



**Pengaruh Propilen Glikol dalam *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen terhadap
Karakteristik Fisika Kimia dan Laju Penetrasinya**

SKRIPSI

Oleh :

Haris Raudhatuzakinah Dwiputri

NIM 122210101111

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2016



**Pengaruh Propilen Glikol dalam *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen terhadap
Karakteristik Fisika Kimia dan Laju Penetrasinya**

SKRIPSI

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

Oleh

Haris Raudhatuzakinah Dwiputri

NIM 122210101111

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2016

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat dan anugerah-Nya kepada setiap hamba-Nya yang berjuang di jalan-Nya dalam menuntut ilmu serta Nabi Muhammad SAW yang memberikan tauladan terbaik dalam kehidupan;
2. Ibunda tercinta Isrokhma Indrayati, Kakak Frinaharis Agung Yuda Diputra, Adik Trihariska Jaladri Permata, dan Kakak Rima Kartika Sari serta Keluarga besar yang senantiasa memberikan doa, curahan kasih sayang, dukungan, dorongan semangat, bimbingan, dan pengorbanan yang tiada henti demi keberhasilan penulis;
3. Guru-guru dari taman kanak-kanak sampai dengan perguruan tinggi, yang telah memberikan ilmu dan mendidik saya dengan penuh kesabaran untuk menjadikan saya manusia yang berilmu dan bertakwa;
4. Almamater yang saya banggakan, Fakultas Farmasi Universitas Jember

MOTTO

“Rumpun Bambu Terkuat Tumbuh di atas Tanah yang Keras”

(MPA Pring Kuning)

“Bermimpilah Setinggi Langit, Jika Engkau Jatuh, Engkau Jatuh di antara Bintang-
Bintang”

(Ir. Soekarno)

“Anda boleh terjatuh namun jangan takut untuk bangkit, Anda boleh mengeluh asal
jangan pernah lelah mendekati pada Ilahi”

(Anonim)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Haris Raudhatuzakinah Dwiputri

NIM : 122210101111

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Pengaruh Propilen Glikol dalam *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen terhadap Karakteristik Fisika Kimia dan Laju Penetrasinya” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, 18 Agustus 2016
Yang menyatakan,

Haris Raudhatuzakinah Dwiputri
NIM 122210101111

SKRIPSI

**Pengaruh Propilen Glikol dalam *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen terhadap
Karakteristik Fisika Kimia dan Laju Penetrasinya**

Oleh

Haris Raudhatuzakinah Dwiputri

NIM 122210101111

Pembimbing

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

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Pengaruh Propilen Glikol dalam *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen terhadap Karakteristik Fisika Kimia dan Laju Penetrasinya” telah diuji dan disahkan pada:

Hari, tanggal : Senin, 18 Agustus 2016

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

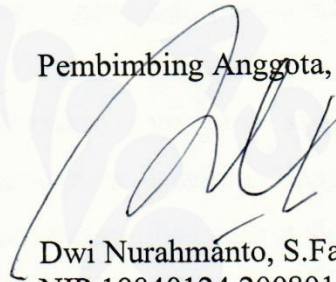
Tim Pembimbing:

Pembimbing Utama,



Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm.
NIP.19800405 200501 2 005

Pembimbing Anggota,



Dwi Nurahmanto, S.Farm., Apt., M.Sc.
NIP.19840124 200801 1 001

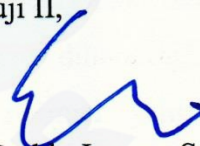
Tim Penguji:

Penguji I,



Viddy Agustian R, S.Farm.,M.Sc.,Apt.
NIP.19860830 200912 1 007

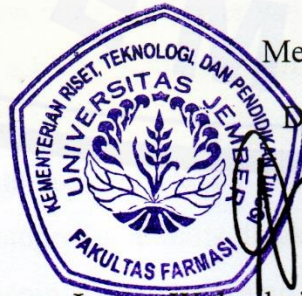
Penguji II,



Eka Deddy Irawan S.Si., M.Sc.,Apt
NIP.19750309 200112 1 001

Mengesahkan

Dekan,



Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.
NIP. 19760414 200212 2 001

RINGKASAN

Pengaruh Propilen Glikol dalam *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen terhadap Karakteristik Fisika Kimia dan Laju Penetrasinya; Haris Raudhatuzakinah

Dwiputri, 122210101111; 2016: 94 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Ketoprofen atau asam (RS)-2-(3-Benzoilfenil)propionat merupakan golongan obat anti inflamasi nonsteroid (AINS) yang digunakan secara luas untuk mengurangi nyeri dan inflamasi yang disebabkan oleh beberapa kondisi seperti osteoarthritis dan reumatoid arthritis. Mekanisme kerja ketoprofen adalah menghambat kemampuan tubuh untuk mensintesis prostaglandin. Dalam penggunaannya secara peroral ketoprofen memiliki beberapa efek samping yaitu gangguan pencernaan dan gagal ginjal.

Sistem penghantaran *transdermal* merupakan rute yang sangat potensial untuk pemberian ketoprofen. Sistem penghantaran transdermal dapat digunakan untuk mengurangi efek samping, meningkatkan bioavailabilitas, waktu aksi yang lebih lama sehingga mengurangi frekuensi pemakaian. Salah satu bentuk sediaan transdermal yaitu *patch*.

Patch merupakan sistem penghantaran obat melalui kulit untuk memberikan dosis tertentu dengan menggunakan lapisan perekat. *Patch* dibagi menjadi dua tipe yaitu *membrane controlled system* dan *matrix controlled system*. *Matrix controlled system* dipilih karena memiliki beberapa keuntungan dibandingkan *membrane controlled system* yaitu meminimalisir kerusakan polimer yang menyebabkan terjadinya pelepasan obat dalam jumlah besar, proses pembuatan yang relatif lebih mudah, cepat, dan murah. Polimer yang digunakan dalam penelitian ini adalah *ethyl cellulose* (EC) sebagai polimer hidrofobik dan *polivinilpirolidon* (PVP) sebagai polimer hidrofilik.

Salah satu masalah dalam formulasi suatu sediaan *patch* adalah kelarutan bahan aktif. Ketoprofen praktis tidak larut dalam air sehingga diperlukan suatu metode untuk meningkatkan kelarutan ketoprofen untuk memperbaiki sifat pelepasan dan

penetrasi yaitu dengan cara dispersi padat ketoprofen dan polietilen glikol (PEG) 6000 dengan perbandingan 1:9 menggunakan teknik peleburan.

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

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

Hasil pengujian laju penetrasi menunjukkan bahwa fluks $F_0 < F_1 < F_2 < F_3$ dengan nilai fluks berturut-turut sebesar $0,5258 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$; $0,6934 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$; $0,8042 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$; dan $1,1260 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$. Hasil pengujian persen *moisture content* menunjukkan bahwa nilai persen *moisture content* $F_0 < F_1 < F_2 < F_3$, dengan nilai berturut-turut sebesar 1,17%; 1,27%; 1,33%; dan 1,43%. Sediaan dispersi padat *patch* ketoprofen dengan jumlah propilen glikol 150 mg yaitu F3 merupakan formula paling baik sebab memiliki laju penetrasi yang paling tinggi dan persen *moisture content* yang memenuhi persyaratan.

PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT. atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Propilen Glikol dalam *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen terhadap Karakteristik Fisika Kimia dan Laju Penetrasinya”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
2. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., Apt., M.Sc. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing selama penulis menjadi mahasiswa;
3. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. dan Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., Apt., M.Sc. selaku Dosen Pembimbing yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga, dan perhatian beliau dalam penulisan skripsi ini;
4. Bapak Viddy Agustian R, S.Farm.,M.Sc.,Apt dan Bapak Eka Deddy Irawan S.Si., M.Sc.,Apt selaku Dosen Penguji yang banyak memberikan kritik, saran, dan masukan yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
5. Seluruh Dosen dan Karyawan Fakultas Farmasi Universitas Jember atas pendidikan, bimbingan serta bantuannya selama ini;
6. Laboran Laboratorium Farmasetika, Biomedik, dan Kimia yang telah memberikan bimbingan dalam penelitian ini;
7. PT. Dexa Medica yang telah memberikan bantuan berupa bahan baku obat;
8. PT. Hisamitsu Pharma Indonesia yang telah memberikan bantuan berupa bahan *backing patch*;

9. Ibunda tercinta Isrokhma Indrayati, Saudaraku Frinaharis Agung dan Saudariku Trihariska Jaladri, Rima Kartika, serta Keluarga tercinta yang senantiasa memberikan doa, dukungan, pengorbanan, kasih sayang tiada henti setiap waktu;
10. Rekan kerja sekaligus saingan skripsi Lisa Ayu Wardani dan Choirul Umam yang telah membantu, memotivasi, mendampingi, dan selalu menjadi 'kompor' dalam segala keadaan demi terselesaikannya skripsi ini;
11. Senior Ciwi-Ciwi Kesayangan Percil, Kinjeng, Oneng dan Sinto yang selalu siap mendengarkan keluh kesah penulis selama menjalani kehidupan yang keras ini;
12. Sahabat "Kopok" Gati, Putri, Tsabit, Agus, dan Umam yang memotivasi, memberi dukungan dan bantuan yang tak pernah putus selama ini;
13. Saudara sepupu perjuangan skripsi Mayorove Dzulkarnain Khiddir Al Masykuri dan Kawan LDR Ayyi Ardi Kustiawan yang siap mendengarkan keluh kesah, selalu mendoakan dan setia mendukung demi tercapainya cita-cita penulis;
14. Teman-teman seperjuangan Chipink, Aik, Arimbi, Alni, Adin, Chandranadia, Novia yang telah bekerjasama dan berbagi ilmu selama menempuh kuliah;
15. Pejuang Skripsi "Pharmaceutical Engineering Squad" tanpa kalian skripsi hanyalah angan, terimakasih kawan;
16. Keluarga Besar Petruk Rolas FF UNEJ 2012 yang telah berjuang bersama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi;
17. Keluarga Besar MPA Pring Kuning yang selalu mengajarkan penulis bahwa hidup itu keras dan harus selalu berjuang;
18. Keluarga Kecil BEM FFUJ yang telah memberikan berbagai cerita selama ini;
19. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu, terima kasih atas segala bantuan dan kerjasamanya.

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

Jember, 18 Agustus 2016

Penulis

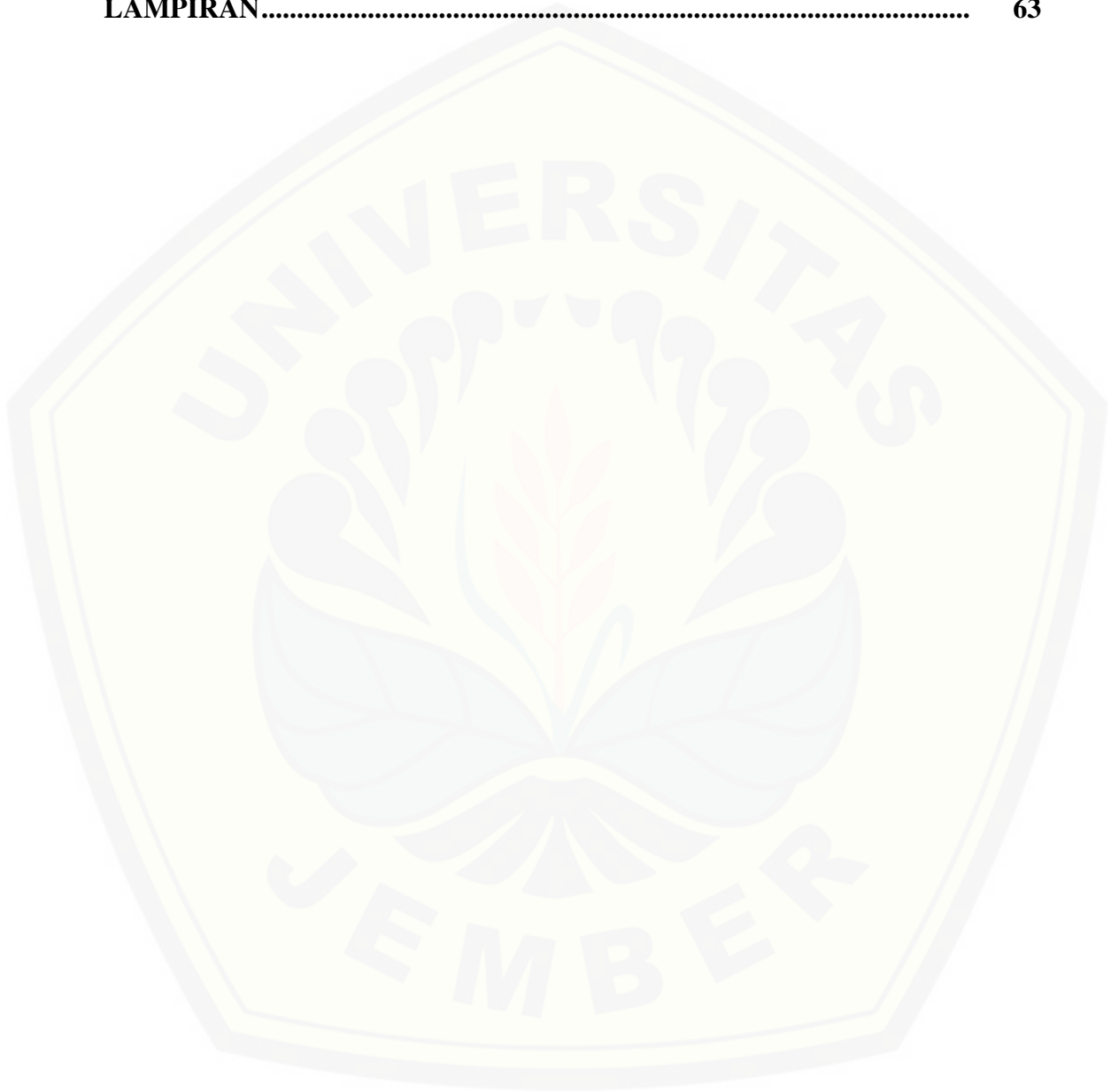
DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
LAMPIRAN	xix
DAFTAR SINGKATAN DAN NOTASI	xxi
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan Kulit	5
2.1.1 Definisi dan Fungsi Kulit.....	5
2.1.2 Anatomi Kulit	5
2.2 Tinjauan Rute Penetrasi	7
2.2.1 Penetrasi <i>Transepidermal</i>	8
2.2.2 Penetrasi <i>Transappendageal</i>	9

2.3 Tinjauan Sistem Penghantaran Obat <i>Transdermal</i>	9
2.3.1 Definisi Sediaan <i>Transdermal Patch</i>	9
2.3.2 Komponen <i>Transdermal Patch</i>	9
2.3.3 Bentuk <i>Transdermal Patch</i>	11
2.3.4 Keuntungan dan Kerugian Sediaan <i>Transdermal</i>	12
2.4 Tinjauan <i>Penetration Enhancer</i>	13
2.5 Tinjauan Laju Penetrasi <i>In Vitro</i>	14
2.6 Tinjauan Dispersi Padat	16
2.6.1 Definisi Dispersi Padat	16
2.6.2 Keuntungan Dispersi Padat	16
2.6.3 Metode Pembuatan Dispersi Padat	17
2.7 Tinjauan Bahan Penelitian	17
2.7.1 Ketoprofen	18
2.7.2 Etil Selulosa (EC)	19
2.7.3 Polivinilpirolidon (PVP)	20
2.7.4 Propilen Glikol	21
2.7.5 Polietilen Glikol (PEG)	21
BAB 3. METODE PENELITIAN	
3.1 Rancangan Penelitian	23
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	23
3.2.1 Alat	23
3.2.2 Bahan	23
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	24
3.4 Prosedur Penelitian	25
3.4.1 Pembuatan Dispersi Padat Ketoprofen	25
3.4.2 Pengujian FTIR Dispersi Padat Ketoprofen	25
3.4.3 Uji Homogenitas Dispersi Padat Ketoprofen	25
3.4.4 Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Ketoprofen	27

3.4.5 Pengujian Organoleptis	28
3.4.6 Pengujian Ketebalan	29
3.4.7 Pengujian Keseragaman Bobot	29
3.4.8 Pengujian Ketahanan Lipat	29
3.4.9 Pengujian pH permukaan	29
3.4.10 Penetapan Kadar Ketoprofen Dalam Sediaan <i>Patch</i>	30
3.4.11 Penetapan Persen <i>Moisture Content</i>	30
3.4.12 Pengujian FTIR <i>Patch</i> Ketoprofen	31
3.4.13 Uji Penetrasi <i>in vitro</i> Ketoprofen dalam <i>Patch</i>	31
3.5 Analisa Data	33
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Pembuatan Dispersi Padat Ketoprofen-PEG 6000	34
4.2 Hasil Evaluasi Dispersi Padat Ketoprofen-PEG 6000	35
4.2.1 Uji FTIR	35
4.2.2 Uji Homogenitas	37
4.3 Pembuatan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ketoprofen	42
4.4 Evaluasi Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ketoprofen	43
4.4.1 Uji Organoleptis	43
4.4.2 Pengujian Bobot	44
4.4.3 Pengujian Ketebalan <i>Patch</i>	45
4.4.4 Pengujian Ketahanan Lipat	46
4.4.5 Pengujian pH Permukaan	47
4.4.6 Pengujian Kadar Ketoprofen	48
4.4.7 Pengujian Persen <i>Moisture Content</i>	52
4.4.8 Pengujian FTIR	54
4.4.9 Uji Penetrasi <i>In-Vitro</i>	56
BAB 5. PENUTUP	
5.1 Kesimpulan	59

