa dapat dilihat pada gambar 2.5



Gambar 2.5 Struktur Etil Selulosa

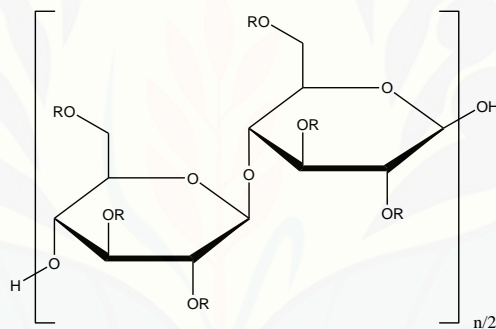
Etil Selulosa berupa bubuk putih, bebas mengalir dan tidak berasa. Etil Selulosa praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol dan air. Etil Selulosa yang mengandung kurang dari 46,5% gugus etoksi mudah larut dalam kloroform, metil asetat dan tetrahidrofuran serta campuran hidrokarbon aromatik dengan etanol (95%). Etil Selulosa yang mengandung tidak kurang dari 46,5% gugus etoksi mudah larut dalam kloroform, etanol (95%), etil asetat, metanol dan toluen (Rowe, 2009). Etil Selulosa tidak mengembang dan tidak larut dalam air dikarenakan Etil Selulosa memiliki kepadatan dan porositas yang merupakan kunci utama dalam pelepasan obat dari bahan yang tidak larut air. Walaupun Etil Selulosa tidak larut dalam air, Etil Selulosa dapat menyerap air, dikarenakan ikatan hidrogen antara atom oksigen dan gugus etil pada Etil Selulosa. Etil Selulosa memiliki bobot jenis 0,4 g/cm³ (Rowe, 2009).

Viskositas Etil Selulosa yang diukur pada suhu 25⁰C dengan menggunakan 5% Etil Selulosa yang dilarutkan dalam campuran 80% toluen dengan 20% etanol (w/w), memiliki viskositas yang berbeda antara 7-100 mPa (7-100 cP) (Rowe, 2009). Etil Selulosa yang dilarutkan dalam pelarut organik atau campuran pelarut organik

digunakan untuk menghasilkan film yang tidak larut dalam air. Etil Selulosa dengan viskositas yang tinggi dapat menghasilkan film yang kuat dan tahan lama. Film Etil Selulosa dapat dimodifikasi untuk merubah kelarutannya dengan penambahan *Hypermellose* atau *plasticizer* (Rowe, 2009). Etil Selulosa yang digunakan sebagai *backing* membran dalam sediaan *patch* memiliki kekuatan tarik yang tinggi dan memberikan aliran zat aktif yang searah dengan sangat baik (Rowe, 2009).

2.4.3 Hidroksipropil Metilselulosa

Hidroksipropil Metilselulosa merupakan polimer dengan karakteristik bentuk berupa serbuk granul atau berserat dengan warna putih kecoklatan (krem) dengan tidak memiliki rasa dan bau (Rowe, 2009). Struktur Hidroksipropil Metilselulosa dapat dilihat pada gambar 2.6



Keterangan : R adalah H, CH₃ atau CH₃CH(OH)CH₂

Gambar 2.6 Struktur HPMC

HPMC larut dalam air dingin dan membentuk larutan koloid kental, praktis tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol (95%) dan eter, tetapi dapat larut dalam campuran etanol dan diklormetan, campuran metanol dan diklormetan serta larutan air dan alkohol. HPMC dengan konsentrasi 2% dalam larutan air memiliki pH sebesar 5,0–8,0 (Rowe, 2009).

HPMC tidak bercampur dengan beberapa zat pengoksidasi kuat. HPMC merupakan polimer nonionik, sehingga tidak membentuk kompleks dengan garam logam atau ion organik dan membentuk endapan yang tidak terlarut. Larutan HPMC stabil pada pH 3-11 (Rowe, 2009).

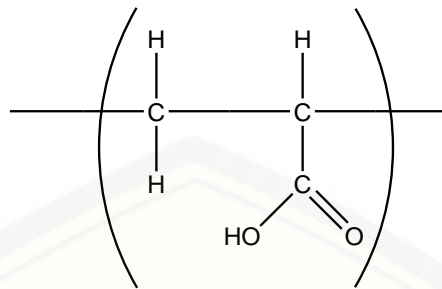
HPMC digunakan sebagai bahan bioadhesif, pembentuk film, zat penyalut, zat pengontrol pelepasan obat, agen pendispersi, peningkat disolusi, emulgator, stabilizer emulsi, zat peningkat viskositas, pengikat, mukoadhesif dan agen peningkat kelarutan (Rowe, 2009).

HPMC dikategorikan sebagai polimer hidrofilik yang merupakan polimer yang dapat larut dalam air. Jenis polimer ini akan mengembang ketika ditempatkan dalam media berair yang disertai dengan disolusi matriks. Beberapa kelompok polimer polisakarida dan turunannya seperti HPMC memiliki permukaan aktif sebagai sifat tambahan dalam kemampuannya membentuk film (Roy *et al.*, 2009).

2.4.4 Carbopol

Carbopol atau Carbomer merupakan bahan pembentuk gel yang banyak digunakan dalam bidang farmasi dan kosmetik. Carbomer merupakan polimer sintetik dengan berat molekul tinggi dari asam akrilat yang disambung silang dengan alil sukrosa atau alil eter dari pentaeritriol. Contoh grade farmasetika dari Carbomer adalah Carbopol®934.

Pada formulasi yang mengandung air atau pelarut polar, gelasi Carbomer dapat diinduksi dengan penambahan basa organik, misalnya sodium atau potasium hidroksida. Sedangkan pada sistem yang kurang polar ataupun nonpolar dapat dinetralkan dengan golongan amina, misalnya trietanolamin, dietanolamin, ataupun dengan basa amina misal diisopropanolamin, aminoetil propanol, tetra hidroksi propel etilendiamin dan trometamin. Netralisasi yang berlebihan pada Carbomer dapat berakibat turunnya viskositas dari Carbomer. Untuk menetralkan 1,0 g Carbopol®934 misalnya dibutuhkan: trietanolamin 1,35g, etanolamin 0,68g, trietilamin 0,80g, diisopropanolamin 1,70g, natriumhidroksida 0,42g (Voight, 1995). Struktur Carbopol dapat dilihat pada gambar 2.7



Gambar 2.7 Struktur Carbopol

2.5 Simplex Lattice Design

Simplex lattice design merupakan aplikasi persamaan regresi, yaitu teknik untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. *Simplex lattice design* digunakan dalam percobaan untuk menentukan secara simulasi efek dari proporsi dan interaksinya yang signifikan. *Simplex lattice design* dengan dua proporsi berarti ada dua proporsi (misal A dan B) yang masing-masing faktor diuji pada *level* yang berbeda, yaitu 100% A 0% B, A 100% B, dan 50% A 50% B. Respon merupakan sifat atau hasil percobaan yang diamati. Respon yang diukur harus dikuantitatifkan (Bolton, 1997)

Respon dan daerah optimum untuk karakteristik formulasi sering didapatkan dari aplikasi *simplex lattice design*. Model ini sesuai untuk optimasi formulasi jumlah dari bahan harus konstan, sebagai contoh suatu produk terdiri atas 90% bahan aktif dan pelarut, sementara itu 10% terdiri atas pengawet, pewarna, dan surfaktan (Bolton, 1997).

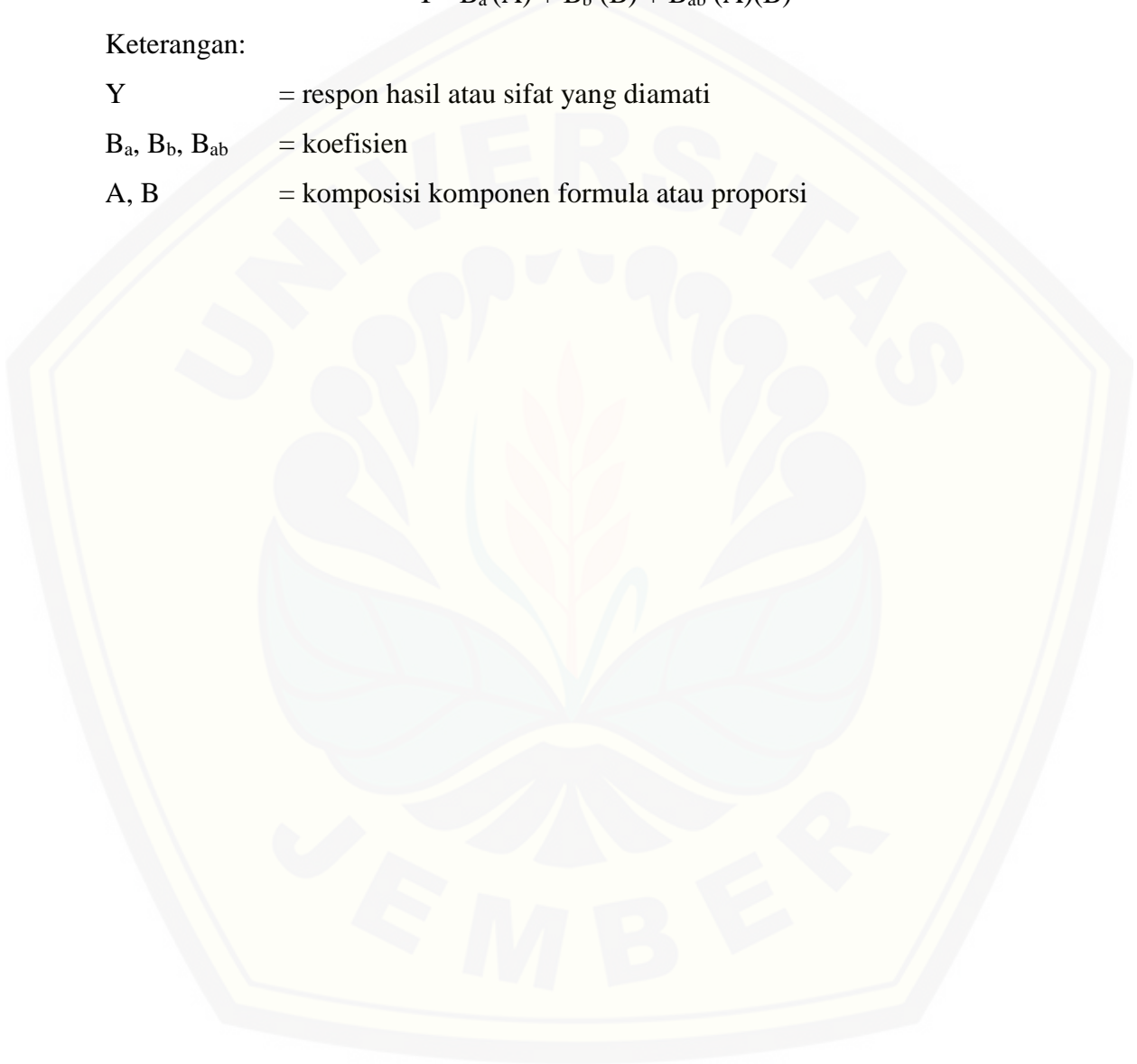
Desain *simplex lattice design* terdiri atas penyiapan berbagai formulasi yang berbeda-beda kombinasi bahannya. Kombinasi-kombinasi tersebut dibentuk sedemikian rupa sehingga melalui percobaan dapat memperhitungkan respon dari daerah *simplex* dengan cara yang mudah dan efisien. Daerah *simplex* adalah bagian yang terarsir oleh berbagai bahan terpilih untuk percobaan. Kombinasi dari desain *simplex* dipilih berdasarkan cara simetrikal. Hasil percobaan digunakan untuk mengestimasi respon permukaan. Sama halnya dengan metode optimasi lainnya,

ekstrapolasi dengan kombinasi di luar rentang tidak dianjurkan. Persamaan yang dihasilkan adalah persamaan empiris yang dapat menjelaskan pola respon di dalam daerah *simplex*. Persamaan umum dari *simplex lattice design* adalah sebagai berikut:

