



**PENGARUH PENAMBAHAN GLISERIN SEBAGAI *PENETRATION*
ENHANCER TERHADAP LAJU PENETRASI SEDIAAN *PATCH* DISPERSI
PADAT KETOPROFEN**

SKRIPSI

Oleh :

Lisa Ayu Wardani

NIM 122210101061

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2016



**PENGARUH PENAMBAHAN GLISERIN SEBAGAI *PENETRATION*
ENHANCER TERHADAP LAJU PENETRASI SEDIAAN *PATCH* DISPERSI
PADAT KETOPROFEN**

SKRIPSI

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

Oleh

Lisa Ayu Wardani

NIM 122210101061

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2016

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT. Tuhan yang Maha Esa dan Nabi Muhammad SAW.;
2. Ayahanda Suroto, Ibunda Lilik, Mama Laminah, Mas Ilham, Kangmas Oki, Bagus dan keluarga tercinta yang senantiasa memberikan doa, dukungan, bimbingan, kasih sayang tiada henti serta pengorbanan yang telah dilakukan setiap waktu;
3. Guru-guru dari taman kanak-kanak sampai dengan perguruan tinggi, yang telah memberikan ilmu dan mendidik saya dengan penuh kesabaran untuk menjadikan saya manusia yang berilmu dan bertakwa;
4. Almamater yang saya banggakan, Fakultas Farmasi Universitas Jember

MOTO

Rumpun Bambu terkuat tumbuh diatas tanah yang keras.

(MPA. Pring Kuning)

Impian ada ditengah peluh, bagai bunga yang mekar secara perlahan. Usaha keras itu tak akan menghianati.

(Yasushi Akimoto)

Jika kegagalan bagai hujan, dan keberhasilan bagai matahari. Butuh keduanya untuk membuat pelangi.

(Rumiko Takahashi)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Lisa Ayu Wardani

NIM : 122210101061

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Pengaruh Penambahan Gliserin sebagai *Penetration Enhancer* Terhadap Laju Penetrasi Sediaan *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen” 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,

Lisa Ayu Wardani
NIM 122210101061

SKRIPSI

**Pengaruh Penambahan Gliserin sebagai *Penetration Enhancer* Terhadap Laju
Penetrasi Sediaan *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen**

Oleh

Lisa Ayu Wardani

NIM 122210101061

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 Penambahan Gliserin sebagai *Penetration Enhancer* Terhadap Laju Penetrasi Sediaan *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen" telah diuji dan disahkan pada:

Hari, tanggal : Kamis, 18 Agustus 2016

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

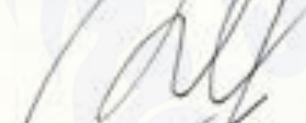
Tim Pembimbing:

Pembimbing Utama,



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

Pembimbing Anggota,



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

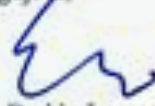
Tim Penguji:

Penguji I,



Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP.198608302009121007

Penguji II,



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



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

RINGKASAN

Pengaruh Penambahan Gliserin sebagai *Penetration Enhancer* Terhadap Laju Penetrasi Sediaan *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen; Lisa Ayu Wardani, 122210101061; 2016: 96 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Ketoprofen merupakan golongan obat Anti Inflamasi Non Steroid (AINS) turunan asam propionat yang bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase-2 (COX-2) sehingga prostaglandin tidak terbentuk. Ketoprofen efektif untuk mengobati inflamasi dan penyakit muskuloskeletal termasuk osteoarthritis, artritis reumatoid dan kerusakan jaringan lunak. Ketoprofen merupakan *inhibitor* siklooksigenase non selektif sehingga pembentukan COX-1 terhambat. Penghambatan COX-1 memberikan beberapa efek samping seperti gangguan gastrointestinal, dispepsia, mual, ulserasi dan pendarahan pada lambung ketika diberikan secara oral. Penggunaan ketoprofen secara *transdermal* dapat mengurangi efek samping pemberian secara peroral dan menjaga konsistensi obat dalam plasma sehingga dapat digunakan untuk terapi dosis tunggal dalam waktu yang lama.

Beberapa hal yang harus diperhatikan ketika memilih lokasi pemberian suatu obat secara transdermal antara lain : bobot molekul (BM) dan koefisien partisi (log P). Ketoprofen memiliki karakteristik yang baik yaitu BM 254,3 dalton dan log P 2,94 sehingga dapat dikembangkan menjadi formulasi transdermal. Ketoprofen termasuk BCS kelas II yang memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi. Salah satu bentuk sediaan transdermal adalah *patch*.

Transdermal *patch* merupakan pembawa obat yang memiliki lapisan perekat yang menjamin obat dapat masuk ke peredaran darah dengan laju terkontrol. Sediaan *patch* memiliki keuntungan antara lain : mengurangi efek *first pass metabolism*, menghindari kontak langsung obat dengan pembuluh mukosa lambung sehingga mengurangi efek samping obat pada sistem pencernaan, jumlah obat yang terlepas dapat dikendalikan dan obat dapat dihantarkan dalam waktu yang lama. Lokasi peletakan *patch* sangat mempengaruhi penyebaran obat ke dalam jaringan.

Berdasarkan metode formulasinya, *patch* dibagi menjadi dua kelompok yaitu *membrane controlled system* dan *matrix controlled system*. Pada penelitian ini digunakan tipe *matrix controlled system*. Keuntungan penggunaan metode tersebut adalah pelepasan obat diatur oleh polimer sehingga resiko *dose dumping* dapat diminimalisir ketika terjadi kerusakan membran dan metode pembuatan yang lebih sederhana jika dibandingkan dengan *membrane controlled system*.

Polimer harus kompatibel dengan kulit, obat dan bahan tambahan yang digunakan dalam formulasi. Polimer yang digunakan adalah etil selulosa (EC) sebagai polimer hidrofobik dan polivinilpirolidon (PVP) sebagai polimer hidrofilik dengan perbandingan 4 : 1. Pelepasan dan penetrasi bahan aktif dalam sediaan *patch* sangat dipengaruhi oleh kelarutan suatu bahan aktif. Ketoprofen praktis tidak larut dalam air. Kelarutan ketoprofen dapat ditingkatkan dengan pembuatan dispersi padat. Teknik peleburan dipilih untuk pembuatan dispersi padat ketoprofen dalam polietilen glikol (PEG) 6000 dengan perbandingan 1 : 9. Metode peleburan dipilih karena lebih mudah dan murah jika dibandingkan dengan metode lain.

Stratum korneum merupakan lapisan yang menghalangi masuknya obat melalui kulit dan menyebabkan perbedaan terhadap absorpsinya. Penambahan *penetration enhancer* dapat mengurangi ketahanan stratum korneum tanpa merusak sel. Salah satu contoh *penetration enhancer* adalah gliserin. Gliserin dalam sediaan farmasi digunakan sebagai humektan dan emollien dengan konsentrasi $\leq 30\%$ dan sebagai aditif pada sediaan *patch*. Mekanisme kerja gliserin dengan mempengaruhi kelarutan bahan aktif di dalam kulit dan berinteraksi dengan stratum korneum sehingga meningkatkan laju difusi bahan aktif tersebut.

Dalam penelitian ini dilakukan formulasi sediaan *patch* transdermal dispersi padat ketoprofen dalam basis EC dan PVP menggunakan gliserin sebagai *penetration enhancer* dan melihat pengaruh penambahan gliserin terhadap kemampuan penetrasi serta sifat fisik transdermal *patch*. Evaluasi yang akan dilakukan dalam penelitian ini meliputi pengujian organoleptis, bobot, ketebalan, ketahanan lipat, pH permukaan,

penetapan kadar ketoprofen dalam sediaan *patch*, laju penetrasi, dan % *moisture content*.

Hasil pengujian laju penetrasi menunjukkan bahwa fluks $F_0 < F_1 < F_2 < F_3$ dengan nilai fluks berturut-turut sebesar $0,5234 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$; $0,7715 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$; $4,0957 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$; dan $7,4110 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$. Hasil pengujian persen *moisture content* menunjukkan bahwa nilai persen *moisture content* $F_0 < F_1 < F_2 < F_3$, dengan nilai berturut-turut sebesar 1,173%; 1,860%; 2,353%; dan 2,703%. Sediaan dispersi padat *patch* ketoprofen dengan jumlah gliserin 150 mg yaitu F3 merupakan formula paling baik sebab memiliki laju penetrasi yang paling tinggi dan persen *moisture content* yang sesuai dengan persyaratan.

PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT. atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Penambahan Gliserin sebagai *Penetration Enhancer* Terhadap Laju Penetrasi Sediaan *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
2. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. 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;
3. Bapak Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm.,M.Sc.,Apt. dan bapak Eka eddy Irawan, S.Si.,M.Sc.,Apt. selaku Dosen Penguji yang banyak memberikan kritik, saran, dan masukan yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
4. Ibu Ayik Rosita Puspaningtyas S.Farm.,M.Farm.,Apt dan bapak Bawon Triatmoko, S.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing selama penulis menjadi mahasiswa;
5. Seluruh staf pengajar dan karyawan Fakultas Farmasi Universitas Jember atas bimbingan serta bantuannya selama ini;
6. Ayahanda Suroto Hadi, Ibunda Lilik Endang Kusmiati, Mama Laminah, Kesayangan Muhammad Ilham Samudra, Patner halal Oki Krisna Yudha, Saudaraku Bagus Wisanggeni, dan keluarga tercinta yang tidak henti-hentinya selalu memberikan doa dan dukungannya, menjadi motivasi bagi penulis untuk terus mengejar cita-cita dan memberikan yang terbaik;

7. Rekan kerja, saingan sekaligus lawan Haris Raudhatuzakinah Dwiputri dan Choirul Umam yang telah membantu, memotivasi, mendampingi, memberi pundak, dan memarahi penulis demi terselesaikannya skripsi ini;
8. Laboran Laboratorium Farmasetika, Biomedik, dan Kimia Ibu Itus, Mbak Titin, Mbak Indri, Mbak Dini, Ibu Wayan, dan Mbak Hani yang telah memberikan bimbingan dalam penelitian ini;
9. Ciwi-ciwi Kesayangan pencil, kinjeng, sinto dan tuwil yang telah berhasil membuat penulis berfikir lebih keras dari pada biasanya.
10. Kesayang Ketan, Pibang, Mbulak, Mbeng, Cebong, Kecap, Wileng, Bandar, welas, Korban, Codot, Tayeng, Jebol, Pager, Njegigis, Lanjheng, dan seluruh keluarga MPA. Pring Kuning yang telah memberikan berbagai cerita dan pelajaran hidup;
11. Sahabat dan saudara perjuangan Apeka, Yoday, mb.siti, zhaza, Gati-yoo, ne-neb, mb viro, yang tidak bisa saya sebutkan namanya disini yang telah memberikan motivasi yang tiada hentinya;
12. Pejuang skripsi “Farmaceutical Engineering Squad” yang tanpa kalian aku bukanlah apa-apa;
13. Keluarga Besar Petruk Rolas FF UNEJ 2012 yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga;
14. 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	xi
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
LAMPIRAN	xix
DAFTAR SINGKATAN DAN NOTASI	xxi
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan Kulit	5
2.1.1 Definisi Kulit dan Fungsi.....	5
2.1.2 Anatomi Kulit	5
2.2 Tinjauan Rute Penetrasi	7
2.2.1 Penetrasi <i>Transappendageal</i>	7

2.2.2 Penetrasi <i>Epidermal</i>	8
2.3 Tinjauan Sistem Penghantaran Obat Transdermal	8
2.3.1 Definisi.....	8
2.3.2 Keuntungan dan Kerugian	
Sistem Penghantaran Obat Transdemal	9
2.3.3 Komponen Transdermal <i>Patch</i>	9
2.3.4 Bentuk Transdermal <i>patch</i>	11
2.4 Tinjauan Dispersi Padat	12
2.4.1 Definisi Dispersi Padat	12
2.4.2 Metode Pembuatan Dispersi Padat	13
2.4.3 Keuntungan Dispersi Padat.....	14
2.5 Tinjauan <i>Penetration Enhancer</i>	14
2.6 Laju Penetrasi <i>In Vitro</i>	15
2.7 Tinjauan Bahan Penelitian	17
2.7.1 Ketoprofen	17
2.7.2 Etil Selulosa (EC)	18
2.7.3 Hidroksi Propil Metil Selulosa (PVP)	19
2.7.5 Polietilen Glikol (PEG).....	20
2.7.6 Gliserin.....	21
BAB III. METODE PENELITIAN	
3.1 Rancangan Penelitian	22
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	22
3.2.1 Alat.....	22
3.2.2 Bahan	22
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	23
3.4 Variabel	24
3.4.1 Variabel Bebas.....	24
3.4.2 Variabel Terikat.....	24

3.4.3 variabel Terkendali	24
3.5 Prosedur Penelitian	24
3.5.1 Pembuatan Dispersi Padat Ketoprofen	24
3.5.2 Pengujian FTIR Dispersi Padat Ketoprofen	25
3.5.3 Uji Homogenitas Dispersi Padat Ketoprofen.....	25
3.5.4 Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Ketoprofen	27
3.5.5 Pengujian Organoleptis.....	28
3.5.6 Pengujian Ketebalan	28
3.5.7 Pengujian Keseragaman Bobot.....	28
3.5.8 Pengujian Ketahanan Lipat.....	29
3.5.9 Pengujian pH permukaan.....	29
3.5.10 Pengujian Kadar Ketoprofen Dalam Sediaan <i>Patch</i>	29
3.5.11 Pengujian Kadar Kelembaban Sediaan <i>Patch</i>	31
3.5.12 Pengujian FTIR <i>Patch</i> Dispersi Padat Ketoprofen	31
3.5.13 Uji Penetrasi in Vitro Ketoprofen dari Basis <i>Patch</i>	31
3.6 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 Homogenitas	35
4.2.2 Uji FTIR.....	38
4.3 Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ketoprofen	41
4.4 Evaluasi Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ketoprofen	42
4.4.1 Uji Organoleptis.....	42
4.4.2 Pengujian Ketebalan <i>Patch</i>	43
4.4.3 Pengujian Keseragaman bobot.....	44
4.4.4 Pengujian Ketahanan Lipat.....	45
4.4.5 Pengujian pH Permukaan.....	46

4.4.6 Pengujian Kadar Ketoprofen	46
4.4.7 Pengujian Persen <i>Moisture Content</i>	49
4.4.8 Pengujian FTIR	51
4.4.9 Uji Penetrasi <i>In Vitro</i>	52
BAB 5. PENUTUP	
5.1 Kesimpulan	57
5.2 Saran	57
DAFTAR PUSTAKA	58
LAMPIRAN	64