5.2 Saran	59
DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN.....	63



DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Susunan Formula <i>Transdermal Patch</i> Ketoprofen.....	28
4.1 Hasil FTIR Ketoprofen Murni dengan Dispersi Padat Ketoprofen.....	37
4.2 Serapan Larutan Baku Ketoprofen dalam Dapar Fosfat	39
4.3 Hasil Uji Homogenitas Dipersi Padat Ketoprofen	41
4.4 Konsentrasi Propilen Glikol Pada Formula.....	42
4.5 Hasil Pengamatan Organoleptis Sediaan <i>Patch</i>	44
4.6 Hasil Pengujian Bobot Sediaan <i>Patch</i>	44
4.7 Hasil Pengujian Ketebalan Sediaan <i>Patch</i>	45
4.8 Hasil Pengujian Ketahanan Lipat Sediaan <i>Patch</i>	46
4.9 Hasil Pengujian pH Permukaan Sediaan <i>Patch</i>	47
4.10 Hasil Analisis <i>One Way</i> ANOVA pH	48
4.11 Serapan Larutan Baku Ketoprofen dalam Etanol 96%	50
4.12 Kadar Ketoprofen dalam Sediaan <i>Patch</i>	51
4.13 Hasil Pengujian Persen <i>Moisture Content</i> Sediaan <i>Patch</i>	52
4.14 Hasil analisis <i>One Way</i> ANOVA Persen <i>Moisture Content</i>	54
4.15 Hasil Perhitungan Fluks Penetrasi Tiap Formula.....	57
4.16 Hasil analisis <i>One Way</i> ANOVA Fluks	58

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Anatomi dan Struktur Kulit	5
2.2 Rute Penetrasi Obat Melalui Kulit	8
2.3 <i>Matrix Controlled Systems</i>	12
2.4 <i>Membrane Controlled Systems</i>	12
2.5 Struktur Ketoprofen.....	18
2.6 Struktur Etil Selulosa (EC).....	20
2.7 Struktur Polivinilpirolidon (PVP)	20
2.8 Struktur Propilen Glikol (PG)	21
2.9 Struktur Polietilen Glikol (PEG)	22
3.1 Skema Penelitian	24
4.1 Dispersi Padat Ketoprofen-PEG 6000.....	35
4.2 Spektra ketoprofen murni (hijau muda), PEG 6000 (merah muda), dan dispersi padat ketoprofen (hijau tua)	38
4.3 Spektra ketoprofen murni (biru), PEG 6000 (kuning), dan dispersi padat ketoprofen (hijau tua).....	36
4.4 Kurva Penentuan Panjang Gelombang Ketoprofen Dalam Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ dan Etanol 96 % sebanyak 5 %	39
4.5 Kurva Baku Ketoprofen Dalam Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ dan Etanol 96 % sebanyak 5 %	40
4.6 Pengaruh Basis Dispersi Padat Terhadap Serapan Ketoprofen.....	41
4.7 Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ketoprofen	43
4.8 Kurva Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ketoprofen Dalam Etanol 96%	49
4.9 Kurva Baku Ketoprofen Dalam Larutan Etanol 96%	50

4.10	Pengaruh Basis Terhadap Serapan <i>Patch</i> Ketoprofen.....	51
4.11	Spektra basis <i>patch</i> (biru), formula 3 (hijau) dan spectra <i>overlay</i>	55
4.12	Profil Penetrasi Ketoprofen Empat Formula Terhadap Menit	56



LAMPIRAN

	Halaman
A	Tabulasi Randemen Dispersi Padat Ketoprofen – PEG 6000 64
B	Tabulasi Hasil Serapan Ketoprofen dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05 Pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum 64
C	Hasil Perhitungan Kurva Baku Ketoprofen Dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05 66
D	Tabulasi Perhitungan Uji Homogenitas Dispersi Padat Ketoprofen ... 67
E	Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> 68
	E.1 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Formula 0 68
	E.2 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Formula 1 69
	E.3 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Formula 2 69
	E.4 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Formula 3 69
F	Tabulasi Hasil Pengujian Bobot <i>Patch</i> 70
	F.1 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot <i>Patch</i> Formula 0 70
	F.2 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot <i>Patch</i> Formula 1 70
	F.3 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot <i>Patch</i> Formula 2 71
	F.4 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot <i>Patch</i> Formula 3 71
G	Tabulasi Hasil Uji pH 72
	G.1 Tabulasi Hasil Uji pH <i>Patch</i> F0 72
	G.2 Tabulasi Hasil Uji pH <i>Patch</i> F1 72
	G.3 Tabulasi Hasil Uji pH <i>Patch</i> F2 72
	G.4 Tabulasi Hasil Uji pH <i>Patch</i> F3 72
H	Tabulasi Hasil Serapan Ketoprofen dalam Larutan Etanol 96% Pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum 73

I	Tabulasi Serapan Larutan Baku Ketoprofen dalam Etanol 96%	75
J	Tabulasi Hasil Pengujian Kadar <i>Patch</i> Ketoprofen	76
	J.1 Tabulasi Hasil Kadar Ketoprofen Sediaan <i>Patch</i> Formula 0.....	76
	J.2 Tabulasi Hasil Kadar Ketoprofen Sediaan <i>Patch</i> Formula 1.....	77
	J.3 Tabulasi Hasil Kadar Ketoprofen Sediaan <i>Patch</i> Formula 2.....	77
	J.4 Tabulasi Hasil Kadar Ketoprofen Sediaan <i>Patch</i> Formula 3.....	78
K	Tabulasi Hasil Analisis Persen <i>Moisture Content</i>	79
	K.1 Tabulasi Hasil <i>Moisture Content Patch</i> Formula 0.....	79
	K.2 Tabulasi Hasil <i>Moisture Content Patch</i> Formula 1	79
	K.3 Tabulasi Hasil <i>Moisture Content Patch</i> Formula 2	79
	K.4 Tabulasi Hasil <i>Moisture Content Patch</i> Formula 3.....	79
L	Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ketoprofen.....	80
	L.1 Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ketoprofen Formula 0.....	80
	L.2 Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ketoprofen Formula 1	82
	L.3 Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ketoprofen Formula 2.....	84
	L.4 Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ketoprofen Formula 3	86
	L.5 Contoh Perhitungan Massa Ketoprofen Tertranspor Melalui Membran	88
	L.6 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan <i>patch</i> formula 0 ...	89
	L.7 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan <i>patch</i> formula 1 ...	89
	L.8 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan <i>patch</i> formula 2 ...	90
	L.9 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan <i>patch</i> formula 3 ...	90
M	Uji Statistik.....	91
	M.1 Uji Statistik pH <i>Patch</i> Ketoprofen.....	91
	M.2 Uji Statistik % <i>Moisture Content Patch</i> Ketoprofen	92
	M.3 Uji Statistik Nilai Fluks <i>Patch</i> Ketoprofen.....	93
N	Sertifikat Analisis Ketoprofen.....	94

DAFTAR SINGKATAN DAN NOTASI

A

a : Intersep

B

b : Slope atau kemiringan kurva

C

C : Celcius

cm : Centimeter

CO₂ : Karbondioksida

CV : *Coefficient variation*

F

F : Formula

G

g : Gram

J

J : Fluks

L

L : Liter

M

M : Jumlah bahan aktif yang tertransportasi

m : Meter

mg : Miligram

mm : Milimeter

mL : Mililiter

N

nm : Nanometer

P

P : Koefisien partisi

p : Nilai signifikansi

pH : *Power of hydrogen*

ppm : *Part per million*

PT : Perseroan Terbatas

R

r : Koefisien korelasi

rpm : Rotasi per menit

S

S : Luas kulit

SD : Standar deviasi

T

t : Waktu

U

UV-Vis : Ultraviolet-visibel

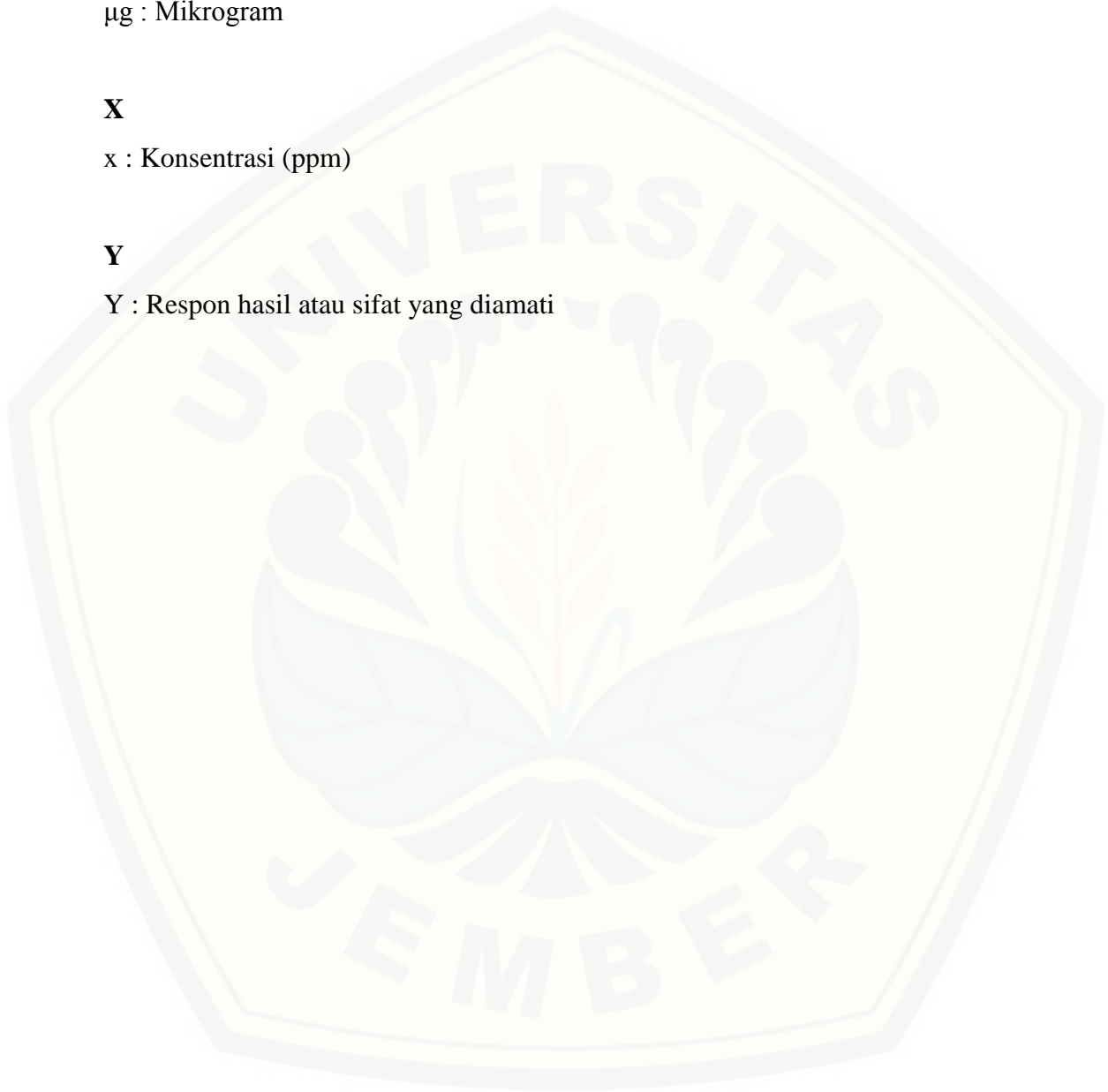
μg : Mikrogram

X

x : Konsentrasi (ppm)

Y

Y : Respon hasil atau sifat yang diamati



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ketoprofen [2-(3-benzoilfenil)propionat] merupakan golongan obat anti inflamasi non steroid (AINS) turunan propionat yang secara luas digunakan untuk mengurangi rasa nyeri dan inflamasi akibat beberapa kondisi seperti, *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis* (Sweetman, 2009). Mekanisme kerja dari ketoprofen adalah menghambat kemampuan tubuh untuk mensintesis prostaglandin (Zakir *et al.*, 2015). Ketoprofen memiliki absorpsi yang baik jika digunakan secara percutan dan menjadi salah satu obat golongan AINS terbaik apabila dibandingkan dengan diklofenak dan indometasin (Adachi, 2011). Pada penggunaan secara peroral, ketoprofen memiliki efek samping yaitu gangguan pencernaan dan gagal ginjal (Shinkai *et al.*, 2008). Solusi untuk menghindari hal tersebut, maka pemberian ketoprofen dapat diberikan secara *transdermal*.

Transdermal merupakan salah satu bentuk sediaan dengan rute penghantaran melalui kulit. Sistem sediaan obat *transdermal* dapat digunakan untuk mengurangi efek samping, meningkatkan bioavailabilitas, waktu aksi yang lebih lama sehingga mengurangi frekuensi pemakaian, dan dapat mempertahankan kadar obat dalam plasma selama terapi pemeliharaan hingga akhir waktu pemberian dibandingkan dengan sediaan oral (Patel *et al.*, 2012). Ketoprofen memiliki beberapa karakteristik yang menguntungkan untuk diformulasi dalam bentuk sediaan *transdermal* diantaranya memiliki berat molekul ≤ 500 dalton (Kumar *et al.*, 2012) yaitu 254,29 dalton serta memiliki nilai log P 2,94 (Adachi *et al.*, 2011) sehingga memiliki absorpsi pada *transdermal* yang sangat baik. Berdasarkan hal tersebut maka ketoprofen dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan *transdermal patch*.

Transdermal patch merupakan suatu sistem penghantaran obat melalui kulit untuk memberikan dosis tertentu dengan menggunakan lapisan perekat (Sharma *et al.*, 2013). Metode formulasi yang tepat dapat digunakan untuk menentukan laju pelepasan obat yang diinginkan. Berdasarkan metode formulasinya, *transdermal patch* dibagi menjadi dua tipe, yaitu tipe matriks dan tipe membran. Pada penelitian ini digunakan tipe matriks karena proses pembuatan relatif lebih mudah, cepat, dan murah jika dibandingkan dengan tipe membran (Venkrataman *et al.*, 2002).

Polimer adalah salah satu faktor yang menentukan pelepasan obat secara *transdermal* (Arunachalam *et al.*, 2010). Polimer yang biasa digunakan dalam pembuatan *patch* ada dua macam yaitu, polimer yang larut dalam air (hidrofilik) dan polimer yang tidak larut air (hidrofobik). Polimer hidrofobik menyebabkan terbentuknya *barier* sehingga bahan aktif akan terjebak dalam sediaan yang mengakibatkan bahan aktif tidak mudah dilepaskan dari basisnya. Polimer hidrofilik menyebabkan terbentuknya pori-pori sehingga membantu pelepasan bahan aktif dari basisnya, oleh karenanya perlu adanya kombinasi antar polimer (Utami, 2006). Polimer yang digunakan dalam penelitian ini adalah polimer hidrofobik dan hidrofilik. Perbandingan polimer Etil selulosa:Polivinilpirolidon yang dipilih yakni 4:1, karena pada perbandingan tersebut memberikan pelepasan obat yang paling baik (Santhosh dan Jyoti, 2013).

Kelarutan ketoprofen adalah praktis tidak larut dalam air (Sweetman, 2009) sehingga diperlukan suatu metode untuk meningkatkan kelarutan ketoprofen. Metode yang dapat digunakan untuk memperbaiki kelarutan ketoprofen yaitu dibuat dalam bentuk dispersi padat ketoprofen dan PEG 6000 dengan perbandingan 1:9 (Margarit *et al.*, 1994). Metode pembuatan dispersi padat ada tiga yaitu metode peburan, metode pelarutan, dan metode campuran (Chiou dan Riegelman, 1971). Pada penelitian ini pembuatan dispersi padat menggunakan metode peburan (Margarit *et al.*, 1994). Keuntungan metode peburan dibandingkan dengan metode lainnya adalah mudah dan lebih ekonomis (Leuner and Dressman, 2000).

Proses masuknya obat ke dalam kulit melalui dua tahap, yaitu kemampuan pelepasan obat dari basis dan kemampuan obat menembus kulit melewati stratum korneum. Stratum korneum adalah lapisan terluar kulit yang menjadi penghalang utama penetrasi obat. Laju penetrasi obat melalui stratum korneum dapat meningkat dengan penambahan *penetration enhancer*. Salah satu contoh *penetration enhancer* adalah propilen glikol yang memiliki mekanisme meningkatkan kelarutan bahan obat, sehingga dapat meningkatkan difusi obat menembus membran sel. Efek yang lain adalah menghidrasi kulit dengan cara melunakkan lapisan keratin pada stratum korneum sehingga meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi lewat kulit (Williams dan Barry, 2004). Propilen glikol sebagai *penetration enhancer* pada sediaan topikal digunakan sebanyak 5-50% (Trottet *et al.*, 2004). Propilen glikol sebagai bahan *penetration enhancer* lebih nyaman digunakan karena propilen glikol lebih tidak toksik dibandingkan dengan glikol yang lain dan hanya mengiritasi ringan jika dibanding gliserin (Rowe *et al.*, 2009).

Dalam penelitian ini akan dilakukan pengembangan formula sediaan *transdermal patch* dispersi padat ketoprofen dalam basis EC dan PVP dengan beberapa jumlah propilen glikol (50 mg, 100 mg, dan 150 mg) sebagai *penetration enhancer*. Setiap formula akan dilihat dan dievaluasi pengaruh propilen glikol terhadap karakteristik fisika kimianya (organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan, ketahanan lipat, pH permukaan, dan persen *moisture content*) persen kadar ketoprofen dalam sediaan *patch*, dan laju penetrasi ketoprofen.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana karakteristik fisika kimia (pH permukaan dan persen *moisture content*) *patch* dispersi padat ketoprofen dengan penambahan propilen glikol sebanyak 50 mg, 100 mg, dan 150 mg tiap *patch* sebagai *penetration enhancer*?