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

Keterangan:

- Y = respon hasil atau sifat yang diamati
B_a, B_b, B_{ab} = koefisien
A, B = komposisi komponen formula atau proporsi



BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1. Rancangan Penelitian

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

3.2 Alat dan bahan Penelitian

3.2.1 Alat

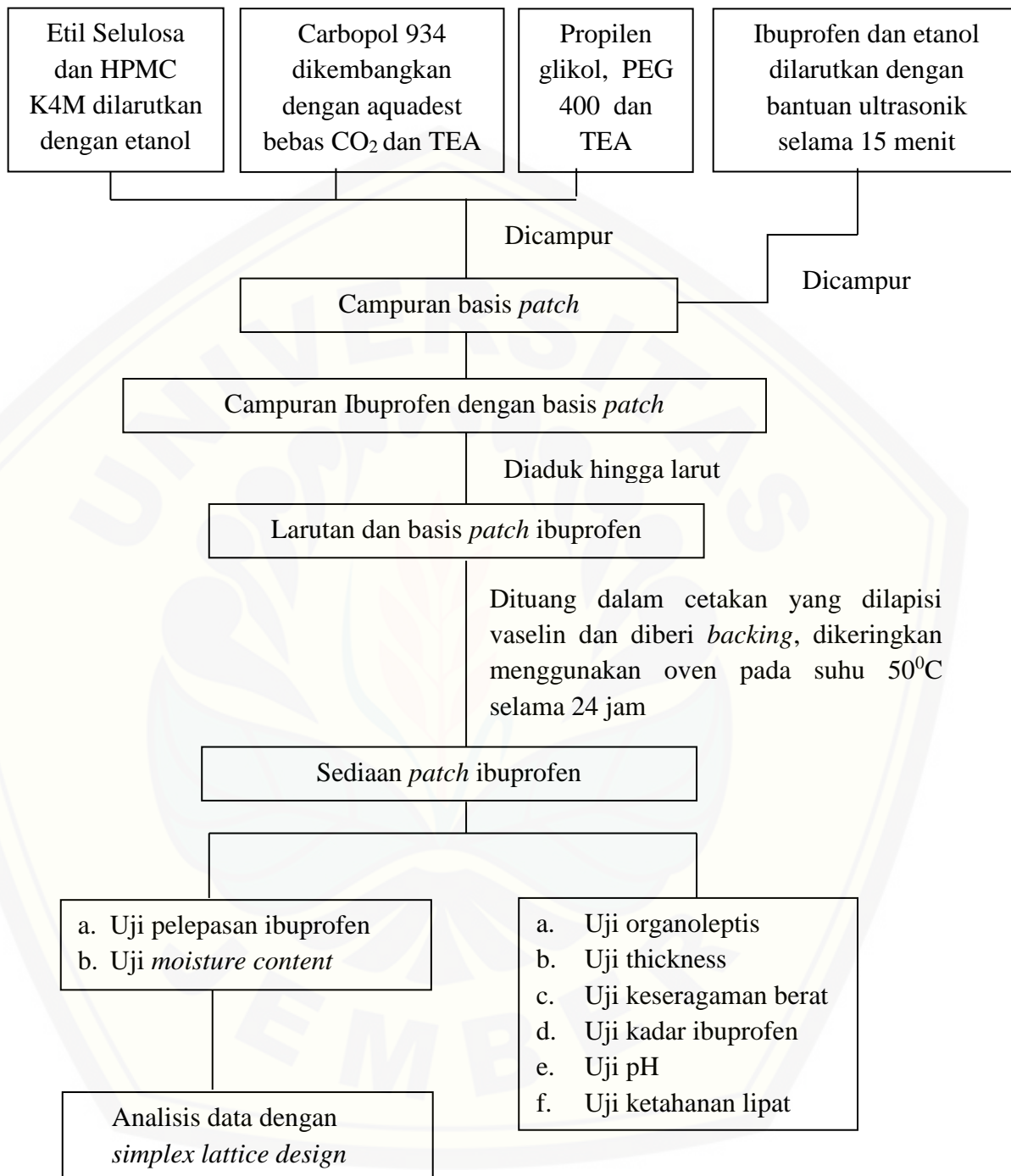
Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer (*Genesys 10S UV-vis*), alat uji disolusi (*Logan*), sel difusi, pH meter (*Elmetron*), *ultrasonic homogenizer* (*Elmasonic E 30H*), *magnetic stirrer* (Ika C-Mag HS7), neraca analitik (*Centarus Scale*), jangka sorong (*Tricle Brand*), desikator (*Normax*), oven (*Memmert*), *moisture analyzer* (*Adam Equipment*), alat-alat gelas dan *software Design Expert trial* versi 9.03.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan adalah Ibuprofen (PT. Phapros), HPMC (PT. Bratachem), Carbopol (PT. Bratachem), Etil Selulosa (PT. Bratachem), Propilen glikol (PT. Bratachem), PEG 400 (PT. Bratachem), *Backing patch* (PT. Hisamitsu), Kalium klorida (PT. Bratachem), Kalium Fosfat Dibasik (PT. Bratachem), Natrium Fosfat Dibasik (PT. Bratachem), Natrium Klorida (PT. Bratachem), TEA (PT. Bratachem), Etanol 96% dan Akua bebas CO₂.

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

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



Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Pembuatan Sediaan *Patch* Ibuprofen

Membuat larutan ibuprofen sebanyak 5 mL dengan menimbang 500 mg ibuprofen dilarutkan dalam etanol dengan bantuan ultrasonik selama 15 menit. HPMC K4M dan EC N-22 dilarutkan dengan etanol, Carbopol 934 dikembangkan dengan aquadest bebas CO₂ dan TEA, masing-masing dalam beaker glass. Larutan ibuprofen dipipet 1 mL yang mengandung ibuprofen 100 mg dan dimasukkan dalam *beaker glass* yang telah berisi campuran homogen polimer HPMC K4M, Carbopol 934 dan EC N-22. Selanjutnya ditambahkan propilen glikol, PEG 400 dan TEA, aduk hingga larut. Larutan polimer dan obat yang sudah dicampur di tuang ke dalam cetakan yang dilapisi vaselin dan diberi *backing patch*, kemudian dikeringkan menggunakan oven pada suhu 50⁰ C selama 24 jam. Cetakan yang digunakan pada penelitian ini adalah cetakan bentuk lingkaran dengan diameter 3,8 cm.

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode *simplex lattice design*. Penelitian menggunakan tiga rancangan formula dengan variabel terikat Y dan dua variabel bebas A dan B. Variabel bebas A adalah jumlah HPMC K4M dan B adalah Carbopol 934. Variabel terikat Y meliputi laju pelepasan dan % *moisture content* ibuprofen dari sediaan *transdermal patch*. Jumlah faktor antara HPMC K4M dan Carbopol 934 ditentukan berdasarkan rancangan metode optimal *simplex lattice design*. Jumlah faktor berdasarkan metode optimasi *simplex lattice design* dicantumkan pada Tabel 3.1

Tabel 3.1 Jumlah faktor berdasarkan metode optimasi *simplex lattice design*

Percobaan	Jumlah	
	HPMC K4M (%)	Carbopol 934(%)
1	4	0
2	2	2
3	0	4

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

Tabel 3.2 Rancangan percobaan umum berdasarkan *simplex lattice design*

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

Rancangan formula *patch* dari penelitian dapat dilihat pada Tabel 3.3

Tabel 3.3 Rancangan formula *patch*

Komposisi	Fungsi	Formula (%)		
		F(1)	F(2)	F(3)
Ibuprofen	Bahan aktif	20	20	20
HPMC K4M	<i>Polimer Hidrofilik</i>	4	2	0
Carbopol 934	<i>Polimer Hidrofilik</i>	0	2	4
EC N-22	<i>Polimer Hidrofobik</i>	30	30	30
Propilen Glikol	<i>Co-solvent</i>	30	30	30
PEG 400	<i>Plasticizer</i>	13	13	13
TEA	<i>Alkalizing agent</i>	3	3	3
Jumlah		100	100	100

*Total Polimer yang digunakan adalah 34%

3.4.2 Pengujian Organoleptis

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

3.4.3 Pengujian *Thickness*

Uji ini dilakukan untuk mengetahui ketebalan pada setiap sediaan *patch* yang telah dibuat. Ketebalan polimer obat *patch* diukur pada lima titik berbeda dengan menggunakan alat jangka sorong. Rata-rata dan *standart deviasi* dari lima titik tersebut dihitung untuk setiap *patch* (Madhulatha dan Naga, 2013).

3.4.4 Pengujian Bobot

Pengujian bobot dilakukan dengan menimbang bobot 5 *patch* dari setiap formula. Masing-masing *patch* ditimbang, kemudian dihitung rata-rata bobot dan *standart deviasi* dari hasil pengukuran tersebut (Madhulatha dan Naga, 2013).

3.4.5 Pengujian Ketahanan Lipat

Ketahanan lipat diukur secara manual untuk *patch-patch* yang telah disiapkan. Pengujian dilakukan dengan cara melipat *patch* berulang kali pada satu titik yang sama sampai rusak atau dilipat hingga 300 kali (Jhawar *et al.*, 2013). Berapa kali *patch* bisa dilipat di tempat yang sama tanpa adanya kerusakan memberikan nilai dari ketahanan lipat (Madhulatha dan Naga, 2013).

3.4.6 Pengujian pH Permukaan

Pengujian dilakukan untuk menjamin pH permukaan *patch*. Uji ini dilakukan dengan menambahkan 10 mL aquadest bebas CO₂ ke dalam *patch* dan didiamkan selama 1 jam. Pengujian pH permukaan menggunakan pH meter (Kumar., *et al.*, 2013).

3.4.7 Pengujian Kadar dalam Sediaan *Patch* Ibuprofen

a. Pembuatan larutan dapar fosfat salin pH 7,4

Larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ sebanyak 1 liter dapat dibuat dengan melarutkan 1,44 g Na₂HPO₄; 0,27 g KH₂PO₄; 8 g NaCl; dan 0,2 g KCl dalam ± 800 mL aquadest bebas CO₂, kemudian dilakukan pengujian pH menggunakan pH meter hingga pH $7,4 \pm 0,05$. Jika pH larutan dapar fosfat salin yang terbentuk tidak tepat 7,4

$\pm 0,05$ maka ditambah dengan HCl atau NaOH sampai diperoleh pH $7,4 \pm 0,05$. Selanjutnya ditambahkan aquadest bebas CO₂ hingga 1000 mL (Ditjen POM, 1995).

b. Penentuan panjang gelombang maksimum ibuprofen dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$

Ditimbang 100 mg ibuprofen, dimasukkan labu ukur 100 mL ditambahkan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ dan dilarutkan dengan bantuan ultrasonik selama ± 1 jam, kemudian setelah larut ditambahkan larutan dapar fosfat kembali sampai tanda batas (larutan baku 1000 ppm). Dipipet 1 mL dan dimasukkan labu ukur 10 mL sehingga didapat kadar 100 ppm. Diamati serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm dan ditentukan panjang gelombang maksimumnya dengan memilih panjang gelombang pada absorbansi yang paling tinggi.

c. Pembuatan kurva baku ibuprofen dalam dapar fosfat salin pH $7.4 \pm 0,05$

Dibuat larutan baku induk ibuprofen 1000 ppm dan 500 ppm dalam dapar fosfat salin pH $7.4 \pm 0,05$. Selanjutnya dilakukan pengenceran sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 40 ppm, 50 ppm, 80 ppm, 100 ppm, 150 ppm, 250 ppm, 300 ppm dan 400 ppm. Masing-masing larutan ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva kadar ibuprofen terhadap serapan dari hasil pengukuran tersebut dan ditentukan persamaan regresinya.