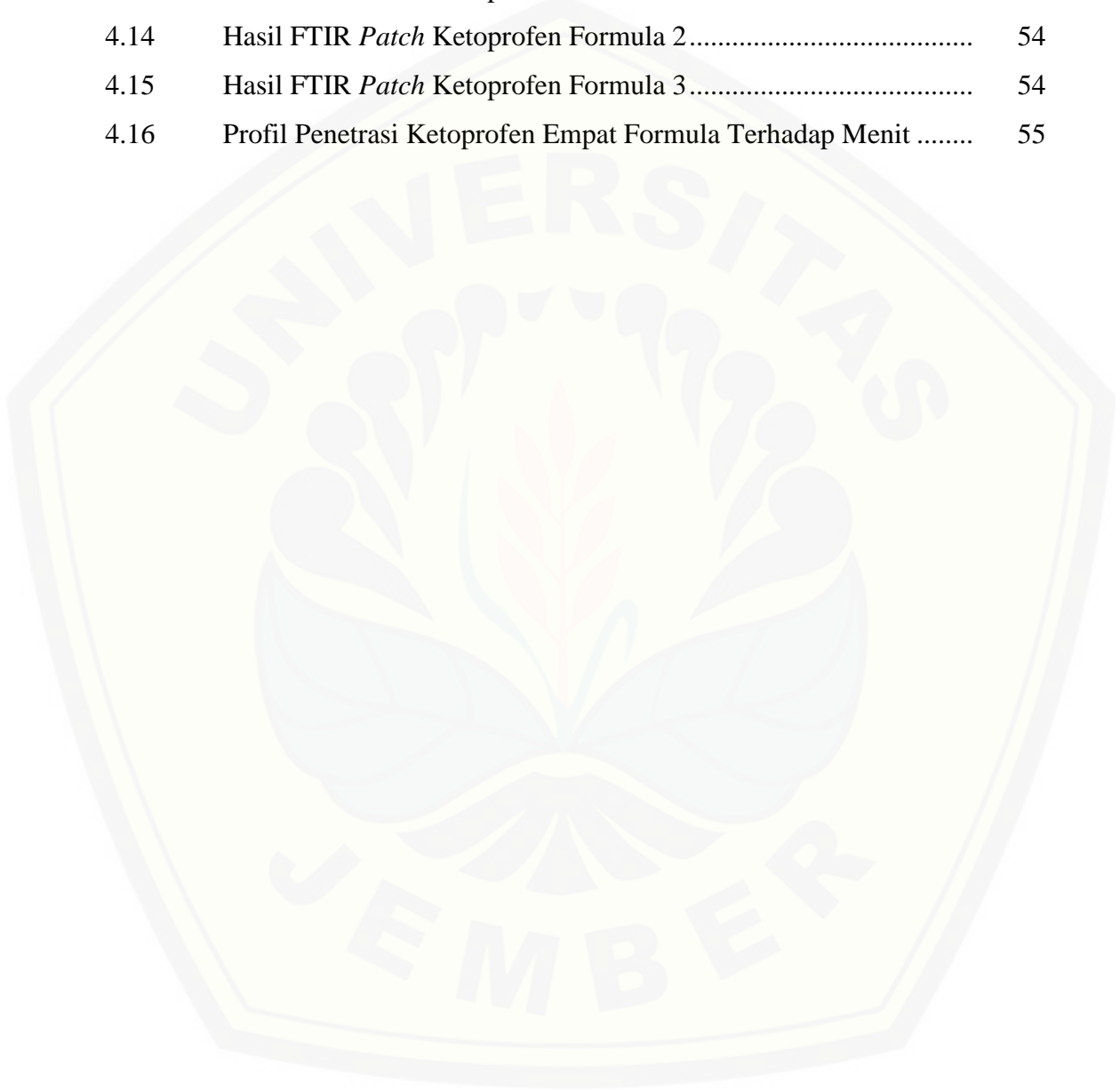
DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Susunan Formula <i>Transdermal Patch</i> Ketoprofen	28
4.1 Absorbansi Larutan Baku Ketoprofen dalam Dapar Fosfat dan Etanol 96%	36
4.2 Uji Homogenitas Dispersi Padat Ketoprofen	38
4.3 Hasil FTIR Ketoprofen Murni dengan Dipersi Padat Ketoprofen	41
4.4 Jumlah Gliserin Pada Formula	42
4.5 Hasil Pengamatan Organoleptis Sediaan <i>Patch</i>	43
4.6 Hasil Pengujian Ketebalan Sediaan <i>Patch</i>	44
4.7 Hasil Pengujian Keseragaman Bobot Sediaan <i>Patch</i>	44
4.8 Hasil Pengujian Ketahanan Lipat Sediaan <i>Patch</i>	45
4.9 Hasil Pengujian pH Permukaan Sediaan <i>Patch</i>	46
4.10 Serapan Larutan Baku Ketoprofen dalam Etanol 96%	47
4.11 Kadar Ketoprofen dalam Sediaan <i>Patch</i>	49
4.12 Hasil Pengujian Persen <i>Moisture Content</i> Sediaan <i>Patch</i>	50
4.13 Hasil Analisis <i>One Way ANOVA</i> Persen <i>Moisture Content</i>	51
4.14 Hasil FTIR Ketoprofen Murni dengan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ketoprofen.....	52
4.15 Hasil Perhitungan Fluks Penetrasi Tiap Formula.....	55
4.16 Hasil analisis <i>One Way ANOVA</i> Fluks	56

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Anatomi Kulit	6
2.2 Gambar Rute Penetrasi obat melalui kulit.....	8
2.3 Gambar <i>Membrane Controlled Systems</i>	11
2.4 Gambar <i>Matriks Controlled Systems</i>	12
2.5 Struktur Ketoprofen	18
2.6 Struktur Etil Selulosa (EC).....	19
2.7 Struktur Hidroksi Propil Metil Selulosa (PVP).....	19
2.8 Struktur Polietilen Glikol (PEG)	20
2.9 Struktur Gliserin	21
3.1 Skema Penelitian	23
3.2 Skema Pembuatan Dispersi Padat Ketoprofen-PEG 6000.....	24
4.1 Hasil Dispersi Padat Ketoprofen-PEG 6000	34
4.2 Kurva Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ketoprofen dalam Dapar Fosfat dan Etanol 96%	35
4.3 Kurva Baku Ketoprofen dalam Dapar Fosfat dan Etanol 96%	36
4.4 Kurva Baku Pengaruh PEG 6000 terhadap Absorbansi Ketoprofen dalam Dispersi Padat Ketoprofen.....	37
4.5 Spektra Ketoprofen Murni.....	40
4.6 Spektra PEG 6000	40
4.7 Spektra Dispersi Padat Ketoprofen	41
4.8 Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ketoprofen.....	43
4.9 Kurva Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ketoprofen Dalam Etanol 96%.....	47
4.10 Kurva Baku Ketoprofen Dalam Larutan Etanol 96%.....	48

4.11	Pengaruh Basis Terhadap Serapan <i>Patch</i> Ketoprofen.....	49
4.12	Hasil FTIR <i>Patch</i> Ketoprofen Formula 0.....	53
4.13	Hasil FTIR <i>Patch</i> Ketoprofen Formula 1.....	53
4.14	Hasil FTIR <i>Patch</i> Ketoprofen Formula 2.....	54
4.15	Hasil FTIR <i>Patch</i> Ketoprofen Formula 3.....	54
4.16	Profil Penetrasi Ketoprofen Empat Formula Terhadap Menit	55



LAMPIRAN

	Halaman
A	Tabulasi Randemen Dispersi Padat Ketoprofen – PEG 6000 64
B	Tabulasi Hasil Serapan Ketoprofen dalam Dapar Fosfa4 Salin pH $7,4 \pm 0,05$ Pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum 65
C	Hasil Perhitungan Kurva Baku Ketoprofen Dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ 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 68
	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> 69
	F.1 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot <i>Patch</i> Formula 0 69
	F.2 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot <i>Patch</i> Formula 1 70
	F.3 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot <i>Patch</i> Formula 2 70
	F.4 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot <i>Patch</i> Formula 3 71
G	Tabulasi Hasil Serapan Ketoprofen dalam Larutan Etanol 96% Pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum 71
H	Tabulasi Serapan Larutan Baku Ketoprofen dalam Etanol 96% 73
I	Tabulasi Hasil Pengujian Kadar <i>Patch</i> Ketoprofen..... 74
	I.1 Tabulasi Hasil Kadar Ketoprofen Sediaan <i>Patch</i> Formula 0..... 74
	I.2 Tabulasi Hasil Kadar Ketoprofen Sediaan <i>Patch</i> Formula 1 75
	I.3 Tabulasi Hasil Kadar Ketoprofen Sediaan <i>Patch</i> Formula 2..... 75

	I.4 Tabulasi Hasil Kadar Ketoprofen Sediaan <i>Patch</i> Formula 3	76
J	Tabulasi Hasil Analisis Persen <i>Moisture Content</i>	77
	J.1 Tabulasi Hasil <i>Moisture Content Patch</i> Formula 0	77
	J.2 Tabulasi Hasil <i>Moisture Content Patch</i> Formula 1	77
	J.3 Tabulasi Hasil <i>Moisture Content Patch</i> Formula 2	77
	J.4 Tabulasi Hasil <i>Moisture Content Patch</i> Formula 3	78
K	Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ketoprofen	78
	K.1 Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ketoprofen Formula 0	78
	K.2 Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ketoprofen Formula 1	81
	K.3 Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ketoprofen Formula 2	83
	K.4 Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ketoprofen Formula 3	85
	K.5 Contoh Perhitungan Massa Ketoprofen Tertransportasi Melalui Membran	87
	K.6 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan <i>patch</i> formula 0	88
	K.7 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan <i>patch</i> formula 1	89
	K.8 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan <i>patch</i> formula 2	89
	K.9 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan <i>patch</i> formula 3	90
	K.10 Uji statistik % <i>moisture content</i> dispersi padat <i>patch</i> ketoprofen	90
	K.11 Uji statistik nilai fluks dispersi padat <i>patch</i> ketoprofen	93
L	Sertifikat Analisis Ketoprofen	96

DAFTAR SINGKATAN DAN NOTASI

C

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

D

- Da : Dalton

F

- F : Formula

G

- g : Gram

J

- J : *Flux*

K

- K : Koefisien partisi
kg : Kilogram

L

- L : Liter

M

M : Jumlah senyawa yang melewati barrier

mg : Miligram

mm : Milimeter

mL : Mililiter

N

nm : Nanometer

P

pH : *Power of hydrogen*

ppm : *Part per million*

PT : Perseroan Terbatas

Q

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

R

r : Koefisien korelasi

rpm : Rotasi per menit

S

SD : Standar deviasi

T

t : Waktu

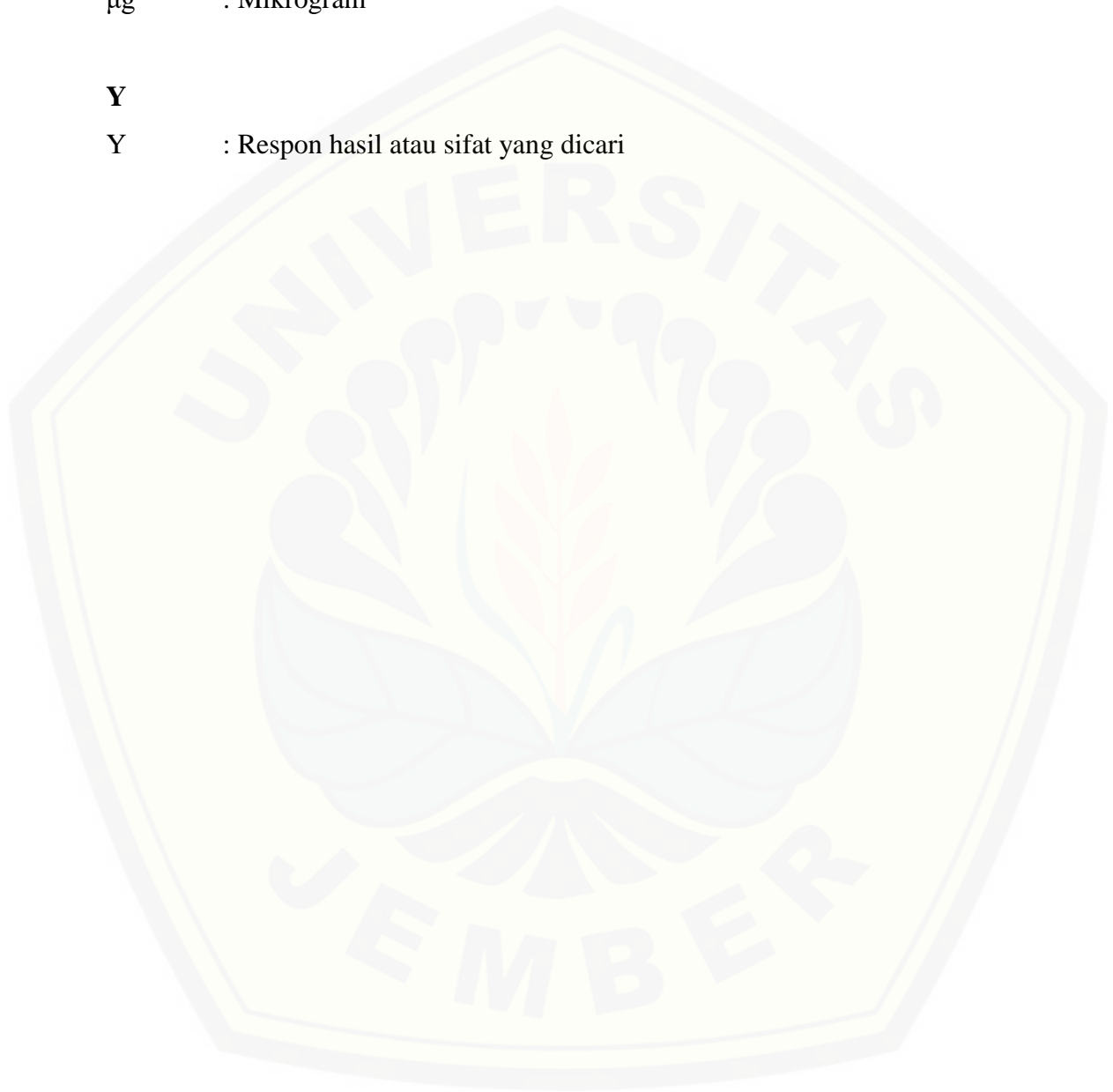
U

UV-Vis : Ultraviolet-visibel

μg : Mikrogram

Y

Y : Respon hasil atau sifat yang dicari



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ketoprofen merupakan golongan obat Anti Inflamasi Non Steroid (AINS) turunan asam propionat (Vyas *et al.*, 2014). Efek antiinflamasi ketoprofen berasal dari penghambatan enzim siklooksigenase-2 (COX-2) yang menyebabkan prostaglandin tidak terbentuk (Zakir *et al.*, 2015). Ketoprofen efektif untuk mengobati inflamasi dan penyakit muskuloskeletal termasuk osteoarthritis, artritis reumatoid dan kerusakan jaringan lunak (Mazieres, 2005). Ketoprofen merupakan *inhibitor* siklooksigenase non selektif (Vyas *et al.*, 2014). Penghambatan COX-1 dapat memberikan beberapa efek samping seperti gangguan gastrointestinal, dispepsia, mual, ulserasi dan pendarahan pada lambung ketika diberikan secara oral (Rhee *et al.*, 2001). Penggunaan ketoprofen secara *transdermal* dapat mengurangi efek samping pemberian peroral dan menjaga konsistensi obat dalam plasma sehingga dapat digunakan untuk terapi dosis tunggal dalam waktu yang lama (Vyas *et al.*, 2014).

Menurut Adachi *et al.*, (2011), hal yang harus diperhatikan ketika memilih lokasi pemberian suatu obat secara transdermal antara lain : bobot molekul (BM), koefisien partisi (log P). Ketoprofen memiliki karakteristik yang baik yaitu BM 254,3 dalton (Hadgraft *et al.*, 2000) dan log P 2,94 (Adachi *et al.*, 2011) sehingga dapat dikembangkan menjadi formulasi transdermal. Ketoprofen termasuk BCS kelas II yang memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi (Shohin *et al.*, 2011). Salah satu bentuk sediaan transdermal adalah *patch*.

Transdermal *patch* merupakan pembawa obat yang memiliki lapisan perekat yang menjamin obat dapat masuk ke peredaran darah dengan laju terkontrol (Okyar *et*

al., 2012). Sediaan *patch* memiliki keuntungan antara lain : tidak sakit, mengurangi efek *first pass metabolism*, menghindari kontak langsung obat dengan pembuluh mukosa lambung sehingga mengurangi efek samping obat pada sistem pencernaan, jumlah obat yang terlepas dapat dikendalikan dan obat dapat dihantarkan dalam waktu yang lama (Patel *et al.*, 2012). Lokasi peletakan *patch* sangat mempengaruhi penyebaran obat ke dalam jaringan (Adachi *et al.*, 2011). Berdasarkan metode formulasinya, *patch* dibagi menjadi dua kelompok yaitu *membrane controlled system* dan *matrix controlled system* (Okyar *et al.*, 2012). Pada penelitian ini digunakan tipe *matrix controlled system*. Keuntungan penggunaan metode tersebut adalah penetrasi obat yang diatur oleh formulasi obat di dalam polimer sehingga resiko *dose dumping* dapat diminimalisir ketika terjadi kerusakan membran (Margetts *et al.*, 2007). Keuntungan lain dari *matrix controlled system* adalah metode pembuatan yang lebih sederhana jika dibandingkan dengan *membrane controlled system* (Patel *et al.*, 2012).

Polimer merupakan bagian penting pada sistem penghantaran transdermal. Polimer mengatur laju pelepasan dan penetrasi obat melalui kulit. Polimer yang digunakan harus kompatibel dengan kulit, obat dan bahan tambahan yang digunakan dalam formulasi (Jhawar *et al.*, 2013). Polimer yang digunakan dalam penelitian ini adalah etil selulosa (EC) sebagai polimer hidrofobik dan polivinilpirolidon (PVP) sebagai polimer hidrofilik dengan perbandingan 4 : 1. Perbandingan tersebut dipilih karena memberikan pelepasan ketoprofen yang paling baik (Santhosh and Jyoti., 2013). Keuntungan penggunaan gabungan polimer dapat memperbaiki sifat hidrasi, laju degradasi, dan kekuatan mekanik (Patel *et al.*, 2009).