2. Bagaimana pengaruh penambahan propilen glikol sebanyak 50 mg, 100 mg, dan 150 mg sebagai *penetration enhancer* terhadap laju penetrasi sediaan *patch* dispersi padat ketoprofen?
3. Berapakah jumlah propilen glikol yang menghasilkan formula terbaik dengan laju penetrasi yang tinggi dan persen *moisture content* yang memenuhi persyaratan?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui karakteristik fisika kimia (pH permukaan dan persen *moisture content*) *patch* dispersi padat ketoprofen dengan penambahan propilen glikol sebanyak 50 mg, 100 mg, dan 150 mg tiap *patch* sebagai *penetration enhancer*
2. Mengetahui pengaruh penambahan propilen glikol sebanyak 50 mg, 100 mg, dan 150 mg sebagai *penetration enhancer* terhadap laju penetrasi sediaan *patch* dispersi padat ketoprofen
3. Mengetahui jumlah propilen glikol yang menghasilkan formula terbaik dengan laju penetrasi yang tinggi dan persen *moisture content* yang memenuhi persyaratan

1.4 Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan diperoleh suatu data ilmiah mengenai pengaruh penambahan propilen glikol sebagai *penetration enhancer* & rancangan formula yang mampu meningkatkan laju penetrasi ketoprofen dari sediaan *patch* sehingga dapat digunakan sebagai dasar pengembangan formulasi *patch* ketoprofen.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

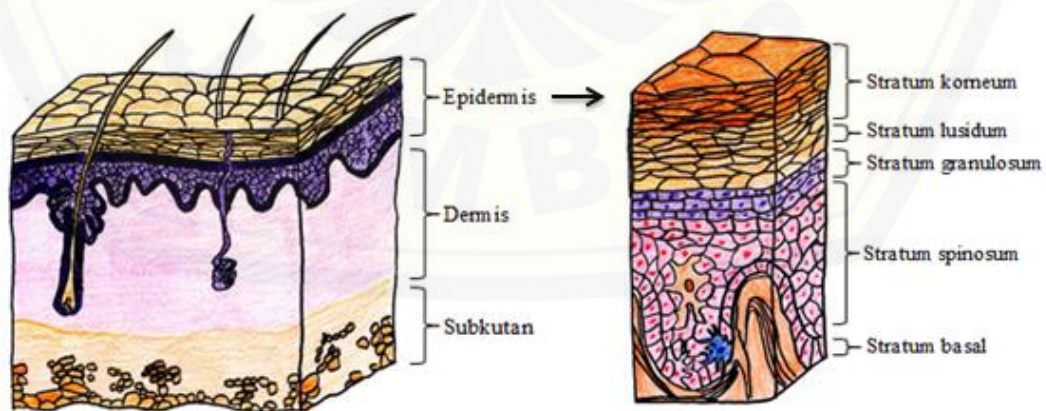
2.1 Tinjauan Kulit

2.1.1 Definisi dan Fungsi Kulit

Kulit menutupi permukaan sekitar 2 m² dan sepertiga sirkulasi darah melalui kulit (Prabhakar *et al.*, 2013). Kulit merupakan penghalang yang kuat, salah satu fungsinya mencegah hilangnya air baik dari dalam maupun dari luar (Tiwari *et al.*, 2013). Kulit memiliki banyak fungsi penting, seperti perlindungan secara fisik, kimia, dan biologis, mencegah hilangnya air dari tubuh, dan berperan dalam termoregulasi. Kulit memiliki kemampuan untuk dapat merasakan karena terdapat reseptor sentuh, nyeri, suhu, dan tekanan (Kumar *et al.*, 2015).

2.1.2 Anatomi Kulit

Kulit manusia terdiri dari tiga lapisan meliputi lapisan epidermis, dermis, dan subkutan (Sharma *et al.*, 2013). Anatomi dan struktur kulit dapat dilihat pada Gambar 2.1



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

a. Epidermis

Epidermis merupakan lapisan kulit terluar yang dilengkapi dengan daya tahan dan perlindungan. Epidermis bervariasi dalam ketebalan, tergantung ukuran sel dan jumlah lapisan sel epidermis, mulai dari 0,8 mm pada telapak tangan dan 0,06 mm pada kelopak mata (Keserwani *et al.*, 2013). Lapisan epidermis tersusun atas lima lapis sel. Susunan lapisan epidermis dari yang teratas yakni stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum germinativum. Selain itu, di epidermis terdapat empat tipe sel yakni melanosit, keratinosit, sel langerhans, dan sel merkel (Roberts *et al.*, 1998).

Stratum korneum merupakan lapisan kulit yang paling luar dan terdiri atas beberapa lapis sel pipih yang mati, tidak berinti, dan protoplasmanya berubah menjadi keratin (zat tanduk). Stratum lusidum terletak tepat di bawah stratum korneum. Stratum lusidum merupakan lapisan yang tipis dan jernih, tersusun atas sel mati yang datar, jernih tak berinti. Stratum granulosum ditandai oleh 3-5 lapis sel poligonal pipih yang intinya di tengah dan sitoplasma terisi oleh granula basofilik kasar yang dinamakan granula keratohialin yang mengandung protein kaya akan histidin. Pada stratum granulosum terdapat sel langerhans (Roberts *et al.*, 1998).

Stratum spinosum terdiri atas berkas-berkas filamen yang dinamakan tonofibril. Epidermis yang mengalami gesekan dan tekanan secara terus menerus akan menghasilkan stratum spinosum dengan banyak tonofibril. Stratum germinativum atau stratum basal terdapat aktifitas mitosis yang hebat dan bertanggung jawab dalam regenerasi sel epidermis secara konstan. Epidermis membutuhkan waktu 28 hari untuk memperbaharui hingga sampai ke permukaan, hal ini bergantung pada letak dan usia. Stratum basal merupakan satu lapis sel yang mengandung melanosit. Pada lapisan ini terdiri atas jaringan ikat yang menyokong epidermis dan menjadi penghubung dengan jaringan subkutan (Roberts *et al.*, 1998).

b. Dermis

Dermis memiliki ketebalan 3-5 mm dan terdiri dari matriks jaringan ikat, yang berisi pembuluh darah, pembuluh getah bening dan saraf. Suplai darah pada kulit memiliki fungsi penting dalam pengaturan suhu tubuh, suplai nutrisi, dan oksigen ke kulit saat mengeluarkan racun dan sisa produk (Kaserwani *et al.*, 2013). Dermis merupakan lapisan di bawah epidermis yang jauh lebih tebal daripada epidermis. Lapisan ini terdiri atas lapisan elastis dan fibrosa dengan elemen-elemen seluler dan folikel rambut. Secara garis besar dibagi menjadi dua bagian yaitu, *pars papilare* dan *pars retikulare*. *Pars papilare* yaitu bagian yang menonjol ke epidermis, berisi ujung serabut saraf dan pembuluh darah. *Pars retikulare* yaitu bagian dibawah *pars papilare* yang menonjol kearah subkutan, terdiri atas serabut penunjang seperti serabut kolagen, elastin, dan retikulin (Roberts *et a.*, 1998).

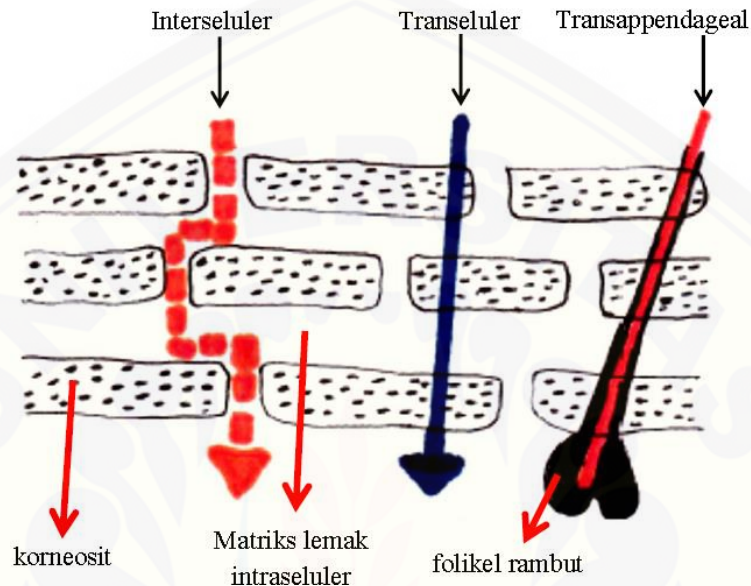
c. Subkutan

Merupakan lapisan di bawah dermis atau hipodermis yang terdiri dari lapisan lemak. Lapisan ini terdapat jaringan ikat yang menghubungkan kulit secara longgar dengan jaringan di bawahnya. Jumlah dan ukurannya berbeda-beda menurut daerah di tubuh dan keadaan nutrisi individu. Lapisan ini berfungsi untuk menunjang suplai darah ke dermis untuk regenerasi. Fungsi lain lapisan subkutan/hipodermis adalah melekatkan lapisan kulit ke struktur dasar, isolator panas, cadangan kalori (Roberts *et al.*, 1998). Lapisan ini juga membantu dalam mengatur suhu, memberkan nutrisi dan perlindungan mekanis (Kaserwani *et al.*, 2013).

2.2 Tinjauan Rute Penetrasi

Ketika obat diaplikasikan pada permukaan kulit, penetrasi obat dapat terjadi melalui berbagai rute. Obat terpenetrasi melalui jalur stratum korneum (transepidermal) atau terpenetrasi melalui jalur pelengkap (transapendageal) (Prabhakar *et al.*, 2013). Pada kulit normal, jalur penetrasi umumnya melalui

transepidermal dibandingkan dengan transappendageal. Rute penetrasi obat melalui kulit dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Rute penetrasi obat melalui kulit (Prabhakar *et al.*, 2013)

2.2.1 Penetrasi *Transepidermal*

Jalur penetrasi obat melalui transepidermal dibagi menjadi dua yakni jalur penetrasi transseluler dan penetrasi interseluler. Pada jalur transseluler, obat menembus lapisan lipid stratum korneum kulit dan sitoplasma dari keratinosit yang mati secara langsung. Prinsip jalur transeluler yaitu masuknya penetrasi ke dalam stratum korneum karena adanya koefisien partisi dari penetrasi obat-obatan yang bersifat hidrofilik sedangkan obat-obatan yang bersifat lipofilik akan masuk ke dalam stratum korneum melalui jalur interseluler (Yadav *et al.*, 2012). Jalur penetrasi transepidermal merupakan jalur terpendek, namun obat dapat mengalami resistensi yang signifikan karena harus menembus struktur lipofilik dan hidrofilik. Jalur umum penetrasi obat melalui kulit adalah jalur interseluler (Prabhakar *et al.*, 2013).

2.2.2 Penetrasi *Transappendageal*

Jalur penetrasi transependageal adalah melalui folikel rambut, kelenjar sebaceous, dan kelenjar keringat. Peranan jalur penetrasi transependageal pada absorpsi obat melalui kulit kecil karena luas permukaan pada jalur transependageal lebih kecil dibandingkan transepidermal, hanya terjadi pada 0,1% dari luas permukaan kulit (Yadav *et al.*, 2012).

2.3 Tinjauan Sistem Penghantaran Obat *Transdermal*

2.3.1 Definisi

Sistem penghantaran obat *transdermal* merupakan salah satu bentuk sistem penghantaran obat dengan cara menempelkan sediaan pada kulit dan mampu menghantarkan obat masuk ke dalam tubuh melalui kulit (Reddy *et al.*, 2014). Sistem penghantaran obat *transdermal* merupakan sarana untuk memperpanjang durasi pelepasan obat serta mengurangi efek samping obat saat diberikan secara peroral (Saroja *et al.*, 2011). Salah satu bentuk sediaan *transdermal* adalah *transdermal patch*.

2.3.2 Komponen *Transdermal patch*

Transdermal patch merupakan suatu sistem penghantaran obat melalui kulit untuk memberikan dosis tertentu dengan menggunakan lapisan perekat (Sharma *et al.*, 2013). Komponen dari *transdermal patch* adalah bahan aktif (obat), polimer, *penetration enhancers*, *adhesive*, *backing* dan *liner* serta bahan tambahan lainnya seperti *plasticizer* dan pelarut (Prabhakar *et al.*, 2013).

a. Obat

Obat harus memenuhi persyaratan fisika kimia untuk dapat diaplikasikan pada penggunaan kulit. Bahan obat yang dibuat dalam bentuk sediaan *patch* adalah bahan obat dengan dosis pemberian yang kecil, tidak toksik, memiliki berat molekul yang kecil dan tidak menimbulkan iritasi pada kulit (Ansel *et al.*, 1999). Bahan obat yang

dapat diberikan secara *transdermal* adalah bahan obat yang memiliki dosis pemakaian <20 mg perhari, berat molekul yang cukup kecil yaitu ≤ 500 dalton (Kumar *et al.*, 2012), nilai log P antara 1 sampai 4, tidak mengiritasi kulit, bioavaibilitas obat secara oral rendah, dan indeks terapi sempit (Reddy *et al.*, 2014).

Sifat fisika kimia ketoprofen yaitu, memiliki berat molekul 254,9; nilai log P 2,94 (Adachi *et al.*, 2011) dan sifat permeasinya yang tinggi (Beetge *et al.*, 2000). Berdasarkan persyaratan diatas maka ketoprofen dapat dibuat dalam bentuk sediaan *transdermal patch*.

b. Polimer

Salah satu komponen penting dalam sediaan *transdermal patch* adalah polimer. Polimer berfungsi untuk mengontrol kecepatan pelepasan obat dari sediaan. Penggunaan polimer hendaknya harus kompatibel dan tidak berinteraksi dengan obat dan eksipien lain ketika dalam formulasi. Contoh bahan polimer diantaranya gelatin, chitosan, PVA, PVP, poliurea, asam polilaktik (Mali *et al.*, 2015).

c. *Penetration Enhancer*

Penetration Enhancer atau bahan peningkat penetrasi merupakan zat tambahan yang membantu difusi obat melewati stratum korneum. Bahan-bahan yang dapat digunakan sebagai *penetration enhancer* antara lain dimetil sulfoksida, etanol, propilen glikol, gliserin, PEG, urea, dimetil asetamid, sodium lauril sulfat, span, tween, terpen, dan banyak lainnya (Allen *et al.*, 2011). Salah satu contoh penetrasi *enhancer* yang sering digunakan adalah propilen glikol sebab lebih nyaman dan tidak mengiritasi dibanding gliserin (Rowe *et al.*, 2009).

d. *Adhesive*

Adhesive berfungsi untuk mempertahankan *patch* agar tetap kontak dengan kulit dan harus mampu mempertahankan *patch* berada di tempat aksi untuk waktu yang lama (Mali *et al.*, 2015). Contoh bahan *adhesive* adalah poliakrilat, poliisobutilen dan poliksiloksan (Yadav *et al.*, 2012).

e. *Backing*

Backing berfungsi untuk melindungi *reservoir* obat dan polimer dari lingkungan luar dan biasanya terbuat dari aluminium foil, poliester, dan polivinil alkohol (Mali *et al.*, 2015).

f. *Liner*

Liner berfungsi untuk mencegah hilangnya obat dari polimer matriks, mencegah kontaminasi *patch* dari lingkungan luar selama proses penyimpanan dan transportasi. *Liner* dilepas ketika sediaan *patch* akan digunakan (Mali *et al.*, 2015)

g. *Plasticizer*

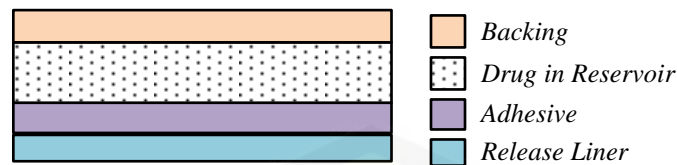
Plasticizer mampu menyebabkan fleksibilitas dan meningkatkan kerapuhan polimer. Contoh zat yang berfungsi sebagai *plasticizer* yaitu derivat gliserol, ester asam olet, ester asam sebasat, polietilenglikol dan alkohol (Mali *et al.*, 2015)

2.3.3 Bentuk *Transdermal patch*

Transdermal patch dapat dibagi menjadi dua tipe yaitu *matrix controlled system* dan *membrane controlled system* (Ansel *et al.*, 2011).

a. Tipe *matrix controlled system*

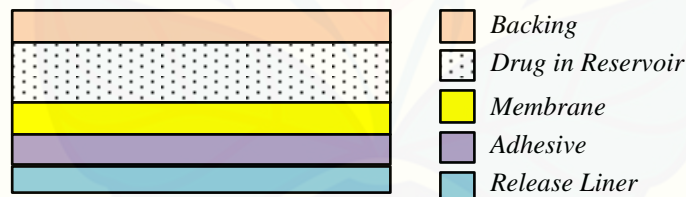
Komponen utama dari sistem matriks yaitu bahan *adhesive* dan *backing* (Venkatraman *et al.*, 2002). Lapisan *backing* sebagai lapisan luar formulasi (Gungor *et al.*, 2012). Obat dan bahan-bahan tambahan seperti polimer dan *enhancer* diformulasikan menjadi satu kedalam larutan *adhesive*, kemudian pelarutnya diuapkan untuk membentuk film matriks. Selanjutnya film matriks dan *adhesive* tersebut ditempelkan pada *backing* film. *Patch transdermal* yang paling sering digunakan di pasaran saat ini adalah *patch* matriks (Saroha *et al.*, 2011) . Keuntungan dari sistem matriks adalah *patch* akan membentuk suatu sediaan yang tipis dan elegan sehingga nyaman untuk digunakan serta proses pembuatan yang mudah, cepat dan murah (Venkatraman *et al.*, 2002). Skema dari *matrix system* dapat dilihat pada Gambar 2.3



Gambar 2.3 *Matrix controlled system* (Tiwari *et al.*, 2013)

b. Tipe *membrane controlled system*

Komponen dari sistem membran meliputi: *reservoir*, *rate controlling membrane* dan lapisan *adhesive* yang melekat pada kulit. Membran yang terletak di antara obat dan kulit mengendalikan laju pelepasan obat dari *reservoir* (Saroha *et al.*, 2011). Bahan obat dalam reservoir bisa dibuat dalam bentuk larutan, suspensi, atau gel atau didispersikan dalam matriks polimer padat (Yadav *et al.*, 2012). Sistem ini memiliki keuntungan yaitu larutan obat dalam reservoir tetap jenuh, laju pelepasan obat melalui membran tetap konstan (Ansel *et al.*, 2011). Skema dari *membrane controlled system* dapat dilihat pada gambar 2.4.



