



**OPTIMASI GLISERIN DAN PROPILEN GLIKOL PADA
SEDIAAN *PATCH* DISPERSI PADAT IBUPROFEN
MENGUNAKAN *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

SKRIPSI

Oleh

Firda Ratna Safitri

132210101060

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2017



**OPTIMASI GLISERIN DAN PROPILEN GLIKOL PADA
SEDIAAN *PATCH* DISPERSI PADAT IBUPROFEN
MENGUNAKAN *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

SKRIPSI

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

Oleh

Firda Ratna Safitri

132210101060

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2017

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang memberikan rahmat dan kemudahan-Nya kepada setiap hamba-Nya yang berjihad dalam menuntut ilmu;
2. Ibunda Ratna Farida, S. Kep., Ners, Ayahanda Teguh Armudji, S.Kep., Ners, Saudaraku dr. Ardiansyah Putra Pratama dan Fandi Kurniawan serta keluarga dan saudara saya, atas ketulusan doa, kasih sayang, semangat serta dukungan yang tiada henti;
3. Guru, dosen dan pendidik yang telah memberikan ilmu dan pengetahuan sejak bangku taman kanak-kanak sampai dengan perguruan tinggi;
4. Almater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Dan tiada daya serta kekuatan melainkan dengan pertolongan Allah.”

(H.R. Tirmidzi)

Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat.

(terjemahan Surat *Al-Mujadalah* ayat 11)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Firda Ratna Safitri

NIM : 132210101060

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Optimasi Gliserin dan Propilen Glikol pada Sediaan *Patch* Dispersi Padat Ibuprofen Menggunakan *Simplex Lattice Design*” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, 24 Mei 2017

Yang menyatakan,

Firda Ratna Safitri

NIM 132210101060

SKRIPSI

**Optimasi Gliserin dan Propilen Glikol pada Sediaan *Patch* Dispersi Padat
Ibuprofen Menggunakan *Simplex Lattice Design***

Oleh

Firda Ratna Safitri

NIM 132210101060

Pembimbing

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

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Gliserin dan Propilen Glikol pada Sediaan *Patch* Dispersi Padat Ibuprofen Menggunakan *Simplex Lattice Design*” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Rabu, 24 Mei 2017

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing :

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

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

Tim Penguji :

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

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

Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt.
NIP 197910032003122001

Mengesahkan

Dekan,

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

RINGKASAN

Optimasi Gliserin dan Propilen glikol pada Sediaan *Patch* Dispersi Padat Ibuprofen Menggunakan *Simplex Lattice Design*; Firda Ratna Safitri, 132210101060; 2017: 130 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Patch adalah sediaan yang ditempatkan pada kulit untuk memberikan dosis tertentu obat melalui kulit dan masuk ke aliran darah. Keuntungan penghantaran obat transdermal antara lain mengontrol penghantaran obat, menghindari *first pass metabolism* dan mencegah iritasi pada saluran pencernaan, meningkatkan kepatuhan pasien, mudah dihilangkan apabila terjadi reaksi alergi dan meminimalkan efek samping overdosis serta memperoleh konsentrasi obat pada tempat kerjanya sehingga obat lebih efektif memberikan efek terapeutik pada daerah yang sakit.

Ibuprofen adalah obat NSAID dengan mekanisme sebagai inhibitor non-selektif dari siklooksigenase 1 (COX-1) dan siklooksigenase 2 (COX-2). Pemberian ibuprofen secara peroral memiliki beberapa efek samping yaitu iritasi gastrointestinal, mual dan muntah, sakit kepala serta penggunaan ibuprofen dalam dosis besar menyebabkan peningkatan resiko serangan jantung dan stroke, khususnya pada pasien lansia.

Faktor yang menentukan efektifitas dari sediaan *patch* yaitu laju pelepasan dan laju penetrasi dari obat. Jumlah obat yang terlepas dipengaruhi oleh kelarutan bahan aktif. Salah satu masalah dalam formulasi *patch* adalah ibuprofen praktis tidak larut dalam air, sehingga diperlukan upaya meningkatkan kelarutannya yaitu dengan pembuatan dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 (1:1,5) dengan metode peleburan. Laju penetrasi juga merupakan faktor penentu efektifitas sediaan *patch*. Stratum korneum adalah penghalang utama dalam proses penetrasi obat melalui kulit, sehingga dibutuhkan suatu *penetration enhancer* untuk membawa obat menembus *barrier* kulit. *Penetration enhancer* yang digunakan dalam penelitian ini adalah propilen glikol dan

gliserin. Propilen glikol dan gliserin dipilih sebagai *penetration enhancer* pada penelitian ini karena kedua bahan tersebut termasuk dalam kelompok *penetration enhancer* dengan mekanisme kerja sebagai kosolven. Kombinasi keduanya diharapkan dapat meningkatkan kelarutan obat sehingga dapat meningkatkan fluks obat.

Pada penelitian ini dibuat tiga formula *patch* tipe *matrix controlled system* dengan kombinasi *penetration enhancer* gliserin dan propilen glikol menggunakan *simplex lattice design*. Dispersi padat yang digunakan dievaluasi meliputi pengujian keseragaman kandungan dan FTIR sedangkan ketiga sediaan *patch* yang dihasilkan juga dilakukan evaluasi meliputi pengujian organoleptis, ketebalan, keseragaman bobot, keseragaman kadar, ketahanan lipat, uji pH permukaan, persen *moisture content*, dan laju penetrasi *in vitro*. Data persen *moisture content* dan laju penetrasi yang diperoleh dianalisis menggunakan software *Design Expert trial* versi 10.0.4.

Berdasarkan evaluasi yang telah dilakukan, ketiga sediaan *patch* memenuhi persyaratan seluruh pengujian. Pengujian persen *moisture content* diketahui bahwa gliserin dan propilen glikol dapat meningkatkan nilai persen *moisture content* dan interaksi keduanya juga dapat lebih meningkatkan persen *moisture content*. Pada uji penetrasi *in vitro* gliserin dan propilen glikol dapat meningkatkan laju penetrasi dan interaksi keduanya dapat lebih meningkatkan laju penetrasi. Dari dua data respon yaitu persen *moisture content* dan laju penetrasi yang telah dianalisis menggunakan software *Design Expert trial* versi 10.0.4 didapat suatu formula optimum dengan komposisi gliserin 165,264 mg dan propilen glikol 224,736 mg.

PRAKATA

Alhamdulillahirabbil'alamin atas segala nikmat, rahmat dan karunia yang telah diberikan Allah SWT sehingga dengan izin-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Gliserin dan Propilen Glikol pada Sediaan *Patch* Dispersi Padat Ibuprofen menggunakan *Simplex Lattice Design*”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) guna mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
2. Ibu Siti Muslichah, S.Si., M.Sc., Apt dan Ibu Ika Puspita Dewi, S.Farm., M. Biomed., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing penulis selama menjadi mahasiswa;
3. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberi bimbingan, dorongan, meluangkan waktu, pikiran, perhatian dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik;
4. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt selaku Dosen Penguji I dan Ibu Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, S.F., M.Sc., Apt selaku Dosen Penguji II yang banyak memberikan kritik, saran, dan masukan yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
5. Seluruh staf pengajar dan karyawan Fakultas Farmasi Universitas Jember atas bimbingan dan bantuannya selama ini;