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

Patch tanpa mengandung ibuprofen dilarutkan dalam dapar fosfat salin 20 mL dan diekstraksi selama 60 menit dengan menggunakan magnetik stirer. Larutan hasil ekstraksi kemudian disaring, dimasukkan dalam labu ukur 50 mL ditambah dengan dapar fosfat salin pH 7,4 hingga tanda batas. Kemudian dipipet 1 mL dimasukkan dalam labu ukur 10 mL ditambah dengan dapar fosfat salin pH 7,4 sampai tanda batas. Selanjutnya amati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm.

e. Pengujian keseragaman kadar ibuprofen dalam sediaan *patch*

Patch yang mengandung ibuprofen dilarutkan dengan dapar fosfat salin pH 7,4 sebanyak 20 mL dan diekstraksi selama 60 menit dengan menggunakan magnetik stirer. Larutan hasil ekstraksi kemudian disaring, dimasukkan dalam labu ukur 50 mL ditambah dengan dapar fosfat salin pH 7,4 sampai tanda batas. Kemudian dipipet 1 mL dimasukkan dalam labu ukur 10 mL dan ditambah dengan dapar fosfat salin pH 7,4 sampai tanda batas. Secara teoritis mengandung ibuprofen dengan konsentrasi 200 ppm. Serapannya diamati dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Sediaan *patch* ini mengandung ibuprofen 20%. Menurut Huber dan Ludwig (2007) bila analit pada matrik sampel >1% maka % *recovery* nya yaitu 97-103% dan RSD (CV) kurang dari 2,7%.

3.4.8 Pengujian *moisture content*

Uji ini dilakukan untuk mengetahui seberapa besar kandungan air pada sediaan *patch* yang dapat menurunkan nilai *acceptable* serta mempengaruhi stabilitas sediaan. Apabila kandungan air terlalu tinggi maka dapat menyebabkan kontaminasi mikroorganisme sehingga stabilitas sediaan akan berkurang (Shivaraj *et al.*, 2010). Uji ini dilakukan dengan menggunakan alat *Moisture Analyzer* yang diatur pada suhu 100°C. Uji % *moisture content* menggunakan *patch* sebanyak 6 formula yang digabung menjadi satu, sehingga akan sesuai dengan berat minimal bahan yang dapat diukur oleh alat *Moisture Analyzer*, yaitu sebesar 3 gram. Kadar air yang diharapkan yaitu memiliki nilai % *moisture content* paling minimum (<10%) (Kumar *et al.*, 2012).

$$\%MC = \frac{\text{berat awal} - \text{berat akhir}}{\text{berat awal}} \times 100\%$$

3.4.9 Uji Pelepasan Ibuprofen Secara *in-vitro*

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

a. Penyiapan alat uji pelepasan

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

b. Penyiapan sel difusi

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

c. Uji pelepasan

Cakram dimasukkan ke dalam alat uji disolusi. *Paddle* (dayung) dipasang hingga jarak ujung *paddle* dengan bagian atas cakram yakni ± 2 cm, kecepatan putar *paddle* diatur 50 rpm dan suhu diatur $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Tombol *start* ditekan untuk memulai kerja alat. Proses dilakukan selama 6 jam. Sampel diambil dari kompartemen reseptor sebanyak 5,0 mL pada menit ke-0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360. Setiap kali selesai sampling dilakukan penambahan 5,0 mL larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ yang baru.

d. Penentuan nilai *flux*

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

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

Q adalah jumlah obat yang tertransport pada waktu t persatuan luas (x), D adalah koefisien difusi obat dalam pembawa, A adalah kadar permulaan obat dalam pembawa, C_s adalah kelarutan obat dalam pembawa, dan t adalah waktu (Sinko, 2011). Rentang nilai *flux* yang dikehendaki yaitu $150 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2} - 250 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$ (Istiqomah, 2014).

3.4.10 Analisis data

Penelitian ini menggunakan tiga rancangan formula dengan menggunakan *simplex lattice design* dengan variabel terikat Y dan dua variabel bebas A dan B. Variabel bebas A adalah jumlah HPMC K4M dan B adalah Carbopol 934. Ketiga formula tersebut diuji sehingga didapatkan data % *moisture content* dan *flux* pelepasan dari sediaan *patch* ibuprofen. kemudian data dianalisis menggunakan *software Design Expert trial* versi 9.03 dan didapatkan persamaan untuk masing-masing parameter tersebut.

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan:

1. Penggunaan Carbopol 934 dapat meningkatkan nilai % *moisture content* yang lebih besar dibandingkan penggunaan HPMC K4M, sedangkan interaksi keduanya dapat menurunkan nilai % *moisture content* sediaan *patch* ibuprofen.
2. Penggunaan HPMC K4M dan Carbopol 934 sebagai basis dapat meningkatkan laju pelepasan, tetapi penggunaan kombinasi HPMC K4M dan Carbopol 934 dapat menurunkan laju pelepasan sediaan *patch* ibuprofen. Penggunaan Carbopol 934 tanpa kombinasi dapat meningkatkan laju pelepasan paling besar.
3. Komposisi optimum kombinasi HPMC K4M dan Carbopol 934 pada sediaan *patch* ibuprofen dengan *Simplex Lattice Design* adalah komposisi polimer HPMC K4M 0,057% dan Carbopol 934 3,943%.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka dapat disarankan:

1. Perlu dilakukan optimasi suhu pengeringan saat pembuatan sediaan *patch*.
2. Perlu dilakukan validasi dalam metode pembuatan sediaan *patch*.
3. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui stabilitas sediaan *patch* tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Amjad, M., Estheshamuddin, M., Hanifa, S.C., Sabreesh, M., Asia, R., dan Kumar, G. S. 2011. Formulation and Evaluation Transdermal Patches of Atenolol. *International Journal for Pharmaceutical and Allied Research*. ISSN 2250 – 0744. Vol. 1 (2). P: 109-119.
- Anisree, G. S., Ramasamy, C., Wesley, J., dan Koshy, B. M. 2012. Formulation of Transdermal Drug Delivery System of Metoprolol Ttrate and its Evaluation. *Journal Pharmaceutical Sciences and Research*. ISSN 0975-1459. Vol. 4: 1939-1942.
- Arhewoh, M. I., Eraga, S. O., Builders, P. F., dan Uduh, U. A. 2014. Snail Mucin-Based Formulation of Ibuprofen for Transdermal Delivery. *Journal of Science and Practice of Pharmacy*. Volume 1(1): 31-36.
- Arunachalam, A., Karthikeyan, M., Kumar, D. V., Prathap, M., Sethuraman, S., dan Ashutoshkumar, S. 2010. Transdermal Drug Delivery System: A Review. *Current Pharma Research*. Volume 1(1): 70-81.
- Audus, K. L., dan Raub, T. J. 1993. *Biological Barriers to Protein Delivery*. New York: Plenum Press.
- Avanco, G. B., dan Bruschi, M. L. 2008. Preparation and Characterisation of Ethylcellulose Microparticles Containing Propolis. *Rev. Cienc. Farm. Basica*. Volume 29 (2): 129-135.
- Bharkatiya, M., Nema, R. K., dan Bhatnagar, M. 2010. Designing and Characterization of Drug Free Patches for Transdermal Application. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. ISSN 0975-248X. Vol. 2 (1) : 35-39.
- Bolton, S. 1997. *Pharmaceutical Statistic Practical and Clinical Application*, 3rd ed. New York: Mercel Dekker inc.
- Brown, R. G., dan Burns, T. 2002. *Lecture Notes on Dermatology*. Jakarta: Erlangga.
- Dhiman, S., Singh T. G., dan Rehni, A. K. 2011. Transdermal Patches: A Recent Approach to New Drug Delivery System. *International Journal of Pharmacy dan Pharmaceutical Sciences*. Volume 3(5): 26-34

- Ditjen POM. 1995. *Farmakope Indonesia*, Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- El Maghraby, G.M., Barry, B. W., dan William, A. C., 2008. Liposom and Skin: from Drug Delivery to Model Membranes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Volume 34: 203-222.
- Febrianti, R. V., dan Wahyuningsih, I. 2013. Efek Ulcerogenic Dispersi Padat Ibuprofen-Polivinil Piroolidon (PVP) pada Tikus Putih Jantan. *Pharmaciana*. Volume 3(2): 29-36.
- Gaikwad, A. K. 2013. Transdermal Drug Delivery System: Formulation Aspect and Evaluation. *Comprehensive Journal of Pharmaceutical Sciences*. Volume 1(1): 1-10.
- Gawkrodger, D. J. 2002. *Dermatology, an Illustrated Colour Text*, 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Ghosh, L.K., Ghosh, N. C., Chatterjee, M., dan Gupta, B. K. 1998. Product Development Studies on the Tablet Formulation of Ibuprofen to Improve Bioavailability. *Drug dev. Ind. Pharm.* 24:473-7.
- Guy, R., dan Hadgraft, J. 1989. *Selection of Drug Candidates for Transdermal Drug Delivery*. New York: Marcel Dekker.
- Huber dan Ludwig. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories*, Second Edition. New York: Informa Healthcare USA, Inc.
- Istiqomah, H. 2014. *Optimasi Propilen Glikol dan Isopropil Miristat terhadap Laju Pelepasan Ibuprofen dalam Sediaan Gel*. Jember: Skripsi
- Jhawar, V. C., Saini, V., Kamboj, S., dan Maggon, N. 2013. Transdermal Drug Delivery System: Approaches and Advancements in Drug Absorption Through Skin. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* ISSN: 0976-044X. Vol. 20 (1). P: 47-56.
- Jinghua, Y., Peter, S., dan Stephen, H. 2001. Effect of Polyethylen Glycol on Morphology Thermomechanical Properties and Water Vapor Permeability of Cellulose Acetate Free Film. *Pharm.Tech.* p.62-73.
- Junaid. A. B. 2012. Analgesic Therapeutic Transdermal Drug Delivery System Through Patches. *International Journal of Advances in Pharmaceutical Research*. Volume 3(3): 846-854.