Gambar 1.4 *Membrane controlled system* (Tiwari *et al.*, 2013)

2.3.4 Keuntungan dan Kerugian Sediaan *Transdermal Patch*

Penghantaran obat melalui *transdermal* merupakan pilihan menarik karena rute *transdermal* lebih aman dan nyaman (Yadav *et al.*, 2012). Sediaan ini memiliki beberapa keuntungan diantaranya dapat menghindari *first pass metabolism* oleh hati yang dapat menurunkan bioavailabilitas dan efikasi obat, *patch* dapat dengan mudah dihilangkan dari permukaan kulit apabila terjadi iritasi, sebagai rute alternatif untuk pasien yang tidak bisa menggunakan obat secara peroral, pasien yang tidak sadar dan

mual, menghindari kesulitan absorpsi obat melalui gastrointestinal yang disebabkan oleh pH pencernaan, aktivitas enzim, dan interaksi obat dengan makanan, minuman, dan obat oral lainnya (Reddy *et al.*, 2014), dapat digunakan untuk memberikan efek terapi yang lebih lama sehingga mengurangi frekuensi pemberian obat (Tiwari *et al.*, 2013), dan dapat meminimalisasi efek samping yang tidak diinginkan (Yadav *et al.*, 2012).

Kerugian dari sediaan *transdermal* diantaranya tidak cocok untuk bahan yang dapat mengiritasi kulit, tidak cocok untuk obat dengan kadar tinggi dalam darah (Reddy *et al.*, 2014), hanya untuk bahan obat yang memiliki sifat impermeabel dengan kulit (Tiwari *et al.*, 2013), tidak dapat digunakan untuk obat dengan struktur hidrofilik memiliki permeasi kulit rendah sehingga tidak mungkin mencapai efek terapeutik, obat atau bahan tambahan lainnya saat diformulasi bisa menyebabkan eritema, gatal, dan edema lokal dan tidak dapat dikembangkan untuk obat dengan ukuran molekul yang besar (Yadav *et al.*, 2012).

2.4 Tinjauan *Penetration Enhancer*

Penetration Enhancer atau bahan peningkat penetrasi merupakan zat tambahan yang membantu difusi obat melewati stratum korneum. Mekanisme dari *penetration enhancer* yaitu mengubah sifat atau memodifikasi stratum korneum sehingga menyebabkan *swelling* dan meningkatkan hidrasi, mempengaruhi desmosom mempertahankan kohesi antara korneosit, memodifikasi domain lipid interseluler untuk mengurangi resistensi barier lipid bilayer, mengubah sifat kelarutan dari stratum korneum untuk memodifikasi partisi obat atau kosolven ke dalam jaringan (Williams dan Barry, 2004). Beberapa syarat yang harus dipenuhi sebagai *penetration enhancer* meliputi harus non toksik, non iritasi dan non alergi, bekerja dengan cepat, aktivitas dan durasi dapat diprediksi, tidak memiliki aktivitas farmakologis dalam tubuh, yaitu tidak dapat mengikat reseptor, ketika dihilangkan

dari kulit sifat barrier harus kembali cepat serta penetrasi harus kompatibel dengan obat dan eksipien lainnya (Yadav *et al.*, 2012).

Pemilihan *penetration enhancer* harus didasarkan tidak hanya pada aktivitasnya dalam meningkatkan permeasi kulit, tetapi juga pada toksisitas terhadap kulit yang rendah dan kompatibilitas dengan komponen lainnya (Ansel *et al.*, 2011). Lebih dari 275 senyawa kimia berfungsi sebagai *penetration enhancer* yaitu termasuk aseton, azone, dimetil asetamida, dimetil formamida, dimetil sulfoksida, etanol, asam oleat, polietilen glikol, propilen glikol, dan natrium lauril sulfat (Ansel *et al.*, 2011). *Penetration enhancer* yang dipakai adalah propilen glikol dengan mekanisme yaitu meningkatkan kelarutan bahan obat sehingga dapat meningkatkan difusi obat menembus membran sel dan memberikan efek hidrasi pada kulit yaitu melunakkan lapisan keratin pada stratum korneum sehingga meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi lewat kulit (Williams dan Barry, 2004). Pemilihan propilen glikol sebagai *penetration enhancer* dalam penelitian ini karena mempertimbangkan kenyamanan terkait viskositasnya lebih rendah dan hanya mengiritasi ringan jika dibanding gliserin (Rowe *et al.*, 2009).

2.5 Laju Penetrasi *In Vitro*

Permeabilitas kulit dan absorpsi perkutan telah menjadi subyek dari banyak penelitian untuk mengoptimalkan penghantaran obat *transdermal*. Absorpsi perkutan adalah absorpsi bahan dari luar kulit ke posisi di bawah kulit bahkan hingga masuk ke dalam aliran darah. Absorpsi perkutan meliputi: (a) disolusi obat dalam pembawanya, (b) difusi obat terlarut dari pembawa ke permukaan kulit, dan (c) penetrasi obat melalui lapisan-lapisan kulit, terutama lapisan stratum korneum. Banyak metode dan model penelitian yang telah digunakan, namun diantaranya menggunakan salah satu dari dua kategori yaitu *in vivo* atau *in vitro* (Ansel *et al.*, 2011). Penetrasi kulit pada uji *in vitro* menggunakan berbagai jaringan kulit (seluruh kulit, dermis, atau epidermis manusia atau hewan) dalam sel difusi. Penelitian

penetrasi *in vitro* menggunakan kulit manusia terbatas karena kesulitan dalam hal pengadaan, penyimpanan, biaya, dan variasi dalam penetrasi. Kulit hewan jauh lebih permeabel dari kulit manusia (Ansel *et al.*, 2011).

Sistem sel difusi *in vitro* digunakan untuk mengukur tingkat pelepasan obat dari sediaan topikal. Sistem ini menggunakan membran kulit atau membran sintesis sebagai hambatan aliran obat dan untuk mensimulasikan sistem biologis. Sel difusi memiliki dua chamber yaitu di setiap sisi dari membran uji difusi. Pengatur suhu larutan obat ditempatkan dalam satu *chamber* dan larutan reseptor di *chamber* lain. Kulit digunakan sebagai membran uji untuk memisahkan dua larutan. Difusi obat melalui kulit dapat ditentukan dengan pengambilan sampel secara periodik dan uji kandungan obat dalam larutan reseptor. Kulit juga dapat dianalisis untuk menunjukkan tingkat permeasi dan atau retensi di kulit (Ansel *et al.*, 2011).

Proses transport obat melalui barrier didasari oleh hukum Fick I yang menyatakan bahwa jumlah molekul senyawa yang melewati setiap unit barrier dalam setiap satuan waktu, yang dinyatakan sebagai fluks (J) (Sinko, 2011). Berikut persamaan Hukum Fick I yakni :

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

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

Fungsi waktu dihitung dan diplot berdasarkan jumlah total obat yang terakumulasi menembus area permukaan difusi. Perhitungan fluks (J) diperoleh dari kemiringan kurva penetrasi dan dinyatakan sebagai jumlah obat dalam 1 cm² kulit tiap satuan waktu. Faktor-faktor yang mempengaruhi penetrasi kulit sangat bergantung pada konsentrasi obat, luas area pemakaian, koefisien partisi obat, hidrasi kulit, lama penggunaan obat, penggunaan pada daerah dengan stratum korneum lebih tipis, obat dengan berat molekul 100-800 dan memiliki kelarutan dalam lemak dan air (Ansel *et al.*, 2011).

2.6 Tinjauan Dispersi Padat

2.6.1 Definisi Dispersi Padat

Dispersi padat didefinisikan sebagai sistem dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam matriks atau pembawa inert pada keadaan padat yang dibuat dengan metode peleburan, metode pelarutan, dan metode campuran (Chiou dan Riegelman, 1971). Dispersi padat merupakan metode yang efisien dan efektif untuk mengatasi masalah insolubilitas, bioavaibilitas, disolusi, dan permeabilitas obat melalui kulit (Gauri *et al.*, 2011).

2.6.2 Keuntungan Dispersi Padat

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

a. Memperkecil ukuran partikel

Dispersi padat dapat memperkecil ukuran partikel bahan aktif ketika dilakukan proses pendispersian bahan aktif dengan bahan pembawa yang digunakan. Bahan aktif akan mengalami dispersi secara molekular sehingga dapat mengurangi ukuran partikel dan dapat meningkatkan kelarutan suatu obat.

b. Meningkatkan keterbasahan partikel

Pembawa atau matrik secara signifikan dapat meningkatkan keterbasahan suatu obat sehingga akan mempengaruhi disolusinya. Peningkatan keterbasahan suatu obat dalam dispersi padat merupakan hal yang utama pada peningkatan kelarutan obat.

c. Membuat obat dalam bentuk amorf

Obat yang sukar larut ketika berada dalam keadaan amorf cenderung memiliki kelarutan yang lebih tinggi karena tidak ada energi yang dibutuhkan untuk memecah kisi-kisi kristal selama proses disolusi.

2.6.3 Metode Pembuatan Dispersi Padat

Metode pembuatan dispersi padat ada tiga yaitu metode peleburan, metode pelarutan dan metode campuran (Chiou dan Riegelman, 1971).

a. Metode Peleburan

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

b. Metode Pelarutan

Metode ini dilakukan dengan melarutkan campuran dua komponen padat dalam suatu pelarut umum seperti etanol, kloroform ataupun campuran etanol dan diklorometana, kemudian diuapkan pada kondisi vakum untuk mendapatkan sediaan padat (Leuner dan Dressman, 2000). Salah satu syarat penting untuk pembuatan dispersi padat dengan metode pelarutan adalah bahwa obat dan pembawa cukup larut dalam pelarut. Kelebihan dari metode ini adalah dapat menghindari penguraian akibat panas bahan obat dan pembawa, karena untuk penguapan pelarut organik hanya butuh suhu yang rendah. Kekurangannya adalah sulit untuk menghilangkan sisa pelarut organik secara sempurna yang mungkin dapat mempengaruhi stabilitas obat (Singh *et al.*, 2011).

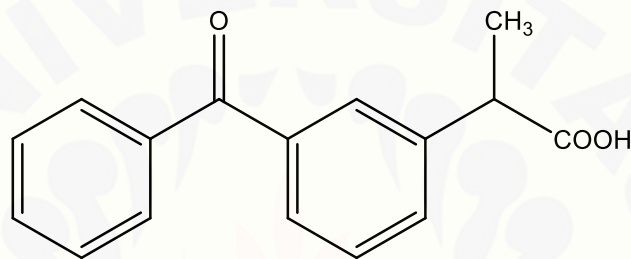
c. Metode Campuran

Sistem dispersi padat dibuat dengan melarutkan obat dalam pelarut yang sesuai dan mencampurnya dengan pembawa yang sudah dilebur, kemudian didinginkan hingga terbentuk padatan (Singh *et al.*, 2011).

2.7 Tinjauan Bahan Penelitian

2.7.1 Ketoprofen

Ketoprofen atau 2-(3-Benzoilfenil)propionat merupakan golongan obat anti inflamasi non steroid (AINS) turunan propionat yang secara luas digunakan untuk mengurangi rasa nyeri, inflamasi akibat beberapa kondisi seperti, *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis* (Sweetman, 2009). Struktur kimia ketoprofen dapat dilihat pada gambar 2.5.



Gambar 2.5 Struktur Kimia Ketoprofen (Sweetman *et al.*, 2009)

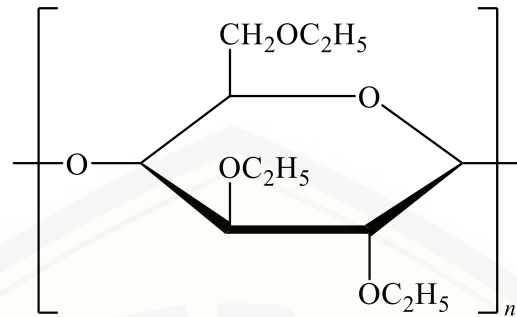
Ketoprofen merupakan bubuk berwarna putih atau hampir putih, praktis tidak larut dalam air pada suhu 200° C, larut bebas pada etanol, kloroform, aseton dan larut pada benzen dan basa kuat. Ketoprofen memiliki rumus empiris C₁₄H₁₄O₃, nilai log P 2,94 (Adachi *et al.*, 2011); BM 254,29 Dalton, dan pKa 4,45 (Beetge *et al.*, 2000).

Ketoprofen umum digunakan untuk mengurangi rasa sakit, peradangan dan kekakuan yang disebabkan oleh beberapa kondisi seperti *osteorarthritis*, *rheumatoid arthritis*, *spondilitis ankilosa* atau perut kram terkait dengan menstruasi (Vueba *et al.*, 2004). Dosis ketoprofen yang digunakan sebagai pengobatan gangguan reumatik adalah 100–200 mg dalam 2 hingga 4 dosis terbagi. Ketoprofen dapat digunakan sebagai gel untuk sakit lokal sebesar 2,5 % sebanyak 2 hingga 4 kali sehari sampai 10 hari. Ketoprofen harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan gangguan ginjal dan hati. Tidak boleh digunakan pada pasien dengan gangguan ginjal dan wanita hamil (Sweetman, 2009). Penggunaan ketoprofen per oral memiliki banyak efek samping, diantaranya gangguan gastrointestinal, dispepsia, mual, ulserasi dan pendarahan pada lambung (Rhee *et al.*, 2001).

Ketoprofen termasuk obat anti inflamasi non steroid (AINS) turunan propionat yang memiliki mekanisme kerja menghambat enzim siklooksigenase 1 (COX-1) sehingga tubuh tidak dapat mensintesis prostaglandin (Zakir *et al.*, 2015). Ketoprofen menunjukkan absorpsi yang baik jika digunakan secara percutan dan menjadi salah satu obat golongan AINS terbaik apabila dibandingkan dengan diklofenak dan indometasin (Adachi, 2011). Efek samping ketoprofen pada gastrointestinal akan sangat meningkat apabila diminum berulang kali. Hal ini terjadi akibat hambatan ketoprofen terhadap COX-1 yang lebih dominan dibandingkan dengan hambatan COX-2, sedangkan efek samping pada gastrointestinal maupun ginjal terjadi karena adanya hambatan terhadap COX-1 tersebut (Sweetman, 2009).

2.7.2 Etil Selulosa (EC)

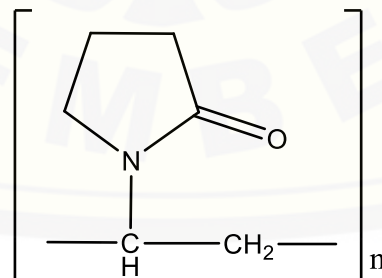
EC adalah sebuah etil eter dari selulosa yang merupakan polimer rantai panjang dari unit *beta-anhidroglukose* yang digabungkan bersama ikatan asetat. Etil Selulosa banyak digunakan pada formulasi sediaan farmasi baik oral maupun topikal (Rowe *et al.*, 2009). EC merupakan salah satu contoh polimer hidrofobik semisintetik yang dapat digunakan sebagai matriks polimer dalam sediaan *transdermal patch* (Sharma *et al.*, 2013). Etil Selulosa bersifat praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol dan air. EC yang memiliki gugus etoksi < 46,5% mudah larut dalam kloroform, metil asetat dan tetrahidrofurana serta campuran hidrokarbon aromatik dengan etanol (95%). EC yang mengandung etoksi > 46,5 % mudah larut dalam kloroform, etanol 95%, etil asetat, metanol dan toluen (Rowe *et al.*, 2009). Struktur kimia etil selulosa dapat dilihat pada Gambar 2.6.



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

2.7.3 Polivinilpirolidon (PVP)

Polivinilpirolidon (PVP) memiliki rumus molekul C_6H_9NO dengan nama kimia yaitu 1-etenil-2-pirrolidon homopolimer. PVP merupakan serbuk halus, putih sampai putih kekuningan, tidak berbau serta bersifat higroskopis. PVP digunakan sebagai polimer hidrofilik, disintegran, zat pensuspensi, pembawa untuk obat 10-25%, bahan pendispersi, dan *suspending agent* dalam sediaan farmasi. PVP larut dalam asam, kloroform, etanol (95%) dan metanol. Praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon dan minyak mineral. PVP merupakan polimer linier, perbedaan tingkat polimerisasi menghasilkan bermacam-macam PVP dengan berat molekul yang berbeda. Berat molekul berpengaruh terhadap viskositasnya dalam medium air. Semakin besar berat molekul maka semakin rendah kelarutan namun viskositasnya semakin tinggi (Rowe *et al.*, 2009). Struktur Polivinilpirolidon (PVP) dapat dilihat pada Gambar 2.7.

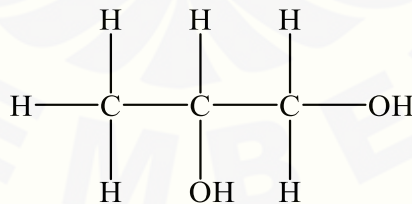


Gambar 2.7 Struktur Polivinilpirolidon (PVP) (Rowe *et al.*, 2009)

2.7.4 Propilen Glikol

Propilen glikol memiliki rumus molekul $C_3H_8O_2$ dengan nama kimia 1,2-propanadiol. Propilen glikol merupakan cairan kental yang higroskopis, jernih, berwarna, praktis tidak berbau, memiliki rasa manis, larut dalam eter dan dapat bercampur dengan air, aseton dan kloroform (Rowe et al., 2009), larut dalam 6 bagian eter, tidak dapat campur dengan eter minyak tanah dan dengan minyak lemak (Depkes RI, 1995). Propilen glikol digunakan secara luas dalam formulasi sediaan farmasi, industri makanan maupun kosmetik, dan dapat dikatakan relatif non toksik (Rowe et al., 2009).