6. Ibunda Ratna Farida, S. Kep., Ners dan Ayahanda Teguh Armudji, S.Kep., Ners yang selalu memberikan banyak motivasi dan doanya demi terselesaikannya skripsi ini;
7. Saudaraku dr. Ardiansyah Putra Pratama dan Fandi Kurniawan, terima kasih atas canda dan dukungannya di masa-masa sulit penyusunan skripsi ini;
8. Ibu Solihatus Sallamah, A. Md. dan Ibu Titin Nur Farida, S.Farm., Apt. selaku teknisi Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi, terima kasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini;
9. Rekan, sahabat dan saudara seperjuangan skripsi Amirotu Sajidah dan Nindi Dipamela Yuniar terima kasih atas kerja sama dan kebersamaan menjalani suka duka selama penelitian ini serta memarahi penulis demi terselesaikannya skripsi ini;
10. Ihdam Fikri, S.Kom, yang membantu penulis dalam bidang IT dan *software* yang digunakan penulis dan senantiasa memberikan motivasi supaya skripsi ini bisa selesai, Angga Eka Wahyu Ramadhan, S.T dan Mohamad Tunggal Hanif, S.T yang tiada hentinya memberikan motivasi supaya penyusunan skripsi ini bisa selesai secepatnya;
11. Sahabat “Sekian Lama Berpisah” Dini, Tanjung dan Irun yang selalu memberi motivasi, semangat, bantuan, canda tawa, dan dukungan yang tak pernah putus selama ini;
12. Sahabat “Fighter” Lisa, Nia, Chita, Diyah, Nina yang senantiasa memberi inspirasi lewat kegiatan organisasi , motivasi, semangat, kebahagiaan, bantuan dan dukungan yang tak pernah putus selama ini;
13. Sahabat “Wanita Surga” Fergi, Risti, Amik, Titi, Meylani, Siti yang senantiasa memberikan do’a terbaik untuk penulis;
14. Teman-teman skripsi “Pharmaceutical Engineering Squad” Meiliyah Nur. K, Stella Christa. S, Eunike Apriliano, Tiara Berlianti, Fatima Azzahra, Maulidia Maharani, Muflikhatun Nisa, Meylani Nur. R, Fikriyatul Hidayah, Qurnia Wahyu.

F, Istiyam Febriani, Fitri Kartikasari, Marshalita Irine. P, Dita Isnaini, yang selalu siap memberi bantuan tenaga dan pikiran, terimakasih kawan;

15. Kakak tingkat (Mas Umam, Mbak Cici, Mbak Mia, Mbak Galuh, Mbak Aik, Mbak Rani, Mbak Firda dan Mbak Ifa) yang telah memberi wawasan dan membantu menyelesaikan skripsi ini;
16. Keluarga besar FARMASETAMOL yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga;
17. Keluarga besar UKSM ESSENSI yang telah memberikan berbagai cerita selama ini dan menjadi tempat penulis untuk berproses bersama-sama, terimakasih gengs;
18. Teman-teman Kos Wanita Baturaden I/52, Zhara Hafzah Audila, S.Kg., Erli Indirasari, S.T., Lilis Noviasari, A.md., Firna Putri Mandasari dan Feni Atiek yang memberikan motivasi, semangat, bantuan, canda tawa, dan dukungan yang tak pernah putus selama ini;
19. PT. Dexa Medica yang telah memberikan bantuan bahan obat kepada penulis dan PT. Hisamitsu Pharma Indonesia yang telah memberikan bahan *backing patch* untuk penelitian penulis;
20. Serta untuk setiap nama yang tidak dapat tertulis satu persatu, dan untuk seluruh doa yang terucap tanpa sepengetahuan penulis. Terima kasih kepada semua pihak yang turut membantu keberhasilan penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi perbaikan skripsi ini dan penulisan-penulisan selanjutnya. Pada akhirnya, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan maupun penelitian di masa mendatang terutama dalam bidang Farmasetika.

Jember, Mei 2017

Penulis

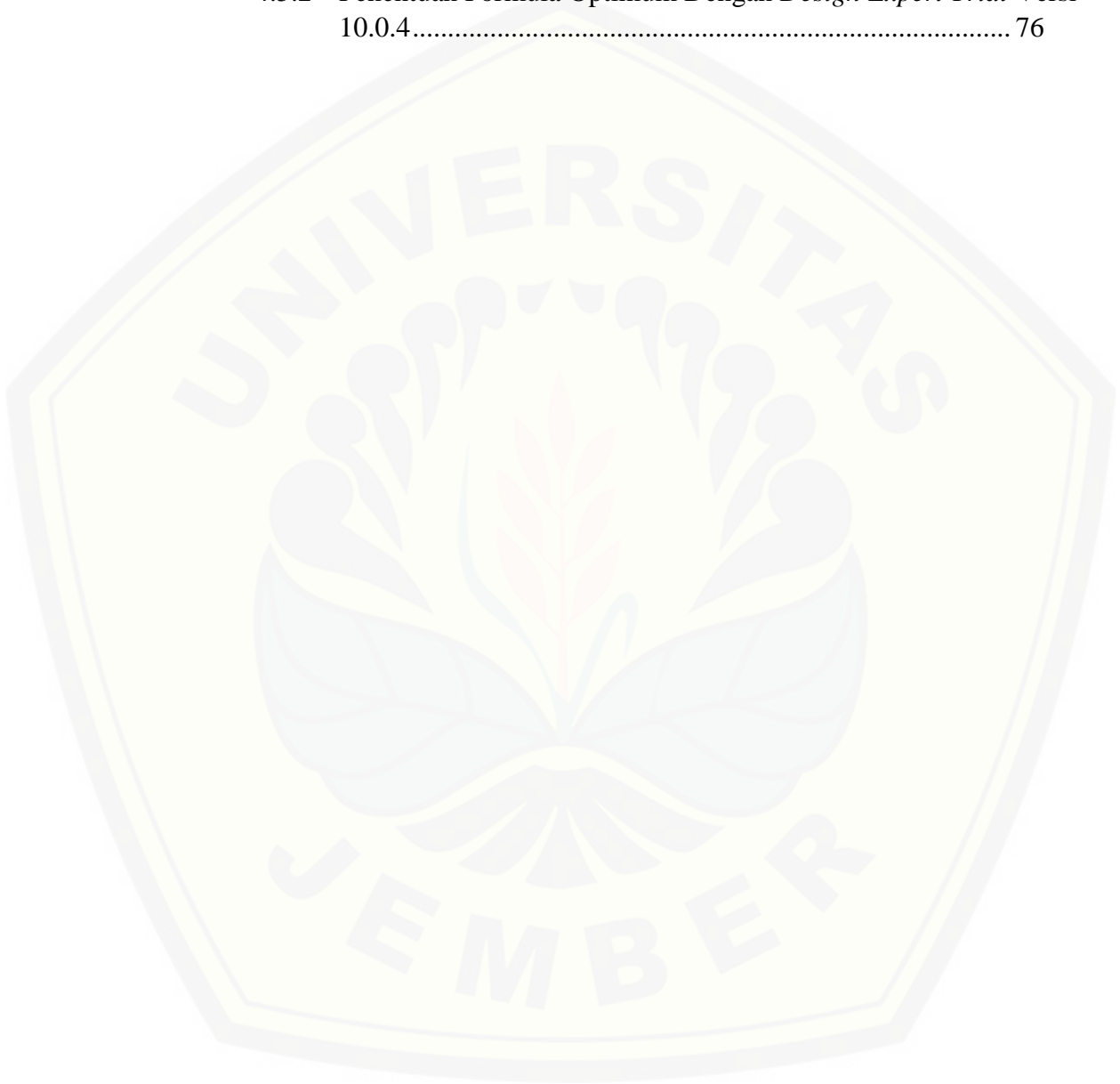
DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR TABEL	xix
DAFTAR LAMPIRAN	xx
DAFTAR SINGKATAN DAN NOTASI	xxii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Tinjauan Kulit	7
2.1.1 Definisi dan Fungsi Kulit.....	7
2.1.2 Anatomi Kulit	7
2.2 Rute Penetrasi	10
2.2.1 Penetrasi Transepidermal.....	10
2.2.2 Penetrasi Transapendageal.....	11