- Kee, L. J., dan Hayes, R. E. 1996. *Farmakologi: Pendekatan Proses Keperawatan*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Kumar, S. V., Tarun, P., dan Kumar, T. A. 2013. Formulation Optimization and Characterization of Transdermal Patch of Mefenamic Acid. *International Journal of Medicine and Pharmaceutical Research*. Volume 1(2): 198-205.
- Madhulatha, A., dan Naga, T. R. 2013. Formulation and Evaluation of Ibuprofen Transdermal Patches. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. Volume 4(1): 351-362.
- Mali, R.A., Pattan, S. R., N, Hiremath S., Nirmal, S. A., Vaykole, A. M., dan Shaikh, A. A. 2011. Preparation and Evaluation of Ibuprofen Transdermal Patch. *Pharmacologyonline*. Volume 1: 623-637.
- Moffat, A. C., Osselton, M. D., Widdop, B., dan Galichet, L. Y. 2005. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*, Third Edition. UK: Pharmaceutical Press.
- Moore, K. L., dan Anne, M. R. 2002. *Anatomi Klinik Dasar*. Jakarta: Hipokrates.
- Moss, G. P., Gullick, D. R., dan Wilkinson, S. C. 2015. *Predictive Methods in Percutaneous Absorption*. London: Springer-Verlag.
- Muharata, R. I., dan Aronson, P. M. 1994. The Relationship between Solution pH and Clinical Irritancy for Carboxylic Acid-Based Personal Washing Product. *J. Soc. Cosmet. Chem*. Volume 45: 239-246.
- Namdeo, A., Navneet, G., dan Akanksha, G. 2012. Development and Evaluation of Transdermal Patches of Quetiapine Fumerate for the Treatment of Psychosis. *International Journal of Drug Delivery*. Volume 4: 470-476.
- Pandit, V., Khanum, A., Bhaskaran, S., dan Banu, V. 2009. Formulation and Evaluation of Transdermal Film for the Treatment of Overactive Bladder. *International Journal of PharmTech Research*. Volume 1(3): 799-804.
- Patel, D.P., Setty, C. M., Mistry, G. N., Patel, S. L., Patel, T. J., Mistry, P. C., Rana, A. K., Patel, P. K., dan Mishra, R. S. 2009. Development and Evaluation of Ethyl Cellulose Based Transdermal Films of Furosemide for Improved in Vitro Skin Permeation. *AAPS Pharm Sci Tech*. Vol. 10(2): 437-442.
- Perioli, L., Ambrogi, V., Angelici, F., Ricci, M., Giovagnoli, S., Capuccella, M., dan Rossi, C. 2004. Development of Mucoadhesive Patches for Buccal

- Administration of Ibuprofen. *Journal of Controlled Release*. Volume 99: 73-82.
- Potts, R. O., dan Guy, R. H. 1997. *Mechanisms of Transdermal Drug Delivery*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Rajitha, K., Lakshmi, P.K., Pranitha, A., dan Prasanthi, D. 2014. Transdermal Permeation Enhancement of Ibuprofen and its Solid Dispersions. *Int. J. Res. Ayurveda Pharm.* Volume 5(4): 508-514.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., dan Quinn, M. E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th Edition. UK: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.
- Sharma, A., Saini, S., dan Rana, A. C. 2013. Transdermal Drug Delivery System: A Review. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. ISSN 2229-3701. Vol. 4 (1). P: 286-292.
- Shirsand, S. B., Ladhane, G. M., Prathap, S., dan Prakash P. V. 2012. Design and Evaluation of Matrix Transdermal Patches of Meloxicam. *RGUSH J. Pharmacy*. Vol 2 (4): 58-62.
- Shivaraj, A., Selvam, R. P., Mani, T. T., dan Sivakumar, T. 2010. Design And Evaluation of Transdermal Drug Delivery of Ketotifen Fumarate. *Int J Pharm Biomed Research*. ISSN 0976-0350. Vol (2) : 42-47.
- Sinko, P. J. 2011. *Martin Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika*, Edisi 5. Jakarta: EGC Kedokteran.
- Snjedrova, E dan Dittrich, M. 2012. Pharmaceutical Applications of Plasticizer Polymers. Dalam Luqman M. (Eds), *Recent Advances in Plasticizer*. P 69-90.
- Susanti., Evridianto, A. H., Asmara, I. D. Y., dan Djalil, A. D. 2014. Penetapan Kadar Ibuprofen dalam Tablet serta Aplikasinya pada Plasma Tikus Jantan Wistar secara In Vitro dengan Metode KCKT. *Molekul*. Volume 9(2): 175-182.
- Tranggono, R. I. S., dan Latifah, F. 2007. *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Troy. 2006. *Remington's The Science and Practice of Pharmacy*. Baltimore Maryland: Lippincott Williams & Wilkins.

- Utami, A. W. 2006. *Pengaruh Kadar Metilselulose 4000 cps terhadap Pelepasan Na Diklofenak dalam Sediaan Lepas Lambat dengan Matriks Etilselulose 10 cps*. Surabaya: Skripsi.
- Utami, I. S. 2009. *Bebas Masalah Kulit*. Yogyakarta: Kanisius.
- Venkatalakshmi, R., Sudhakar, Y., Chetty, M., Sasikala, C., dan Varma, M. 2012. Buccal Drug Delivery Using Adhesive Polymeric Patches. *International Journal of Pharmaceutical Science Research*. Vol 3(1): 35-41.
- Voight, R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Waranugraha, Y., Suryana, B. P. P., dan Pratama, B. 2010. Hubungan Pola Penggunaan OAINS dengan Gejala Klinis Gastropati pada Pasien Reumatik. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. Volume 26(2): 107-112.
- William, A. 2003. *Transdermal and Topical Drug Delivery*. London: Pharmaceutical Press
- Wilmana, P.F., dan Gan, S. 2007. *Analgesik-Antipiretik Analgesik Anti-Inflamasi Nonsteroid dan Obat Gangguan Sendi Lainnya. Dalam: Gan, S., Setiabudy, R., dan Elysaabeth, eds. Farmakologi dan Terapi. Edisi 5*. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik FK UI.
- Yogananda dan Rakesh, B. 2012. An Overview on Mucoadhesive Buccal Patches. *International Journal of Universal Pharmacy and Life Sciences*. Vol2(2): 348-373.

LAMPIRAN

A. Tabulasi Hasil Pengujian *Thickness*A.1. Tabulasi Hasil Pengujian *Thickness* F1

	F1 R1	F1 R2	F1 R3
	(mm)	(mm)	(mm)
Titik 1	0,250	0,200	0,200
Titik 2	0,250	0,250	0,250
Titik 3	0,200	0,200	0,250
Titik 4	0,250	0,250	0,200
Titik 5	0,200	0,250	0,200
Rata-Rata ± SD	0,230 ± 0,0274	0,230 ± 0,0274	0,220 ± 0,0274
Total Rata-Rata ± SD	0,227 ± 0,0000		

A.2. Tabulasi Hasil Pengujian *Thickness* F2

	F2 R1	F2 R2	F2 R3
	(mm)	(mm)	(mm)
Titik 1	0,300	0,350	0,300
Titik 2	0,300	0,300	0,350
Titik 3	0,350	0,300	0,350
Titik 4	0,300	0,350	0,300
Titik 5	0,350	0,300	0,300
Rata-Rata ± SD	0,320 ± 0,0274	0,320 ± 0,0274	0,320 ± 0,0274
Total Rata-Rata ± SD	0,320 ± 0,0000		

A.3. Tabulasi Hasil Pengujian *Thickness* F3

	F3 R1	F3 R2	F3 R3
	(mm)	(mm)	(mm)
Titik 1	0,400	0,400	0,450
Titik 2	0,450	0,400	0,450
Titik 3	0,400	0,400	0,400
Titik 4	0,400	0,450	0,400
Titik 5	0,400	0,450	0,450
Rata-Rata ± SD	0,410 ± 0,0224	0,420 ± 0,0245	0,430 ± 0,0274
Total Rata-Rata ± SD	0,420 ± 0,0025		

B. Tabulasi Hasil Pengujian Bobot

B.1. Tabulasi Hasil Pengujian Bobot F1

No.	Bobot Backing	Bobot Patch	Bobot Sediaan
	(mg)	(mg)	(mg)
1	363,8	684,3	320,5
2	368,8	693,1	324,3
3	361,9	684,4	322,5
4	361,0	681,5	320,5
5	363,5	691,5	328,0
Rata-Rata ± SD	323,160 ± 3,135		

B.2. Tabulasi Hasil Pengujian Bobot F2

No.	Bobot Backing (mg)	Bobot Patch (mg)	Bobot Sediaan (mg)
1	366,3	695,0	328,7
2	361,5	688,2	326,7
3	366,4	695,6	329,2
4	360,5	688,7	328,2
5	365,5	691,4	325,9
Rata-Rata ± SD		327,740 ± 1,390	

B.3. tabulasi Hasil Pengujian Bobot F3

No.	Bobot Backing (mg)	Bobot Patch (mg)	Bobot Sediaan (mg)
1	369,5	783,3	413,8
2	360,4	786,1	425,7
3	362,5	775,0	412,5
4	365,6	790,4	424,8
5	366,7	779,5	412,8
Rata-Rata ± SD		417,920 ± 6,716	

C. *Moisture Content*

$$\%MC = \frac{B_0 - B_1}{B_0} \times 100\%$$

Keterangan % MC : Kadar *Moisture Content*

B0 : Berat awal *patch*

B1 : Berat akhir *patch*

C.1. Tabulasi Hasil *Moisture Content* dalam Sediaan *Patch F1*

- $\%MC = \frac{0,568-0,538}{0,568} \times 100\%$
= 5,285%
- $\%MC = \frac{0,555-0,526}{0,555} \times 100\%$
= 5,200%
- $\%MC = \frac{0,520-0,493}{0,520} \times 100\%$
= 5,250%

	Berat Awal (gram)	Berat Akhir (gram)	% moisture content
Replikasi 1	0,568	0,538	5,285%
Replikasi 2	0,555	0,526	5,200%
Replikasi 3	0,520	0,493	5,250%
Rata-Rata ± SD	5,245 ± 0,0004%		
CV	0,8108		

C.2. Tabulasi Hasil *Moisture Content* dalam Sediaan *Patch F2*

- $\%MC = \frac{0,593-0,554}{0,593} \times 100\%$
= 6,498%
- $\%MC = \frac{0,563-0,527}{0,563} \times 100\%$
= 6,311%
- $\%MC = \frac{0,560-0,524}{0,560} \times 100\%$
= 6,350%

	Berat Awal (gram)	Berat Akhir (gram)	% moisture content
Replikasi 1	0,593	0,554	6,498%
Replikasi 2	0,563	0,527	6,311%
Replikasi 3	0,560	0,524	6,350%
Rata-Rata ± SD	6,386 ± 0,0010%		
CV	1,5431		

C.3. Tabulasi Hasil *Moisture Content* dalam Sediaan *Patch F3*

- $$\begin{aligned} \%MC &= \frac{0,583-0,537}{0,583} \times 100\% \\ &= 7,771\% \end{aligned}$$
- $$\begin{aligned} \%MC &= \frac{0,578-0,532}{0,578} \times 100\% \\ &= 7,820\% \end{aligned}$$
- $$\begin{aligned} \%MC &= \frac{0,575-0,530}{0,575} \times 100\% \\ &= 7,800\% \end{aligned}$$

	Berat Awal (gram)	Berat Akhir (gram)	% moisture content
Replikasi 1	0,583	0,537	7,771%
Replikasi 2	0,578	0,532	7,820%
Replikasi 3	0,575	0,530	7,800%
Rata-Rata ± SD	7,797 ± 0,0002 %		
CV	0,3182		