Propilen glikol merupakan salah satu jenis zat *penetration enhancer*. Mekanismenya yaitu meningkatkan kelarutan bahan obat sehingga dapat meningkatkan difusi obat menembus membran sel dan memberikan efek hidrasi pada kulit yaitu melunakkan lapisan keratin pada stratum korneum sehingga meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi lewat kulit (William dan Barry, 2004). Propilen glikol dalam sediaan farmasi dapat digunakan sebagai *penetration enhancer* pada sediaan topikal sebanyak 5-50% (Trottet et al., 2004). Propilen glikol lebih nyaman digunakan karena propilen glikol lebih tidak toksik dibandingkan dengan glikol yang lain dan hanya mengiritasi ringan jika dibandingkan dengan gliserin (Rowe et al., 2009). Struktur propilen glikol dapat dilihat pada Gambar 2.8.



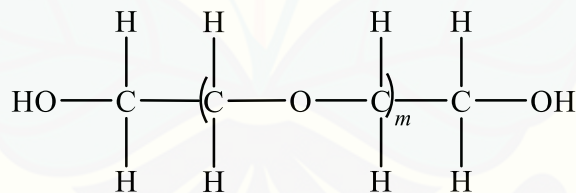
Gambar 2.8 .Struktur Propilen Glikol

2.7.5 Polietilen Glikol (PEG)

Polietilen glikol atau yang sering dikenal sebagai PEG merupakan senyawa hidrofilik stabil, tidak mengiritasi kulit dan tidak mudah menembus kulit meskipun

polietilen glikol larut dalam air. Polietilen glikol memiliki rumus molekul $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$, dimana m menunjukkan jumlah grup oksietilen. Fungsi dari polietilen glikol sebagai sediaan farmasi adalah basis ointment, *plasticizer*, pelarut, dan *lubricant* kapsul. Dalam sediaan *transdermal* propilen glikol salah satunya berfungsi sebagai *plasticizer*. *Plasticizer* sangat penting karena dapat menjamin sifat mekanik dan sifat permukaan sediaan, fleksibilitas, mengurangi kerapuhan, dan juga dapat meningkatkan difusi polimer (Güngör *et al.*, 2012).

PEG cair (PEG 200-600) memiliki karakteristik fisik bening, tidak berwarna atau sedikit berwarna kuning, cairan kental. PEG padat (>1000) berwarna putih, memiliki konsistensi seperti pasta hingga serpihan lilin. PEG cair biasa digunakan sebagai solven larut air. PEG memiliki pH 4,5-7,5 pada 5% larutan. Dalam penelitian ini digunakan PEG 400 dan PEG 600. PEG 400 sebagai *plasticizer* dalam formula memiliki karakteristik jernih, tidak berwarna atau sedikit kuning dan kental (Rowe *et al.*, 2009). PEG 6000 sebagai bahan pembawa dispersi padat memiliki karakteristik berwarna putih dan berupa serbuk *free-flowing* (Rowe *et al.*, 2009). Struktur polietilen glikol dapat dilihat pada Gambar 2.9.



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

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Dalam penelitian ini tahapan yang dilakukan diantaranya : 1) pembuatan dispersi padat; 2) uji homogenitas ketoprofen dalam dispersi padat; 3) pengujian FTIR dispersi padat ketoprofen; 4) rancangan formula; 5) pembuatan *patch*; 6) pengamatan karakteristik fisik dan evaluasi % MC serta laju penetrasi *patch*; 7) analisis data. Secara skematis, langkah kerja dapat dilihat pada Gambar 3.1.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer (*Genesys 10S Uv-vis*), alat uji disolusi tipe dayung (*Pharmeq*), sel difusi, pH meter (*Elmetron*), *waterbath*, *hot plate magnetic stirrer* (Ika c-mag HS7), neraca analitik (*Centarus Scale*), jangka sorong, desikator (*Normax*), oven (*memmert*), *moisture analyzer* (*Adam Equipment*), FTIR (*Bruker*), *software Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) versi 17 dan alat-alat gelas.

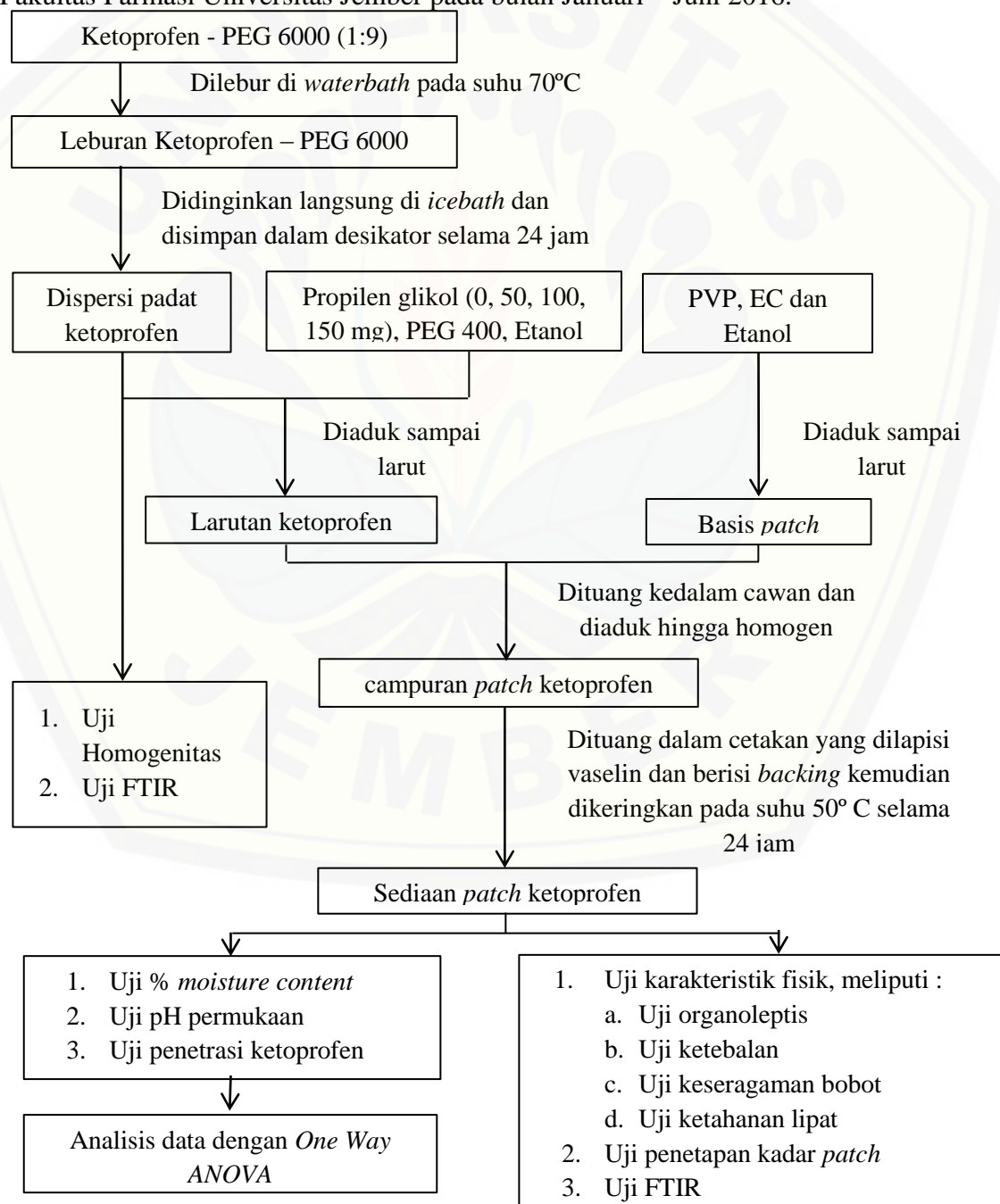
3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan adalah Ketoprofen (diperoleh dari PT Dixa Medica), Polivinilpirolidon (PVP) (PT. Hexpharm Jaya), Etil Selulosa (EC) (PT. Lawsim Zecha), Propilen Glikol (PG) (PT. Brataco Chemika), Polietilenglikol (PEG) (PT. Brataco Chemika), Etanol (PT. Brataco Chemika), *Backing patch* (PT. Hisamitsu Pharma Indonesia), Kalium Klorida (KCl) (PT. Brataco Chemika), Kalium Fosfat

Dibasik (KH_2PO_4) (PT. Brataco Chemika), Natrium Fosfat Dibasik (Na_2HPO_4) (PT. Brataco Chemika), Natrium Klorida (NaCl) (PT. Brataco Chemika), dan Aquadestilata.

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

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



Gambar 3.1 Skema Penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Pembuatan Dispersi Padat Ketoprofen

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

3.4.2 Pengujian FTIR Dispersi Padat Ketoprofen

Pengujian FTIR dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya perubahan gugus fungsi ketoprofen. Pengujian ketoprofen murni dan dispersi padat ketoprofen dilakukan dengan menggunakan FTIR (*Bruker*). Apabila hasil pengujian ini tidak menunjukkan adanya pergeseran pita serapan yang tajam (fluktuasi) pada bilangan gelombang ketoprofen dan dispersi padat ketoprofen, maka hal tersebut menunjukkan bahwa tidak adanya perubahan gugus fungsi yang dapat mempengaruhi efek terapi ketoprofen.

3.4.3 Uji Homogenitas Dispersi Padat Ketoprofen

a. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$

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

- b. Penentuan Panjang Gelombang Ketoprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ dan Etanol 96 %

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

- c. Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ dan Etanol 96 %

Dibuat larutan baku induk ketoprofen dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ dan etanol 96 % (100 ppm dan 50 ppm), dan dilakukan pengenceran sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 1 ppm; 2 ppm; 3 ppm; 5 ppm; 10 ppm; 15 ppm; 20 ppm; dan 25 ppm. Masing-masing larutan baku ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva kadar ketoprofen terhadap serapan dari hasil pengukuran tersebut dan ditentukan persamaan regresinya.

- d. Pemeriksaan Pengaruh Basis Terhadap Serapan Ketoprofen dalam Dispersi Padat

Dispersi padat ditimbang setara dengan 25 mg ketoprofen dan dilarutkan dengan larutan dapar fosfat salin pH $\pm 7,4$ dan etanol 96% sebanyak 5 mL, kemudian dimasukkan dalam labu ukur 100 mL ditambah dengan larutan dapar fosfat salin pH $\pm 7,4$ sampai tanda batas (larutan 250 ppm). Kemudian dipipet 0,5 mL dimasukkan dalam labu ukur 10 mL ditambah dengan larutan dapar fosfat salin pH $\pm 7,4$ sampai tanda batas sehingga didapat kadar 12,5 ppm. Serapannya diamati dengan

spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. PEG 6000 sebagai basis juga di perlakukan seperti diatas kemudian dibandingkan serapan antara Ketoprofen-PEG 6000 dan PEG 6000.

e. Penentuan Kadar Ketoprofen dalam Dispersi Padat Ketoprofen

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

3.4.4 Pembuatan Sediaan *Patch* Ketoprofen

Sediaan *patch* yang dibuat sebanyak 4 formula yakni formula 0, formula 1, formula 2 dan formula 3 dengan masing-masing formula replikasi tiga kali. Larutan ketoprofen dibuat sebanyak 5 ml dari campuran dispersi padat ketoprofen yang setara dengan 25 mg ketoprofen, propilen glikol (50 mg untuk formula 1; 100 mg untuk formula 2 dan 150 mg untuk formula 3), dan 10 mg PEG 400 dengan pelarut etanol. Polimer EC dan PVP masing-masing dilarutkan dalam 2 ml etanol kemudian dicampurkan dan ditambah larutan ketoprofen. Larutan sediaan *patch* ketoprofen yang terbentuk akan dituang kedalam cetakan yang berisi *backing* dan dikeringkan dengan oven selama 24 jam pada suhu 60°C. Cetakan yang digunakan pada penelitian ini adalah cetakan bentuk lingkaran dengan diameter 3,5 cm.

Perbandingan polimer EC:PVP yang digunakan yakni 4:1 (Santhosh dan Jyoti, 2013). Rentang konsentrasi propilen glikol yang dapat digunakan berkisar antara 5-50% (Trottet *et al.*, 2004). Konsentrasi propilen glikol pada setiap formula berbeda, yakni : 0 mg (0%), 50 mg (7,0%), 100 mg (13,1%) dan 150 mg (18,5%). Penambahan konsentrasi yang berbeda ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan propilen glikol sebagai *penetration enhancer* terhadap laju penetrasi *patch* ketoprofen. Rancangan formula *patch* dapat dilihat pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Susunan Formula *Transdermal Patch* Ketoprofen

Komposisi	Fungsi	Formula (mg)			
		0	1	2	3
Dispersi padat ketoprofen	Bahan aktif	260*	260*	260*	260*
EC	Polimer hidrofobik	240	240	240	240
PVP	Polimer hidrofilik	60	60	60	60
Propilen glikol	<i>Penetration Enhancer</i>	0	50	100	150
PEG 400	<i>Plasticizer</i>	100	100	100	100
Jumlah		660	710	760	810

*setara dengan 25 mg ketoprofen

3.4.5 Pengujian organoleptis

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

3.4.6 Pengujian Ketebalan

Uji ini dilakukan untuk mengetahui ketebalan *patch* pada jumlah propilen glikol yang berbeda, dengan menggunakan jangka sorong (Yadav *et al.*, 2011). Ketebalan *patch* diukur pada beberapa titik yang berbeda kemudian ditentukan rata-rata ketebalan dan standar deviasi dalam *patch* yang sama (Patel *et al.*, 2012). Pengujian ketebalan *patch* dilakukan dengan mengukur *patch* pada 3 titik yang berbeda dengan menggunakan jangka sorong. Rata-rata ketebalan dan standar deviasi dihitung untuk memastikan ketebalan pada tiap-tiap *patch* (Patel *et al.*, 2012).

3.4.7 Pengujian Keseragaman Bobot

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

3.4.8 Pengujian Ketahanan Lipat

Evaluasi ketahanan lipat yaitu bertujuan untuk menentukan kapasitas lipat dari polimer *patch*. Pengujian dilakukan dengan cara melipat *patch* pada satu titik yang sama berulang kali sampai rusak (Patel *et al.*, 2012). Replikasi dilakukan sebanyak tiga kali, kemudian dihitung nilai rerata dan standar deviasi dari hasil pengukuran ketahanan lipat tersebut. Sediaan *patch* dikatakan baik apabila memiliki nilai ketahanan lipat lebih dari 300 kali (Jhawat *et al.*, 2013).

3.4.9 Pengujian pH Permukaan

Pengujian pH permukaan dilakukan untuk menjamin pH permukaan *patch* sesuai dengan pH kulit. Uji ini dilakukan dengan melarutkan *patch* pada 5 mL aquadest bebas CO₂ dan diuji dengan menggunakan pH meter. Kriteria rentang pH yang dapat diterima agar tidak mengiritasi kulit yaitu 4,2 – 5,6 (Gaikwad, 2013).

3.4.10 Pengujian Kadar Ketoprofen dalam Sediaan *Patch*

a. Pemeriksaan Pengaruh Basis terhadap Serapan Ketoprofen dalam *Patch*

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

b. Pengujian Kadar Ketoprofen dalam Sediaan *Patch*

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

3.4.11 Pengujian persen *moisture content* Sediaan *Patch*

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

3.4.12 Pengujian FTIR *Patch* Ketoprofen

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

3.4.13 Pengujian Penetrasi *In Vitro Patch* Ketoprofen

a. Persiapan Kulit Tikus

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

b. Persiapan Media Kompartemen Reseptor (Larutan Dapar Fosfat Isotonis pH 7,4 dan Etanol 96% Sebanyak 5%)

Larutan dapar fosfat salin pH 7,4 dan etanol 96% sebanyak 5% digunakan sebagai media pada kompartemen reseptor. Larutan dapar fosfat pH 7,4 dibuat sesuai dengan metode 3.4.3 pada poin a lalu ditambahkan etanol 96% sebanyak 5%.

c. Penyiapan Alat Uji Penetrasi

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

d. Penyiapan Sel Difusi

Patch dimasukkan pada bagian tengah cakram bagian bawah, sedangkan kulit dipasang antara kompartemen sel difusi, dengan epidermis menghadap ke atas ke

dalam kompartemen donor (Yadav *et al.*, 2012). Kemudian dipasang karet berwarna hitam di atas *patch* agar melekat dengan cakram bagian bawah. Cakram bagian atas dengan cakram bagian bawah digabungkan dengan menggunakan baut.

- e. Uji Penetrasi *In Vitro Patch* Ketoprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ dan Etanol 96%

Cakram dimasukkan ke dalam alat uji disolusi *paddle* (dayung) dipasang hingga jarak ujung *paddle* dengan cakram ± 2 cm. Kecepatan putar *paddle* diatur 50 rpm dan suhu diatur $37 \pm 0,5$ °C. Tombol *start* ditekan untuk memulai kerja alat. Uji penetrasi tersebut dilakukan selama 8 jam. Sampel diambil dari kompartemen reseptor sebanyak 5,0 ml pada menit ke-0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 dan 480. Setiap pengambilan sampel dilakukan penambahan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ dan etanol 96% yang baru sebanyak 5,0 mL. Kemudian setiap pengambilan sampel 5 mL maka digantikan dengan penambahan 5 mL. Sampel yang diambil kemudian disaring dengan kertas saring dan selanjutnya dianalisis dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum (Yadav *et al.*, 2012).

- f. Penentuan Laju Penetrasi Ketoprofen

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

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

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

Hasil ketoprofen yang tertransportasi terhadap waktu dibuat untuk mengetahui profil penetrasi bahan aktif pada tiap formula yang berbeda. Kurva profil penetrasi yang diperoleh digunakan agar dapat menentukan waktu yang diperlukan hingga mencapai kondisi tunak (*stady state conditon*) yakni merupakan kondisi dimana

konsentrasi ketoprofen yang tertransport selalu tetap terhadap waktu (Sinko, 2011). Kurva profil penetrasi dibuat antara kadar ketoprofen *versus* waktu kumulatif.