2.3 Tinjauan Dispersi Padat.....	11
2.3.1 Definisi Dispersi Padat	11
2.3.2 Keuntungan Dispersi Padat.....	12
2.3.3 Metode Pembuatan Dispersi Padat	13
2.4 Tinjauan Sistem Penghantaran Obat Transdermal.....	14
2.4.1 Definisi Sistem Penghantaran Obat Transdermal.....	14
2.4.2 Keuntungan dan Kerugian Sistem Penghantaran Obat Transdermal	14
2.4.3 Persyaratan Sediaan Transdermal	15
2.4.4 Bentuk Sediaan Transdermal <i>Patch</i>	15
2.4.5 Komponen Transdermal <i>Patch</i>	17
2.6 Tinjauan Laju Penetrasi In Vitro.....	22
2.7 Tinjauan Bahan Penelitian	23
2.7.1 Ibuprofen	23
2.7.2 Polietilen Glikol (<i>Polyethylene Glycol/PEG</i>)	24
2.7.3 Etil Selulosa (<i>Ethyl Cellulose/EC</i>).....	25
2.7.4 Hidroksi Propil Metil Selulosa (<i>Hidroxy Propyl Methyl Cellulose/HPMC</i>).....	26
2.7.5 Propilen glikol	26
2.7.6 Gliserin	28
2.8 Tinjauan Tentang <i>Simplex Lattice Design</i>	28
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN.....	29
3.1 Rancangan Penelitian	29
3.2 Alat dan Bahan Penelitian.....	29
3.2.1 Alat	29
3.2.2 Bahan.....	29
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	31
3.4 Prosedur Penelitian.....	32
3.4.1 Pembuatan Dispersi Padat Ibuprofen.....	32

3.4.2	Pengujian FTIR Dispersi Padat Ibuprofen.....	33
3.4.3	Uji Keseragaman Kandungan Dispersi Padat Ibuprofen.....	33
3.4.4	Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ibuprofen.....	35
3.4.5	Pengujian Organoleptis	37
3.4.6	Pengujian Ketebalan <i>Patch</i>	37
3.4.7	Pengujian Keseragaman Bobot	37
3.4.8	Pengujian Ketahanan Lipat	38
3.4.9	Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i>	38
3.4.10	Penetapan Kadar Ibuprofen dalam Sediaan <i>Patch</i>	38
3.4.11	Penetapan Persen <i>Moisture content</i> Sediaan <i>Patch</i>	39
3.4.12	Pengujian FTIR <i>Patch</i> Dispersi Padat Ibuprofen	40
3.4.13	Uji Penetrasi <i>In Vitro</i> Ibuprofen dari Basis <i>Patch</i>	40
3.4.14	Analisis Data.....	43
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	30
4.1	Pembuatan Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000.....	30
4.2	Hasil Evaluasi Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000.....	45
4.2.1	Uji FTIR.....	45
4.2.2	Uji Keseragaman Kandungan Dispersi Padat Ibuprofen.....	48
4.3	Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ibuprofen	52
4.4	Evaluasi Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ibuprofen	54
4.4.1	Pengujian Organoleptis.....	54
4.4.2	Pengujian Ketebalan	55
4.4.3	Pengujian Bobot.....	55
4.4.4	Pengujian Ketahanan Lipat.....	56
4.4.5	Pengujian pH Permukaan.....	57
4.4.6	Penetapan Kadar Ibuprofen dalam Sediaan <i>Patch</i>	59
4.4.7	Pengujian FTIR <i>Patch</i> Ibuprofen.....	63
4.4.8	Pengujian Persen <i>Moisture content</i>	67
4.4.9	Pengujian Penetrasi <i>In Vitro Patch</i> Ibuprofen	68

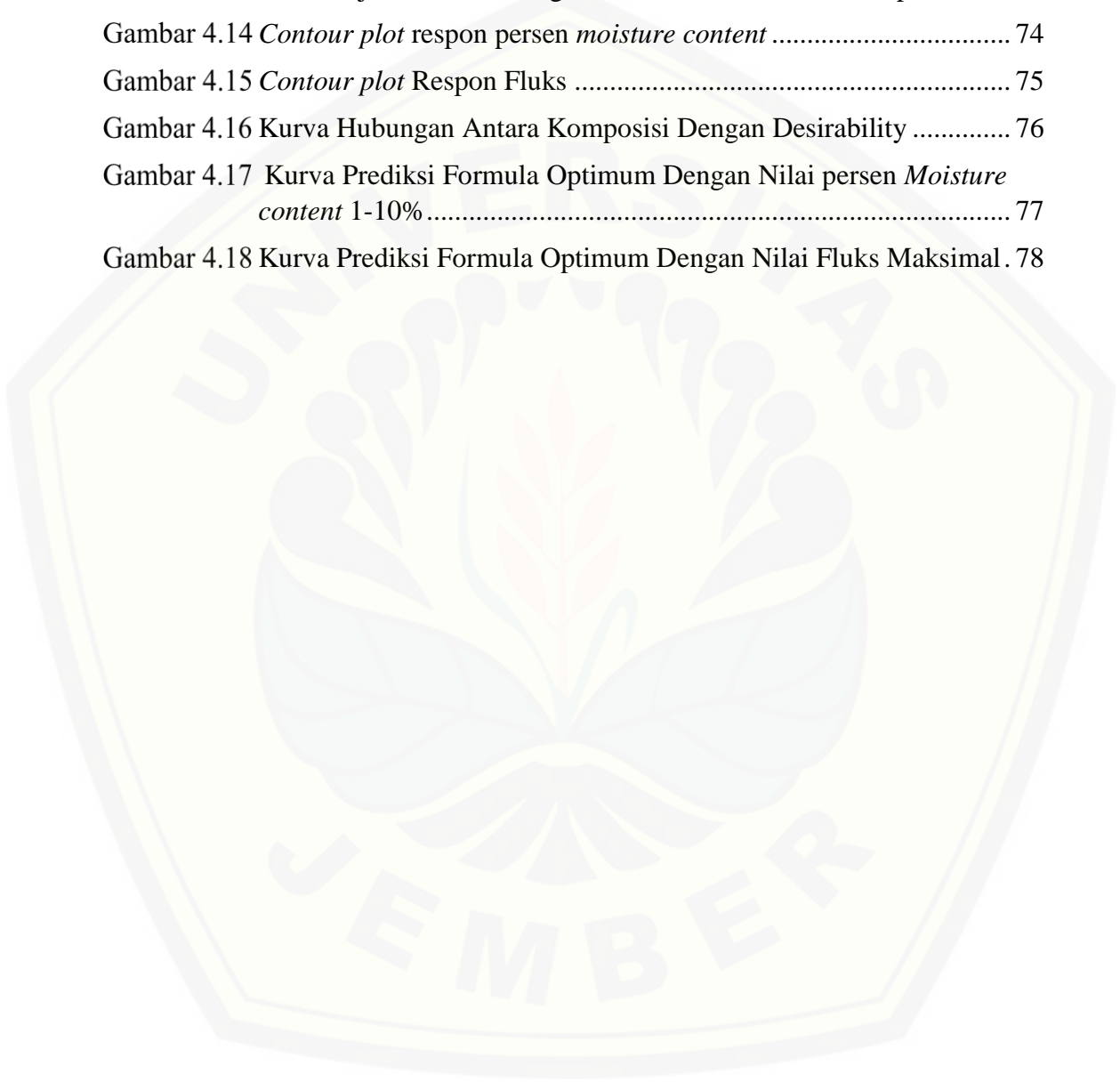
4.5 Hasil Analisis <i>Simplex Lattice Design</i>	71
4.5.1 Hasil Analisis Respon	71
4.5.2 Penentuan Formula Optimum Dengan <i>Design Expert Trial</i> Versi 10.0.4.....	76