D. Tabulasi hasil serapan ibuprofen dalam PBS pada penentuan panjang gelombang maksimum

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	0,698	252	0,147	304	0,038	356	0,019
201	1,261	253	0,163	305	0,037	357	0,019
202	1,732	254	0,174	306	0,037	358	0,019
203	2,126	255	0,186	307	0,037	359	0,019
204	2,443	256	0,208	308	0,036	360	0,019
205	2,582	257	0,225	309	0,036	361	0,018
206	2,712	258	0,242	310	0,036	362	0,018
207	2,784	259	0,261	311	0,035	363	0,018
208	3,008	260	0,276	312	0,035	364	0,018
209	2,916	261	0,285	313	0,034	365	0,018
210	2,934	262	0,292	314	0,034	366	0,018
211	2,897	263	0,295	315	0,034	367	0,018
212	2,923	264	0,298	316	0,033	368	0,017
213	2,936	265	0,284	317	0,033	369	0,017
214	2,955	266	0,268	318	0,033	370	0,018
215	2,924	267	0,242	319	0,032	371	0,016
216	2,928	268	0,228	320	0,032	372	0,017
217	2,946	269	0,195	321	0,031	373	0,016
218	2,923	270	0,172	322	0,031	374	0,016
219	2,960	271	0,151	323	0,030	375	0,016
220	2,985	272	0,135	324	0,029	376	0,016
221	2,993	273	0,129	325	0,029	377	0,016
222	3,032	274	0,118	326	0,029	378	0,016
223	3,037	275	0,105	327	0,028	379	0,016
224	3,041	276	0,097	328	0,028	380	0,016

225	3,018	277	0,088	329	0,027	381	0,015
226	3,009	278	0,076	330	0,027	382	0,015
227	3,023	279	0,068	331	0,026	383	0,015
228	3,004	280	0,063	332	0,026	384	0,015
229	2,910	281	0,060	333	0,025	385	0,015
230	2,607	282	0,057	334	0,025	386	0,014
231	2,188	283	0,056	335	0,025	387	0,014
232	1,792	284	0,054	336	0,024	388	0,014
233	1,416	285	0,053	337	0,024	389	0,014
234	1,102	286	0,052	338	0,023	390	0,012
235	0,848	287	0,051	339	0,022	391	0,014
236	0,640	288	0,050	340	0,022	392	0,014
237	0,490	289	0,048	341	0,022	393	0,014
238	0,369	290	0,202	342	0,021	394	0,014
239	0,286	291	0,211	343	0,021	395	0,014
240	0,195	292	0,225	344	0,021	396	0,013
241	0,179	293	0,219	345	0,020	397	0,014
242	0,157	294	0,188	346	0,021	398	0,013
243	0,139	295	0,144	347	0,020	399	0,013
244	0,125	296	0,107	348	0,020	400	0,013
245	0,118	297	0,088	349	0,020		
246	0,114	298	0,076	350	0,019		
247	0,103	299	0,068	351	0,019		
248	0,106	300	0,039	352	0,019		
249	0,108	301	0,039	353	0,019		
250	0,113	302	0,038	354	0,018		
251	0,121	303	0,038	355	0,016		

E. Hasil Serapan Basis

E.1. Tabulasi Serapan Basis F1

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	0,088	252	0,018	304	0,009	356	0,004
201	0,193	253	0,017	305	0,009	357	0,007
202	0,295	254	0,017	306	0,009	358	0,005
203	0,301	255	0,017	307	0,009	359	0,005
204	0,297	256	0,017	308	0,009	360	0,004
205	0,299	257	0,016	309	0,009	361	0,004
206	0,291	258	0,016	310	0,009	362	0,004
207	0,277	259	0,016	311	0,008	363	0,004
208	0,262	260	0,016	312	0,008	364	0,004
209	0,244	261	0,016	313	0,008	365	0,004
210	0,224	262	0,016	314	0,008	366	0,004
211	0,218	263	0,015	315	0,008	367	0,006
212	0,192	264	0,015	316	0,008	368	0,006
213	0,183	265	0,015	317	0,008	369	0,006
214	0,165	266	0,015	318	0,008	370	0,006
215	0,157	267	0,015	319	0,007	371	0,006
216	0,144	268	0,014	320	0,007	372	0,007
217	0,128	269	0,014	321	0,007	373	0,006
218	0,125	270	0,014	322	0,007	374	0,006
219	0,113	271	0,014	323	0,007	375	0,007
220	0,109	272	0,014	324	0,006	376	0,007
221	0,094	273	0,014	325	0,006	377	0,006
222	0,081	274	0,014	326	0,006	378	0,006
223	0,079	275	0,014	327	0,006	379	0,006
224	0,073	276	0,014	328	0,006	380	0,007

225	0,071	277	0,013	329	0,006	381	0,006
226	0,066	278	0,013	330	0,006	382	0,006
227	0,061	279	0,013	331	0,006	383	0,006
228	0,056	280	0,013	332	0,006	384	0,007
229	0,054	281	0,013	333	0,006	385	0,007
230	0,051	282	0,012	334	0,005	386	0,007
231	0,047	283	0,012	335	0,005	387	0,007
232	0,044	284	0,012	336	0,005	388	0,007
233	0,041	285	0,012	337	0,005	389	0,006
234	0,036	286	0,011	338	0,005	390	0,004
235	0,033	287	0,011	339	0,005	391	0,006
236	0,031	288	0,011	340	0,006	392	0,006
237	0,029	289	0,011	341	0,006	393	0,006
238	0,027	290	0,011	342	0,006	394	0,006
239	0,025	291	0,011	343	0,006	395	0,006
240	0,023	292	0,011	344	0,006	396	0,005
241	0,022	293	0,011	345	0,006	397	0,005
242	0,019	294	0,011	346	0,005	398	0,005
243	0,019	295	0,011	347	0,005	399	0,005
244	0,019	296	0,011	348	0,005	400	0,005
245	0,019	297	0,010	349	0,005		
246	0,019	298	0,010	350	0,005		
247	0,019	299	0,010	351	0,005		
248	0,018	300	0,010	352	0,006		
249	0,018	301	0,010	353	0,006		
250	0,018	302	0,010	354	0,006		
251	0,018	303	0,010	355	0,006		

E.2. Tabulasi Serapan Basis F2

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	0,224	252	0,015	304	0,006	356	0,002
201	0,313	253	0,015	305	0,006	357	0,002
202	0,307	254	0,015	306	0,006	358	0,003
203	0,294	255	0,014	307	0,006	359	0,003
204	0,282	256	0,014	308	0,006	360	0,003
205	0,270	257	0,014	309	0,007	361	0,003
206	0,260	258	0,014	310	0,007	362	0,004
207	0,253	259	0,014	311	0,007	363	0,004
208	0,249	260	0,013	312	0,007	364	0,004
209	0,238	261	0,013	313	0,007	365	0,004
210	0,222	262	0,013	314	0,007	366	0,004
211	0,213	263	0,012	315	0,005	367	0,004
212	0,205	264	0,012	316	0,005	368	0,004
213	0,190	265	0,012	317	0,005	369	0,005
214	0,184	266	0,012	318	0,005	370	0,005
215	0,178	267	0,012	319	0,004	371	0,005
216	0,167	268	0,012	320	0,004	372	0,005
217	0,153	269	0,013	321	0,004	373	0,005
218	0,149	270	0,013	322	0,004	374	0,003
219	0,137	271	0,013	323	0,004	375	0,003
220	0,124	272	0,013	324	0,005	376	0,003
221	0,119	273	0,013	325	0,005	377	0,003
222	0,106	274	0,013	326	0,005	378	0,003
223	0,091	275	0,011	327	0,005	379	0,003
224	0,086	276	0,011	328	0,005	380	0,003

225	0,078	277	0,011	329	0,005	381	0,004
226	0,071	278	0,011	330	0,005	382	0,003
227	0,064	279	0,011	331	0,003	383	0,005
228	0,059	280	0,010	332	0,003	384	0,005
229	0,052	281	0,010	333	0,003	385	0,005
230	0,046	282	0,010	334	0,002	386	0,005
231	0,040	283	0,010	335	0,002	387	0,005
232	0,036	284	0,011	336	0,002	388	0,005
233	0,032	285	0,009	337	0,002	389	0,004
234	0,028	286	0,009	338	0,002	390	0,004
235	0,026	287	0,009	339	0,002	391	0,004
236	0,022	288	0,009	340	0,002	392	0,004
237	0,020	289	0,009	341	0,002	393	0,005
238	0,019	290	0,008	342	0,003	394	0,004
239	0,018	291	0,008	343	0,003	395	0,003
240	0,017	292	0,009	344	0,003	396	0,002
241	0,016	293	0,009	345	0,003	397	0,002
242	0,016	294	0,009	346	0,003	398	0,002
243	0,016	295	0,009	347	0,003	399	0,002
244	0,016	296	0,008	348	0,004	400	0,002
245	0,016	297	0,008	349	0,004		
246	0,016	298	0,008	350	0,004		
247	0,015	299	0,008	351	0,004		
248	0,015	300	0,007	352	0,004		
249	0,014	301	0,007	353	0,002		
250	0,015	302	0,007	354	0,002		
251	0,015	303	0,006	355	0,002		

E.3. Tabulasi Serapan Basis F3

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	0,187	252	0,010	304	0,006	356	0,005
201	0,276	253	0,010	305	0,006	357	0,003
202	0,263	254	0,010	306	0,006	358	0,002
203	0,259	255	0,010	307	0,007	359	0,002
204	0,241	256	0,010	308	0,008	360	0,002
205	0,235	257	0,010	309	0,008	361	0,002
206	0,227	258	0,008	310	0,008	362	0,002
207	0,216	259	0,008	311	0,006	363	0,002
208	0,209	260	0,008	312	0,006	364	0,003
209	0,196	261	0,008	313	0,005	365	0,004
210	0,189	262	0,007	314	0,005	366	0,005
211	0,174	263	0,007	315	0,005	367	0,005
212	0,168	264	0,007	316	0,004	368	0,005
213	0,153	265	0,006	317	0,004	369	0,004
214	0,144	266	0,006	318	0,004	370	0,004
215	0,136	267	0,006	319	0,004	371	0,004
216	0,122	268	0,006	320	0,003	372	0,004
217	0,119	269	0,006	321	0,003	373	0,006
218	0,106	270	0,006	322	0,003	374	0,006
219	0,098	271	0,005	323	0,003	375	0,006
220	0,084	272	0,005	324	0,003	376	0,007
221	0,071	273	0,005	325	0,003	377	0,007
222	0,062	274	0,004	326	0,003	378	0,007
223	0,057	275	0,004	327	0,002	379	0,007
224	0,053	276	0,004	328	0,002	380	0,007

225	0,045	277	0,004	329	0,002	381	0,008
226	0,041	278	0,004	330	0,002	382	0,008
227	0,038	279	0,005	331	0,002	383	0,006
228	0,034	280	0,005	332	0,003	384	0,005
229	0,029	281	0,006	333	0,003	385	0,005
230	0,027	282	0,006	334	0,003	386	0,005
231	0,024	283	0,006	335	0,004	387	0,004
232	0,022	284	0,006	336	0,006	388	0,003
233	0,019	285	0,007	337	0,006	389	0,003
234	0,017	286	0,005	338	0,007	390	0,003
235	0,014	287	0,005	339	0,007	391	0,003
236	0,013	288	0,004	340	0,007	392	0,004
237	0,013	289	0,004	341	0,008	393	0,004
238	0,013	290	0,004	342	0,008	394	0,004
239	0,013	291	0,003	343	0,008	395	0,004
240	0,013	292	0,003	344	0,008	396	0,003
241	0,013	293	0,003	345	0,005	397	0,002
242	0,013	294	0,003	346	0,003	398	0,002
243	0,012	295	0,003	347	0,003	399	0,002
244	0,012	296	0,002	348	0,003	400	0,002
245	0,012	297	0,004	349	0,003		
246	0,012	298	0,004	350	0,004		
247	0,011	299	0,004	351	0,005		
248	0,011	300	0,004	352	0,005		
249	0,011	301	0,004	353	0,005		
250	0,011	302	0,004	354	0,005		
251	0,011	303	0,004	355	0,005		