Pelepasan dan penetrasi bahan aktif dalam sediaan *patch* sangat dipengaruhi oleh kelarutan suatu bahan aktif. Ketoprofen praktis tidak larut dalam air (Sweetman, 2009). Kelarutan ketoprofen dapat ditingkatkan dengan pembuatan dispersi padat. Teknik peleburan dipilih untuk pembuatan dispersi padat ketoprofen dalam polietilen glikol (PEG) 6000 dengan perbandingan 1 : 9 (Margarit *et al.*, 1994). Metode

peleburan dipilih karena lebih mudah dan murah jika dibandingkan dengan metode lain (Chiou and Riegelman, 1971).

Stratum korneum merupakan lapisan yang menghalangi masuknya obat melalui kulit dan menyebabkan perbedaan terhadap absorpsinya (Jhawar *et al.*, 2013). Penambahan *penetration enhancer* dapat mengurangi ketahanan stratum korneum tanpa merusak sel (Pathan *et al.*, 2009). Salah satu contoh *penetration enhancer* adalah gliserin. Gliserin dalam sediaan farmasi digunakan sebagai humektan dan emolien dengan konsentrasi $\leq 30\%$ dan sebagai aditif pada sediaan *patch* (Rowe *et al.*, 2009). Gliserin termasuk golongan kosolven yang digunakan sebagai bahan peningkat penetrasi. Mekanisme kerja gliserin dengan mempengaruhi kelarutan bahan aktif di dalam kulit dan berinteraksi dengan stratum korneum sehingga meningkatkan laju difusi bahan aktif tersebut (Mali *et al.*, 2012). Pemilihan gliserin sebagai *penetration enhancer* dalam penelitian ini karena mempertimbangkan efek permeasi gliserin yang lebih besar dibandingkan dengan propilen glikol, PEG 400, N-metil pirolidon dan kombinasi propilen glikol dengan N-metil pirolidon pada berbagai konsentrasi (Hamishehkar *et al.*, 2015).

Dalam penelitian ini dilakukan formulasi sediaan *patch* transdermal dispersi padat ketoprofen dalam basis EC dan PVP dengan beberapa konsentrasi gliserin (50 mg, 100 mg dan 150 mg) sebagai *penetration enhancer* dan sifat fisik transdermal *patch*. Evaluasi yang akan dilakukan dalam penelitian ini meliputi pengujian organoleptis, bobot, ketebalan, ketahanan lipat, pH permukaan, penetapan kadar ketoprofen dalam sediaan *patch*, laju penetrasi, dan persen *moisture content*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh penambahan gliserin sebagai *penetration enhancer* sebanyak 50 mg, 100 mg dan 150 mg per *patch* terhadap laju penetrasi sediaan *patch* dispersi padat ketoprofen?

2. Bagaimana pengaruh penambahan gliserin sebagai *penetration enhancer* sebanyak 50 mg, 100 mg dan 150 mg per *patch* terhadap persen *moisture content* sediaan *patch* dispersi padat ketoprofen?
3. Pada jumlah gliserin berapakah *patch* dispersi padat ketoprofen dapat menghasilkan persen *moisture content* yang memenuhi persyaratan dan laju penetrasi yang tinggi?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh penambahan gliserin sebagai *penetration enhancer* sebanyak 50, 100 dan 150 mg per *patch* terhadap laju penetrasi sediaan *patch* dispersi padat ketoprofen
2. Mengetahui pengaruh penambahan gliserin sebagai *penetration enhancer* sebanyak 50, 100 dan 150 mg per *patch* terhadap persen *moisture content* sediaan *patch* dispersi padat ketoprofen
3. Mengetahui jumlah gliserin dalam *patch* dispersi padat ketoprofen yang mampu menghasilkan persen *moisture content* yang memenuhi persyaratan dan laju penetrasi yang tinggi

1.4 Manfaat Penelitian

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

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Kulit

2.1.1 Definisi dan Fungsi Kulit

Kulit merupakan organ terbesar dari tubuh yang berfungsi sebagai lapisan pelindung dari otot dan organ (Fox *et al.*, 2011). Hal tersebut memastikan bahwa zat berbahaya dan obat yang dilepaskan tidak dengan mudah dapat masuk melalui kulit (Trommer and Neubert, 2006). Kulit juga berperan dalam sistem imun, metabolisme, pengaturan suhu tubuh dan terdapat ujung saraf sensorik untuk merasakan rangsangan (Kadam *et al.*, 2014). Semua jenis kulit memiliki struktur dasar yang sama, meskipun memiliki variasi pada warna, ketebalan, serta adanya rambut dan kelenjar (Fox *et al.*, 2011).

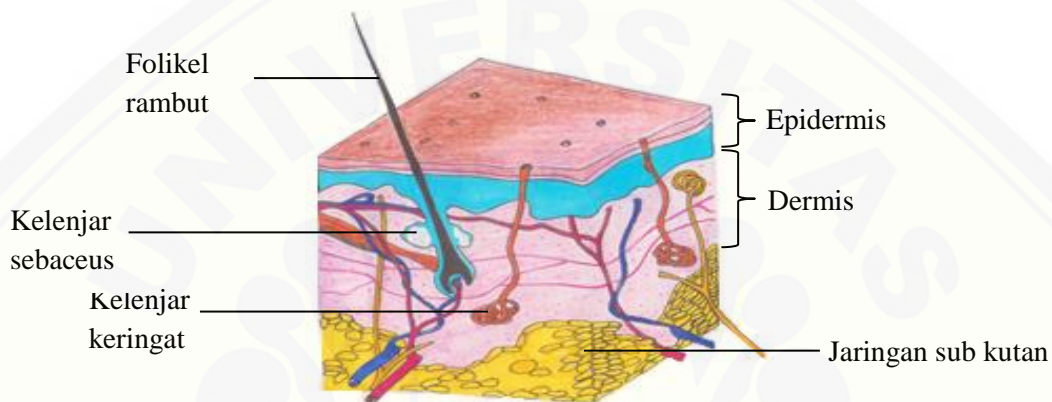
2.1.2 Anatomi Kulit

Kulit orang dewasa memiliki luas sekitar 2 m² dan dilewati sepertiga aliran darah (Kadam *et al.*, 2014). Kulit terdiri dari tiga lapisan utama yaitu lapisan epidermis, dermis dan subkutan (Sharma *et al.*, 2013). Anatomi dan struktur kulit dapat dilihat pada gambar 2.1

a. Epidermis

Lapisan epidermis memiliki peran penting terhadap pengiriman obat melalui transdermal karena memiliki komposisi yang memungkinkan menjaga air dalam tubuh dan mencegah masuknya zat asing (Sharma *et al.*, 2013). Epidermis terdiri dari lapisan – lapisan berbentuk pipih dan memiliki ketebalan berbeda tergantung ukuran sel dan jumlah lapisan sel (Kadam *et al.*, 2014). Keratinosit merupakan komponen pembentuk utama (>90%) dari epidermis dan bertanggung jawab sebagai barrier

pelindung. Sel-sel lain yang terdapat pada lapisan ini adalah melanosit, sel Langerhans dan sel marker yang tidak memiliki kontribusi sebagai barier pelindung (Sharma *et al.*, 2013). Epidermis memiliki lima lapisan yaitu stratum basal, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lusidum dan stratum korneum (Kadam *et al.*, 2014).



Gambar 2.1 Anatomi dan Struktur Kulit (Gaikwad, 2013)

Stratum korneum merupakan lapisan terluar dari epidermis dan tidak memiliki aliran darah (Sharma *et al.*, 2013). Ketebalan stratum korneum sangat fleksibel, tetapi relatif impermeable. Saat kering, stratum korneum memiliki ketebalan 10 mm dan menjadi menebal saat terhidrasi (Gaikwad, 2013). Protein dan lipid yang terdapat pada stratum korneum membentuk struktur kompleks menyerupai batu bata (Fox *et al.*, 2011).

b. Dermis

Dermis merupakan lapisan dibawah epidermis dan berisi pembuluh darah yang mengangkut darah keseluruh tubuh (Sharma *et al.*, 2013). Ketebalan dermis sekitar 3 – 5 mm yang tersusun dari matrik jaringan ikat dan terdapat pembuluh darah, pembuluh getah bening dan saraf (Kadam *et al.*, 2014). Sirkulasi darah memberikan nutrisi dan oksigen ke kulit serta mengeluarkan racun dan produk sisa. Kapiler memiliki ketebalan 0,2 mm dari permukaan kulit dan memberikan kondisi “sink”

untuk sebagian molekul yang menembus barrier kulit. Suplai darah menjaga konsentrasi penembusan dermal menjadi sangat rendah dan menghasilkan konsentrasi yang berbeda melewati epidermis sehingga memberikan kekuatan untuk penembusan secara transdermal (Gaikwad, 2013).

c. Subkutan (Hipodermis)

Lapisan subkutan atau hipodermis berada dibawah lapisan dermis dan epidermis. Lapisan ini berfungsi sebagai tempat penyimpanan lemak, pengaturan suhu tubuh, memberi nutrisi serta perlindungan secara mekanik. Pembuluh darah dan saraf terdapat pada lapisan subkutan (Gaikwad, 2013). Lapisan subkutan terdiri dari jaringan ikat longgar dan memiliki ketebalan bervariasi (Kadam *et al.*, 2014). Obat dengan tujuan penggunaan sistemik harus dapat menembus sampai lapisan subkutan untuk mencapai pembuluh darah (Gaikwad, 2013).

2.2 Tinjauan Rute Penetrasi

Sifat fisikokimia suatu obat dapat menentukan jalur masuk obat melalui kulit. Obat lipofilik dan hidrofilik memiliki rute penetrasi yang berbeda. Kulit memiliki stratum korneum yang menghambat masuknya obat dan menyebabkan perbedaan absorpsi obat (Jhawar *et al.*, 2013).

Menurut Saroha *et al.*, 2011, beberapa faktor yang mempengaruhi penetrasi obat melalui kulit antara lain :

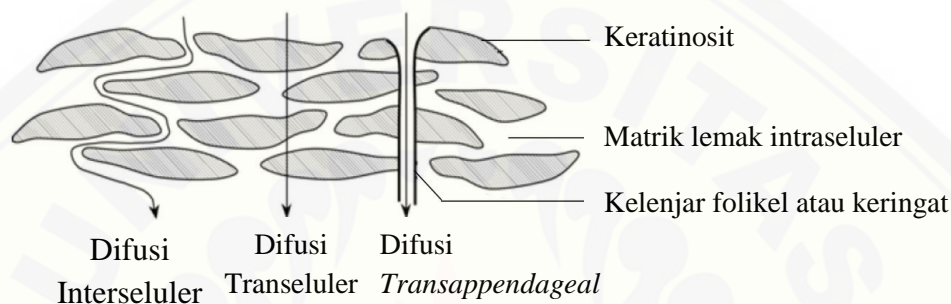
1. Memiliki waktu paruh kurang dari 10 jam
2. Memiliki BM kurang dari 400
3. Memiliki log P antara 1 – 4
4. Tidak mengiritasi dan tidak toksik

Rute penetrasi obat melalui kulit dapat dilihat pada Gambar 2.2

2.2.1 Penetrasi *Transappendageal*

Jalur *Transappendageal* merupakan jalur terpendek yang dilalui obat untuk dapat mencapai sirkulasi sistemik. Jalur ini juga menyediakan area yang cukup luas

untuk difusi obat. Kulit memiliki kelenjar keringat, kelenjar minyak, folikel rambut dan pori-pori yang menjadi jalur masuknya obat. Sekresi kelenjar dan jumlah sekresi mempengaruhi penetrasi obat. Namun jalur *transappendageal* hanya terjadi pada 0,1% dari permukaan kulit sehingga memiliki pengaruh yang sedikit (Jhawat *et al.*, 2013).



Gambar 2.2 Rute penetrasi obat melalui kulit (Fox *et al.*, 2011).

2.2.2 Penetrasi *Epidermal*

Jalur penetrasi obat melalui *Epidermal* dibagi menjadi dua yakni jalur transeluler dan interseluler. Jalur transeluler cocok untuk obat hidrofilik. Jalur ini merupakan jalur yang paling banyak digunakan oleh berbagai jenis obat. Ketika lapisan keratin terhidrasi, tersedia jalur air untuk obat hidrofilik sehingga obat dapat dengan mudah menembus korneosit (Jhawat *et al.*, 2013).

Jalur interseluler cocok untuk obat lipofilik. Pada jalur interseluler, obat berdifusi melalui lipid. Korneosit merupakan penghalang dari jalur ini, karena obat harus melewati korneosit membentuk struktur berkelok-kelok (Jhawat *et al.*, 2013).

2.3 Tinjauan Sistem Penghantaran Obat Transdermal

2.3.1 Definisi

Transdermal *patch* merupakan salah satu sistem penghantaran obat transdermal dimana bahan aktif di bawa masuk kedalam sirkulasi sistemik dengan laju terkontrol

(Nair *et al.*, 2013). *Patch* merupakan sediaan yang diaplikasikan pada kulit sehingga kulit merupakan penghalang terhadap penetrasi obat (Jhawat *et al.*, 2013).

2.3.2 Keuntungan dan Kerugian Sistem Penghantaran Obat Transdermal

Sediaan transdermal memiliki beberapa keuntungan antara lain mudah, dapat menghindari *first pass metabolism*, obat dapat dihantarkan dalam waktu yang lama, serta obat tidak berinteraksi dengan cairan lambung dan usus (Sharma *et al.*, 2013). Pada penggunaan *transdermal*, pengobatan dapat langsung dihentikan ketika terjadi ketoksikan (Jhawat *et al.*, 2013). Kerugian sediaan transdermal antara lain dapat menyebabkan iritasi jika dosis obat yang dibutuhkan besar, ketebalan barrier kulit berbeda, serta tidak dapat menghantarkan obat dengan ukuran partikel yang besar (Kadam *et al.*, 2014).

2.3.3 Komponen Transdermal *Patch*

Komponen dari *transdermal patch* adalah bahan aktif (obat), polimer, *penetration enhancers*, *adhesive*, *backing* dan *liner* serta bahan tambahan lainnya seperti *plasticizer* dan pelarut (Gaikwad, 2013).

a. Obat

Rute transdermal tidak dapat digunakan untuk semua jenis obat. Obat harus memenuhi persyaratan fisikokimia untuk dapat diaplikasikan secara transdermal. Bahan obat yang dibuat dalam bentuk sediaan *patch* adalah bahan obat yang dalam dosis kecil efek farmakologis dapat dipertahankan selama sehari, tidak mengiritasi dan menyebabkan alergi (Gaikwad, 2013). Persyaratan bahan aktif anatara lain : memiliki titik leleh $<200^{\circ}\text{C}$ (Sharma *et al.*, 2013), berat molekul <400 , koefisien partisi antara 1–4, memiliki bioavailabilitas peroral yang rendah dan index terapi sempit (Saroja *et al.*, 2011).

Sifat fisika kimia ketoprofen yaitu, memiliki berat molekul 254,3; nilai koefisien partisi 2.94 dan titik leleh 94°C (Adachi *et al.*, 2011; Hadgraft *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 mengontrol pelepasan bahan aktif dari sediaan. Polimer yang digunakan seharusnya memiliki stabilitas yang baik dan kompatibel dengan obat maupun komponen lain yang digunakan (Yadav *et al.*, 2012). Polimer seharusnya tidak reaktif, tidak rusak selama penyimpanan, tidak toksik dan harga terjangkau (Dhiman *et al.*, 2011). Beberapa contoh polimer antara lain HPMC, PVP, EC, carbopol, gum dan gelatin.

c. *Penetration Enhancer*

Penetration Enhancer berfungsi meningkatkan permeabilitas dari stratum korneum sehingga dapat meningkatkan kadar terapeutik obat (Dhiman *et al.*, 2011). Bahan-bahan yang dapat digunakan sebagai *penetration enhancer* antara lain dimetil sulfoksida, etanol, gliserin, PEG, urea, dimetil asetamid, sodium lauril sulfat, span, tween, terpen, dan banyak lainnya (Allen *et al.*, 2011). Gliserin merupakan penetrasi enhancer golongan kosolven yang lebih stabil secara kimiawi (Mali *et al.*, 2015).

d. *Backing*

Backing umumnya dibuat dari aluminium foil, polyester dan polivinil alcohol. *Backing* berfungsi melindungi *reservoir* obat serta polimer dari pengaruh lingkungan (Mali *et al.*, 2015).

e. *Release Liner*

Liner merupakan bagian dari pengemasan primer dan bukan bagian dari sistem penghantaran obat. *Liner* berfungsi sebagai lapisan pelindung yang mencegah hilangnya obat serta kontaminasi selama proses penyimpanan. *Liner* seharusnya inert dan permeable terhadap obat, penetrasi enhancer dan air (Yadav *et al.*, 2012)

f. *Plasticizer*

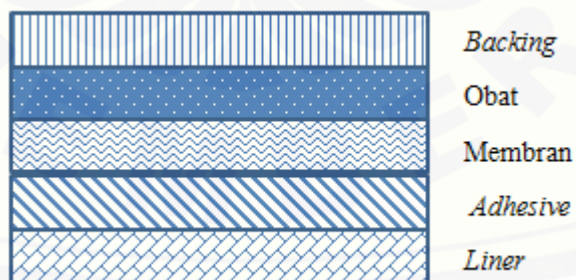
Plasticizer diketahui dapat menurunkan kekakuan yang disebabkan oleh polimer sehingga meningkatkan kemampuan difusi obat. *Plasticizer* yang umumnya digunakan adalah polietilen glikol, gliserin, gliserol dan dibutil phtalat (Yadav *et al.*, 2012).