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Anatomi Kulit.....	9
Gambar 2.2 Mekanisme Penghantaran Obat Melalui Kulit.....	10
Gambar 2.3 Membrane Controlled System.....	16
Gambar 2.4 Matrix Controlled system.....	17
Gambar 2.5 Struktur Ibuprofen	23
Gambar 2.6 Struktur Polietilen Glikol (PEG 6000)	24
Gambar 2.7 Struktur Etil Selulosa	25
Gambar 2.8 Struktur HPMC.....	26
Gambar 2.9 Struktur Propilen Glikol.....	27
Gambar 2.10 Struktur Gliserin	28
Gambar 3.1 Skema Penelitian	31
Gambar 3.2 Skema Pembuatan Dispersi Padat.....	32
Gambar 4.1 Dispersi padat ibuprofen-PEG 6000	45
Gambar 4.2 Spektra FTIR Dispersi Padat Ibuprofen.....	47
Gambar 4.3 Kurva Penentuan Panjang Gelombang Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$	48
Gambar 4.4 Kurva Baku Ibuprofen dalam Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$	50
Gambar 4.5 Kurva Pengaruh PEG 6000 terhadap Serapan Ibuprofen	51
Gambar 4.6 Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ibuprofen.....	54
Gambar 4.7 Kurva Penentuan Panjang Gelombang Ibuprofen 8 ppm dalam Larutan Etanol 96%	59
Gambar 4.8 Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan Etanol 96%	61
Gambar 4.9 Pengaruh Basis terhadap Serapan Ibuprofen	62
Gambar 4.10 Hasil FTIR <i>Patch</i> Ibuprofen Formula 1	64

Gambar 4.11 Hasil FTIR <i>Patch</i> Ibuprofen Formula 2.....	65
Gambar 4.12 Hasil FTIR <i>Patch</i> Ibuprofen Formula 3.....	66
Gambar 4.13 Profil Laju Penetrasi Ketiga Formula Sediaan <i>Patch</i> Ibuprofen	69
Gambar 4.14 <i>Contour plot</i> respon persen <i>moisture content</i>	74
Gambar 4.15 <i>Contour plot</i> Respon Fluks	75
Gambar 4.16 Kurva Hubungan Antara Komposisi Dengan Desirability	76
Gambar 4.17 Kurva Prediksi Formula Optimum Dengan Nilai persen <i>Moisture content</i> 1-10%	77
Gambar 4.18 Kurva Prediksi Formula Optimum Dengan Nilai Fluks Maksimal .	78



DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Rancangan Formula berdasarkan <i>Simplex Lattice Design</i>	36
3.2 Jumlah Faktor Berdasarkan Optimasi <i>Simplex Lattice Design</i>	36
3.3 Susunan Formulasi <i>Patch</i> Dispersi Padat Ibuprofen	36
4.1 Perbandingan Hasil FTIR Ibuprofen Murni dan Dispersi Padat	47
4.2 Serapan Larutan Baku Ibuprofen dalam Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$	49
4.3 Hasil Uji Keseragaman Kandungan Dispersi Padat Ibuprofen	52
4.4 Komposisi Gliserin dan Propilen glikol	53
4.5 Hasil Pengujian Organoleptis Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ibuprofen ..	54
4.6 Hasil Pengujian Ketebalan Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ibuprofen ...	55
4.7 Hasil Pengujian Bobot Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ibuprofen	56
4.8 Hasil Pengujian Ketahanan Lipat Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ibuprofen	57
4.9 Hasil Pengujian pH Permukaan Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Ibuprofen ..	57
4.10 Serapan Larutan Baku Ibuprofen dalam Larutan Etanol 96%	60
4.11 Kadar Ibuprofen dalam Sediaan <i>Patch</i>	63
4.12 Hasil Pengujian FTIR Ibuprofen Murni dan <i>Patch</i>	66
4.13 Hasil Pengujian Persen <i>Moisture content</i> Sediaan <i>Patch</i>	67
4.14 Hasil Perhitungan Laju Penetrasi <i>Patch</i> Ibuprofen	70
4.15 Hasil Respon masing-masing Formula	72
4.16 Koefisien masing-masing Faktor terhadap Respon	72
4.17 Prediksi Formula Optimum	78

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
4.1 Tabulasi Randemen Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000 (1:1,5)	89
4.2 Tabulasi Hasil Serapan Ibuprofen dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05 pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	89
4.3 Tabulasi Perhitungan Uji Homogenitas Dispersi Padat Ibuprofen ...	91
4.4 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan	93
4.4.1 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan F1	93
4.4.2 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan F2	93
4.4.3 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan F3	93
4.5 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot	93
4.5.1 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot F1	94
4.5.2 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot F2	94
4.5.3 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot F3	94
4.6 Tabulasi Hasil Serapan Ibuprofen dalam Etanol 96% pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	95
4.7 Tabulasi Hasil Pengujian Kadar <i>Patch</i> Ibuprofen	97
4.8 Tabulasi Hasil Persen <i>Moisture content</i>	99
4.8.1 Tabulasi Hasil Persen <i>Moisture content</i> Formula 1	99
4.8.2 Tabulasi Hasil Persen <i>Moisture content</i> Formula 2	100
4.8.3 Tabulasi Hasil Persen <i>Moisture content</i> Formula 3	100
4.9 Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ibuprofen pada Sediaan <i>Patch</i>	100
4.9.1 Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ibuprofen pada Sediaan <i>Patch</i> Formula 1	100
4.9.2 Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ibuprofen pada Sediaan <i>Patch</i> Formula 2	104
4.9.3 Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ibuprofen pada Sediaan <i>Patch</i> Formula 3	108

4.9.4 Contoh Perhitungan Massa Ibuprofen Tertransport menggunakan Alat Uji Disolusi.....	111
4.9.5 Grafik Penentuan Nilai Fluks Sediaan <i>Patch</i> Ibuprofen Formula 1 .	113
4.10 Grafik Fluks Penetrasi Sediaan <i>Patch</i> ibuprofen	114
4.11 Uji Statistik pH Permukaan <i>Patch</i>	116
4.12 Hasil Uji Optimasi <i>Patch</i> Ibuprofen Dengan Design Expert trial versi 10.0.4	117
4.12.1 Hasil Uji Optimasi persen <i>moisture content</i> Ibuprofen Dengan Design Expert trial versi 10.0.4.....	117
4.12.2 Hasil Uji Optimasi Fluks Ibuprofen Dengan <i>Design Expert trial</i> versi 10.0.4	120
4.12.3 Solusi.....	123
4.13 Dokumentasi Alat dan Pengujian	125
4.13.1 Pembuatan Dispersi Padat Ibuprofen	125
4.13.2 Pembuatan Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4.....	125
4.13.3 Pembuatan Kurva Baku dalam Larutan Dapar	125
4.13.4 Penimbangan Bahan <i>Patch</i> Ibuprofen	126
4.13.5 Pembuatan <i>Patch</i> Ibuprofen	126
4.13.6 Pengujian ketebalan <i>Patch</i> Ibuprofen dengan Mikrometer Sekrup	126
4.13.7 Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Ibuprofen	127
4.13.8 Pengujian Ketahanan Lipat <i>Patch</i> Ibuprofen	127
4.13.9 Pengujian pH Permukaan dengan pH meter.....	127
4.13.10 Penetapan Kadar <i>Patch</i> Ibuprofen.....	128
4.13.11 Pengujian Persen <i>Moisture content</i>	128
4.13.12 Pengujian FTIR <i>Patch</i> Ibuprofen	128
4.13.13 Uji Penetrasi In Vitro <i>Patch</i> Ibuprofen	129
4.14 Sertifikat Analisis Ibuprofen.....	130