- F. Tabulasi Serapan Larutan Baku Ibuprofen dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi pada 264,0 nm
40	0,103
50	0,110
80	0,175
100	0,239
150	0,321
250	0,503
300	0,573
400	0,747

```

Method          : Linearity
Probability     : 95%
Number of data  : 8
Line equation   : Y = 0.03814094 + 0.00179991X
Corelation coefficient : 0.99821370
Sy value       : 0.01529093
Vx0 value      : 4.96081700%
Xp value       : 37.87146000

The Corelation coefficient is fullfilled the requirement ( > 0.99 )
The Vx0 value is fullfilled the requirement ( 0% to 5% )
The Xp value is OK ( < 40.00000000 )

```

- G. Hasil Pengujian Keseragaman Kadar Ibuprofen dalam Sediaan *Patch*

- Persamaan Regresi Penetapan Kadar Ibuprofen

$$y = 0,0018x + 0,0381$$

- Kadar Ibuprofen Teoritis = $\frac{100 \text{ mg}}{50 \text{ ml}} \times 1000 \text{ ppm} = 2000 \text{ ppm}$

$$= \frac{1 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 2000 \text{ ppm} = 200 \text{ ppm}$$

G.1. Tabulasi hasil kadar ibuprofen dalam sediaan *patch* F1

	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
Replikasi 1	0,392	196,611	98,306
Replikasi 3	0,388	194,389	97,194
Replikasi 2	0,391	196,056	98,028
Rata-Rata ± SD		97,843 ± 0,578	
CV		0,591	

- Kadar 1 = $0,0018x + 0,0381$

$$0,392 = 0,0018x + 0,0381$$

$$0,0018x = 0,392 - 0,0381$$

$$x = 196,611 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery} = \frac{196,611}{200} \times 100\% = 98,306\%$$

- Kadar 2 = $0,0018x + 0,0381$

$$0,388 = 0,0018x + 0,0381$$

$$0,0018x = 0,388 - 0,0381$$

$$x = 194,389 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery} = \frac{194,389}{200} \times 100\% = 97,194\%$$

- Kadar 3 = $0,0018x + 0,0381$

$$0,391 = 0,0018x + 0,0381$$

$$0,0018x = 0,391 - 0,0381$$

$$x = 196,056 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery} = \frac{196,056}{200} \times 100\% = 98,028\%$$

G.2. Tabulasi hasil kadar ibuprofen dalam sediaan *patch* F2

	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
Replikasi 1	0,389	194,944	97,472
Replikasi 2	0,393	197,167	98,583
Replikasi 3	0,395	198,278	99,139
Rata-Rata \pm SD		98,398 \pm 0,849	
CV		0,862	

- Kadar 1 = $0,0018x + 0,0381$

$$0,389 = 0,0018x + 0,0381$$

$$0,0018x = 0,389 - 0,0381$$

$$x = 194,944 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery} = \frac{194,944}{200} \times 100\% = 97,472\%$$

- Kadar 2 = $0,0018x + 0,0381$

$$0,393 = 0,0018x + 0,0381$$

$$0,0018x = 0,393 - 0,0381$$

$$x = 197,167 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery} = \frac{197,167}{200} \times 100\% = 98,583\%$$

- Kadar 3 = $0,0018x + 0,0381$

$$0,395 = 0,0018x + 0,0381$$

$$0,0018x = 0,395 - 0,0381$$

$$x = 198,278 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery} = \frac{198,278}{200} \times 100\% = 99,139\%$$

G.3. Tabulasi hasil kadar ibuprofen dalam sediaan *patch* F3

	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
Replikasi 1	0,394	197,722	98,861
Replikasi 2	0,396	198,833	99,417
Replikasi 3	0,390	195,500	97,750
Rata-Rata ± SD		98,676 ± 0,849	
CV		0,860	

- Kadar 1 = $0,0018x + 0,0381$

$$0,394 = 0,0018x + 0,0381$$

$$0,0018x = 0,394 - 0,0381$$

$$x = 197,722 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery} = \frac{197,722}{200} \times 100\% = 98,861\%$$

- Kadar 2 = $0,0018x + 0,0381$

$$0,396 = 0,0018x + 0,0381$$

$$0,0018x = 0,396 - 0,0381$$

$$x = 198,833 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery} = \frac{198,833}{200} \times 100\% = 99,417\%$$

- Kadar 3 = $0,0018x + 0,0381$

$$0,390 = 0,0018x + 0,0381$$

$$0,0018x = 0,390 - 0,0381$$

$$x = 195,500 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery} = \frac{195,500}{200} \times 100\% = 97,750\%$$

H. Hasil Uji Pelepasan Ibuprofen dalam Sediaan *Patch*H.1. Tabulasi hasil pengujian pelepasan ibuprofen pada sediaan *patch* F1

➤ Replikasi 1

t (menit)	√t (menit)	Absorbansi F(1) R1	Absorbansi tn-t0	Kadar Ibuprofen (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Ibuprofen dalam 500 ml (μg)	Kadar Ibuprofen per satuan luas (μg/cm²)
0	0,000	0,006	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,127	0,121	46,056	0,000	23027,778	2031,564
30	5,477	0,154	0,148	61,056	0,461	30758,056	2713,547
45	6,708	0,178	0,172	74,389	1,071	37730,000	3328,628
60	7,746	0,196	0,190	84,389	1,815	43101,944	3802,554
90	9,487	0,228	0,222	102,167	2,659	52412,778	4623,977
120	10,954	0,246	0,240	112,167	3,681	57923,611	5110,155
180	13,416	0,256	0,250	117,722	4,802	61262,222	5404,695
240	15,492	0,275	0,269	128,278	5,979	67128,611	5922,242
300	17,321	0,285	0,279	133,833	7,262	70547,778	6223,889
360	18,974	0,299	0,293	141,611	8,601	75105,833	6626,011

➤ Replikasi 2

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Absorbansi F(1) R2	Absorbansi tn-t0	Kadar Ibuprofen (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Ibuprofen dalam 500 ml (μg)	Kadar Ibuprofen per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,133	0,130	51,056	0,000	25527,778	2252,120
30	5,477	0,160	0,157	66,056	0,511	33283,056	2936,308
45	6,708	0,184	0,181	79,389	1,171	40280,000	3553,595
60	7,746	0,204	0,201	90,500	1,965	46232,500	4078,738
90	9,487	0,235	0,232	107,722	2,870	55296,111	4878,351
120	10,954	0,248	0,245	114,944	3,947	59445,833	5244,449
180	13,416	0,259	0,256	121,056	5,097	63076,111	5564,721
240	15,492	0,275	0,272	129,944	6,307	68125,833	6010,219
300	17,321	0,298	0,295	142,722	7,607	75164,444	6631,182
360	18,974	0,302	0,299	144,944	9,034	76989,167	6792,163

➤ Replikasi 3

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Absorbansi F(1) R3	Absorbansi tn-t0	Kadar Ibuprofen (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Ibuprofen dalam 500 ml (μg)	Kadar Ibuprofen per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,007	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,144	0,137	54,944	0,000	27472,222	2423,663
30	5,477	0,171	0,164	69,944	0,549	35246,944	3109,567
45	6,708	0,195	0,188	83,278	1,249	42263,333	3728,569
60	7,746	0,215	0,208	94,389	2,082	48235,278	4255,428
90	9,487	0,246	0,239	111,611	3,026	57318,333	5056,756
120	10,954	0,261	0,254	119,944	4,142	62043,056	5473,582
180	13,416	0,274	0,267	127,167	5,341	66253,889	5845,072
240	15,492	0,289	0,282	135,500	6,613	71056,389	6268,759
300	17,321	0,311	0,304	147,722	7,968	77845,000	6867,667
360	18,974	0,313	0,306	148,833	9,445	79139,167	6981,841

➤ Kadar Kumulatif

Kadar Ibuprofen per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)				
t (menit)	F1 (R1)	F1 (R2)	F1 (R3)	Rata-Rata \pm SD
0	0,000	0,000	0,000	0,000 \pm 0,000
15	2031,564	2252,120	2423,663	2235,782 \pm 196,559
30	2713,547	2936,308	3109,567	2919,807 \pm 198,525
45	3328,628	3553,595	3728,569	3536,931 \pm 200,491
60	3802,554	4078,738	4255,428	4045,573 \pm 228,251
90	4623,977	4878,351	5056,756	4853,028 \pm 217,498
120	5110,155	5244,449	5473,582	5276,062 \pm 183,764
180	5404,695	5564,721	5845,072	5604,829 \pm 222,911
240	5922,242	6010,219	6268,759	6067,073 \pm 180,119
300	6223,889	6631,182	6867,667	6574,246 \pm 325,644
360	6626,011	6792,163	6981,841	6800,005 \pm 178,045

H.2. Tabulasi hasil pengujian pelepasan ibuprofen pada sediaan *patch* F2

➤ Replikasi 1

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Absorbansi F(2) R1	Absorbansi tn-t0	Kadar Ibuprofen (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Ibuprofen dalam 500 ml (μg)	Kadar Ibuprofen per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,011	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,156	0,145	59,389	0,000	29694,444	2619,713
30	5,477	0,187	0,176	76,611	0,594	38602,500	3405,602
45	6,708	0,210	0,199	89,389	1,360	45374,444	4003,039
60	7,746	0,229	0,218	99,944	2,254	51099,167	4508,087
90	9,487	0,257	0,246	115,500	3,253	59376,667	5238,347
120	10,954	0,275	0,264	125,500	4,408	64954,167	5730,407
180	13,416	0,305	0,294	142,167	5,663	73915,000	6520,953
240	15,492	0,314	0,303	147,167	7,085	77125,833	6804,220
300	17,321	0,325	0,314	153,278	8,557	80917,222	7138,705
360	18,974	0,329	0,318	155,500	10,089	82794,722	7304,342

➤ Replikasi 2

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Absorbansi F(2) R2	Absorbansi tn-t0	Kadar Ibuprofen (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Ibuprofen dalam 500 ml (μg)	Kadar Ibuprofen per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,008	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,165	0,157	66,056	0,000	33027,778	2913,787
30	5,477	0,195	0,187	82,722	0,661	41691,389	3678,111
45	6,708	0,216	0,208	94,389	1,488	47938,333	4229,231
60	7,746	0,234	0,226	104,389	2,432	53410,278	4711,979
90	9,487	0,261	0,253	119,389	3,476	61432,222	5419,693
120	10,954	0,278	0,270	128,833	4,669	66751,389	5888,962
180	13,416	0,306	0,298	144,389	5,958	75173,333	6631,966
240	15,492	0,314	0,306	148,833	7,402	78117,500	6891,707
300	17,321	0,332	0,324	158,833	8,890	83861,667	7398,471
360	18,974	0,331	0,323	158,278	10,478	84378,056	7444,028

➤ Replikasi 3

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Absorbansi F(2) R3	Absorbansi tn-t0	Kadar Ibuprofen (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Ibuprofen dalam 500 ml (μg)	Kadar Ibuprofen per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,012	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,178	0,166	71,056	0,000	35527,778	3134,343
30	5,477	0,204	0,192	85,500	0,711	43105,278	3802,848
45	6,708	0,229	0,217	99,389	1,566	50477,222	4453,218
60	7,746	0,248	0,236	109,944	2,559	56251,944	4962,677
90	9,487	0,274	0,262	124,389	3,659	64023,889	5648,336
120	10,954	0,292	0,280	134,389	4,903	69645,833	6144,317
180	13,416	0,314	0,302	146,611	6,247	76428,889	6742,734
240	15,492	0,321	0,309	150,500	7,713	79106,389	6978,949
300	17,321	0,341	0,329	161,611	9,218	85414,444	7535,460
360	18,974	0,348	0,336	165,500	10,834	88166,944	7778,292