3.5 Analisa Data

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

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

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan:

1. Penambahan propilen glikol dengan jumlah 0 mg, 50 mg, 100 mg, dan 150 mg dapat meningkatkan kelembaban dari sediaan dispersi padat *patch* ketoprofen dan pH yang dihasilkan pada masing-masing sediaan tidak berbeda signifikan.
2. Penggunaan propilen glikol dengan jumlah 0 mg, 100 mg, 150 mg, dan 200 mg dapat meningkatkan laju penetrasi ketoprofen.
3. Sediaan dispersi padat *patch* ketoprofen dengan jumlah propilen glikol 150 mg (Formula 3) merupakan formula paling baik sebab memiliki laju penetrasi yang paling tinggi dan % *moisture content* yang sesuai dengan persyaratan.

5.2 Saran

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

DAFTAR PUSTAKA

- Adachi, Ioppolo, Paoloni, dan Santilli. 2011. Physical Characteristics, Pharmacological Properties and Clinical Efficacy of the Ketoprofen Patch: a New Patch Formulation. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. Florida: New Technologies Noven Pharmaceuticals Inc.
- Allen, L.V.J., Popovich, N.G., dan Ansel, H.C. 2011. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. *American Journal of Pharmaceutical Education*.
- Anisree, Ramasamy, Wesley, dan Koshy. 2012. Formulation of Transdermal Drug Delivery System of Metoprolol Tatrata and its Evaluation. *Journal Pharmaceutical Sciences and Research*. Vol. 4 : 1939-1942.
- Ansel., Allen., dan Popovich. 1999. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Edisi 7. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins.
- Arunachalam, Karthikeyan, Kumar, Prathap, Sethuraman, Ashutoshkumar, dan Manidipa. 2010. *Transdermal Drug Delivery System: a Review*. *Current Pharma Research*. Vol. 1(1): 70-81.
- Beetge, Plessis, Muller, Goosen, dan Rensburg. 2000. The Influence of the Physicochemical Characteristics and Pharmacokinetic Properties of Selected NSAID's on Their Transdermal Absorption. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 193 : 261–264.
- Chiou, W.L. dan Riegelman, S. 1971. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems. *Journal of pharmaceutical sciences*. Vol. 60(9) : 1281–1302.
- Craig, D.Q.M. 2002. Polyethylene Glycols and Drug Release. *Drug Dev. Ind. Pharm.* Vol. 16: 2501-2526.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta : Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Desai, J., Alexander, K., dan Riga, A. 2006. Characterization of polymeric dispersions of dimenhydrinate in ethyl cellulose for controlled release. *Int J Pharm.* Vol.308: 115–123
- Gaikwad Archana K. 2013. Trabsdermal Drug Delivery System: Formulation Aspects and Evaluation. *Reviewed Article*. Vol. 1(1): 1-10.
- Gauri, Aditi, Shikha, dan Dubey. 2011. Solubility Enhancement of a Poorly Aqueous Soluble Drug Ketoprofen using Solid Dispersion Technique. *Pelagia Research Library*. Vol. 2(4): 67-73.

- Gungor, S., Erdal, M. E., dan Özsoy., Y. 2012. Plasticizers in Transdermal Drug Delivery Systems. *Recent Advances in Plasticizers*. Beyazit- Istanbul : Turkey.
- Huber Ludwig. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories Second Edition*. New York : Informa USA, Inc.
- Jhawat, Saini, Kamboj, dan Maggon. 2013. Transdermal Drug Delivery System : Approaches and Advancements in Drugs Absorbtion Through Skin. *Int. J Pharm Sci Rev*. Vol 20(1) : 47-56.
- Kesarwani, Yadav, Singh, Gautam, Singh, Sharma, dan Yadav. 2013. Theoretical Aspects of Transdermal Drug Delivery System. *Bulletin of Pharmaceutical Research*. Vol. 3(2): 78-89.
- Kumar, Sairam, Anandbabu, Karpagavalli, Maheswaran dan Narayanan. 2012. Formulation and Evaluation Of Transdermal Patches of Salbutamol. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. Vol. 3(3) : 1132-1139.
- Kumar, Zakrewsky, Chen, Menegatti, Muraski, dan Mitragotri. 2015. Peptides as Skin Penetration Enhancers: Mechanisms of Action. *Journal of Controlled Release*. Vol. (199) : 168-178.
- Leuner Christian dan Dressman Jennifer. 2000. Improving Drug Solubility for Oral Delivery using Solid Dispersions. Review Article : *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Vol. 50 : 47 – 60.
- Mali, A. D, Bathe, R., dan Patil, M. 2015. An Updated Review on Transdermal Drug Delivery Systems. *International Journal of Advances in Scientific Research*. Vol 1(6): 244-254.
- Margarit, M. V., Rodriguez, I. C., dan Cerezo, A. 1994. Physical Characteristics and Dissolution Kinetics of Solid Dispersions of Ketoprofen and Polyethylene Glycol 6000. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 108 : 101 – 107.
- Moffat, A.C., Osselton, M.D., dan Widdop, B. 2004. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. Edisi III. London: Pharmaceutical Press. Hal: 911.
- Patel, Chaudhary, Parmar, dan Bhura. 2012. Transdermal Drug Delivery System: A Review. *The Pharma Innovation*. Vol. 1(4).
- Prabhakar, D., Sreekanth, J., dan Jayaveera, K. N. 2013. Transdermal Drug Delivery Patch: A Review. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. Vol 3(4): 213-221.
- Reddy, Y. K., Reddy, D. M., dan Kumar, M. A. 2014. Transdermal Drug Delivery System: a Review. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*. Vol 2(2): 1094.

- Rhee, Yun-Seok, Choi, Jung-Gyo, Park, Eun-Seok, dan Chi, Sang-Cheol. 2001. Transdermal delivery of ketoprofen using microemulsions. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 228 : 161–170.
- Roberts, M. S., dan Walters, K. A. 1998. *Dermal Absorption and Toxicity Assesment*. New York : Marcel Dekker, Inc.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., dan Quinn, M. E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th Edition. UK: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.
- Saroha, K., Yadav, B., dan Sharma, B. 2011. Transdermal Patch, A Discrete Dosage Form. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. Vol. 3(3): 98–108.
- Sanchez-Dasi, Garrigues, Cervera, dan Guardia. 1998. On-line solvent recycling: a tool for the development of clean analytical chemistry in ow injection Fourier transform infrared spectrometry Determination of ketoprofen. *Analy Chem Acta*. 253-260
- Santhosh, K., dan Jyoti, M. 2013. Formulation and Evaluation of Transdermal Patches of Ketoprofen Drug. *International Journal of PharmTech Research*. Vol. 5(2): 670-673.
- Sharma, A., Saini, S., dan Rana, A. C. 2013. Transdermal Drug Delivery System : a Review. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. Vol. 4(1): 286-292.
- Shinkai, Korenaga, Mizu, dan Yamauchi. Intra-Articular Penetration of Ketoprofen and Analgesic Effects after Topical Patch Application in Rats. *Journal of Controlled Release*. Vol. 131 : 107–112.
- Singh, S., Baghel, R. S., dan Yadav, L. 2011. A Review on Solid Dispersion. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*. Vol 2(9):1078-1095.
- Sinko, P. J. 2011. *Martin Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika Edisi 5*. Jakarta: EGC Kedokteran.
- Sudjana. 1996. *Teknik Analisis Regresi dan Korelasi*. Tarsito : Bandung.
- Sweetman, S.C. 2009. *Martindale : The Complete Drug Reference*. Thirty-sixth Edition. London : Pharmaceutical Press.
- Tiwari Rohit., Jaimini Manish., Mohan Shailender dan Sharma Sanjay. 2013. Transdermal Drug Delivery: a Review. *International Journal of Therapeutic Applications*. Vol 14: 22-28
- Tranggono, R.I dan Latifah, F. 2007. *Buku Pegangan Ilmu pengetahuan Kosmetik*. Jakarta : PT. Gramedia Pustaka Utama.

- Trottet, Merly, Mirza, Hadgraft, dan Davis. 2004. Effect of Finite Doses of Propylene Glycol on Enhancement of In Vitro Percutaneous Permeation of Loperamide Hydrochloride. *International Journal of Pharmaceutics*. 274: 213–219.
- Utami, A.W. 2006. “Pengaruh Kadar Metilselulose 4000 cps terhadap Pelepasan Na Diklofenak dalam Sediaan Lepas Lambat dengan Matriks Etilselulose 10 cps.” Tidak Diterbitkan. Skripsi. Surabaya.
- Venkatraman, Davar, Chester, dan Kleiner. 2002. An Overview of Controlled Release System. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Vueba, Carvalho, Veiga, Sousa, dan Pina. 2004. Influence of Cellulose Ether Polymers on Ketoprofen Release from Hydrophilic Matrix Tablets. *Research paper. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Vol. 58: 51–59.
- Williams, A. C., dan Barry, B. W. 2004. Penetration Enhancers. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Vol. 56 : 603 – 618.
- Wulandari, L., Yuwono, M., dan Indrayanto, G. 2012. Densitometric Determination of Mebhydrolin Napadisylate in Tablets. *Jour of Planar Chrom*. Vol.25(1): 60-64.
- Yadav, B., Saroha, K., dan Sharma, B. 2011. Transdermal Patch : A Discrete Dosage Form. *Int J Curr Pharm. Res*. Vol.3(3): 98-108.
- Yadav, Bhai, Mamatha, dan Prasanth. 2012. Transdermal Drug Delivery: A Technical Writeup. *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation*. Vol. 1(1): 5-12.
- Zakir, Banu, Fatima, Jahan, Firdous, Sireesha, Roshan, dan Mahammed. 2015. Formulation and Evaluation of Transdermal Patches of Ketoprofin by Using Different Polymers. *Research Article : International Journal of Current Trends in Pharmaceutical Research*. Vol. 3(4): 989–996.

LAMPIRAN

A. Tabulasi Randemen Dispersi Padat Ketoprofen – PEG 6000

Berat bahan awal = 50 gram

Berat dispersi padat = 48,81 gram

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

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

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

221	0,452	272	0,497	323	0,010	374	-0,005
222	0,419	273	0,478	324	0,010	375	-0,006
223	0,390	274	0,459	325	0,008	376	-0,006
224	0,362	275	0,438	326	0,008	377	-0,006
225	0,338	276	0,415	327	0,007	378	-0,006
226	0,313	277	0,398	328	0,007	379	-0,006
227	0,294	278	0,377	329	0,005	380	-0,005
228	0,275	279	0,356	330	0,006	381	-0,006
229	0,262	280	0,338	331	0,005	382	-0,005
230	0,253	281	0,320	332	0,003	383	-0,006
231	0,242	282	0,300	333	0,004	384	-0,006
232	0,235	283	0,285	334	0,003	385	-0,006
233	0,231	284	0,269	335	0,003	386	-0,005
234	0,230	285	0,250	336	0,002	387	-0,006
235	0,231	286	0,236	337	0,002	388	-0,005
236	0,237	287	0,224	338	0,001	389	-0,006
237	0,243	288	0,210	339	0,001	390	-0,006
238	0,254	289	0,197	340	0,001	391	-0,007
239	0,267	290	0,185	341	0,000	392	-0,005
240	0,282	291	0,173	342	0,000	393	-0,005
241	0,299	292	0,163	343	0,000	394	-0,005
242	0,317	293	0,153	344	-0,001	395	-0,005
243	0,334	294	0,142	345	-0,001	396	-0,006
244	0,353	295	0,133	346	-0,001	397	-0,005
245	0,378	296	0,124	347	-0,001	398	-0,005
246	0,407	297	0,116	348	-0,002	399	-0,005
247	0,432	298	0,109	349	-0,002	400	-0,006
248	0,450	299	0,102	350	-0,002		
249	0,470	300	0,095	351	-0,003		
250	0,494	301	0,088	352	-0,003		

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

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

The Corelation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)

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

The Xp value is OK (< 1.01200000)

- Larutan Induk Satu

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

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

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

Dibagi menjadi 5 larutan standar

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

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

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

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

- $\frac{2 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 101,2 \text{ ppm} = 20,24 \text{ ppm}$

- Larutan Induk Dua

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

Dibuat menjadi 3 larutan standar

- $\frac{3 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 253 \text{ ppm} = 30,36 \text{ ppm}$
- $\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 253 \text{ ppm} = 3,036 \text{ ppm}$
- $\frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 253 \text{ ppm} = 5,06 \text{ ppm}$
- $\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 253 \text{ ppm} = 25,3 \text{ ppm}$

D. Tabulasi Perhitungan Uji Homogenitas Dispersi Padat Ketoprofen

- Preparasi dispersi padat ketoprofen

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

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

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

✓ Replikasi 1 = 7,272 ppm

✓ Replikasi 2 = 7,214 ppm

✓ Replikasi 3 = 7,199 ppm

✓ Replikasi 4 = 6,922 ppm

✓ Replikasi 5 = 7,564 ppm

- Perhitungan

✓ Replikasi 1

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

✓ Replikasi 2

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

✓ Replikasi 3

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

✓ Replikasi 4

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

✓ Replikasi 5

$$\% \text{ recovery} = \frac{7,506 \text{ ppm}}{7,5 \text{ ppm}} 100\% = 100,08\%$$

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

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

$$\text{Jadi, } \frac{25 \text{ mg}}{14,4 \text{ mg}} \times 150 \text{ mg} = 260 \text{ mg}$$

E. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Patch*

Tabel E.1 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan Patch Formula 0

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,075	0,075	0,075
Titik 2	0,075	0,075	0,075
Titik 3	0,070	0,075	0,075
Titik 4	0,073	0,075	0,075
Titik 5	0,073	0,075	0,075
Rata-rata ± SD	0,073 ± 0,002	0,075 ± 0,001	0,075 ± 0,000
Total rata-rata ± SD		0,0743 ± 0,001	

Tabel E.2 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan Patch Formula 1

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,079	0,080	0,080
Titik 2	0,080	0,080	0,080
Titik 3	0,080	0,079	0,080
Titik 4	0,080	0,080	0,080
Titik 5	0,079	0,079	0,080
Rata-rata ± SD	0,085 ± 0,001	0,080 ± 0,001	0,080 ± 0,000
Total rata-rata ± SD		0,0797 ± 0,0004	

Tabel E.3 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan Patch Formula 2

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,086	0,086	0,086
Titik 2	0,084	0,086	0,085
Titik 3	0,085	0,085	0,085
Titik 4	0,085	0,086	0,086
Titik 5	0,085	0,085	0,085
Rata-rata ± SD	0,085 ± 0,001	0,086 ± 0,001	0,085 ± 0,001
Total rata-rata ± SD		0,0853 ± 0,0006	

Tabel E.4 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan Patch Formula 3

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,092	0,090	0,090
Titik 2	0,091	0,091	0,091
Titik 3	0,092	0,090	0,092
Titik 4	0,091	0,091	0,090
Titik 5	0,091	0,090	0,090
Rata-rata ± SD	0,091 ± 0,001	0,90 ± 0,001	0,091 ± 0,001
Total rata-rata ± SD		0,0908 ± 0,0007	

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

No	Bobot <i>Patch</i> (gram)	Bobot <i>Backing</i> (gram)	Bobot Sediaan (gram)
1	0,972	0,291	0,681
2	0,969	0,286	0,683
3	0,980	0,288	0,692
4	0,979	0,292	0,687
5	0,983	0,289	0,694
6	0,974	0,288	0,686
7	0,973	0,287	0,686
8	0,990	0,289	0,701
9	0,982	0,288	0,694
10	0,977	0,293	0,684
Rata – rata ± SD			0,688 ± 0,006233
CV			0,904839

Tabel F.2 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot Patch Formula 1

No	Bobot <i>Patch</i> (gram)	Bobot <i>Backing</i> (gram)	Bobot Sediaan (gram)
1	1,033	0,287	0,746
2	1,034	0,289	0,745
3	1,037	0,288	0,749
4	1,057	0,292	0,765
5	1,025	0,289	0,736
6	1,034	0,288	0,746
7	1,032	0,293	0,739
8	1,040	0,291	0,749
9	1,028	0,286	0,742
10	0,977	0,288	0,689
Rata – rata ± SD			0,7406 ± 0,019727
CV			2,663655

Tabel F.3 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot Patch Formula 2

No	Bobot Patch (gram)	Bobot Backing (gram)	Bobot Sediaan (gram)
1	1,073	0,289	0,784
2	1,067	0,292	0,775
3	1,064	0,289	0,775
4	1,078	0,276	0,802
5	1,059	0,287	0,772
6	1,077	0,291	0,786
7	1,072	0,284	0,788
8	1,080	0,289	0,791
9	1,073	0,284	0,789
10	1,081	0,293	0,788
Rata – rata ± SD			0,7850 ± 0,009006
CV			1,147283

Tabel F.4 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot Patch Formula 3

No	Bobot Patch (gram)	Bobot Backing (gram)	Bobot Sediaan (gram)
1	1,134	0,289	0,845
2	1,146	0,288	0,858
3	1,138	0,293	0,845
4	1,145	0,289	0,856
5	1,138	0,288	0,850
6	1,143	0,287	0,856
7	1,131	0,291	0,840
8	1,142	0,286	0,856
9	1,149	0,288	0,861
10	1,254	0,292	0,962
Rata – rata ± SD			0,8629 ± 0,035470
CV			4,110523