2.3.4 Bentuk Transdermal *patch*

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

a. Tipe *membrane controlled system*

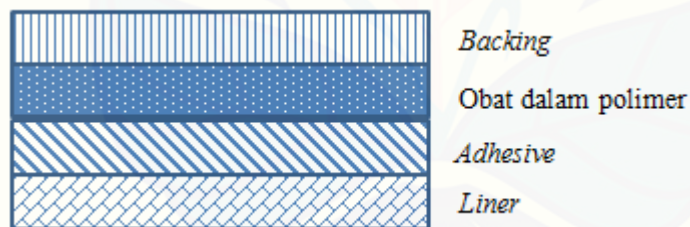
Komponen dari sistem membran meliputi : *reservoir*, *rate controlling membrane* dan lapisan *adhesive* yang melekat pada kulit (Saroha *et al.*, 2011). Bahan aktif dalam reservoir bisa dibuat dalam bentuk larutan, suspensi, atau gel atau didispersikan dalam matriks polimer padat. Laju pelepasan obat dari tipe *membrane controlled system* diatur oleh membran (Yadav *et al.*, 2012). Tipe membran memberikan laju pelepasan obat yang konstan, tetapi rusaknya membran menyebabkan pelepasan obat yang cepat dan tidak terkontrol (Kumar *et al.*, 2013). Skema dari *membrane controlled system* dapat dilihat pada Gambar 2.3



Gambar 2.3 *Membrane controlled system* (Saroha *et al.*, 2013)

b. Tipe *matrix controlled system*

Komponen utama dari sistem matriks yaitu bahan *adhesive* dan *backing* (Venkatraman *et al.*, 2002). Tipe *matrix controlled system* dibuat dengan mencampur bahan obat kedalam *adhesive* polimer. Campuran tersebut kemudian dilarutkan menggunakan pelarut atau melelehkan *adhesive*. Hasil larutan atau lelehan kemudian dituang pada lapisan *backing* (Yadav *et al.*, 2012). *Patch transdermal* yang paling sering digunakan di pasaran saat ini adalah *patch* matriks (Saroaha *et al.*, 2011). Keuntungan metode tersebut adalah penetrasi obat yang diatur oleh formulasi obat di dalam polimer sehingga resiko *dose dumping* dapat diminimalisir ketika terjadi kerusakan membran (Margetts *et al.*, 2007). Keuntungan lain dari sistem matriks adalah memiliki *adhesi* yang lebih baik, membentuk suatu sediaan yang tipis dan elegan sehingga nyaman untuk digunakan serta proses pembuatan yang mudah, cepat dan murah (Saroaha *et al.*, 2011). Skema dari *matrix controlled system* dapat dilihat pada Gambar 2.4



2.4 Tinjauan Dispersi Padat

2.4.1 Definisi Dispersi Padat

Dispersi padat merupakan 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. Metode tersebut memiliki keuntungan dan kerugian masing-masing yang disesuaikan dengan sifat bahan dan matriks yang akan didispersikan (Singh *et al.*, 2011). Dispersi padat merupakan

metode efektif dan efisien untuk mengatasi masalah insolubilitas, bioavailabilitas, disolusi dan permeabilitas obat melalui kulit (Gauri *et al.*, 2011).

2.4.2 Metode Pembuatan Dispersi Padat

Metode pembuatan dispersi padat ada tiga yaitu metode peleburan, metode pelarutan dan metode campuran. Metode tersebut diharapkan dapat mencampur matriks dan obat sampai tingkat molekuler (Chiou and Riegelman., 1971).

a. Metode Peleburan

Metode ini dibuat dengan cara meleburkan bahan obat dan bahan pembawa diatas *waterbath*. Hasil lelehan kemudian langsung didinginkan dengan cepat dalam *icebath* sampai terbentuk padatan. Massa padat yang didapat dihancurkan atau diserbuk kemudian diayak dengan nomor ayakan tertentu (Leuner and Dressman., 2000). Metode ini tidak dapat digunakan untuk obat yang mudah menguap dan dapat terurai saat proses peleburan tetapi pembuatannya sangat mudah dan ekonomis jika dibandingkan dengan metode pembuatan dispersi padat yang lain (Chiou and Riegelman, 1971).

b. Metode Pelarutan (*Solvent Method*)

Metode ini dibuat dengan melarutkan bahan obat dan pembawa dalam suatu pelarut umum kemudian diuapkan pada kondisi vakum untuk mendapatkan sediaan padat. Pelarut yang umum digunakan adalah etanol, kloroform, campuran etanol dan diklorometana (Leuner and Dressman, 2000). Keuntungan metode ini adalah dapat menghindari penguraian bahan obat dan pembawa karena penguapan pelarut organik hanya butuh suhu yang rendah. Kekurangannya adalah sulit menghilangkan sisa pelarut organik secara sempurna yang mungkin dapat mempengaruhi stabilitas obat. Salah satu syarat penting untuk pembuatan dispersi padat dengan metode pelarutan yaitu larutnya bahan obat dan pembawa dalam pelarut (Singh *et al.*, 2011).

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

Metode ini merupakan kombinasi dari metode pelarutan dan metode peleburan. Metode campuran dibuat dengan melarutkan obat terlebih dahulu pada pelarut yang sesuai. Setelah larut, bahan tersebut kemudian dicampur dengan pembawa yang telah dilebur sebelumnya. Hasil campuran kemudian didinginkan hingga hingga terbentuk padatan (Singh *et al.*, 2011).

2.4.3 Keuntungan Dispersi Padat

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

a. Meningkatkan kemampuan partikel untuk basah

Kelarutan obat dapat ditingkatkan dengan meningkatkan kemampuan partikel untuk basah. Pemilihan pembawa atau matrik yang tepat secara signifikan dapat mempengaruhi keterbasahan suatu obat sehingga dapat meningkatkan disolusinya.

b. Memperkecil ukuran partikel dan meningkatkan laju disolusi

Bahan aktif didispersikan dengan bahan pembawa sehingga bahan aktif mengalami dispersi secara molekular. Proses dispersi tersebut dapat memperkecil ukuran partikel sehingga meningkatkan kelarutan obat.

c. Membuat obat dalam bentuk amorf

Kelarutan obat menjadi lebih tinggi dalam bentuk amorf. Hal tersebut terjadi karena hilangnya energi yang dibutuhkan untuk memecah kisi-kisi kristal selama proses disolusi.

2.5 Tinjauan Penetration Enhancer

Penetration Enhancer merupakan zat tambahan yang membantu meningkatkan permeabilitas dari stratum korneum. Secara umum, *penetration enhancer* bersifat *reversible* yaitu mengurangi ketahanan dari stratum korneum tanpa merusak sel. *Penetration enhancer* tidak boleh toksik, mengiritasi kulit dan menyebabkan alergi. *Acceptabilitas* sediaan tetap terjaga dengan penambahan *penetration enhancer*.

Aktivitas, durasi serta efek dari *penetration enhancer* seharusnya dapat diprediksi dengan baik. *Penetration enhancer* seharusnya tidak memiliki aktivitas farmakologis terhadap tubuh, mampu menghantarkan bahan obat masuk kedalam tubuh serta mencegah hilangnya material dari dalam tubuh (Pathan *et al.*, 2009).

Mekanisme dari *penetration enhancer* yaitu interaksi *enhancer* dengan gugus lipid sehingga menyebabkan terganggunya struktur stratum korneum, interaksi dengan protein interseluler dan meningkatkan partisi obat dengan penambahan *coenhancer* atau pelarut. *Enhancer* yang bekerja pada gugus polar menyebabkan perubahan konformasi protein dan *swelling*. Beberapa *enhancer* bekerja pada kedua gugus polar dan non polar sehingga merubah jalur penetrasi. *Enhancer* asam lemak dapat meningkatkan fluiditas dari struktur protein dan lipid pada stratum korneum (Pathan *et al.*, 2009).

Pemilihan *penetration enhancer* tidak hanya didasarkan pada efektivitas dalam meningkatkan permeasi kulit, tetapi juga pada toksisitas yang rendah dan kompatibilitas dengan komponen lainnya. Lebih dari 275 senyawa kimia berfungsi sebagai *penetration enhancer* yaitu termasuk aseton, azone, dimetil asetamida, dimetil formamida, dimetil sulfoksida, etanol, asam oleat, polietilen glikol, gliserin, dan natrium lauril sulfat (Ansel *et al.*, 2011). *Penetration enhancer* yang dipilih adalah gliserin. Mekanisme kerja gliserin dengan mempengaruhi kelarutan bahan aktif di dalam kulit dan berinteraksi dengan stratum korneum sehingga meningkatkan laju difusi bahan aktif tersebut (Mali *et al.*, 2012).

2.6 Laju Penetrasi *In Vitro*

Permeabilitas kulit dan absorpsi perkutan telah menjadi subyek banyak penelitian untuk mengoptimalkan penghantaran obat secara *transdermal* (Ansel *et al.*, 2011). Proses absorpsi perkutan obat dari sediaan *transdermal* meliputi, disolusi obat dalam pembawanya, difusi obat terlarut dari pembawa ke permukaan kulit, dan penetrasi obat melalui lapisan-lapisan kulit (Martin *et al.*, 1993). Walaupun banyak metode dan model penelitian yang telah digunakan, namun banyak yang

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 dan hewan. 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).

Pelepasan obat dari sediaan transdermal bergantung pada afinitas bahan pembawa dan obat, sifat fisika kimia pembawa dan obat serta koefisien partisi pembawa ke stratum korneum. Salah satu cara untuk meningkatkan pelepasan obat adalah dengan menggunakan pembawa yang sesuai. Zat-zat yang terikat kuat oleh pembawanya akan menghasilkan koefisien aktivitas yang rendah, sehingga laju pelepasan dari kombinasi obat dan pembawa sangat rendah. Sebaliknya, zat-zat terlarut yang terikat longgar dengan pembawanya akan menghasilkan koefisien aktivitas yang tinggi. Hal ini menyebabkan laju pelepasan dari kombinasi obat dan pembawanya sangat cepat (Guy and Hadgraft., 2016).

Uji *in vitro* merupakan pengujian yang dilakukan pada suatu kondisi atau keadaan yang disesuaikan dengan kondisi asli (Allen *et al.*, 2011). Uji penetrasi secara *in vitro* bisa menggunakan sel difusi untuk mengukur tingkat pelepasan obat dari sediaan topikal. 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 (Allen *et al.*, 2011).

Proses transpor obat melalui barrier didasari oleh hukum Fick I, menyatakan bahwa jumlah molekul senyawa yang melewati setiap unit barrier dalam setiap satuan waktu, yang dinyatakan sebagai *flux* (J) (Mahato and Narang., 2012). Berikut persamaan Hukum Fick I yakni :

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

dimana J adalah fluks, M adalah jumlah bahan aktif yang tertransportasi, S adalah luas kulit dan t = waktu (Mahato and Narang., 2012).

Fungsi waktu dihitung dan diplot berdasarkan jumlah total obat yang terakumulasi menembus area permukaan difusi. Perhitungan Flux (J) diperoleh dari kemiringan dari kurva penetrasi dan dinyatakan sebagai jumlah obat dalam 1 cm^2 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).

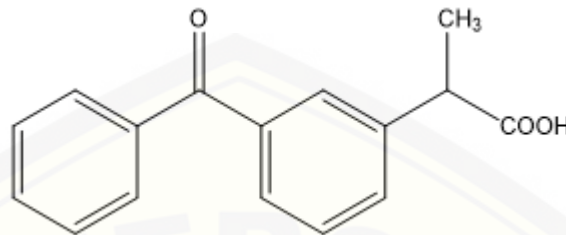
2.7 Tinjauan Bahan Penelitian

2.7.1 Ketoprofen

Ketoprofen memiliki rumus empiris $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_3$. Struktur Ketoprofen dapat dilihat pada gambar 2.5. Ketoprofen atau (RS)-2-(3-Benzoilfenil) merupakan golongan obat anti inflamasi non steroid (AINS) turunan asam propionat yang digunakan secara luas untuk mengurangi rasa nyeri dan inflamasi seperti, *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis*. Dosis ketoprofen untuk pengobatan reumatik adalah 100 – 200 mg dalam 2 hingga 4 dosis terbagi. Ketoprofen dapat digunakan sebagai gel untuk sakit lokal sebesar 2,5 % 2 hingga 4 kali sehari sampai 10 hari. Penggunaan ketoprofen memerlukan perhatian pada pasien dengan gangguan ginjal dan hati. Ketoprofen tidak boleh digunakan pada pasien dengan gangguan ginjal berat dan wanita hamil (Sweetman, 2009).

Efek antiinflamasi dari ketoprofen berasal dari penghambatan cylooxygenase-2 (COX-2), enzim yang terlibat dalam sintesis prostaglandin melalui jalur asam arakidonat. Hal ini menyebabkan penurunan kadar prostaglandin yang merupakan mediator nyeri, demam dan peradangan. Ketoprofen adalah inhibitor siklooksigenase non selektif (Vyas *et al.*, 2014). Penghambatan COX-1 dapat memberikan beberapa

efek samping, gangguan gastrointestinal, dispepsia, mual, ulserasi dan pendarahan pada lambung ketika diberikan secara peroral (Rhee *et al.*, 2001).



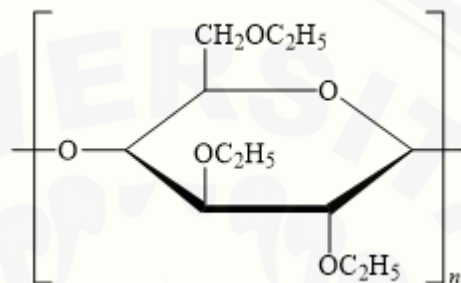
Gambar 2.5 Struktur Kimia Ketoprofen (Sweetman *et al.*, 2009)

Ketoprofen merupakan bubuk berwarna putih atau hampir putih, praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam etanol, diklorometan dan aseton (Sweetman *et al.*, 2009), memiliki pKa 4,45 (Beetge *et al.*, 2000), berat molekul 254,3; nilai koefisien partisi 2.94 dan titik leleh 94 °C (Adachi *et al.*, 2011; Hadgraft *et al.*, 2000). Ketoprofen termasuk BCS kelas II yang memiliki kelarutan yang rendah and permeabilitas yang tinggi (Shohin *et al.*, 2011). Ketoprofen menunjukkan absorpsi yang baik serta merupakan salah satu obat golongan AINS terbaik yang digunakan secara *transermal*, dibandingkan dengan diklofenak dan indometasin (Adachi *et al.*, 2011). Administrasi ketoprofen melalui *transdermal* dapat mengurangi efek samping pemberian secara peroral dan menjaga konsistensi obat dalam plasma sehingga dapat digunakan untuk terapi dosis tunggal dalam waktu yang lama (Vyas *et al.*, 2014).