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 : Fluks

L

L : Liter

K

K : Koefisien partisi

M

M : Jumlah bahan aktif yang tertransportasi

m : Meter

mg : Miligram

mm : Milimeter

mL : Mililiter

N

nm : Nanometer

P

P : Koefisien partisi

P : Nilai signifikansi

pH : *Power of hydrogen*

ppm : *Part per million*

PT : Perseroan Terbatas

R

r : Koefisien korelasi

rpm : Rotasi per menit

S

S : Luas kulit

SD : Standar deviasi

T

t : Waktu

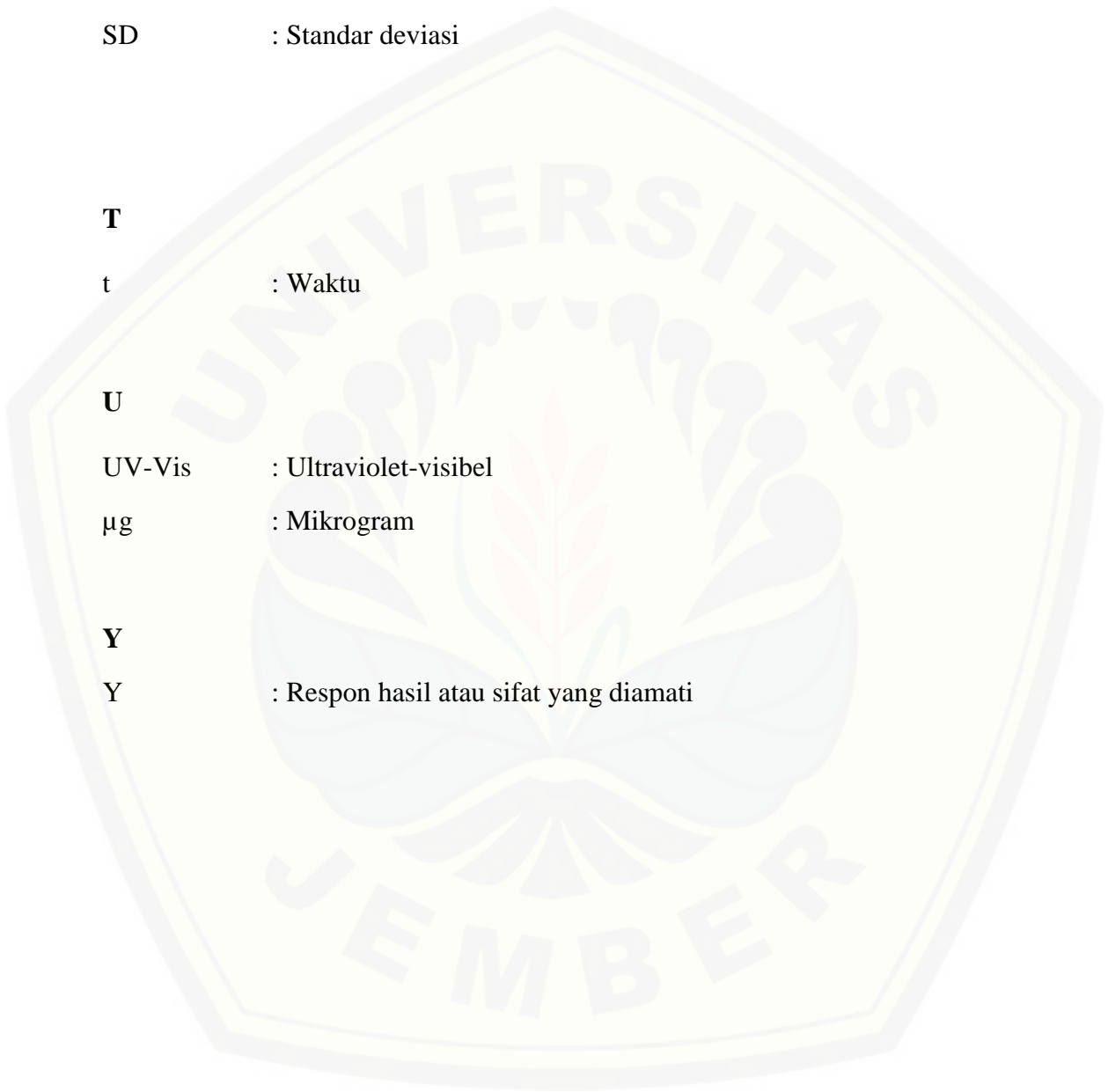
U

UV-Vis : Ultraviolet-visibel

μg : Mikrogram

Y

Y : Respon hasil atau sifat yang diamati



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kulit merupakan organ yang banyak dipilih untuk rute alternatif penghantaran bahan aktif obat (Pragya *et al.*, 2012). Obat yang dihantarkan melalui kulit dapat memiliki efek pada jaringan terdekat (penghantaran topikal) atau memiliki efek setelah didistribusikan ke sistem peredaran darah (penghantaran sistemik) (Saroaha *et al.*, 2011). *Patch* adalah sediaan yang ditempatkan pada kulit untuk memberikan dosis tertentu obat melalui kulit dan masuk ke aliran darah (Alam *et al.*, 2013).

Penghantaran obat secara *transdermal* memiliki beberapa keuntungan antara lain mengontrol penghantaran obat, menghindari *first pass metabolism* dan mencegah iritasi pada saluran pencernaan, meningkatkan kepatuhan pasien, mudah dihilangkan apabila terjadi reaksi alergi dan meminimalkan efek samping overdosis (Kumar *et al.*, 2012). Menurut Ansel *et al.* (2011), salah satu keuntungan penghantaran obat secara *transdermal* adalah untuk memperoleh konsentrasi obat pada tempat kerjanya sehingga obat lebih efektif memberikan efek terapeutik pada daerah yang sakit. Kerugian dari sistem penghantaran ini yaitu tidak cocok untuk obat dengan dosis tinggi yang dapat menyebabkan iritasi dan reaksi hipersensitivitas pada kulit (Yadav *et al.*, 2012).

Ibuprofen adalah obat *Non-Steroidal Anti-inflammatory* (NSAID) yang mempunyai aktivitas anti-inflamasi, analgesik dan antipiretik. Ibuprofen atau asam [2-(4-isobutylphenyl)] merupakan turunan asam propionat yang merupakan obat NSAID poten dan biasa digunakan untuk mengobati kondisi arthritis akut dan kronik (Rasool *et al.*, 2010). Mekanisme ibuprofen adalah inhibitor non-selektif dari siklooksigenase 1 (COX-1) dan siklooksigenase 2 (COX-2). Enzim siklooksigenase berperan dalam memacu pembentukan prostaglandin dan tromboksan asam arakidonat, sedangkan prostaglandin adalah molekul pembawa pesan pada proses inflamasi atau peradangan (Bushra *et al.*, 2010).