G. Tabulasi Hasil Uji pH

Tabel G.1 Tabulasi Hasil Uji pH Patch F0

Replikasi	pH
1	4,67
2	4,64
3	4,70
Rata-rata ± SD	4,67 ± 0,0300

Tabel G.2 Tabulasi Hasil Uji pH Patch F1

Replikasi	pH
1	4,70
2	4,66
3	4,69
Rata-rata ± SD	4,68 ± 0,0208

Tabel G.3 Tabulasi Hasil Uji pH Patch F2

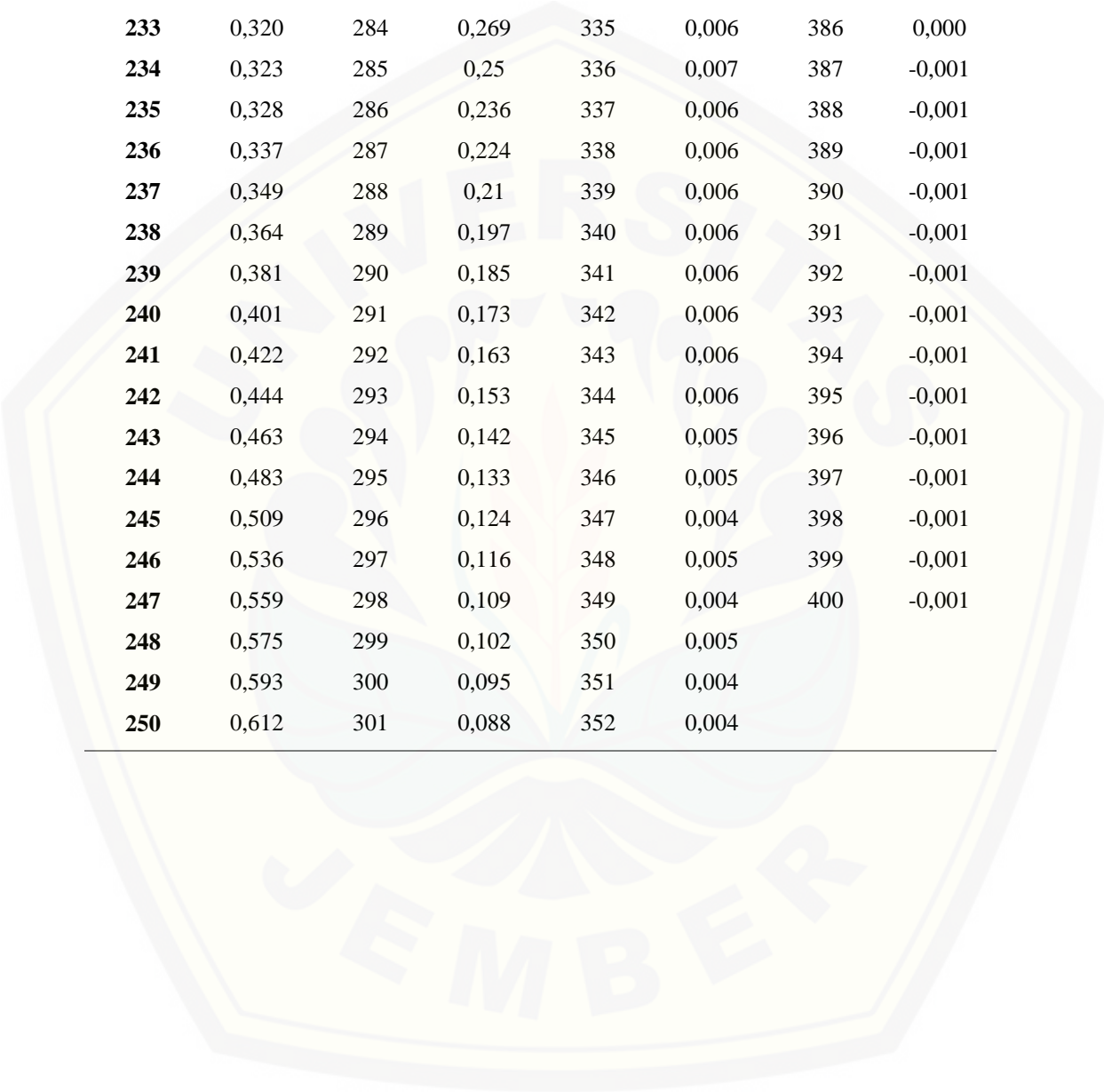
Replikasi	pH
1	4,68
2	4,77
3	4,73
Rata-rata ± SD	4,73 ± 0,0451

Tabel G.4 Tabulasi Hasil Uji pH Patch F3

Replikasi	pH
1	4,77
2	4,70
3	4,73
Rata-rata ± SD	4,73 ± 0,0351

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

Λ	Abs	Λ	Abs	Λ	Abs	λ	Abs
200	0,594	251	0,630	302	0,082	353	0,004
201	0,796	252	0,642	303	0,075	354	0,004
202	0,916	253	0,644	304	0,069	355	0,003
203	0,977	254	0,644	305	0,063	356	0,004
204	0,997	255	0,647	306	0,058	357	0,003
205	0,995	256	0,648	307	0,053	358	0,003
206	0,976	257	0,650	308	0,048	359	0,002
207	0,951	258	0,650	309	0,044	360	0,001
208	0,919	259	0,658	310	0,04	361	0,002
209	0,889	260	0,661	311	0,035	362	0,002
210	0,850	261	0,657	312	0,033	363	0,002
211	0,814	262	0,648	313	0,029	364	0,002
212	0,781	263	0,631	314	0,026	365	0,002
213	0,743	264	0,623	315	0,024	366	0,001
214	0,707	265	0,613	316	0,021	367	0,002
215	0,676	266	0,6	317	0,02	368	0,001
216	0,641	267	0,586	318	0,018	369	0,000
217	0,614	268	0,572	319	0,016	370	0,000
218	0,583	269	0,554	320	0,014	371	0,000
219	0,548	270	0,534	321	0,013	372	0,000
220	0,515	271	0,515	322	0,012	373	0,000
221	0,490	272	0,497	323	0,01	374	0,000
222	0,463	273	0,478	324	0,01	375	0,000
223	0,437	274	0,459	325	0,008	376	0,000
224	0,416	275	0,438	326	0,008	377	0,000
225	0,394	276	0,415	327	0,008	378	0,000
226	0,374	277	0,398	328	0,008	379	0,000
227	0,358	278	0,377	329	0,008	380	0,000
228	0,345	279	0,356	330	0,008	381	0,000
229	0,333	280	0,338	331	0,008	382	-0,001



230	0,329	281	0,32	332	0,007	383	0,000
231	0,323	282	0,3	333	0,007	384	-0,001
232	0,319	283	0,285	334	0,007	385	0,000
233	0,320	284	0,269	335	0,006	386	0,000
234	0,323	285	0,25	336	0,007	387	-0,001
235	0,328	286	0,236	337	0,006	388	-0,001
236	0,337	287	0,224	338	0,006	389	-0,001
237	0,349	288	0,21	339	0,006	390	-0,001
238	0,364	289	0,197	340	0,006	391	-0,001
239	0,381	290	0,185	341	0,006	392	-0,001
240	0,401	291	0,173	342	0,006	393	-0,001
241	0,422	292	0,163	343	0,006	394	-0,001
242	0,444	293	0,153	344	0,006	395	-0,001
243	0,463	294	0,142	345	0,005	396	-0,001
244	0,483	295	0,133	346	0,005	397	-0,001
245	0,509	296	0,124	347	0,004	398	-0,001
246	0,536	297	0,116	348	0,005	399	-0,001
247	0,559	298	0,109	349	0,004	400	-0,001
248	0,575	299	0,102	350	0,005		
249	0,593	300	0,095	351	0,004		
250	0,612	301	0,088	352	0,004		

I. Tabulasi Serapan Larutan Baku Ketoprofen Dalam Etanol 96%

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

The Corelation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)

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

The Xp value is OK (< 1.01200000)

- Larutan Induk Satu

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

$$\frac{5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 500 \text{ ppm} = 50 \text{ ppm}$$

$$\frac{5 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 500 \text{ ppm} = 100 \text{ ppm}$$

Dibagi menjadi 5 larutan standar

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

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

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

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

- $\frac{2 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 101 \text{ ppm} = 20 \text{ ppm}$

- Larutan Induk Dua

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

Dibuat menjadi 3 larutan standar

- $\frac{3 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 250 \text{ ppm} = 30 \text{ ppm}$
- $\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 30 \text{ ppm} = 3 \text{ ppm}$
- $\frac{5 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 250 \text{ ppm} = 5 \text{ ppm}$
- $\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 250 \text{ ppm} = 25 \text{ ppm}$

J. Tabulasi Hasil Pengujian Kadar *Patch* Ketoprofen

- Persamaan regresi penetapan kadar ketoprofen

$$Y = 0,06160391X + 0,02786643$$

- Kadar ketoprofen secara teoritis

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

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

Tabel J.1 Tabulasi Hasil Kadar Ketoprofen dalam Sediaan Patch F0

Replikasi 1	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,647	9,00	90,0
2	0,648	9,92	99,2
3	0,648	9,92	99,2
Rata – rata ± SD		96,13 ± 5,312	
CV		5,525	

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,00 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 90,0 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,92 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,2 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,92 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,2 \%$$

Tabel J.2 Tabulasi Hasil Kadar Ketoprofen dalam Sediaan Patch F1

Replikasi 1	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,633	9,83	98,3
2	0,627	9,73	97,3
3	0,624	9,68	96,8
Rata – rata ± SD		97,46 ± 0,747	
CV		0,767	

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,83 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 98,3 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,73 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 97,5 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,68 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,8 \%$$

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

Replikasi 1	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,595	9,21	92,1
2	0,594	9,20	92,0
3	0,595	9,21	92,1
Rata – rata ± SD		92,07 ± 0,087	
CV		0,094	

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,21 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 92,1 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,20 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 92,0 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,21 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 92,1 \%$$

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

Replikasi 1	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,595	9,21	92,1
2	0,601	9,31	93,1
3	0,609	9,43	94,3
Rata – rata ± SD		93,18 ± 1,087	
CV		1,167	

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,21 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 92,1 \%$$

- Replikasi 2

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

- Replikasi 3

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

K. Tabulasi Hasil Analisis % *Moisture Content***Tabel K.1 Tabulasi Hasil Moisture Content Patch F0**

Replikasi	% <i>Moisture Content</i>
1	1,11
2	1,21
3	1,20
Rata-rata ± SD	1,17 ± 0,0551

Tabel K.2 Tabulasi Hasil Moisture Content Patch F1

Replikasi	% <i>Moisture Content</i>
1	1,25
2	1,29
3	1,28
Rata-rata ± SD	1,27 ± 0,0208

Tabel K.3 Tabulasi Hasil Moisture Content Patch F2

Replikasi	% <i>Moisture Content</i>
1	1,41
2	1,33
3	1,25
Rata-rata ± SD	1,33 ± 0,0800

Tabel K.4 Tabulasi Hasil Moisture Content Patch F3

Replikasi	% <i>Moisture Content</i>
1	1,41
2	1,45
3	1,44
Rata-rata ± SD	1,43 ± 0,0208

L. Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ketoprofen

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

- Replikasi 1

T (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ketoprofen n (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Jumlah ketoprofen dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Jumlah kumulatif ketoprofen ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,028	0,028	0,094	0,000	6,685	6,685
30	0,028	0,028	0,094	0,001	6,751	13,436
45	0,031	0,031	0,143	0,002	10,256	17,008
60	0,040	0,040	0,289	0,003	20,671	30,927
90	0,043	0,043	0,337	0,006	24,313	44,984
120	0,043	0,043	0,337	0,010	24,552	48,864
150	0,055	0,055	0,532	0,013	38,541	63,093
180	0,065	0,065	0,694	0,018	50,377	88,919
240	0,077	0,077	0,888	0,025	64,619	114,996
300	0,097	0,097	1,212	0,034	88,166	152,785
360	0,110	0,110	1,422	0,046	103,921	192,087
420	0,119	0,119	1,568	0,060	115,241	219,161
480	0,125	0,125	1,665	0,076	123,226	238,466

- Replikasi 2

T (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ketoprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Jumlah ketoprofen dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Jumlah kumulatif ketoprofen ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,007	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,035	0,028	0,094	0,000	6,685	6,685
30	0,035	0,028	0,094	0,001	6,751	13,436
45	0,038	0,031	0,143	0,002	10,256	17,008

60	0,047	0,040	0,289	0,003	20,671	30,927
90	0,055	0,048	0,418	0,006	30,043	50,713
120	0,055	0,048	0,418	0,010	30,339	60,381
150	0,062	0,055	0,532	0,015	38,656	68,995
180	0,072	0,065	0,694	0,020	50,492	89,148
240	0,084	0,077	0,888	0,027	64,734	115,225
300	0,104	0,097	1,212	0,036	88,281	153,014
360	0,117	0,110	1,422	0,048	104,035	192,316
420	0,126	0,119	1,568	0,062	115,355	219,390
480	0,132	0,125	1,665	0,078	123,340	238,695

- Replikasi 3

t (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ketoprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Jumlah ketoprofen dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Jumlah kumulatif ketoprofen ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,027	0,027	0,078	0,000	5,539	5,539
30	0,038	0,038	0,256	0,001	18,199	23,738
45	0,044	0,044	0,354	0,003	25,256	43,456
60	0,050	0,050	0,451	0,007	32,382	57,638
90	0,058	0,058	0,580	0,011	41,869	74,251
120	0,060	0,060	0,613	0,017	44,571	86,440
150	0,065	0,065	0,694	0,023	50,734	95,305
180	0,074	0,074	0,839	0,030	61,538	112,273
240	0,089	0,089	1,082	0,039	79,321	140,860
300	0,100	0,100	1,260	0,049	92,692	172,014
360	0,116	0,116	1,519	0,062	111,919	204,612
420	0,127	0,127	1,697	0,077	125,600	237,519
480	0,132	0,132	1,778	0,094	132,531	258,130

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

- Replikasi 1

T (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ketoprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Jumlah ketoprofen dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Jumlah kumulatif ketoprofen ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,012	0,012	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,025	0,025	0,046	0,000	3,247	3,247
45	0,030	0,030	0,127	0,000	9,009	12,256
60	0,041	0,041	0,305	0,002	21,704	30,713
90	0,054	0,054	0,515	0,005	36,817	58,521
120	0,065	0,065	0,694	0,010	49,787	86,604
150	0,072	0,072	0,807	0,017	58,299	108,086
180	0,080	0,080	0,936	0,025	68,038	126,337
240	0,109	0,109	1,406	0,034	101,932	169,970
300	0,115	0,115	1,503	0,048	109,803	211,736
360	0,149	0,149	2,054	0,063	149,829	259,632
420	0,164	0,164	2,297	0,084	168,471	318,299
480	0,170	0,170	2,394	0,107	176,972	345,443

- Replikasi 2

T (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ketoprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Jumlah ketoprofen dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Jumlah kumulatif ketoprofen ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,011	0,011	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,019	0,019	0,000	0,000	0,000	0,000
45	0,026	0,026	0,062	0,000	4,393	4,393
60	0,046	0,046	0,386	0,001	27,355	31,748

90	0,060	0,060	0,613	0,004	43,671	71,027
120	0,070	0,070	0,775	0,011	55,564	99,236
150	0,079	0,079	0,920	0,018	66,426	121,990
180	0,080	0,080	0,936	0,028	68,223	134,649
240	0,106	0,106	1,357	0,037	98,680	166,903
300	0,127	0,127	1,697	0,050	123,705	222,385
360	0,149	0,149	2,054	0,067	150,117	273,822
420	0,160	0,160	2,232	0,088	164,176	314,293
480	0,169	0,169	2,378	0,110	176,068	340,244

- Replikasi 3

t (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ketoprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Jumlah ketoprofen dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Jumlah kumulatif ketoprofen ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,011	0,011	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,028	0,028	0,094	0,000	6,685	6,685
45	0,039	0,039	0,273	0,001	19,357	26,041
60	0,052	0,052	0,483	0,004	34,447	53,803
90	0,068	0,068	0,742	0,009	53,123	87,570
120	0,082	0,082	0,969	0,016	69,692	122,815
150	0,089	0,089	1,082	0,026	78,399	148,091
180	0,097	0,097	1,212	0,036	88,332	166,731
240	0,120	0,120	1,584	0,049	115,546	203,878
300	0,137	0,137	1,859	0,064	136,148	251,694
360	0,145	0,145	1,989	0,083	146,631	282,779
420	0,163	0,163	2,280	0,103	168,666	315,297
480	0,177	0,177	2,507	0,126	186,323	354,988

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

- Replikasi 1

T (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ketoprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Jumlah ketoprofen dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Jumlah kumulatif ketoprofen ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,010	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,039	0,029	0,111	0,000	7,831	7,831
30	0,043	0,033	0,175	0,001	12,493	20,323
45	0,056	0,046	0,386	0,003	27,514	40,006
60	0,064	0,054	0,515	0,007	36,954	64,468
90	0,086	0,076	0,872	0,012	62,530	99,484
120	0,099	0,089	1,082	0,021	78,044	140,573
150	0,116	0,106	1,357	0,031	98,290	176,334
180	0,120	0,110	1,422	0,045	103,835	202,125
240	0,163	0,153	2,118	0,059	154,116	257,951
300	0,175	0,165	2,313	0,080	169,367	323,483
360	0,192	0,182	2,588	0,104	190,484	359,851
420	0,212	0,202	2,912	0,129	215,234	405,719
480	0,229	0,219	3,187	0,159	236,776	452,010

- Replikasi 2

T (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ketoprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Jumlah ketoprofen dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Jumlah kumulatif ketoprofen ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,005	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,042	0,037	0,240	0,000	16,998	16,998
30	0,049	0,044	0,354	0,002	25,189	42,187
45	0,056	0,051	0,467	0,006	33,461	58,651
60	0,071	0,066	0,710	0,011	50,981	84,442

90	0,098	0,093	1,147	0,018	82,423	133,404
120	0,109	0,104	1,325	0,029	95,840	178,263
150	0,119	0,114	1,487	0,042	108,237	204,077
180	0,131	0,126	1,681	0,057	123,041	231,278
240	0,162	0,157	2,183	0,074	159,754	282,795
300	0,184	0,179	2,539	0,096	186,510	346,264
360	0,197	0,192	2,750	0,121	203,204	389,714
420	0,216	0,211	3,058	0,149	226,923	430,127
480	0,232	0,227	3,317	0,179	247,422	474,345