2.7.2 Etil Selulosa (EC)

Rumus molekul dari Etil Selulosa adalah $C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_n C_{12}H_{23}O_5$ dengan nama kimia Cellulose ethyl ether. Struktur EC dapat dilihat pada gambar 2.6. EC adalah sebuah etil eter dari selulosa yang merupakan polimer rantai panjang dari unit β -anhidroglukose yang digabungkan bersama ikatan asetal. Etil Selulosa banyak digunakan pada formulasi sediaan farmasi baik oral maupun topikal (Rowe *et al.*, 2009). 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

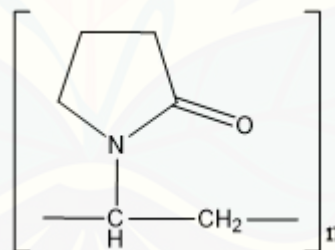
dan tetrahidrofuran dan campuran hidrokarbon aromatik dengan etanol (95%). EC yang mengandung etoksi > 46,5 % mudah larut dalam kloroform, etanol 95%, etil asetat, metanol dan toluen (Rowe *et al.*, 2009). EC merupakan salah satu contoh polimer hidrofobik semisintetik yang dapat digunakan sebagai matriks polimer dalam sediaan *transdermal patch* (Sharma *et al.*, 2013 ; Yadav *et al.*, 2011).



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

2.7.3 Polivinilpirolidon (PVP)

Rumus molekul dari Polivinilpirolidon adalah C_6H_9NO dengan nama kimia yaitu 1-etenil-2-pirolidon homopolimer. Struktur PVP dapat dilihat pada gambar 2.7



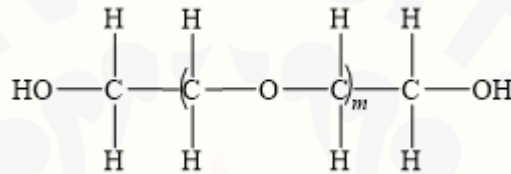
Gambar 2.7 Struktur Polivinilpirolidon (PVP) (Rowe et al., 2009)

PVP berupa serbuk halus, putih sampai putih kekuningan, tidak berbau serta bersifat higroskopis. PVP larut dalam asam, kloroform dan etanol (95%), metanol tetapi praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon dan minyak mineral. PVP merupakan polimer linier, perbedaan tingkat polimerisasi menghasilkan PVP dengan berat molekul yang berbeda. Berat molekul berpengaruh terhadap viskositasnya dalam medium air. Peningkatan berat molekul menyebabkan penurunan kelarutan dan peningkatan viskositas. PVP merupakan bahan tambahan yang inert, tidak toksis,

dan tidak bersifat antigenik. PVP dalam sediaan farmasi digunakan sebagai polimer hidrofilik, disintegran, zat pensuspensi, pembawa untuk obat (10-25%), bahan pendispersi, dan *suspending agent* (Rowe *et al.*, 2009).

2.7.4 Polietilen Glikol (PEG)

Polietilen glikol memiliki rumus molekul $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$. Struktur polietilen glikol dapat dilihat pada gambar 2.8



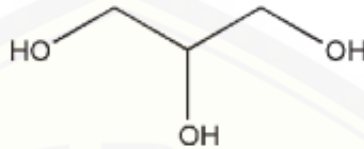
Gambar 2.8 Struktur Polietilen Glikol (Rowe *et al.*, 2009)

PEG memiliki beberapa karakteristik yang berbeda. 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. Secara umum PEG memiliki pH 4,5-7,5 pada 5% larutan. Dalam penelitian ini digunakan PEG 400 sebagai *plasticizer* dan PEG 6000 sebagai pembawa dispersi padat. PEG 400 memiliki karakteristik jernih, tidak berwarna atau sedikit kuning dan kental sedangkan PEG 6000 memiliki karakteristik berwarna putih dan berupa serbuk *free-flowing* (Rowe *et al.*, 2009)

PEG merupakan senyawa hidrofilik stabil, bersifat *nonirritant* dan tidak mudah menembus kulit meskipun bersifat larut dalam air. Fungsi dari polietilen glikol sebagai sediaan farmasi adalah basis ointment, *plasticizer*, pelarut, dan *lubricant* kapsul. *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).

2.7.5 Gliserin

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



Gambar 2.9 Struktur Gliserin (Rowe et al., 2009)

Gliserin merupakan cairan tidak berwarna, tidak berbau, kental, dan bersifat higroskopis. Gliserin larut dalam etanol 95%, metanol dan air, sedikit dalam aseton, serta praktis tidak larut dalam benzena, kloroform dan minyak. Gliserin sediaan farmasi digunakan sebagai humektan dan emolien dengan konsentrasi ≤ 30 % dan sebagai aditif pada sediaan *patch*. Kegunaan lain dari gliserin adalah pengawet dan pemanis dalam formulasi sediaan parenteral dan non parenteral (Rowe et al., 2009).

Gliserin merupakan salah satu jenis senyawa peningkat penetrasi. Gliserin termasuk golongan kosolven. Mekanisme kerja gliserin dengan mempengaruhi kelarutan bahan aktif di dalam kulit dan berinteraksi dengan stratum korneum sehingga meningkatkan laju difusi bahan aktif tersebut (Mali et al., 2012).

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

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

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer (*Genesys 10S* Uv-vis), alat uji disolusi tipe dayung (*Pharmeq*), sel difusi, pH meter (*Elmetron*), *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.

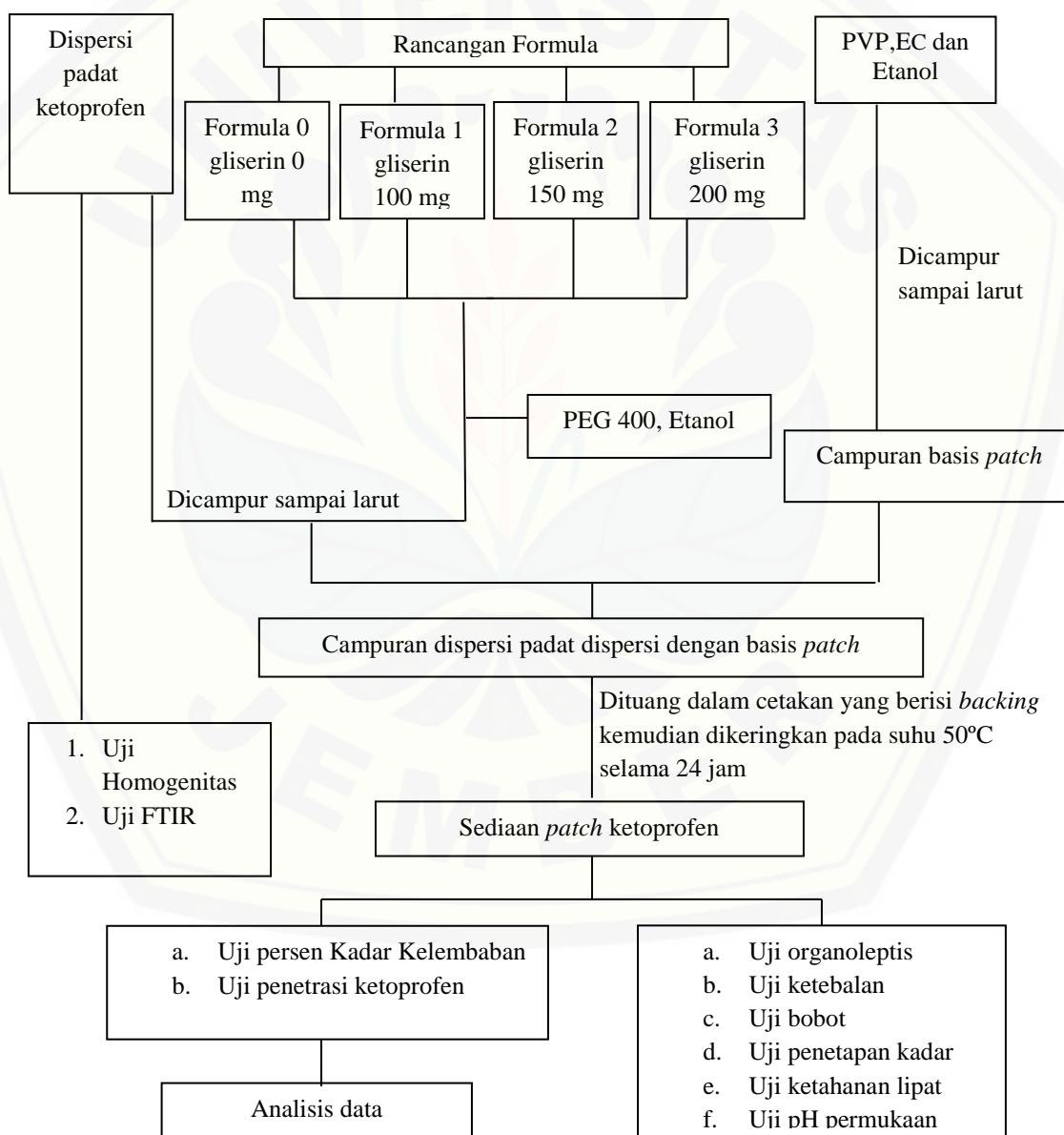
3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan adalah Ketoprofen (diperoleh dari PT Dixa Medica), Polivinilpirolidon (PVP) (PT. Lawsim Zecha), Etil Selulosa (EC) (PT. Lawsim Zecha), Gliserin (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 September 2015 – Agustus 2016.



Gambar 3.1 Skema Penelitian

3.4 Variabel

3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah jumlah gliserin sebagai *penetration enhancer*. Jumlah gliserin yang ditambahkan 50mg, 100mg dan 150mg.

3.4.2 Variabel Terikat

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah hasil pengujian, persen *moisture content* dan fluks.

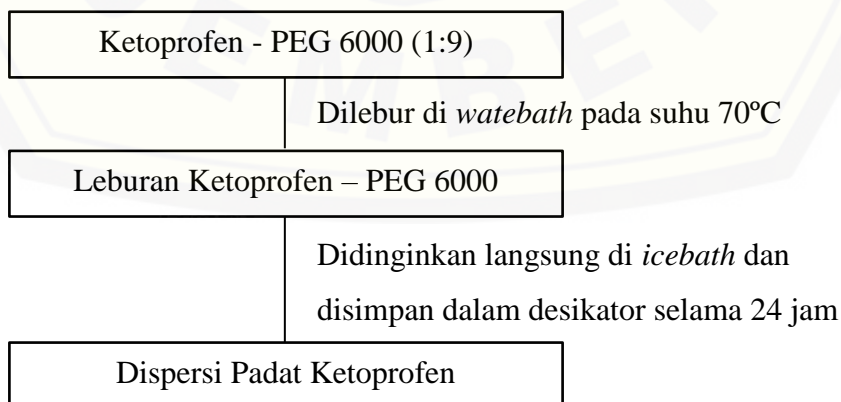
3.4.3 Variabel Terkendali

Variabel terkontrol dalam penelitian ini adalah jumlah dispersi padat, polimer dan *plasticizer*.

3.5 Prosedur Penelitian

3.5.1 Pembuatan Dispersi Padat Ketoprofen

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



Gambar 3.2 Skema pembuatan dispersi padat ketoprofen – PEG 6000

3.5.2 Pengujian FTIR Dispersi Padat Ketoprofen

Pengujian FTIR digunakan untuk melihat perubahan yang mungkin terjadi pada gugus fungsi ketoprofen. Ketoprofen murni dan Ketoprofen : PEG 6000 (1 : 9) diuji dengan menggunakan FTIR (*Bruker*). Pergeseran pita serapan yang tajam (fluktuasi) pada bilangan gelombang ketoprofen dan dispersi padat ketoprofen menunjukkan adanya perubahan gugus fungsi yang dapat mempengaruhi efek terapi ketoprofen.

3.5.3 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 aquadest 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 Maksimum Ketoprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ dan Etanol 96%

Ketoprofen ditimbang sebanyak $\pm 50,0$ mg, dimasukkan labu ukur 100 mL, ditambahkan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ dan 5 mL etanol 96% lalu dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan larutan dapar fosfat salin sampai tanda batas (larutan baku 500 ppm). Pengenceran dilakukan dengan memipet 5 mL larutan ketoprofen, kemudian dimasukkan dalam labu ukur 25 mL sehingga didapat kadar 100 ppm. Pengenceran kembali dilakukan dengan memipipet 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 % (250 ppm dan 500 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 Ketoprofen

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. Uji Homogenitas Ketoprofen dalam Dispersi Padat Ketoprofen

Dispersi padat ditimbang setara dengan 15 mg ketoprofen dan dilarutkan dengan larutan dapar fosfat salin pH $\pm 7,4$ dan etanol 96% sebanyak 5 mL (larutan 150 ppm) ditambah dengan larutan dapar fosfat salin pH $\pm 7,4$ sampai tanda batas. Larutan 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 larutan mengandung ketoprofen dengan konsentrasi 7,5 ppm. Blanko yang digunakan dalam pengujian adalah larutan dapar fosfat pH $\pm 7,4$ dengan etanol 96%. Pengujian ini dilakukan

dengan replikasi sebanyak 5 kali pada titik yang berbeda. 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%. Hasil persen *recovery* yang didapatkan kemudian digunakan untuk menghitung standar deviasi dan koefisien variasi.

3.5.4 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 dengan mencampur dispersi padat ketoprofen yang setara dengan 25 mg ketoprofen, gliserin (50 mg untuk formula 1; 100 mg untuk formula 2 dan 150 mg untuk formula 3), dan 100 mg PEG 400 dengan pelarut etanol. Polimer PVP dan EC 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 50⁰C. Cetakan kemudian disimpan dalam desikator selama 24 jam. Cetakan yang digunakan pada penelitian ini adalah cetakan bentuk lingkaran dengan diameter \pm 4 cm.

Jumlah polimer PVP : EC yang digunakan yakni perbandingan 1 : 4 (Santhosh and Jyoti, 2013). Rentang konsentrasi gliserin yang dapat digunakan berkisar kurang dari 30% (Rowe *et al.*, 2009). Konsentrasi gliserin pada setiap formula berbeda, yakni : 0 mg, 50 mg, 100 mg dan 150 mg. Penambahan konsentrasi yang berbeda ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan gliserin sebagai *penetration enhancer* terhadap laju penetrasi *patch* ketoprofen dan persen *moisture content*. 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	*	*	*	*
PVP	Polimer hidrofobik	60	60	60	60
EC	Polimer hidrofilik	240	240	240	240
Gliserin	<i>Penetration Enhancer</i>	0	50	100	150
PEG 400	<i>Plasticizer</i>	100	100	100	100
Jumlah		400+*	450+*	500+*	550+*

*setara dengan 25 mg ketoprofen

3.5.5 Pengujian organoleptis *Patch*

Pengujian organoleptis dilakukan dengan pengamatan secara visual meliputi bau, bentuk, warna, dan kondisi permukaan *patch* yang dihasilkan. (Vyas *et al.*, 2014)

3.5.6 Pengujian Ketebalan *Patch*

Uji ini dilakukan untuk mengetahui ketebalan *patch* pada jumlah gliserin yang berbeda, dengan menggunakan jangka sorong (Yadav *et al.*, 2011). Ketebalan *patch* diukur pada 3 titik yang berbeda kemudian ditentukan rata-rata ketebalan dan standar deviasi pada tiap-tiap *patch* (Nair *et al.*, 2013).

3.5.7 Pengujian Keseragaman Bobot *Patch*

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui keseragaman bobot dari sediaan *patch* pada masing-masing formula. Sediaan *patch* diambil sebanyak 10 buah dan masing-masing sediaan ditimbang dan dilihat variasi bobotnya (Vyas *et al.*, 2014).

3.5.8 Pengujian Ketahanan Lipat *Patch*

Evaluasi ketahanan lipatan yaitu bertujuan untuk menentukan fleksibilitas dari *patch*. Uji ketahanan lipatan dilakukan dengan cara melipat *patch* berulang kali pada titik yang sama sampai pecah (Sharma *et al.*, 2012). Sediaan *patch* dikatakan baik apabila memiliki nilai ketahanan lipatan lebih dari 300 kali (Jhawar *et al.*, 2013). Replikasi dilakukan sebanyak tiga kali, kemudian dihitung nilai rerata dan standar deviasi dari hasil pengukuran ketahanan lipatan tersebut.

3.5.9 Pengujian pH Permukaan Sediaan *Patch*

Pengujian pH permukaan dilakukan untuk menjamin pH permukaan *patch* sesuai dengan pH kulit. Pengujian 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 4,5 – 6,5 (Revus *et al.*, 2009).