Ibuprofen merupakan salah satu NSAID teraman yang digunakan (Nirja *et al.*, 2013). Ratih *et al.* (2013) menyatakan pemberian ibuprofen secara peroral dapat menyebabkan efek samping yaitu iritasi gastrointestinal, mual dan muntah serta sakit kepala dan efek samping tersebut akan meningkat apabila obat digunakan secara berulang. BPOM juga menginformasikan melalui *Summary Safety Review* bahwa efek samping ibuprofen oral dosis tinggi (2400 mg/ hari atau lebih) diketahui berhubungan dengan peningkatan resiko serangan jantung dan stroke, khususnya pada pasien lansia (> 65 tahun) yang memiliki riwayat atau faktor resiko untuk penyakit jantung atau stroke. Resiko ini meningkat seiring dengan peningkatan dosis dan durasi penggunaan. Ibuprofen oral dosis 2400 mg per hari tidak boleh digunakan pada pasien dengan *ischemic heart disease, cerebrovascular disease, congestive heart failure* atau pasien dengan faktor resiko penyakit jantung (Badan POM RI, 2015)

Bahan obat yang dapat diformulasi dalam bentuk sediaan *transdermal* harus memenuhi beberapa syarat diantaranya bahan obat harus memiliki bobot molekul yang cukup kecil (<500 Da) (Gaikwad, 2013), memiliki nilai koefisien partisi oktanol/air (log P) antara 1–4, waktu paruh ($t_{1/2}$) < 10 jam, bioavailabilitas obat secara oral rendah dan obat tidak mengiritasi kulit (Yadav *et al.*, 2012). Sifat fisika kimia ibuprofen yakni memiliki koefisien partisi (log P okt/air) 3,6 (Kumar *et al.*, 2011), memiliki berat molekul rendah yaitu 206,28 Dalton, waktu paruh 2 jam, dan bioavailabilitas secara oral rendah yaitu kurang dari 80% (Nirja *et al.*, 2013). Berdasarkan karakteristik tersebut, maka ibuprofen dapat diformulasi menjadi sediaan *transdermal patch*.

Patch merupakan sistem penghantaran obat melalui kulit yang memastikan obat terdistribusi dengan laju pelepasan terkontrol. Berdasarkan metode formulasinya, *patch* dibagi menjadi dua kelompok yaitu *membrane controlled system* dan *matrix controlled system* (Okyar *et al.*, 2012). Pada penelitian ini digunakan *matrix controlled system* karena memiliki beberapa keuntungan dibandingkan *membrane controlled system* yaitu membentuk suatu sediaan *patch* yang tipis dan

elegan sehingga nyaman untuk digunakan, proses pembuatan yang mudah, cepat, dan murah (Venkrataman *et al.*, 2002).

Efektifitas sediaan *transdermal patch* ditentukan oleh kemampuan pelepasan obat dari matriks *patch* dan berpenetrasi ke dalam stratum korneum. Partikel obat pertama-tama harus larut sehingga terbentuk molekul yang dapat berdifusi melewati matriks, kemudian obat akan berpenetrasi melewati kulit (Aiache *et al.*, 1993). Jumlah obat terlepas dipengaruhi oleh kelarutan bahan aktif. Karakteristik ibuprofen yaitu praktis tidak larut dalam air, sangat mudah larut dalam etanol, metanol, aseton dan dalam kloroform, sukar larut dalam etil asetat (Depkes RI., 1995). Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) ibuprofen digolongkan ke dalam obat kelas II yakni memiliki kelarutan rendah tetapi memiliki permeabilitas tinggi (Rivera-Leyva *et al.*, 2012), sehingga diperlukan suatu strategi untuk meningkatkan kelarutan ibuprofen agar dapat memperbaiki profil pelepasan, yaitu dibuat dalam teknik dispersi padat ibuprofen dan PEG 6000 dengan perbandingan 1:1,5. Rasio ini memberikan hasil karakter fisika kimia dan kelarutan terbaik (Dabbagh *et al.*, 2007).

Laju penetrasi juga merupakan faktor penentu efektifitas sediaan *patch*. Stratum korneum adalah penghalang utama dalam proses penetrasi obat melalui kulit, sehingga dibutuhkan suatu senyawa peningkat penetrasi (*penetration enhancer*) untuk membawa obat menembus *barrier* kulit (Vikas *et al.*, 2011). *Penetration enhancer* dapat digunakan dalam formulasi obat *transdermal* untuk memperbaiki fluks obat yang melewati membran. Fluks obat yang melewati membran dipengaruhi oleh koefisien difusi obat melewati stratum korneum, konsentrasi efektif obat terlarut dalam pembawa, koefisien partisi antara obat dengan stratum korneum dan tebal lapisan membran. (Williams dan Barry., 2004). *Penetration enhancer* yang digunakan dalam penelitian ini adalah propilen glikol dan gliserin. Propilen glikol dan gliserin dipilih sebagai *penetration enhancer* pada penelitian ini karena kedua bahan tersebut termasuk dalam kelompok *penetration enhancer* dengan mekanisme kerja sebagai kosolven.

Kombinasi keduanya diharapkan dapat meningkatkan kelarutan obat sehingga dapat meningkatkan fluks obat.

Propilen glikol merupakan *penetration enhancer* golongan glikol yang paling banyak digunakan dalam sediaan topikal dan *transdermal* (Lane, 2013). Mekanisme propilen glikol yaitu meningkatkan kelarutan bahan obat sehingga dapat meningkatkan difusi obat menembus membran sel dan memberikan efek hidrasi pada kulit yaitu melunakkan lapisan keratin pada stratum korneum sehingga meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi lewat kulit (Williams dan Barry, 2004). Menurut Trotter *et al.* (2004), propilen glikol sebagai *penetration enhancer* pada sediaan topikal digunakan sebanyak 5-50%. Propilen glikol dapat meningkatkan permeasi ibuprofen seiring meningkatnya volume propilen glikol (Lane, 2013). Selain itu, propilen glikol dipilih karena penggunaannya lebih nyaman karena viskositasnya lebih rendah (Rowe *et al.*, 2009). Menurut Watkinson *et al.* (2009), konsentrasi propilen glikol yang digunakan yaitu 40% sudah menunjukkan peningkatan fluks ibuprofen. Menurut Mehsen (2011), diantara tiga konsentrasi propilen glikol yang digunakan yaitu 10%, 30%, dan 40% yang memberikan laju penetrasi paling baik terhadap ibuprofen dalam sediaan gel adalah konsentrasi 40%.

Gliserin dipilih karena lebih stabil secara kimiawi dan termasuk peningkat penetrasi golongan kosolven. Gliserin bekerja dengan mempengaruhi kelarutan bahan aktif di dalam kulit sehingga meningkatkan laju difusi bahan aktif tersebut (Mali *et al.*, 2015). Menurut Patel *et al.* (1989) formulasi estradiol menggunakan etanol dan air sebagai sistem *enhancer* dengan formulasi dasar yang mengandung gliserin dalam jumlah yang bervariasi dari 0%, 10%, 30% dan 40% yang memberikan fluks paling tinggi adalah konsentrasi 40%, serta data menunjukkan bahwa gliserin dapat mengurangi respon iritasi dari komposisi obat atau kombinasi *penetration enhancer*.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh kombinasi propilen glikol dan gliserin terhadap persen *moisture content* dan laju penetrasi ibuprofen dalam sediaan *patch* dispersi padat ibuprofen : PEG 6000 1:1,5. Penelitian ini juga dilakukan

untuk menentukan formula optimum menggunakan metode *simplex lattice design* dengan *software Design Expert trial* versi 10.0.4

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana profil karakteristik fisikokimia (organoleptis, ketebalan, bobot, ketahanan lipat, pH permukaan) sediaan *patch* dispersi padat ibuprofen?
2. Bagaimana pengaruh komposisi *penetration enhancer* gliserin dan propilen glikol terhadap persen *moisture content* sediaan *patch* dispersi padat ibuprofen ?
3. Bagaimana pengaruh komposisi *penetration enhancer* gliserin dan propilen glikol terhadap laju penetrasi sediaan sediaan *patch* dispersi padat ibuprofen?
4. Berapakah komposisi optimum kombinasi *penetration enhancer* gliserin dan propilen glikol pada sediaan *patch* dispersi padat ibuprofen dengan metode *simplex lattice design*?