- Replikasi 3

t (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ketoprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Jumlah ketoprofen dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Jumlah kumulatif ketoprofen ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,007	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,035	0,028	0,094	0,000	6,685	6,685
30	0,059	0,052	0,483	0,001	34,254	40,938
45	0,079	0,072	0,807	0,006	57,514	91,768
60	0,089	0,082	0,969	0,014	69,545	127,059
90	0,109	0,102	1,293	0,024	93,149	162,694
120	0,118	0,111	1,438	0,036	104,377	197,526
150	0,133	0,126	1,681	0,051	122,584	226,961
180	0,139	0,132	1,778	0,068	130,649	253,234
240	0,168	0,161	2,248	0,085	165,140	295,790
300	0,183	0,176	2,491	0,108	183,920	349,060
360	0,201	0,194	2,782	0,133	206,310	390,230
420	0,219	0,212	3,074	0,161	228,905	435,215
480	0,229	0,222	3,236	0,191	242,540	471,445

L.4 Tabulasi hasil kadar ketoprofen tertransportasi pada pengujian penetrasi ketoprofen pada sediaan *patch* formula 3

- Replikasi 1

T (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ketoprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Jumlah ketoprofen dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Jumlah kumulatif ketoprofen ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,023	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,068	0,045	0,370	0,000	26,165	26,165
30	0,098	0,075	0,855	0,004	60,805	86,970
45	0,112	0,089	1,082	0,012	77,453	138,258
60	0,126	0,103	1,309	0,023	94,262	171,716
90	0,150	0,127	1,697	0,036	122,691	216,953
120	0,162	0,139	1,892	0,053	137,643	260,334
150	0,183	0,160	2,232	0,072	163,047	300,690
180	0,194	0,171	2,410	0,094	177,232	340,278
240	0,233	0,210	3,041	0,118	223,628	400,860
300	0,250	0,227	3,317	0,149	245,262	468,890
360	0,279	0,256	3,786	0,182	280,841	526,103
420	0,299	0,276	4,110	0,220	306,439	587,280
480	0,323	0,300	4,499	0,261	336,850	643,289

- Replikasi 2

T (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ketoprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Jumlah ketoprofen dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Jumlah kumulatif ketoprofen ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,032	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,062	0,030	0,127	0,000	8,976	8,976
30	0,095	0,063	0,661	0,001	46,882	55,858
45	0,116	0,084	1,001	0,008	71,414	118,296
60	0,129	0,097	1,212	0,018	87,020	158,435

90	0,147	0,115	1,503	0,030	108,504	195,524
120	0,157	0,125	1,665	0,045	121,027	229,532
150	0,179	0,147	2,021	0,062	147,416	268,444
180	0,190	0,158	2,199	0,082	161,452	308,868
240	0,229	0,197	2,831	0,104	207,700	369,152
300	0,259	0,227	3,317	0,132	244,081	451,781
360	0,274	0,242	3,560	0,165	263,618	507,699
420	0,310	0,278	4,142	0,201	307,390	571,008
480	0,342	0,310	4,661	0,242	346,992	654,382

- Replikasi 3

t (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ketoprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Jumlah ketoprofen dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Jumlah kumulatif ketoprofen ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,020	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,042	0,022	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,056	0,036	0,224	0,000	15,852	15,852
45	0,076	0,056	0,548	0,002	38,929	54,781
60	0,100	0,080	0,936	0,008	66,819	105,748
90	0,132	0,112	1,455	0,017	104,152	170,971
120	0,143	0,123	1,633	0,032	117,786	221,938
150	0,164	0,144	1,973	0,048	143,006	260,793
180	0,186	0,166	2,329	0,068	169,613	312,619
240	0,219	0,199	2,863	0,091	209,077	378,690
300	0,251	0,231	3,381	0,120	247,773	456,850
360	0,270	0,250	3,689	0,153	271,939	519,712
420	0,305	0,285	4,256	0,190	314,657	586,596
480	0,337	0,317	4,774	0,233	354,339	668,996

L5. Contoh Perhitungan Massa Ketoprofen Tertranspor Melalui Membran

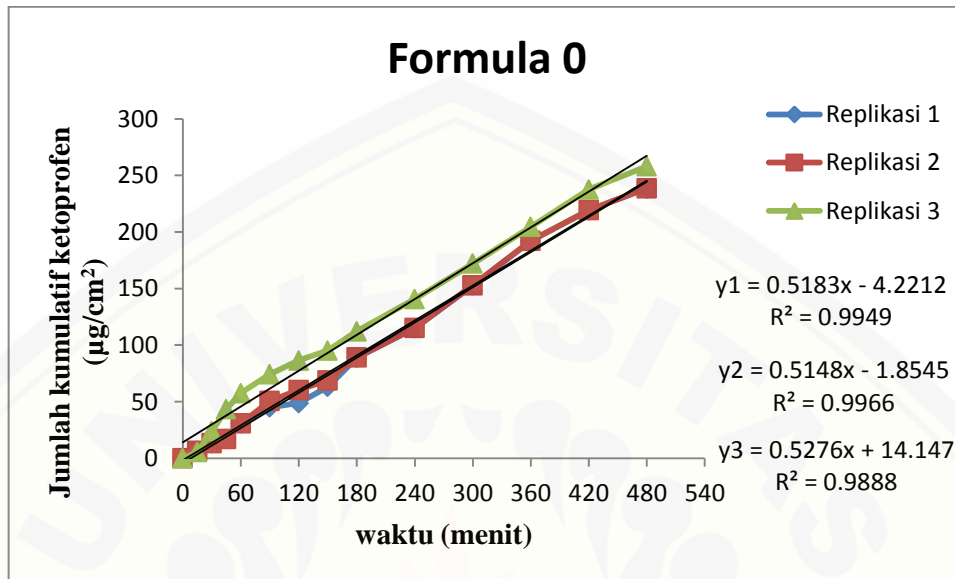
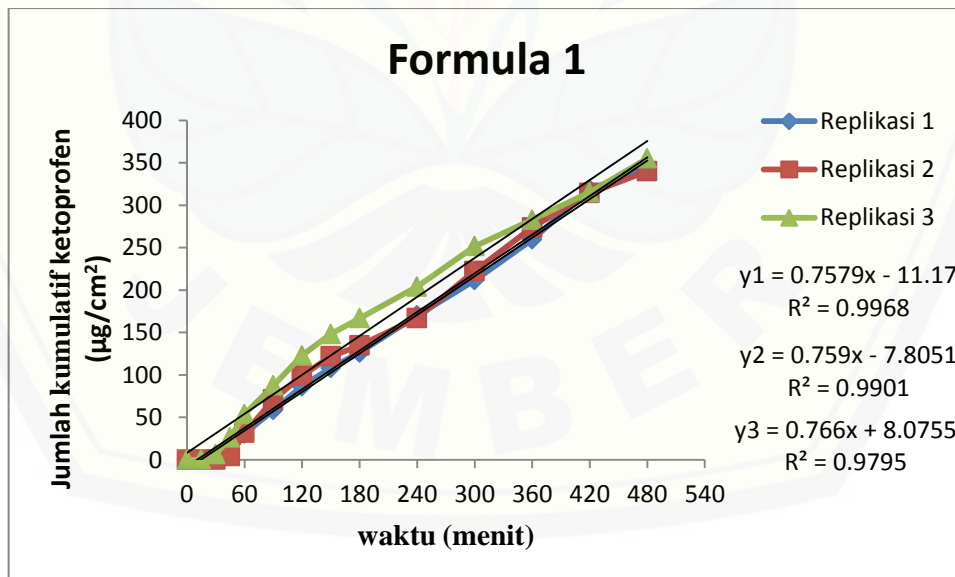
Menggunakan Alat *Dissolution Tester*

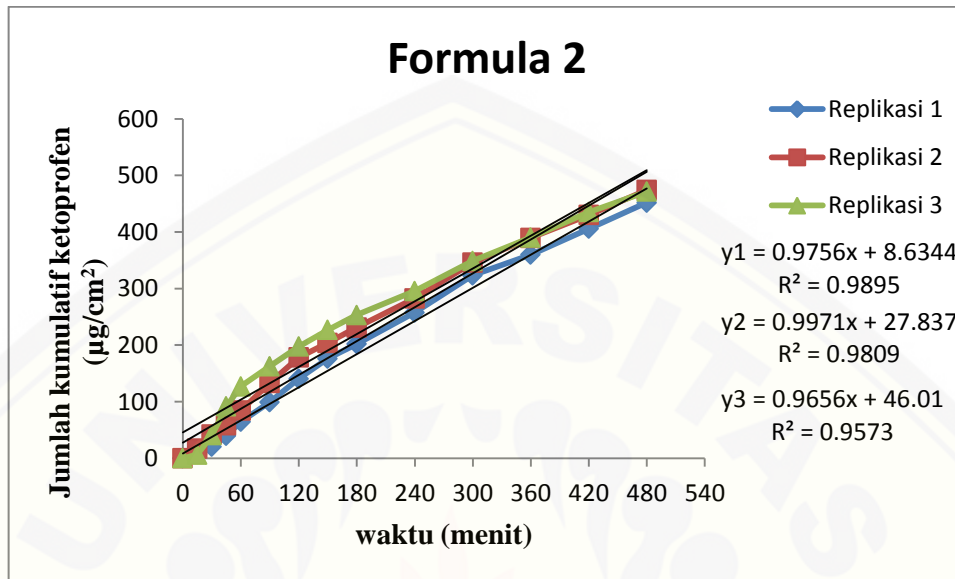
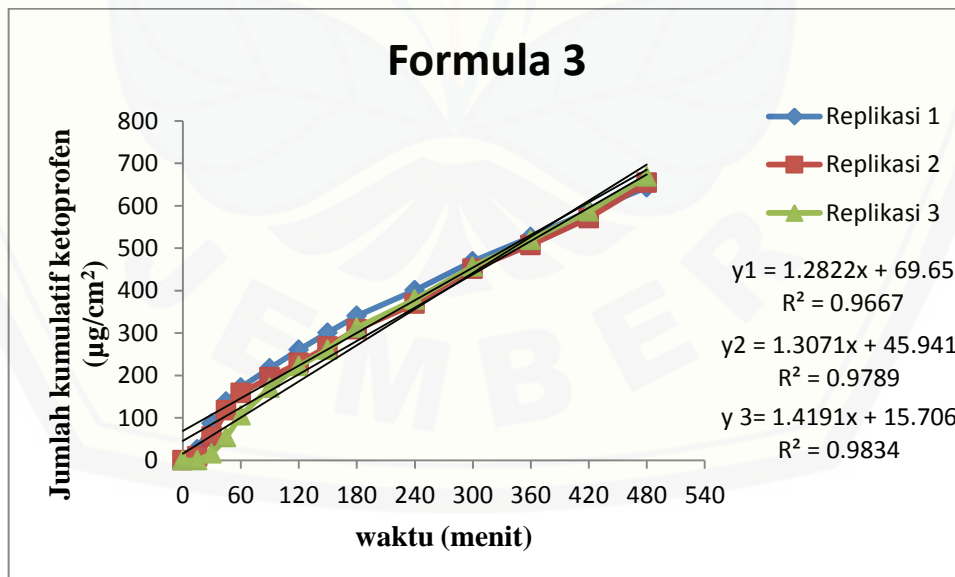
Pada pengambilan sampel FOR1 diambil 5,0 ml sampel

Diketahui:

- Serapan menit ke-15 = 0,028
- $t_{30} - t_0$ = 0,028 – 0,000
= 0,028
- Diameter sel difusi = 3 cm
- Luas penampang membran = πr^2
= 3,14 x (1,5)²
= 7,065
- Persamaan regresi

y	=	0,06175889x + 0,02216665
0,028	=	0,06175889x + 0,02216665
0,00583335	=	0,06175889x
x	=	0,094 ppm (µg/ml)
- Faktor Koreksi Wuster = 5/500 x C_{kum} (f₀-f₁₅)
= 5/500 x 0
= 0
- Kadar ketoprofen dalam 500 mL PBS dan etanol 96 % pH ± 7,4
(Kadar ketoprofen + faktor koreksi wuster)/luas x 500 mL
(0,094 + 0)/7,065 x 500 mL = 6,685 µg/cm²
- Kadar kumulatif ketoprofen = Kadar Keto kumulatif (f₀-f₁₅)
= 0 + 6,685 µg/cm²
= 6,685 µg/cm²

L6. Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan *patch* formula 0L7. Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan *patch* formula 1

L8. Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan *patch* formula 2L9. Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan *patch* formula 3

M. Uji statistik

M1. Uji statistic pH *patch* ketoprofen

Uji normalitas

Tests of Normality						
Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
pH	0	.175	3	1.000	3	1.000
	1	.292	3	.923	3	.463
	2	.196	3	.996	3	.878
	3	.204	3	.993	3	.843

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances			
pH			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.410	3	8	.750

Uji *One Way* ANOVA

ANOVA					
pH					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.009	3	.003	2.570	.127
Within Groups	.009	8	.001		
Total	.018	11			

Uji LSD

Multiple Comparisons						
pH LSD						
(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0	1	-.01333	.02769	.643	-.0772	.0505
	2	-.05667	.02769	.075	-.1205	.0072
	3	-.06333	.02769	.051	-.1272	.0005
1	0	.01333	.02769	.643	-.0505	.0772
	2	-.04333	.02769	.156	-.1072	.0205
	3	-.05000	.02769	.109	-.1139	.0139
2	0	.05667	.02769	.075	-.0072	.1205
	1	.04333	.02769	.156	-.0205	.1072
	3	-.00667	.02769	.816	-.0705	.0572
3	0	.06333	.02769	.051	-.0005	.1272
	1	.05000	.02769	.109	-.0139	.1139
	2	.00667	.02769	.816	-.0572	.0705

M2. Uji statistik % *moisture content patch* ketoprofen

Uji normalitas

Tests of Normality						
formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
MC 0	.353	3	.	.824	3	.174
1	.292	3	.	.923	3	.463
2	.253	3	.	.964	3	.637
3	.292	3	.	.923	3	.463

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

MC

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.759	3	8	.112

Uji *One Way* ANOVA

MC

ANOVA					
Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	
Between Groups	.112	.037	30.959	.000	
Within Groups	.010	.001			
Total	.122	.11			

Uji LSD

Multiple Comparisons

MC
LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0	1	-.10000*	.02838	.008	-.1654	-.0346
	2	-.18333*	.02838	.000	-.2488	-.1179
	3	-.26000*	.02838	.000	-.3254	-.1946
1	0	.10000*	.02838	.008	.0346	.1654
	2	-.08333*	.02838	.019	-.1488	-.0179
	3	-.16000*	.02838	.000	-.2254	-.0946
2	0	.18333*	.02838	.000	.1179	.2488
	1	.08333*	.02838	.019	.0179	.1488
	3	-.07667*	.02838	.027	-.1421	-.0112
3	0	.26000*	.02838	.000	.1946	.3254
	1	.16000*	.02838	.000	.0946	.2254
	2	.07667*	.02838	.027	.0112	.1421

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

M3. Uji statistik nilai fluks *patch* ketoprofen

Uji Normalitas

Tests of Normality						
formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
fluks 0	.286	3	.	.931	3	.491
1	.254	3	.	.963	3	.631
2	.336	3	.	.856	3	.256
3	.251	3	.	.966	3	.647

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances			
fluks			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.761	3	8	.232

Uji *One Way* ANOVA

ANOVA					
fluks					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.577	3	.192	56.145	.000
Within Groups	.027	8	.003		
Total	.605	11			

Uji LSD

Multiple Comparisons						
fluks LSD						
(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0	1	-.1676000 [*]	.0477951	.008	-.277816	-.057384
	2	-.2784333 [*]	.0477951	.000	-.388649	-.168218
	3	-.6004667 [*]	.0477951	.000	-.710682	-.490251
1	0	.1676000 [*]	.0477951	.008	.057384	.277816
	2	-.1108333 [*]	.0477951	.049	-.221049	-.000618
	3	-.4328667 [*]	.0477951	.000	-.543082	-.322651
2	0	.2784333 [*]	.0477951	.000	.168218	.388649
	1	.1108333 [*]	.0477951	.049	.000618	.221049
	3	-.3220333 [*]	.0477951	.000	-.432249	-.211818
3	0	.6004667 [*]	.0477951	.000	.490251	.710682
	1	.4328667 [*]	.0477951	.000	.322651	.543082
	2	.3220333 [*]	.0477951	.000	.211818	.432249

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

N. Sertifikat Analisis Ketoprofen

Certificate of Analysis

Item Number : C-30413-00
 Description : KETOPROFEN
 Batch No. : 400259991

Manufacturing Date : 28-DEC-14
 Expired Date : 27-DEC-17

NUMBER	CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	ACTUAL RESULTS	MEASURE	PASS
10	Physical Description	A white or almost white, odorless or almost odorless crystalline powder.	Conform		Accept
20	Solubility	Practically insoluble in water, freely soluble in ethanol, chloroform, and ether.	Conform		Accept
30	Infrared absorption spectrophotometry	Positive	Positive		Accept
31	UV absorption spectrophotometry	Positive	Positive		Accept
40	Melting range	93 deg C - 96 deg C	95	deg C	Accept
50	Loss on drying	<= 0.5 %	0.1	%	Accept
60	Sulphated ash	<= 0.2 %	0.0	%	Accept
70	Specific optical Rotation	(-1 deg) - (+1 deg)	+0.50	deg	Accept
80	Heavy metals	<= 20 ppm (Method II)	< 20	ppm	Accept
90	Assay	98.5 % - 100.5 % (calculated on the dried basis)	99.7	%	Accept

29 July 2015

 ~~Dipolitea~~

Effendi, S.Si, Apt.
 Quality Manager