3.5.10 Pengujian Kadar Ketoprofen dalam Sediaan *Patch*

a. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ketoprofen dalam Etanol 96%

Ketoprofen ditimbang sebanyak ± 50 mg, dimasukkan labu ukur 100 mL, ditambahkan 5 mL etanol 96% lalu dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan etanol 96% sampai tanda batas (larutan baku 500 ppm). Pengenceran dilakukan dengan memipet 5 mL larutan ketoprofen, kemudian dimasukkan dalam 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.

b. Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen dalam Larutan Etanol 96 %

Dibuat larutan baku induk ketoprofen dalam etanol 96 % (250 ppm dan 500 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.

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

Patch tanpa ketoprofen dan yang mengandung ketoprofen masing-masing dilarutkan dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 dan diekstraksi selama 120 menit menggunakan *magnetic stirer*. Sediaan yang sudah diekstraksi dimasukkan dalam labu ukur 50 mL ditambahkan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 sampai tanda batas. Kemudian dipipet 0,5 mL dimasukkan dalam labu ukur 10 mL dan ditambahkan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 sampai tanda batas. Amati asrapan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

d. Pengujian Kadar Ketoprofen dalam Sediaan *Patch*

Patch yang mengandung ketoprofen dilarutkan dalam etanol 96 % kemudian diekstraksi selama 120 menit menggunakan *magnetic stirer*. Hasilnya kemudian disaring, dimasukkan dalam labu ukur 50 mL dan ditambah dengan etanol 96 % sampai tanda batas. Melakukan pengenceran dengan memipet 0,5 mL larutan kemudian dimasukkan dalam 10 ml labu ukur dan ditambah dengan etanol 96 % sampai tanda batas. Secara teoritis dalam larutan mengandung ketoprofen dengan konsentrasi 10 ppm. Selanjutnya mengamati serapan menggunakan 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). Persen *recovery* yang didapatkan kemudian digunakan untuk menghitung standar deviasi dan koefisien korelasi.

3.4.11 Pengujian Kadar Kelembaban Sediaan *Patch*

Uji 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). *Persen moisture content* yang rendah dapat mencegah timbulnya kontaminasi dari mikroba (zakir., et al 2015). Uji ini dilakukan dengan menggunakan alat *Moisture Analyzer* pada suhu 100 °C.

3.4.12 Pengujian FTIR *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen

Analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR) dilakukan untuk melihat interaksi antara obat dan bahan tambahan pada sediaan *transdermal patch* (Prajapati *et al.*, 2011). Pengujian ini untuk melihat pengaruh basis PVP and EC terhadap ketoprofen. Interaksi ditunjukkan dengan munculnya pergeseran pita serapan yang tajam (fluktuasi) pada bilangan gelombang ketoprofen murni dengan dispersi padat ketoprofen maupun ketoprofen murni dengan *patch* ketoprofen. Sediaan dispersi padat ketoprofen *patch* diuji menggunakan FTIR (*Bruker*).

3.4.13 Uji Penetrasi in Vitro Ketoprofen dari Basis *Patch*

a. Persiapan Kulit Tikus

Tikus jantan galur Wistar usia sekitar 2-3 bulan dengan berat 150 – 180 g dibunuh menggunakan dislokasi leher. Kulit tikus diperoleh dari bagian abdomen yang telah dicukur rambutnya. Lemak yang ada pada sisi dermis dihilangkan dengan skalpel. Selanjutnya dipotong seukuran sel difusi.

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

Kompartemen aseptor yang digunakan adalah larutan dapar fosfat salin pH 7,4 dan etanol 96% sebanyak 5 %. 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

Kulit dipasang antara kompartemen sel difusi, dengan epidermis menghadap ke dalam kompartemen donor, sedangkan *patch* dimasukkan pada bagian tengah cakram bagian bawah (Yadav *et al.*, 2012). Karet berwarna hitam kemudian dipasang 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. Suhu diatur $37 \pm 0,5$ °C Kecepatan putar *paddle* diatur 50 rpm . Tombol start ditekan kemudian uji dilakukan selama 8 jam. Lima mL sampel diambil dari kompartemen reseptor 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. Sampel kemudian disaring dengan kertas saring dan dianalisis dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum (Yadav *et al.*, 2012).

f. Penentuan Laju Penetrasi Ketoprofen

Metode spektrofotometri digunakan untuk menentukan laju penetrasi ketoprofen. Hasil pengambilan sampel setiap interval waktu dianalisis pada panjang gelombang terpilih. Konsentrasi ketoprofen yang tertransportasi kemudian dimasukkan dalam persamaan Hukum Fick I :

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

dimana J adalah fluks, M adalah jumlah bahan aktif yang tertransport, S adalah luas kulit dan t = waktu (Mahato and Narang., 2012).

Hasil ketoprofen yang tertransport terhadap waktu dibuat untuk mengetahui profil penetrasi bahan aktif pada masing-masing formula. Kurva profil penetrasi yang diperoleh digunakan untuk menentukan waktu yang diperlukan hingga mencapai kondisi tunak (*steady state conditon*) yakni kondisi dimana konsentrasi ketoprofen yang tertransport selalu tetap terhadap waktu (Mahato and Narang., 2012). Kurva profil penetrasi dibuat antara kadar ketoprofen *versus* waktu kumulatif.

3.6 Analisa Data

Pengujian statistika digunakan untuk menguji apakah terdapat perbedaan bermakna pada hasil penelitian, yakni persen *moisture content* dan laju penetrasi ketoprofen dalam sediaan *patch* dispersi padat ketoprofen-PEG 6000 pada masing-masing formula dengan konsentrasi gliserin yang berbeda. 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 $p < 0,05$ ($\alpha = 0,05$) (Bower, 2013).

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan:

1. Penambahan gliserin sebagai *penetration enhancer* dengan jumlah sampai dengan 150 mg tiap *patch* dengan polimer PVP:EC (1:4) dapat meningkatkan laju penetrasi ketoprofen.
2. Penambahan gliserin sebagai *penetration enhancer* sampai dengan 150 mg tiap *patch* dengan polimer PVP:EC (1:4) dapat meningkatkan persen *moisture content* dari sediaan dispersi padat *patch* ketoprofen.
3. Sediaan *patch* dispersi padat ketoprofen dengan jumlah gliserin 150 mg tiap *patch* merupakan formula paling baik pada penelitian ini sebab memiliki laju penetrasi yang paling tinggi dan persen *moisture content* yang sesuai dengan persyaratan.

5.2 Saran

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

DAFTAR PUSTAKA

- Adachi, H, Ioppolo, F., Paoloni, M., and Santilli, V. 2011. Physical Characteristics, Pharmacological Properties And Clinical Efficacy Of The Ketoprofen Patch: A New Patch Formulation. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. Vol. 15: 823-830.
- Ansel, H. C., Popovich, N. G., and Allen, L. V. J. 2011. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems Ninth Edition*. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins.
- Beetge, E., Plessis, J., Muller, D. G., Goosen, C., and van Rensburg, F. J. 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.
- Bower, J. A. 2013. *Statistical Methods for Food Science Second Edition*. UK: Wiley Blackwell
- Chiou, W. L. and Riegelman, S. 1971. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems. *Journal of pharmaceutical sciences*. Vol. 60: 1281–1302.
- Desai, J., Alexander, K., and Riga, A. 2006. Characterization of polymeric dispersions of dimenhydrinate in ethyl cellulose for controlled release. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 308: 115–123.
- Dhiman, S., Singh, T. G., and Rehni, A. K. 2011. Transdermal Patches: A Recent Approach To New Drug Delivery System. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Vol. 3: 26-34.

- Fox, L. T., Gerber, M., Plessis, J. D., and Hamman, J. H., 2011. Transdermal Drug Delivery Enhancement by Compounds of Natural Origin. *Molecules*. Vol. 16: 10507-10540
- Gaikwad, A. K. 2013. Transdermal Drug Delivery System: Formulation Aspects and Evaluation. *Comprehensive Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 1: 1-10.
- Gauri, N., Aditi, L., Shikha, A., and Dubey, P. K. 2011. Solubility enhancement of a poorly aqueous soluble drug ketoprofen using solid dispersion technique. *Der Pharmacia Sinica*. Vol. 2: 67-73
- Güngör, S., Erdal, M. S., dan Özsoy, Y. 2012. Plasticizers in Transdermal Drug Delivery Systems dalam *Recent Advances in Plasticizers*, Edited Dr. Mohammad Luqman. Europe: *InTech Europe*. Vol. 5: 91-112
- Guy, R. H., and Hadgraft, J. 1989. Selection of drug candidates for transdermal drug delivery. dalam: Hadgraft, J. Guy, R. H., *Transdermal drug delivery*. Marcel Dekker. New York : 59-81
- Hadgraft, J., Plessis, J. D., and Goosen, C., 2000. The selection of non-steroidal anti-inflammatory agents for dermal delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 207: 31–37
- Hamishehkar, H., Khoshbakht, M., Jouyban, A., and Ghanbarzadeh, S. 2015. The Relationship between Solubility and Transdermal Absorption of Tadalafil. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. Vol. 5: 411-417.
- Huber dan Ludwig. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories Second Edition*. New York : Informa USA, Inc.
- Jhawar, V. C., Saini, V., Kamboj, S. and Maggon, N. 2013. Transdermal Drug Delivery System : Approaches and Advancements in Drugs Absorption Through Skin *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. Vol. 20: 47-56.

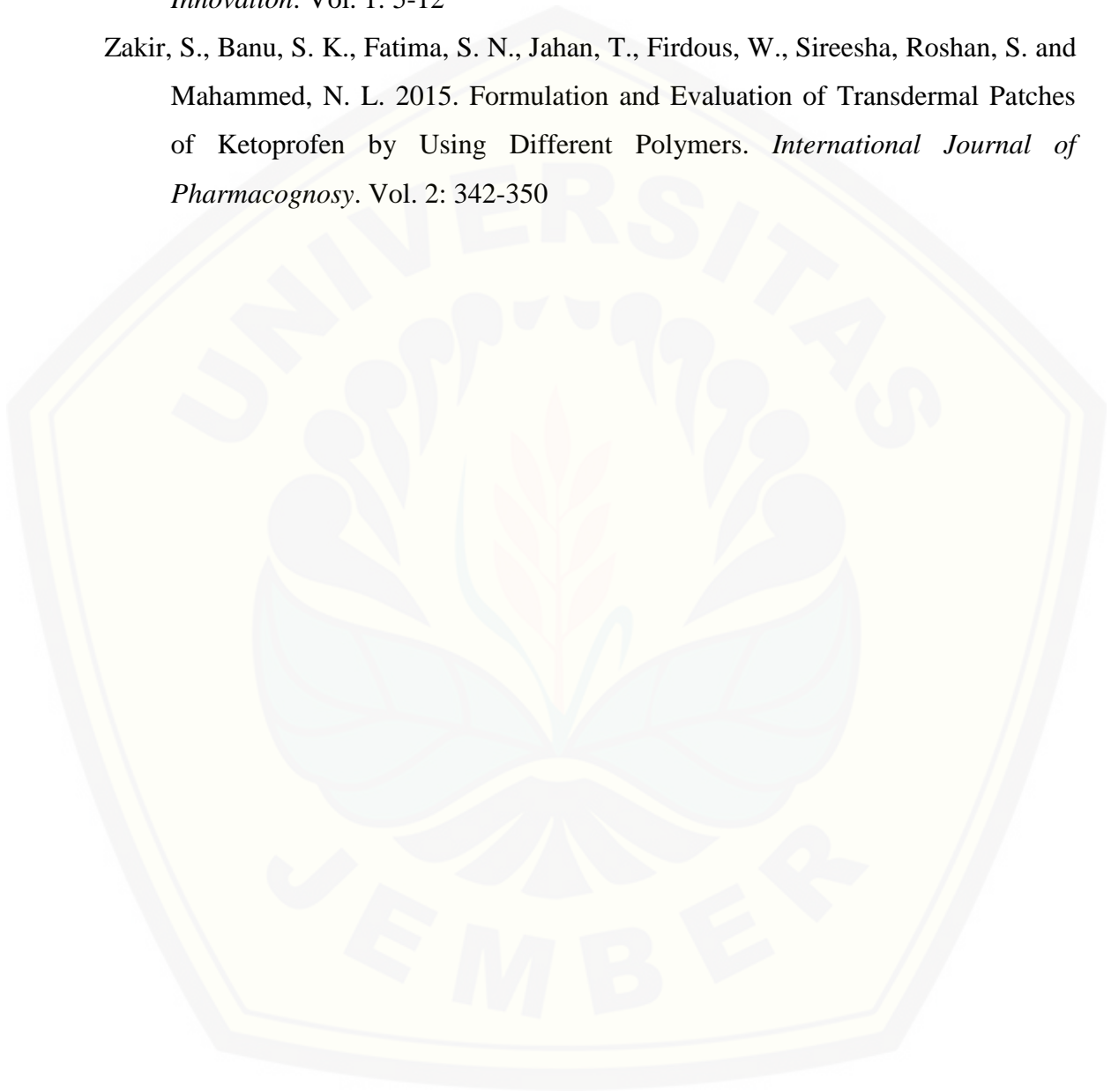
- Kadam, A. S., Ratnaparkhi, M. P., and Chaudhary, S. P., 2014. Transdermal Drug Delivery: An Overview. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Science*. Vol. 3: 1042-1053
- Kumar, S., Sairam, R., Anandbabu, S., Karpagavalli, L., Maheswaran, A. and Narayanan, N. 2012. Formulation and Evaluation Of Transdermal Patches Of Salbutamol. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. Vol. 3: 1132-1139.
- Leuner, C. and Dressman, J. 2000. Improving Drug Solubility For Oral Delivery Using Solid Dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Vol. 50: 47 – 60.
- Mahato, R. I. and Narang, A. S. 2012. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Second Edition*. Boca Ranton : CRC Press
- Mali, A. D., Bathe, R., and Patil M. 2015. Review Article : An updated review on transdermal drug delivery systems. *International Journal Advances in Scientific Research*. Vol. 1: 244-254.
- Margarit, M. V., Rodriguez, I. C., and 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.
- Margetts, L., and Sawyer R. 2007. Transdermal drug delivery: principles and opioid therapy. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. Vol. 7: 171-176
- Martin, A., Swarbrick, J., and Cammarata, A. 1993. *Farmasi Fisik*, Edisi Ketiga, Jilid 2. Jakarta: UI-Press.
- Mazieres, B. 2005. Review Article: Topical Ketoprofen Patch. *Drug R D*. Vol. 6: 337-344
- Moffat, A.C., Osselton, M.D., and Widdop, B. 2004. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. Edisi III. London: Pharmaceutical Press. Hal: 911

- Nair, R. S., Ling, T. N., Shukkoor, M.S.A., and Manickam, B. 2013. Matrix type transdermal patches of captopril: Ex vivo permeation studies through excised rat skin. *Journal of Pharmacy Research*. Vol. 6: 774-779.
- Okyar, A., Ozsoy, Y., and Gungor, S. 2012. Novel Formulation Approaches for Dermal and Transdermal Delivery of Non-Steroidal Anti-Inflamantory Drugs, Rheumatoid Arthritis – Treatment, Dr. Andrew Lemmey. *Europe : InTech Europe*. Vol. 2: 42-48
- Patel, D., Chaudhary, S. A., Parmar, B. and Bhura, N. 2012. Transdermal Drug Delivery System: A Review. *The Pharma Inovation*. Vol. 1: 78-87.
- Patel, N. A., Patel, N. J., and Patel, R. P. 2009. Design and Evaluation of Transdermal Drug Delivery System for Curcumin as an AntiInflammatory Drug. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Vol. 35: 234–242.1.
- Pathan, I B., and Setty, C. M., 2009. Review Article: Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Systems. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* Vol. 8: 173-179
- Prajapati, S. T., Patel, C. G., and Patel, C. N. 2011. Formulation and Evaluation of *Transdermal Patch of Repaglinide*. *International Scholarly Research Network*. 1-9
- Revus, Jean., Roujeau, J. C. Kerdel, F. and Allanore. 2009. *Life-Threatening Dermatoses and Emergencies in Dermatology*. France: Spriger
- Rhee, Y., Choi, J., Park, E. and Chi, S. 2001. Transdermal Delivery Of Ketoprofen Using Microemulsions. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 228: 161–170.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., and Quinn, M. E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th Edition. UK: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.