➤ Kadar Kumulatif

Kadar Ibuprofen per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)				
t (menit)	F2 (R1)	F2 (R2)	F2 (R3)	Rata-Rata \pm SD
0	0,000	0,000	0,000	0,000 \pm 0,000
15	2619,713	2913,787	3134,343	2889,281 \pm 258,189
30	3405,602	3678,111	3802,848	3628,854 \pm 203,152
45	4003,039	4229,231	4453,218	4228,496 \pm 225,090
60	4508,087	4711,979	4962,677	4727,581 \pm 227,696
90	5238,347	5419,693	5648,336	5435,459 \pm 205,449
120	5730,407	5888,962	6144,317	5921,229 \pm 208,833
180	6520,953	6631,966	6742,734	6631,884 \pm 110,891
240	6804,220	6891,707	6978,949	6891,625 \pm 87,365
300	7138,705	7398,471	7535,460	7357,545 \pm 201,519
360	7304,342	7444,028	7778,292	7508,887 \pm 243,541

H.3. Tabulasi hasil pengujian pelepasan ibuprofen pada sediaan *patch* F3

➤ Replikasi 1

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Absorbansi F(3) R1	Absorbansi tn-t0	Kadar Ibuprofen (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Ibuprofen dalam 500 ml (μg)	Kadar Ibuprofen per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,015	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,194	0,179	78,278	0,000	39138,889	3452,924
30	5,477	0,226	0,211	96,056	0,783	48419,167	4271,651
45	6,708	0,245	0,230	106,611	1,743	54177,222	4779,640
60	7,746	0,284	0,269	128,278	2,809	65543,611	5782,409
90	9,487	0,291	0,276	132,167	4,092	68129,444	6010,538
120	10,954	0,301	0,286	137,722	5,414	71568,056	6313,900
180	13,416	0,312	0,297	143,833	6,791	75312,222	6644,219
240	15,492	0,335	0,320	156,611	8,229	82420,278	7271,308
300	17,321	0,356	0,341	168,278	9,796	89036,667	7855,021
360	18,974	0,369	0,354	175,500	11,478	93489,167	8247,831

➤ Replikasi 2

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Absorbansi F(3) R2	Absorbansi tn-t0	Kadar Ibuprofen (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Ibuprofen dalam 500 ml (μg)	Kadar Ibuprofen per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,013	0,000	0,000	0,000	0.,000	0,000
15	3,873	0,201	0,188	83,278	0,000	41638,889	3673,479
30	5,477	0,230	0,217	99,389	0,833	50110,833	4420,894
45	6,708	0,254	0,241	112,722	1,827	57274,444	5052,884
60	7,746	0,292	0,279	133,833	2,954	68393,611	6033,843
90	9,487	0,298	0,285	137,167	4,292	70729,444	6239,916
120	10,954	0,308	0,295	142,722	5,664	74193,056	6545,484
180	13,416	0,316	0,303	147,167	7,091	77128,889	6804,490
240	15,492	0,344	0,331	162,722	8,563	85642,500	7555,580
300	17,321	0,362	0,349	172,722	10,190	91456,111	8068,470
360	18,974	0,376	0,363	180,500	11,917	96208,611	8487,747

➤ Replikasi 3

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Absorbansi F(3) R3	Absorbansi tn-t0	Kadar Ibuprofen (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Ibuprofen dalam 500 ml (μg)	Kadar Ibuprofen per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,019	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,212	0,193	86,056	0,000	43027,778	3796,010
30	5,477	0,244	0,225	103,833	0,861	52346,944	4618,169
45	6,708	0,267	0,248	116,611	1,899	59255,000	5227,614
60	7,746	0,308	0,289	139,389	3,065	71226,944	6283,806
90	9,487	0,313	0,294	142,167	4,459	73312,778	6467,823
120	10,954	0,319	0,300	145,500	5,881	75690,278	6677,572
180	13,416	0,329	0,310	151,056	7,336	79195,556	6986,816
240	15,492	0,359	0,340	167,722	8,846	88284,167	7788,634
300	17,321	0,376	0,357	177,167	10,523	93845,000	8279,224
360	18,974	0,389	0,370	184,389	12,295	98341,944	8675,955

➤ Kadar Kumulatif

Kadar Ibuprofen per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)				
t (menit)	F3 (R1)	F3 (R2)	F3 (R3)	Rata-Rata \pm SD
0	0,000	0,000	0,000	0,000 \pm 0,000
15	3452,924	3673,479	3796,010	3640,804 \pm 173,861
30	4271,651	4420,894	4618,169	4436,905 \pm 173,813
45	4779,640	5052,884	5227,614	5020,046 \pm 225,785
60	5782,409	6033,843	6283,806	6033,353 \pm 250,699
90	6010,538	6239,916	6467,823	6239,426 \pm 228,643
120	6313,900	6545,484	6677,572	6512,319 \pm 184,090
180	6644,219	6804,490	6986,816	6811,842 \pm 171,417
240	7271,308	7555,580	7788,634	7538,507 \pm 259,085
300	7855,021	8068,470	8279,224	8067,572 \pm 212,103
360	8051,782	8291,697	8479,905	8470,511 \pm 214,582

I. Contoh perhitungan massa ibuprofen tertransportasi menggunakan alat uji disolusi

- Pada pengambilan sampel Formula 1 Replikasi 1 (F1 R1) diketahui :

- Serapan menit ke-30 = 0.154
- $T_{30} - t_0$ = 0.154 - 0,006
= 0.148

- Persamaan regresi y = 0,0018x + 0,0381

- Diameter sel difusi = 3,8 cm

- Luas penampang membran = πr^2
= 3,14 x (1,9)²
= 11,335 cm²

- Pengambilan sampel menit ke-30 :

$$0.154 = 0,0018x + 0,0381$$

$$X = 61.056 \text{ (}\mu\text{g/mL)}$$

- Faktor koreksi :

$$\frac{5}{500} \times (0 + 46.056) = 0.461 \mu\text{g/mL}$$

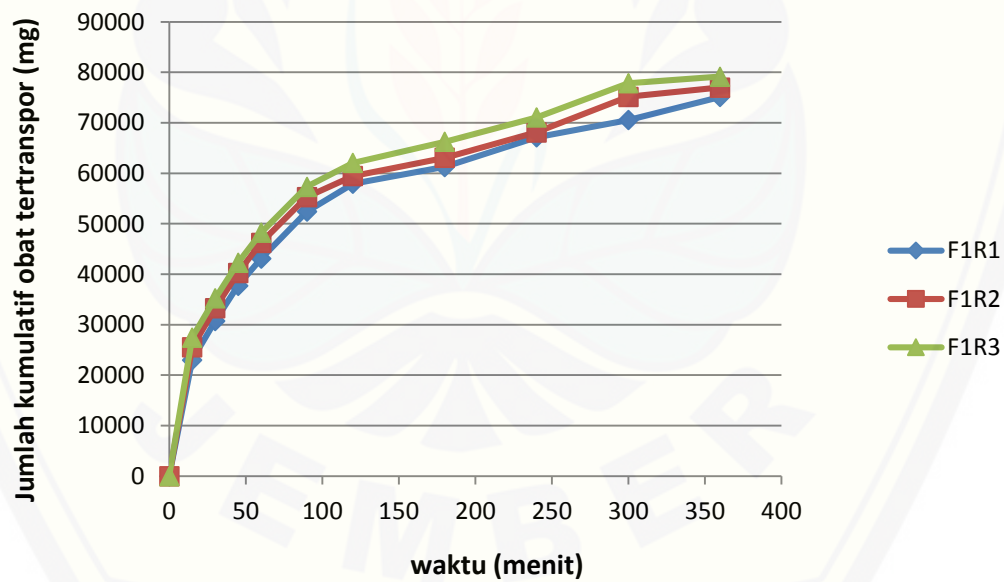
- Kadar ibuprofen dalam 500 mL medium dapar fosfat salin pH 7,4 :

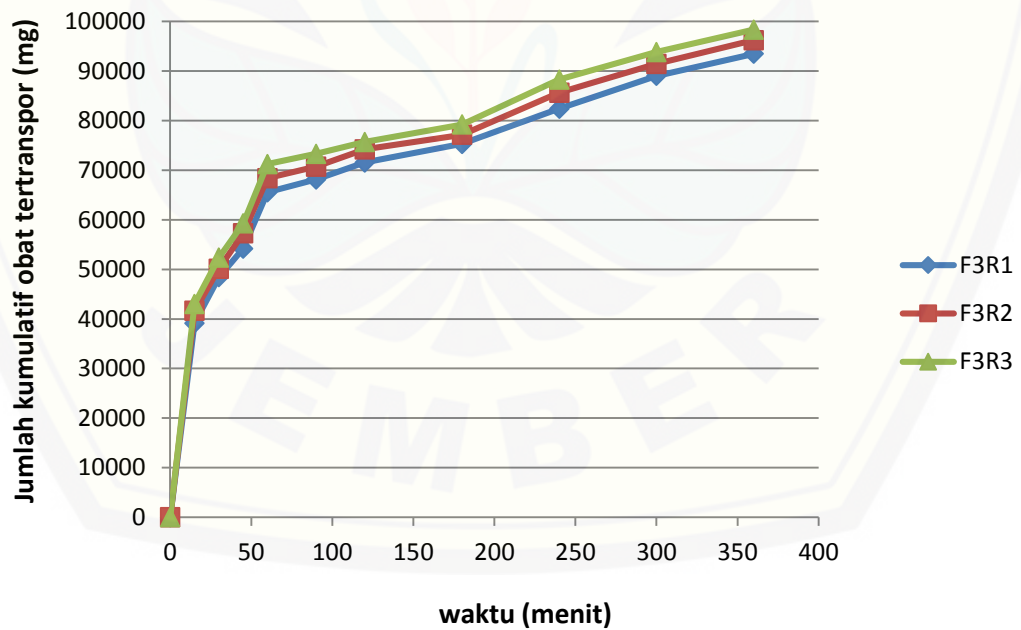
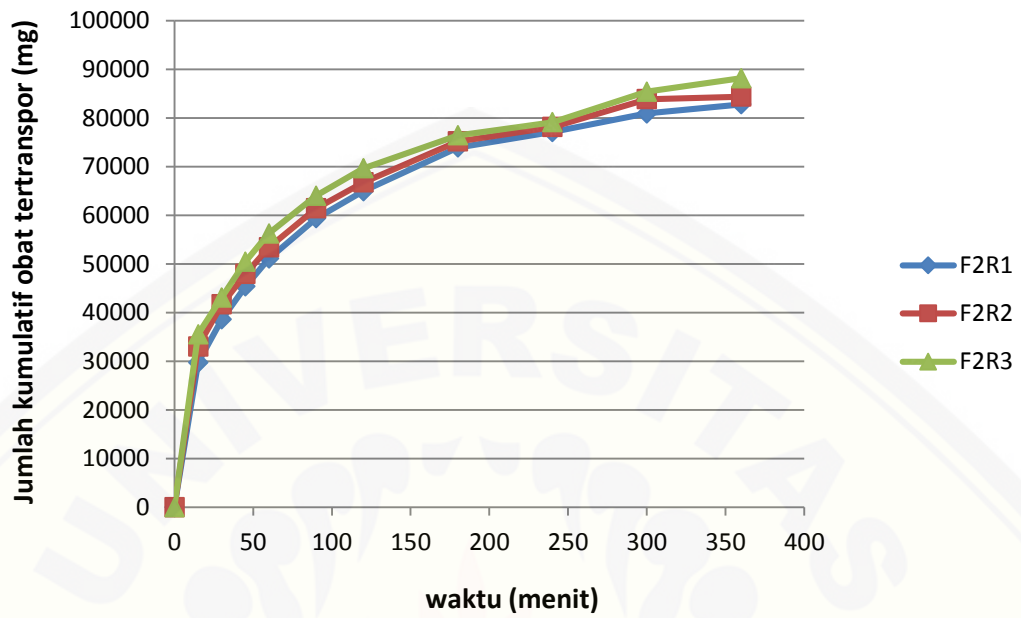
$$(61.056 + 0.461) \times 500 \text{ mL} = 30758.056\mu\text{g}$$