1.3 Tujuan

1. Mengetahui profil karakteristik fisikokimia (organoleptis, ketebalan, bobot, ketahanan lipat, pH permukaan) sediaan *patch* dispersi padat ibuprofen
2. Mengetahui pengaruh komposisi *penetration enhancer* gliserin dan propilen glikol terhadap persen *moisture content* sediaan *transdermal patch* dispersi padat ibuprofen
3. Mengetahui pengaruh komposisi *penetration enhancer* gliserin dan propilen glikol terhadap laju penetrasi sediaan sediaan *transdermal patch* dispersi padat ibuprofen
4. Mengetahui komposisi optimum kombinasi *penetration enhancer* gliserin dan propilen glikol pada sediaan *transdermal patch* dispersi padat ibuprofen dengan metode *simplex lattice design*.

1.4 Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan diperoleh suatu data ilmiah mengenai komposisi *penetration enhancer* gliserin dan propilen glikol yang tepat dan dapat meningkatkan *persen moisture content* dan laju penetrasi ibuprofen dari sediaan *patch* dispersi padat ibuprofen sehingga dapat digunakan sebagai dasar dalam pengembangan formula sediaan *patch* yang selanjutnya.



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Kulit

2.1.1 Definisi dan Fungsi Kulit

Kulit merupakan organ multilayer yang terdiri dari beberapa lapisan histologi dan membungkus seluruh permukaan luar tubuh (Sharma *et al.*, 2013). Kulit menutupi permukaan sekitar 2 m² dan sepertiga sirkulasi darah melalui kulit (Prabhakar *et al.*, 2013). Kulit adalah organ dinamis yang selalu mengalami perubahan konstan, sel dari lapisan terluar terus akan terlepas dan digantikan oleh sel-sel dalam yang bergerak naik ke permukaan (Gaikwad., 2013). Fungsi kulit adalah sebagai administrasi utama untuk penghantaran obat topikal ke saluran sistemik (Sharma *et al.*, 2013); fungsi perlindungan secara fisik, kimia, dan biologis, mencegah hilangnya air dan berperan dalam termoregulasi tubuh. Kulit memiliki kemampuan untuk dapat merasakan karena terdapat reseptor sentuh, nyeri, suhu, dan tekanan (Kumar *et al.*, 2015).

2.1.2 Anatomi Kulit

Kulit manusia terdiri dari tiga lapisan meliputi lapisan epidermis, dermis, dan subkutan (Golara dan Howard., 2014). Anatomi dan struktur kulit dapat dilihat pada Gambar 2.1

a. Lapisan Epidermis

Epidermis merupakan bagian lapisan luar dengan sel-sel utama penyusun lapisan epidermis adalah keratinosit yang mensintesis protein keratin sehingga mampu sebagai penghalang fisik dan kimia yang berasal dari lingkungan internal dan eksternal tubuh (Sharma *et al.*, 2013). Epidermis memiliki ketebalan yang bervariasi misalnya kelopak mata memiliki ketebalan 0,05 mm, telapak kaki dan telapak tangan memiliki ketebalan $0,8 \pm 1,5$ mm (Golara dan Howard., 2014). Lapisan epidermis tersusun atas lima lapis sel. Susunan lapisan epidermis dari yang

teratas yakni stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum germinativum (Roberts *et al.*, 1998).

Stratum korneum adalah lapisan terluar dari epidermis yang berbentuk polihedral seperti pelat penuh dengan keratin yang terdiri dari sel-sel mati tanpa inti dan terdiri dari 10 – 15 lapisan korneosit dengan ketebalan yang bervariasi. Stratum korneum adalah penghalang utama untuk penetrasi obat (Kesarwani *et al.*, 2013). Lapisan korneosit dapat menyerap tiga kali berat air tetapi jika kadar airnya turun di bawah 10% itu tidak lagi lentur (Golara dan Howard., 2014). Stratum lusidum terletak tepat di bawah stratum korneum. Stratum lusidum merupakan lapisan yang tipis dan jernih, tersusun atas sel mati yang datar, jernih tak berinti (Roberts *et al.*, 1998). Stratum granulosum merupakan dua atau tiga lapis sel-sel pipih dengan sitoplasma berbutir kasar dan terdapat inti di antaranya. Butir-butir kasar ini terdiri atas keratohialin. Pada stratum granulosum terdapat sel *langerhans* (Walters dan Roberts., 2002). Stratum spinosum terdiri atas beberapa lapis sel yang berbentuk poligonal yang besarnya berbeda-beda karena adanya proses mitosis. Protoplasmanya jernih karena banyak mengandung glikogen dan inti terletak ditengah-tengah. Sel-sel ini makin dekat ke permukaan makin pipih bentuknya (Murphy., 1997). Stratum basal merupakan satu lapis sel yang mengandung melanosit. Stratum basal merupakan bagian yang paling penting di kulit (Chu., 2008). Pada lapisan ini terdiri atas jaringan ikat yang menyokong epidermis dan menghubungkannya dengan jaringan subkutan. Aktivitas mitosis dalam regenerasi sel epidermis secara konstan terjadi di stratum ini (Roberts dan Walters., 2002).

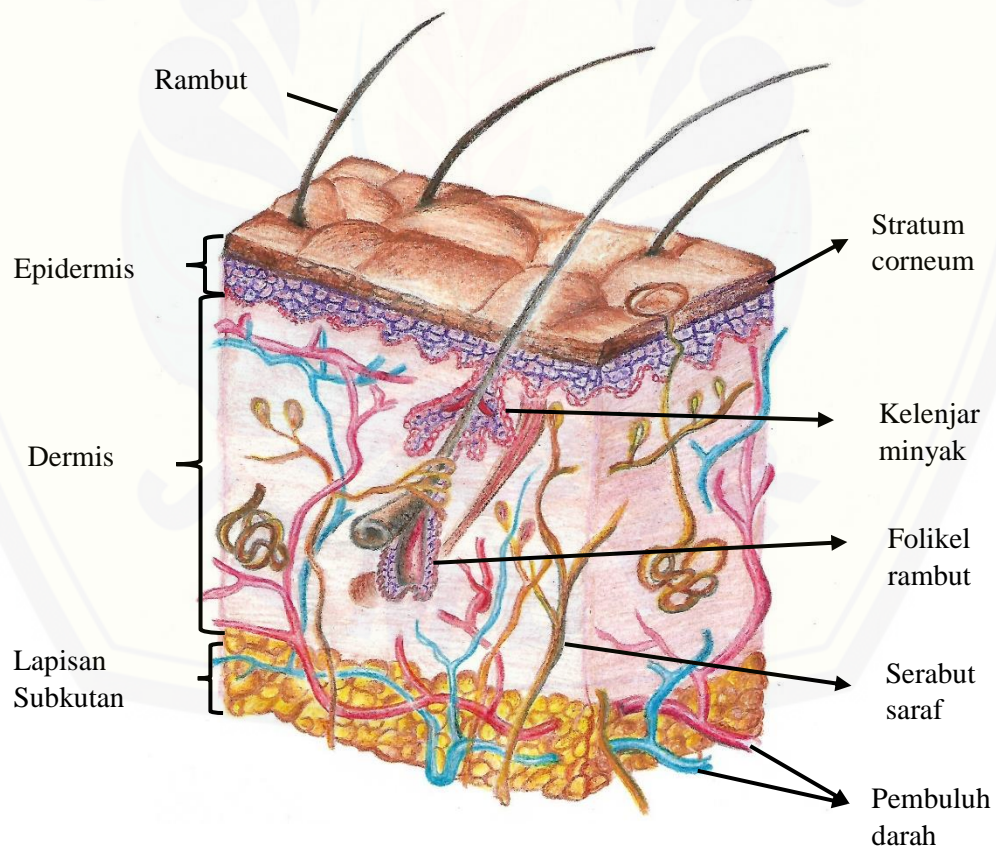
b. Lapisan Dermis

Dermis adalah lapisan tebal 3-5 mm dan terdiri dari matriks jaringan ikat yang berisi pembuluh getah bening, pembuluh darah, dan saraf (Saroaha *et al.*, 2011). Lapisan dermis memberikan dukungan kepada lapisan epidermis dan juga berperan dalam mengatur suhu, tekanan, dan nyeri. Lapisan ini terdiri atas lapisan elastis dan fibrosa dengan elemen-elemen seluler dan folikel rambut. Secara garis besar dibagi menjadi