- Santhosh, K., and Jyoti, M. 2013. Formulation And Evaluation Of Transdermal Patches Of Ketoprofen Drug. *International Journal of PharmTech Research*. Vol. 5: 670-673
- Saroha, K., Yadav, B., and Sharma, B. 2011. Review Article: Transdermal Patch, A Discrete Dosage Form. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. Vol. 3: 98-108.
- Sharma, A., Saini, S., and Rana, A. C. 2013. Transdermal Drug Delivery system : A Review. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Science*. Vol. 4: 286-292.
- Shohin, I. E., Kulinich, J. I., Ramenskaya, G. V. and Vasilenko, G. F. 2011. Evaluation of In Vitro Equivalence for Drugs Containing BCS Class II Compound Ketoprofen. Hal: 26-29
- Singh, S., Baghel, R. S., and Yadav, L. 2011. A review on solid dispersion. *Internatinal Journal of Pharmacy and Life Science*. Vol. 2: 1078-1095
- Sweetman, S.C. 2009. *Martindale : The Complete Drug Reference*. Thirty-sixth Edition. London : Pharmaceutical Press.
- Trommer, H., and Neubert, R. H. H. 2006. Overcoming The Stratum corneum: The Modulation of Skin Penetration. *Skin Pharmacology and Physiology*. Vol. 19: 106-121
- Venkatraman, Davar, Chester, and Kleiner. 2002. An Overview of Controlled Release System. *Pharm Contr Release Tech*. New York: Marcel Dekker Inc
- Vyas, H., Patel, J., Upadhyay, T. P., and Upadhyay, U. M. 2014. Transdermal Matrix Patch as a Tool For Delivery of Ketoprofen. *International Journal of Pharmaceutical Research And Bio-Science*. Vol. 3: 313-325
- Wulandari, L., Yuwono, M., and Indrayanto, G. 2012. Densitometric Determination of Mebhydrolin Napadisylate in Tablets. *Jour of Planar Chrom*. Vol.25(1): 60-64.

Yadav, V., Bhai, S. A., Mamatha, M. and Prasanth, Y. 2012. Transdermal Drug Delivery: A Technical Writeup. *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation*. Vol. 1: 5-12

Zakir, S., Banu, S. K., Fatima, S. N., Jahan, T., Firdous, W., Sireesha, Roshan, S. and Mahammed, N. L. 2015. Formulation and Evaluation of Transdermal Patches of Ketoprofen by Using Different Polymers. *International Journal of Pharmacognosy*. Vol. 2: 342-350



LAMPIRAN

A. Tabulasi Randemen Dispersi Padat Ketoprofen – PEG 6000

Berat bahan awal = 50 gram

Berat dispersi padat = 48,81 gram

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

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

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

217	0,582	268	0,572	319	0,016	370	-0,006
218	0,554	269	0,554	320	0,014	371	-0,006
219	0,517	270	0,534	321	0,013	372	-0,006
220	0,480	271	0,515	322	0,012	373	-0,006
221	0,452	272	0,497	323	0,010	374	-0,005
222	0,419	273	0,478	324	0,010	375	-0,006
223	0,390	274	0,459	325	0,008	376	-0,006
224	0,362	275	0,438	326	0,008	377	-0,006
225	0,338	276	0,415	327	0,007	378	-0,006
226	0,313	277	0,398	328	0,007	379	-0,006
227	0,294	278	0,377	329	0,005	380	-0,005
228	0,275	279	0,356	330	0,006	381	-0,006
229	0,262	280	0,338	331	0,005	382	-0,005
230	0,253	281	0,320	332	0,003	383	-0,006
231	0,242	282	0,300	333	0,004	384	-0,006
232	0,235	283	0,285	334	0,003	385	-0,006
233	0,231	284	0,269	335	0,003	386	-0,005
234	0,230	285	0,250	336	0,002	387	-0,006
235	0,231	286	0,236	337	0,002	388	-0,005
236	0,237	287	0,224	338	0,001	389	-0,006
237	0,243	288	0,210	339	0,001	390	-0,006
238	0,254	289	0,197	340	0,001	391	-0,007
239	0,267	290	0,185	341	0,000	392	-0,005
240	0,282	291	0,173	342	0,000	393	-0,005
241	0,299	292	0,163	343	0,000	394	-0,005
242	0,317	293	0,153	344	-0,001	395	-0,005
243	0,334	294	0,142	345	-0,001	396	-0,006
244	0,353	295	0,133	346	-0,001	397	-0,005
245	0,378	296	0,124	347	-0,001	398	-0,005
246	0,407	297	0,116	348	-0,002	399	-0,005
247	0,432	298	0,109	349	-0,002	400	-0,006
248	0,450	299	0,102	350	-0,002		
249	0,470	300	0,095	351	-0,003		
250	0,494	301	0,088	352	-0,003		

C. Hasil Perhitungan Kurva Baku Ketoprofen Dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH

7,4 ± 0,05 dan etanol 96 % sebanyak 5 %

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

The Correlation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)

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

The Xp value is OK (< 1.01200000)

- Larutan Induk Satu

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

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

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

Dibagi menjadi 5 larutan standar

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

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

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

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

- Larutan Induk Dua

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

Dibuat menjadi 3 larutan standar

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

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

D. Tabulasi Perhitungan Uji Homogenitas Dispersi Padat Ketoprofen

- Preparasi dispersi padat ketoprofen

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

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

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

- ✓ Replikasi 1 = 7,272 ppm

- ✓ Replikasi 2 = 7,214 ppm

- ✓ Replikasi 3 = 7,199 ppm

- ✓ Replikasi 4 = 6,922 ppm

- ✓ Replikasi 5 = 7,564 ppm

- Perhitungan

- ✓ Replikasi 1

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

- ✓ Replikasi 2

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

- ✓ Replikasi 3

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

- ✓ Replikasi 4

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

✓ Replikasi 5

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

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

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

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

E. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Patch*

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

Lokasi Pengujian	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	0,073	0,075
Rata-rata ± SD	0,0732 ± 0,002049	0,0746 ± 0,000894	0,075 ± 0
Total rata-rata ± SD	0,0743 ± 0,000981		

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

Lokasi Pengujian	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,079	0,080	0,080
Titik 2	0,079	0,079	0,080
Titik 3	0,080	0,080	0,079
Titik 4	0,079	0,080	0,080
Titik 5	0,080	0,079	0,079
Rata-rata ± SD	0,0794 ± 0,000548	0,0796 ± 0,000548	0,0796 ± 0,000548
Total rata-rata ± SD	0,0795 ± 0,000548		

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

Lokasi Pengujian	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,085	0,086	0,086
Titik 2	0,085	0,085	0,085
Titik 3	0,084	0,085	0,086
Titik 4	0,085	0,086	0,084
Titik 5	0,084	0,085	0,085
Rata-rata ± SD	0,0846 ± 0,000548	0,0854 ± 0,000548	0,0852 ± 0,000837
Total rata-rata ± SD	0,0851 ± 0,000644		

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

Lokasi Pengujian	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,091	0,092	0,090
Titik 2	0,092	0,091	0,091
Titik 3	0,092	0,091	0,092
Titik 4	0,091	0,090	0,090
Titik 5	0,092	0,090	0,091
Rata-rata ± SD	0,0916 ± 0,000548	0,0908 ± 0,000837	0,0908 ± 0,000837
Total rata-rata ± SD	0,0911 ± 0,000740		

F. Tabulasi Hasil Pengujian Bobot *Patch*

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

No	Bobot <i>Patch</i> (g)	Bobot <i>Backing</i> (g)	Bobot Sediaan (g)
1	0,9456	0,2972	0,6484
2	0,9433	0,2977	0,6456
3	0,9495	0,3002	0,6493
4	0,9347	0,2971	0,6376
5	0,9413	0,2998	0,6415
6	0,9311	0,2875	0,6436
7	0,9467	0,2989	0,6478
8	0,9322	0,2865	0,6457

9	0,9357	0,2878	0,6479
10	0,9349	0,2893	0,6456
Rata – rata ± SD	0,7948 ± 0,008608		

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

No	Bobot <i>Patch</i> (g)	Bobot <i>Backing</i> (g)	Bobot Sediaan (g)
1	1,0874	0,2897	0,7977
2	1,0889	0,2934	0,7955
3	1,0894	0,2896	0,7998
4	1,0763	0,2878	0,7885
5	1,0766	0,2989	0,7777
6	1,0864	0,2865	0,7999
7	1,0879	0,2996	0,7883
8	1,0901	0,2865	0,8036
9	1,0909	0,2843	0,8066
10	1,091	0,3002	0,7908
Rata – rata ± SD	0,7948 ± 0,008608		

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

No	Bobot <i>Patch</i> (g)	Bobot <i>Backing</i> (g)	Bobot Sediaan (g)
1	1,0301	0,2897	0,7404
2	1,0289	0,2934	0,7355
3	1,0268	0,2842	0,7426
4	1,0277	0,2911	0,7366
5	1,0322	0,2899	0,7423
6	1,0312	0,2875	0,7437
7	1,0311	0,2879	0,7432
8	1,0298	0,2865	0,7433
9	1,0284	0,2878	0,7406
10	1,0319	0,2877	0,7442
Rata – rata ± SD	0,7412 ± 0,003009		

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

No	Bobot <i>Patch</i> (g)	Bobot <i>Backing</i> (g)	Bobot Sediaan (g)
1	1,0874	0,2897	0,7977
2	1,0889	0,2934	0,7955
3	1,0894	0,2896	0,7998
4	1,0763	0,2878	0,7885
5	1,0766	0,2989	0,7777
6	1,0864	0,2865	0,7999
7	1,0879	0,2996	0,7883
8	1,0901	0,2865	0,8036
9	1,0909	0,2843	0,8066
10	1,091	0,3002	0,7908
Rata – rata ± SD			0,7948 ± 0,008608

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

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	0,594	251	0,630	302	0,082	353	0,004
201	0,796	252	0,642	303	0,075	354	0,004
202	0,916	253	0,644	304	0,069	355	0,003
203	0,977	254	0,644	305	0,063	356	0,004
204	0,997	255	0,647	306	0,058	357	0,003
205	0,995	256	0,648	307	0,053	358	0,003
206	0,976	257	0,650	308	0,048	359	0,002
207	0,951	258	0,650	309	0,044	360	0,001
208	0,919	259	0,658	310	0,040	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	0,600	317	0,020	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	0,010	374	0,000
222	0,463	273	0,478	324	0,010	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	0,320	332	0,007	383	0,000
231	0,323	282	0,300	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	0,250	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	0,210	339	0,006	390	-0,001
238	0,364	289	0,197	340	0,006	391	-0,001
239	0,381	290	0,185	341	0,006	392	-0,001
240	0,401	291	0,173	342	0,006	393	-0,001
241	0,422	292	0,163	343	0,006	394	-0,001
242	0,444	293	0,153	344	0,006	395	-0,001
243	0,463	294	0,142	345	0,005	396	-0,001
244	0,483	295	0,133	346	0,005	397	-0,001
245	0,509	296	0,124	347	0,004	398	-0,001
246	0,536	297	0,116	348	0,005	399	-0,001
247	0,559	298	0,109	349	0,004	400	-0,001
248	0,575	299	0,102	350	0,005		

249	0,593	300	0,095	351	0,004
250	0,612	301	0,088	352	0,004

H. Tabulasi Serapan Larutan Baku Ketoprofen Dalam Etanol 96%

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

The Corelation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)

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

The Xp value is OK (< 1.01200000)

- Larutan Induk Satu

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

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

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

Dibagi menjadi 4 larutan standar

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

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

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

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

- Larutan Induk Dua

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

Dibuat menjadi 1 larutan standar

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

I. Tabulasi Hasil Pengujian Kadar *Patch* Ketoprofen

- Persamaan regresi penetapan kadar ketoprofen

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

- Kadar ketoprofen secara teoritis

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

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

Tabel I.2 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 ± 5,3116	
CV		5,525266099%	

- Replikasi 1

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

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

Replikasi 1	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,655	9,535	95,35
2	0,657	9,567	95,67
3	0,660	9,710	97,10
Rata – rata ± SD		96,04 ± 0,9318	
CV		0,970247984	

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,535 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 95,35\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,567 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 95,67\%$$

- Replikasi 3

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

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

Replikasi 1	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,665	9,535	95,35
2	0,671	9,871	98,71
3	0,673	9,885	98,85
Rata – rata ± SD		97,64 ± 1,815	
CV		2,029512358	

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,535 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 95,35\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,871 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 98,71\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,885 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 98,85\%$$

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

Replikasi 1	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,679	9,711	97,11
2	0,681	9,799	97,99
3	0,688	9,887	98,87
Rata – rata ± SD		97,99 ± 0,8800	
CV		0,898050822	

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,711 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 97,11\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,799 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 97,99\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,887 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 98,97\%$$

J. Hasil Persen *moisture content*Tabel J.1 Hasil Persen *moisture content Patch F0*

Replikasi	persen <i>moisture content</i>
1	1,11

Tabel J.2 Hasil Persen *moisture content Patch F1*

2	1,21
3	1,20
Rata-rata ± SD	1,173 ± 0,05508
CV	4,694%

Tabel J.2 Hasil Persen *moisture content Patch F1*

Replikasi	persen <i>moisture content</i>
1	1,85
2	1,83
3	1,90
Rata-rata ± SD	1,860 ± 0,03606
CV	1,9385%

Tabel J.3 Hasil Persen *moisture content Patch F2*

Replikasi	% <i>moisture content</i>
1	2,41
2	2,35
3	2,30
Rata-rata ± SD	2,3533 ± 0,05508
CV	2,3403%

Tabel J.4 Hasil % *moisture content* Patch F3

Replikasi	% <i>moisture content</i>
1	2,75
2	2,65
3	2,71
Rata-rata ± SD	2,703 ± 0,05033
CV	1,862%

K. Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ketoprofen

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

• Replikasi 1

t (Menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar Ketoprofen (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (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 Wurster (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 Wurster (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

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

- Replikasi 1

t (Menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar Ketoprofen (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (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	0,020	0,010	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,033	0,023	0,013	0,000	0,955	0,955
45	0,045	0,035	0,208	0,000	14,716	15,671
60	0,051	0,041	0,305	0,002	21,738	36,454
90	0,067	0,057	0,564	0,005	40,289	62,027
120	0,077	0,067	0,726	0,011	52,148	92,437
150	0,083	0,073	0,823	0,018	59,537	111,684
180	0,091	0,081	0,953	0,026	69,287	128,824
240	0,116	0,106	1,357	0,036	98,609	167,896
300	0,150	0,140	1,908	0,049	138,532	237,141
360	0,159	0,149	2,054	0,069	150,195	288,727
420	0,180	0,170	2,394	0,089	175,713	325,908
480	0,192	0,182	2,588	0,113	191,158	366,872

- Replikasi 2

t (Menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar Ketoprofen (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (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	0,035	0,035	0,208	0,000	14,706	14,706

30	0,039	0,039	0,273	0,002	19,437	34,143
45	0,043	0,043	0,337	0,005	24,214	43,650
60	0,053	0,053	0,499	0,008	35,912	60,125
90	0,068	0,068	0,742	0,013	53,454	89,365
120	0,076	0,076	0,872	0,021	63,147	116,600
150	0,084	0,084	1,001	0,029	72,931	136,077
180	0,098	0,098	1,228	0,039	89,682	162,613
240	0,125	0,125	1,665	0,052	121,492	211,174
300	0,144	0,144	1,973	0,068	144,443	265,934
360	0,165	0,165	2,313	0,088	169,903	314,346
420	0,177	0,177	2,507	0,111	185,291	355,195
480	0,187	0,187	2,669	0,136	198,525	383,816

- Replikasi 3

t (Menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar Ketoprofen (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (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	0,040	0,020	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,043	0,023	0,013	0,000	0,955	0,955
45	0,047	0,027	0,078	0,000	5,548	6,503
60	0,059	0,039	0,273	0,001	19,355	24,903
90	0,073	0,053	0,499	0,004	35,591	54,946
120	0,079	0,059	0,596	0,009	42,820	78,410
150	0,090	0,070	0,775	0,015	55,847	98,667
180	0,108	0,088	1,066	0,022	77,022	132,869
240	0,121	0,101	1,276	0,033	92,673	169,695
300	0,145	0,125	1,665	0,046	121,079	213,752
360	0,167	0,147	2,021	0,062	147,468	268,547
420	0,179	0,159	2,216	0,083	162,650	310,118

480	0,190	0,170	2,394	0,105	176,823	339,472
-----	-------	-------	-------	-------	---------	---------