- Kadar ibuprofen per satuan luas ($\mu\text{g/cm}^2$)

$$\frac{30758.056}{11,335 \text{ cm}^2} = 2713.547 \mu\text{g/cm}^2$$

J. Profil Ibuprofen Tertranspor pada Pengujian Pelepasan Sediaan *Patch* F1, F2, dan F3





K. Hasil Penentuan Formula Optimum

K.1. Hasil Perhitungan *Real Simplex Lattice Design*

- **Moisture Content**

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

$$5,245 = Ba (1) + Bb (0) + Bab (0) (1)$$

$$Ba = 5,245$$

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

$$7,797 = Ba (0) + Bb (1) + Bab (1) (0)$$

$$Bb = 7,797$$

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

$$6,386 = 5,245 (0,5) + 7,797 (0,5) + Bab (0,5) (0,5)$$

$$Bab = -0,538$$

- **Flux**

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

$$204,713 = Ba (1) + Bb (0) + Bab (0) (1)$$

$$Ba = 204,713$$

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

$$240,507 = Ba (0) + Bb (1) + Bab (1) (0)$$

$$Bb = 240,507$$

$$\begin{aligned}
 Y &= Ba (A) + Bb (B) + Bab (A) (B) \\
 218,213 &= 204,713 (0,5) + 240,507 (0,5) + Bab (0,5) (0,5) \\
 Bab &= - 17,587
 \end{aligned}$$

K.2. Hasil Perhitungan *Actual Simplex Lattice Design*

- ***Moisture Content***

$$\begin{aligned}
 Y &= Ba (A) + Bb (B) + Bab (A) (B) \\
 5,245 &= Ba (4) + Bb (0) + Bab (0) (4) \\
 Ba &= 1,311
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 Y &= Ba (A) + Bb (B) + Bab (A) (B) \\
 7,797 &= Ba (0) + Bb (4) + Bab (4) (0) \\
 Bb &= 1,949
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 Y &= Ba (A) + Bb (B) + Bab (A) (B) \\
 6,386 &= 1.949 (2) + 1.311 (2) + Bab (2) (2) \\
 Bab &= -0,0337
 \end{aligned}$$

- ***Flux***

$$\begin{aligned}
 Y &= Ba (A) + Bb (B) + Bab (A) (B) \\
 204,713 &= Ba (2) + Bb (0) + Bab (0) (2) \\
 Ba &= 51,178
 \end{aligned}$$

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

$$240,507 = Ba (0) + Bb (2) + Bab (2) (0)$$

$$Bb = 60,127$$

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

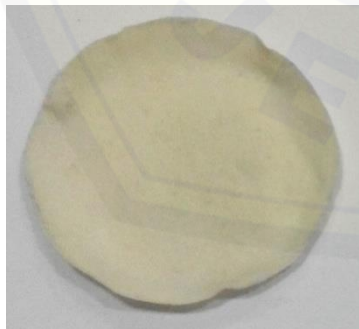
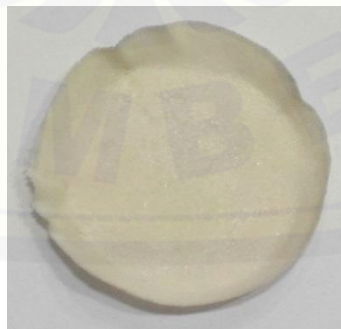
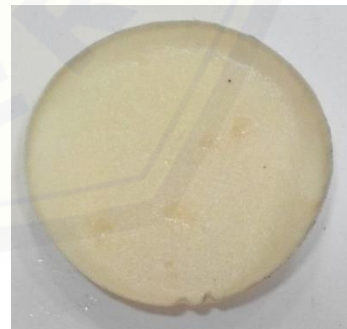
$$218,213 = 51,178 (2) + 60,127 (2) + Bab (2) (2)$$

$$Bab = - 1,099$$

K.3 Hasil Uji *Design Expert trial* versi 9.03

Constraints						
Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:HPMC	is in range	0	4	1	1	3
B:Carbopol	is in range	0	4	1	1	3
MOISTURE	minimize	1	10	1	1	3
FLUX	maximize	201.12	242.33	1	1	3

Solutions						
Number	HPMC	Carbopol	MOISTURE	FLUX	Desirability	
1	<u>0.057</u>	<u>3.943</u>	<u>7.753</u>	<u>239.755</u>	<u>0.484</u>	<u>Selected</u>

L. Foto-Foto Alat Pengujian**L.1. Pembuatan Patch Ibuprofen****Formula 1****Formula 2****Formula 3**

L.2 Pengujian pH menggunakan pH meter (*Elmetron*)



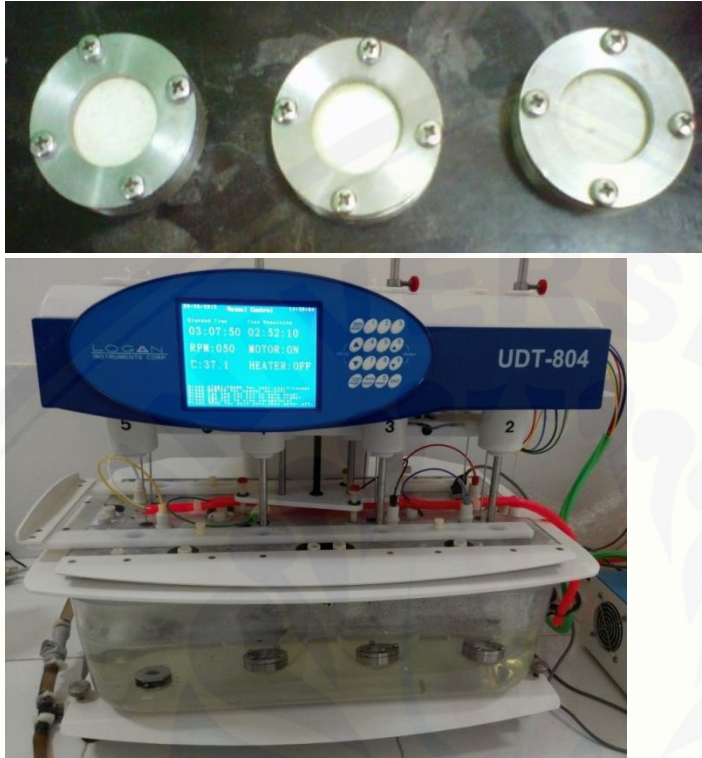
L.3 Pengujian ketebalan dengan jangka sorong



L.4 Pengujian menggunakan Spektrofotometer (*Genesys 10S UV-Vis*)



L.5 Uji pelepasan menggunakan alat uji disolusi (*Pharmeq*) dan *patch* pada sel difusi



L.6 Pengujian *moisture content* menggunakan *Moisture analyzer* (*Adam Equipment*).



L.7 Pengujian menggunakan *Hot plate magnetik stirrer* (Ika c-mag HS7)



L.8 Menyimpan sediaan pada desikator (*Normax*)



M. Sertifikat Ibuprofen

12/0423

ALBEMARLE® Manufactured by Albemarle Corporation at
725 Cannon Bridge Road
Orangeburg, South Carolina (U.S.A.) 29115
Telephone: (803) 539-5445
Fax: (803) 539-5274

P.O. # 500002784 S.O. # 6258410

DRL Code 350002673

Certificate of Analysis
Ibuprofen, 40 Grade

Lot Number: 4050-1644 ✓ Container: 50 Kg Drums

USP Requirements (current edition)	Units	Minimum	Maximum	Results
Identification				
Infrared Spectral Match		Pass		Pass
Ultraviolet Absorption		Pass		Pass
Assay Retention Time Match		Pass		Pass
Water	wt. %		1.0	0.0
Residue on Ignition	wt. %		0.5	0.0
Heavy Metals	%		0.002	<0.001
Chromatographic Purity				
Total Impurities	wt%		1.0	0.1
Largest Single Impurity	wt%		0.3	0.1
Other Impurities	wt%			0.0
Total Impurities: USP + All Others	wt%		1.0	0.1
Assay (Chromatographic)	wt. %	97.0	103.0	99.8
Ibuprofen Related Compound C	wt. %		0.1	0.0
Residual Solvent (Hexanes)	ppm		290	56
Ph. Eur Requirements (current edition)				
Identification				
A) Melting Point	° Celsius	75	78	76
C) Infrared Spectral Match		Pass		Pass
Appearance of Solution				
Clarity		Pass		Pass
Color		Pass		Pass
Optical Rotation	Degrees	-0.05	0.05	0.04
Related Substances				
Impurities A, J, or N	wt%		0.15	0.09
Unspecified impurities	wt%		0.05	0.00
Total	wt%		0.2	0.1
Impurity F	wt%		0.1	0.0
Heavy Metals	ppm		10	<10
Loss on Drying	wt. %		0.5	0.0
Sulfated Ash	wt. %		0.1	0.0
Assay (Titration)	wt. %	98.5	101.0	99.8
CEP Requirements				
Residual Solvent: Hexane	ppm		100	56
Other Requirements				
Bulk Density, Before pack	g/mL	0.25	0.45	0.22
Bulk Density, After pack	g/mL	0.50	0.65	0.53
Particle Size, median	microns	30	50	38
85 th percentile	microns	16		24
15 th percentile	microns		87	56

Date of Manufacture: October 8, 2011 ✓ Retest Date: Four Years from Date of Manufacture Albemarle General India

Quality Assurance: *R. B. Hagle* COA Issue Date: November 22, 2011

Page 1 of 2

Print to PDF without this message by purchasing novaPDF (<http://www.novapdf.com/>)

ALBEMARLE[®]

725 Cannon Bridge Road
Orangeburg, South Carolina (U.S.A.) 29115

Telephone: (803) 539-5445
Fax: (803) 539-5374

P.O. # 5000002784

S.O. # 6258410

DRL Code 350002673

Certificate of Analysis
Ibuprofen, 40 Grade

Lot Number: 4050-1644 Container: 50 Kg Drums

IP Requirements (2007 edition)	Units	Minimum	Maximum	Results
Identification				Pass
A) Infrared Spectral Match		Pass		
Appearance of Solution				Pass
Clarity		Pass		Pass
Color		Pass		0.04
Angle of Optical Rotation	Degrees	-0.05	0.05	
Related Substances				
n-Butyl Ibuprofen	wt%		0.3	0.0
Single Known Impurity	wt%		0.3	0.0
Total	wt%		0.7	0.0
Heavy Metals	ppm		10	<10
Loss on Drying	wt. %		0.5	0.0
Sulfated Ash	wt. %		0.1	0.0
Assay (by titration on anhydrous basis)	wt. %	98.5	101.0	99.8
Residual Solvent: Hexane	ppm		100	56

Date of Manufacture: October 8, 2011 Retest Date: Four Years from Date of Manufacture India Pharmacopoeia

Quality Assurance: *R. Baye Haigla*

COA Issue Date: November 22, 2011

Page 2 of 2