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

- Replikasi 1

t (Menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar Ketoprofen (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (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	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,044	0,043	0,337	0,000	23,874	23,874
30	0,058	0,057	0,564	0,003	40,155	64,029
45	0,061	0,060	0,613	0,009	43,992	108,021
60	0,075	0,074	0,839	0,015	60,469	168,490
90	0,084	0,083	0,985	0,024	71,376	239,866
120	0,121	0,120	1,584	0,033	114,473	354,339
150	0,134	0,133	1,795	0,049	130,491	484,830
180	0,177	0,176	2,491	0,067	181,036	665,866
240	0,189	0,188	2,685	0,092	196,550	862,416
300	0,201	0,200	2,879	0,119	212,202	1074,618
360	0,221	0,220	3,203	0,148	237,158	1311,776
420	0,245	0,244	3,592	0,180	266,927	1578,703
480	0,289	0,288	4,304	0,216	319,890	1898,594

- Replikasi 2

t (Menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar Ketoprofen (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (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	0,004	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,053	0,049	0,434	0,000	30,749	30,749
30	0,060	0,056	0,548	0,004	39,078	69,827
45	0,065	0,061	0,629	0,010	45,196	115,023
60	0,070	0,066	0,710	0,016	51,370	166,393
90	0,082	0,078	0,904	0,023	65,624	232,017
120	0,119	0,115	1,503	0,032	108,663	340,680
150	0,132	0,128	1,714	0,047	124,624	465,303
180	0,178	0,174	2,458	0,064	178,549	643,853
240	0,186	0,182	2,588	0,089	189,457	833,310
300	0,199	0,195	2,799	0,115	206,185	1039,495
360	0,218	0,214	3,106	0,143	229,939	1269,434
420	0,254	0,250	3,689	0,174	273,390	1542,824
480	0,297	0,293	4,385	0,211	325,276	1868,100

- Replikasi 3

t (Menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar Ketoprofen (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (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	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,062	0,059	0,596	0,000	42,208	42,208
30	0,067	0,064	0,677	0,006	48,360	90,569
45	0,072	0,069	0,758	0,013	54,569	145,138

60	0,080	0,077	0,888	0,020	64,273	209,411
90	0,087	0,084	1,001	0,029	72,923	282,335
120	0,121	0,118	1,552	0,039	112,593	394,928
150	0,142	0,139	1,892	0,055	137,756	532,684
180	0,159	0,156	2,167	0,074	158,576	691,260
240	0,185	0,182	2,588	0,095	189,904	881,164
300	0,211	0,208	3,009	0,121	221,529	1102,693
360	0,214	0,211	3,058	0,151	227,097	1329,790
420	0,253	0,250	3,689	0,182	273,952	1603,742
480	0,312	0,309	4,644	0,219	344,173	1947,914

K.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 Wurster (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	0,080	0,057	0,564	0,004	40,178	66,344
45	0,112	0,089	1,082	0,009	77,247	143,591
60	0,137	0,114	1,487	0,020	106,661	250,252
90	0,158	0,135	1,827	0,035	131,778	382,030
120	0,182	0,159	2,216	0,053	160,574	542,604
150	0,226	0,203	2,928	0,075	212,563	755,167
180	0,283	0,260	3,851	0,105	279,953	1035,119
240	0,354	0,331	5,001	0,143	364,039	1399,159
300	0,396	0,373	5,681	0,193	415,707	1814,866
360	0,411	0,388	5,924	0,250	436,917	2251,783
420	0,431	0,408	6,247	0,309	464,027	2715,810

480	0,513	0,490	7,575	0,372	562,415	3278,225
-----	-------	-------	-------	-------	---------	----------

- Replikasi 2

t (Menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar Ketoprofen (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (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	0,004	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,064	0,060	0,613	0,000	43,354	43,354
30	0,086	0,082	0,969	0,006	68,998	112,353
45	0,117	0,113	1,471	0,016	105,208	217,561
60	0,142	0,138	1,876	0,031	134,897	352,458
90	0,165	0,161	2,248	0,049	162,581	515,039
120	0,185	0,181	2,572	0,072	187,090	702,129
150	0,221	0,217	3,155	0,097	230,164	932,293
180	0,274	0,270	4,013	0,129	293,131	1225,424
240	0,345	0,341	5,163	0,169	377,332	1602,756
300	0,381	0,377	5,745	0,221	422,239	2024,995
360	0,393	0,389	5,940	0,278	440,057	2465,052
420	0,422	0,418	6,409	0,338	477,492	2942,544
480	0,454	0,450	6,927	0,402	518,698	3461,242

- Replikasi 3

t (Menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar Ketoprofen (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (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	0,004	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,069	0,065	0,694	0,000	49,084	49,084
30	0,070	0,066	0,710	0,007	50,721	99,805
45	0,099	0,095	1,179	0,014	84,455	184,260
60	0,139	0,135	1,827	0,026	131,127	315,387
90	0,171	0,167	2,345	0,044	169,090	484,477
120	0,196	0,192	2,750	0,068	199,398	683,874
150	0,231	0,227	3,317	0,095	241,451	925,326
180	0,281	0,277	4,126	0,128	301,095	1226,421
240	0,333	0,329	4,968	0,169	363,604	1590,025
300	0,352	0,348	5,276	0,219	388,893	1978,917
360	0,396	0,392	5,988	0,272	443,047	2421,965
420	0,409	0,405	6,199	0,332	462,183	2884,147
480	0,467	0,463	7,138	0,394	533,034	3417,181

K5. Contoh Perhitungan Massa Ketoprofen Tertransportasi Melalui Membran

Menggunakan Alat *Dissolution Tester*

Pada pengambilan sampel F3R2 diambil 5,0 mL sampel

Diketahui:

- Serapan menit ke-15 = 0,064
- $t_{15} - t_0$ = 0,064 - 0,004
= 0,060
- Diameter sel difusi = 3 cm
- Luas penampang membran = πr^2
= 3,14 x (1,5)²

- $$= 7,065$$
- Persamaan regresi

$$y = 0,06175889x + 0,02216665$$

$$0,060 = 0,06175889x + 0,02216665$$

$$0,03783335 = 0,06175889x$$

$$x = 0,613 \text{ ppm } (\mu\text{g/ml})$$
- Faktor Koreksi Wuster

$$= 5/500 \times C_{\text{kum}} (f_0-f_{15})$$

$$= 5/500 \times 0$$

$$= 0$$
- Jumlah ketoprofen dalam 500 mL PBS dan etanol 96% pH ± 7,4
(Kadar ketoprofen + faktor koreksi wuster)/luas x 500 mL

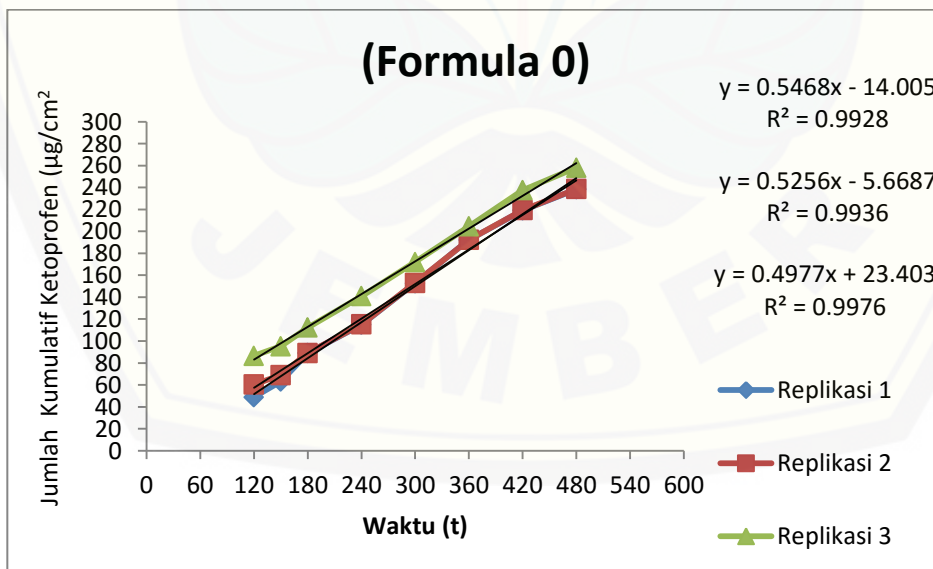
$$(0,613 + 0)/7,065 \times 500 \text{ mL} = 43,354 \mu\text{g/cm}^2$$
- Jumlah kumulatif ketoprofen

$$= \text{Jumlah Keto kumulatif } (f_0-f_{15})$$

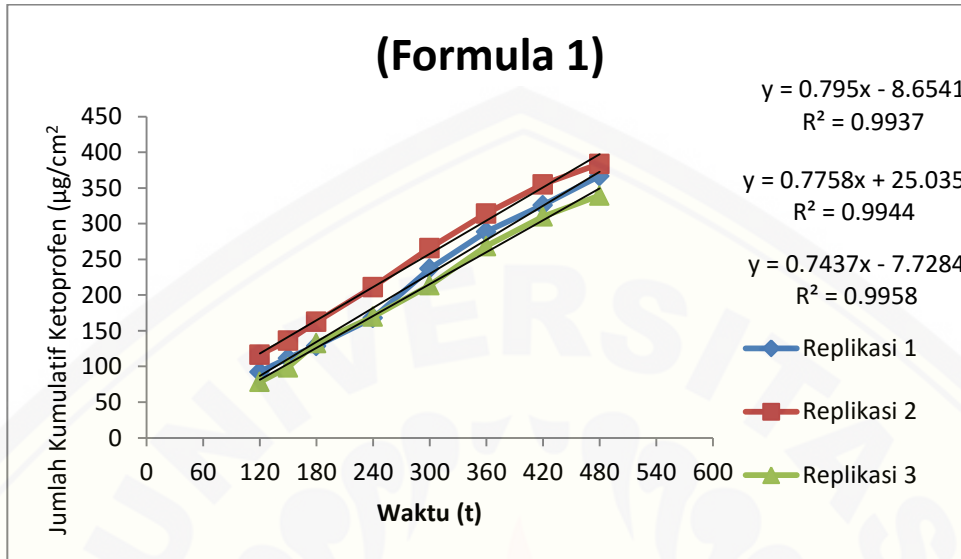
$$= 0 + 43,354 \mu\text{g/cm}^2$$

$$= 43,354 \mu\text{g/cm}^2$$

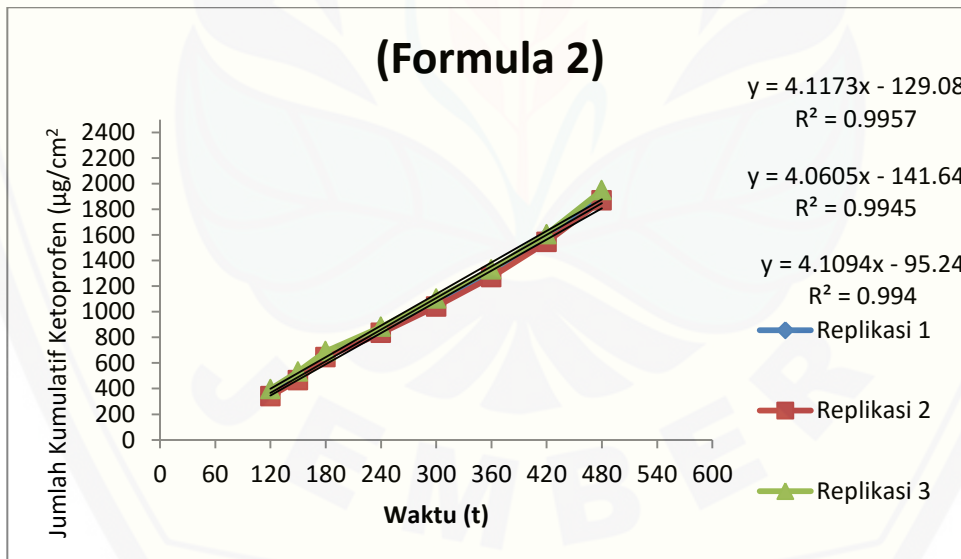
K6. Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan *patch* formula 0



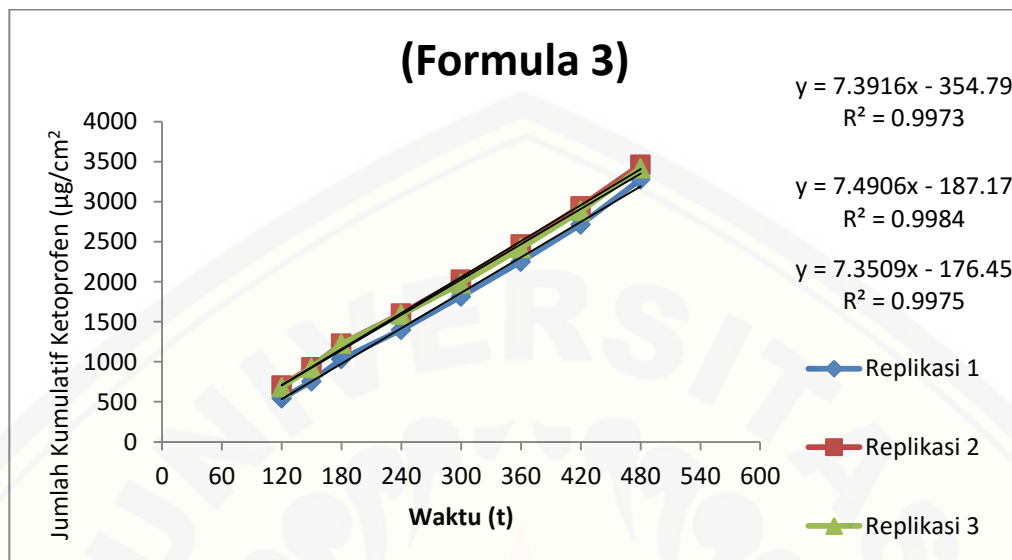
K7. Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan *patch* formula 1



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



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



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

Uji normalitas

Tests of Normality

Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
0	.353	3	.	.824	3	.174
1	.276	3	.	.942	3	.537
2	.191	3	.	.997	3	.900
3	.219	3	.	.987	3	.780

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

MC

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.242	3	8	.865

Uji *One Way* ANOVA

ANOVA

MC

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3.961	3	1.320	533.525	.000
Within Groups	.020	8	.002		
Total	3.981	11			

Uji LSD

Multiple Comparisons

MC

LSD

(I)	(J)	95% Confidence Interval				
		Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
0	1	-.686667*	.040620	.000	-.78034	-.59300
	2	-1.180000*	.040620	.000	-1.27367	-1.08633
	3	-1.530000*	.040620	.000	-1.62367	-1.43633
1	0	.686667*	.040620	.000	.59300	.78034
	2	-.493333*	.040620	.000	-.58700	-.39966
	3	-.843333*	.040620	.000	-.93700	-.74966
2	0	1.180000*	.040620	.000	1.08633	1.27367
	1	.493333*	.040620	.000	.39966	.58700
	3	-.350000*	.040620	.000	-.44367	-.25633
3	0	1.530000*	.040620	.000	1.43633	1.62367
	1	.843333*	.040620	.000	.74966	.93700
	2	.350000*	.040620	.000	.25633	.44367

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

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

Uji Normalitas

Tests of Normality

formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
0	.203	3	.	.994	3	.860
1	.233	3	.	.979	3	.725
2	.338	3	.	.852	3	.246
3	.273	3	.	.946	3	.561

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

Fluks

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.443	3	8	.139

Uji *One Way* ANOVA

ANOVA

Fluks

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	94.786	3	31.595	17219.346	.000
Within Groups	.015	8	.002		
Total	94.801	11			

Uji LSD

Fluks

LSD

(I) formula	(J) formula				95% Confidence Interval	
		Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
0	1	-.2481333 [*]	.0349750	.000	-.328786	-.167481
	2	-3.5723667 [*]	.0349750	.000	-3.653019	-3.491714
	3	-6.8874667 [*]	.0349750	.000	-6.968119	-6.806814
1	0	.2481333 [*]	.0349750	.000	.167481	.328786
	2	-3.3242333 [*]	.0349750	.000	-3.404886	-3.243581
	3	-6.6393333 [*]	.0349750	.000	-6.719986	-6.558681
2	0	3.5723667 [*]	.0349750	.000	3.491714	3.653019
	1	3.3242333 [*]	.0349750	.000	3.243581	3.404886
	3	-3.3151000 [*]	.0349750	.000	-3.395753	-3.234447
3	0	6.8874667 [*]	.0349750	.000	6.806814	6.968119
	1	6.6393333 [*]	.0349750	.000	6.558681	6.719986
	2	3.3151000 [*]	.0349750	.000	3.234447	3.395753

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

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

 Effendi, S.Si, Apt.
 Quality Manager