dua bagian yaitu, *pars papilare* dan *pars retikulare*. *Pars papilare* yaitu bagian yang menonjol ke epidermis, berisi ujung serabut saraf dan pembuluh darah. *Pars retikulare* yaitu bagian dibawah *pars papilare* yang menonjol kearah subkutan, terdiri atas serabut penunjang seperti serabut kolagen, elastin, dan retikulin (Roberts *et al.*, 1998).

c. Lapisan Subkutan

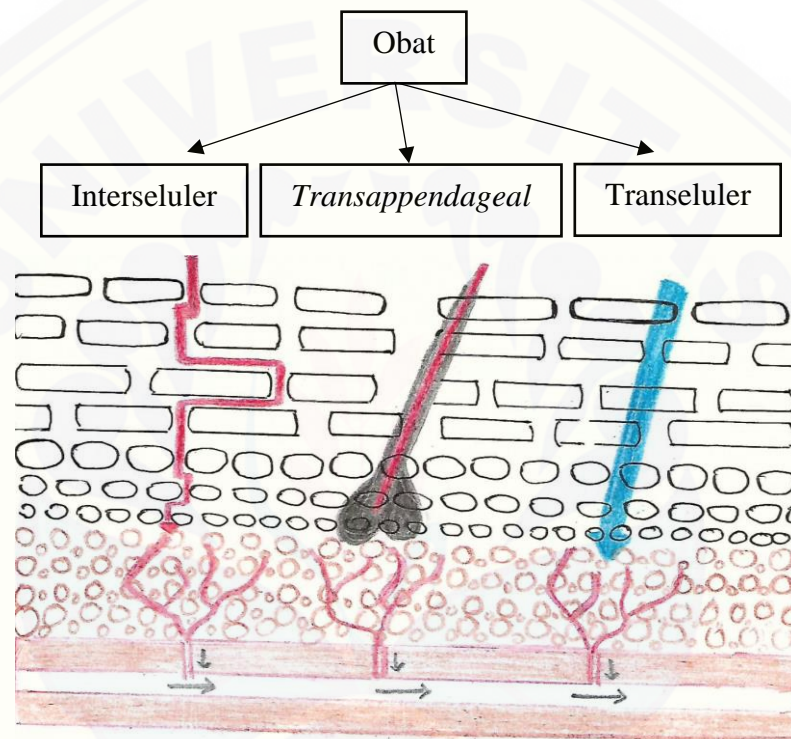
Merupakan lapisan di bawah dermis atau hipodermis yang terdiri dari lapisan lemak. Lapisan hipodermis terdiri dari jaringan ikat longgar dan ketebalannya bervariasi sesuai dengan permukaan tubuh (Saroaha *et al.*, 2011). Lapisan ini berfungsi untuk menunjang suplai darah ke dermis untuk regenerasi. Fungsi lain lapisan subkutan/hipodermis adalah melekatkan lapisan kulit ke struktur dasar, isolator panas, cadangan kalori (Roberts *et al.*, 1998).



Gambar 2.1 Anatomi Kulit (Saroaha *et al.*, 2011)

2.2 Rute Penetrasi

Penetrasi melintasi stratum korneum dapat terjadi melalui penetrasi *transepidermal* dan penetrasi melalui jalur pelengkap (*transappendageal*) (Benson *et al.*, 2012). Mekanisme penghantaran obat melalui transdermal digambarkan pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Mekanisme Penghantaran Obat Melalui Kulit (Herman *et al.*, 2014)

2.2.1 Penetrasi Transepidermal

Pada kulit normal, jalur penetrasi umumnya melalui *transepidermal* dibandingkan dengan *transappendageal* (Swarbrick., 2007). Jalur penetrasi obat melalui transepidermal dibagi menjadi dua yakni jalur penetrasi transseluler dan penetrasi interseluler.

a. Penetrasi transeluler

Prinsip jalur transeluler yaitu adanya matrix intraseluler korneosit yang bersifat mudah terhidrasi dalam lingkungan polar atau dengan adanya obat hidrofilik, permeasi terjadi ketika adanya partisi berulang antara lingkungan polar tersebut dengan lingkungan kulit yang lipofilik. Rute ini cocok untuk obat hidrofilik. (Benson *et al.*, 2012)

b. Penetrasi Interseluler

Pada rute interseluler ini terdapat sel-sel korneosit sehingga proses perpindahan molekul terjadi diantara sel-sel tersebut (Sharma *et al.*, 2013). Rute interseluler merupakan rute yang cocok untuk obat-obatan yang bersifat lipofilik (Jhawat *et al.*, 2013).

2.2.2 Penetrasi Transappendageal

Rute *transappendageal* merupakan rute yang sedikit digunakan untuk transport molekul obat, karena hanya mewakili 0,1% -1% dari luas permukaan kulit total (Benson *et al.*, 2012). Penetrasi melalui rute *transappendageal* adalah jalur masuknya obat melalui kelenjar folikel yang ada pada kulit, sehingga penetrasi akan membawa senyawa obat melalui kelenjar keringat (transekkrinal) dan kelenjar rambut (transfolikular) yang berhubungan dengan kelenjar *sebaceous* disebabkan adanya pori-pori (Gaikwad., 2013).

2.3 Tinjauan Dispersi Padat

2.3.1 Definisi Dispersi Padat

Dispersi padat yaitu dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa *inert* atau matriks pada keadaan padat yang dilakukan dengan metode peleburan (*melting method*), metode pelarutan (*solvent method*), atau metode peleburan pelarutan (*melting-solvent method*) (Singh *et al.*, 2011). Tujuan dibuatnya dispersi padat yaitu

mencapai peningkatan laju disolusi, pelepasan obat berkelanjutan (*sustained release*), peningkatan pelepasan, dan peningkatan kelarutan serta stabilitas (Bhowmik *et al.*, 2013).

2.3.2 Keuntungan Dispersi Padat

Metode dispersi padat memiliki beberapa keuntungan, antara lain :

a. Mengurangi ukuran partikel

Dispersi molekular seperti dispersi padat menunjukkan kondisi dimana ukuran partikel akan mengecil setelah bahan obat dicampur dengan pembawa atau dilarutkan dengan pelarutnya. Prinsipnya yaitu obat dapat terlepas karena terbentuk campuran antara obat sukar larut dengan pembawa mudah larut (Vasconcelos *et al.*, 2007). Senyawa aktif akan mengalami dispersi secara molekular sehingga dapat memperkecil ukuran partikelnya dan meningkatkan kelarutan suatu obat (Launer *et al.*, 2000).

b. Meningkatkan keterbasahan

Pembawa atau matriks secara signifikan dapat meningkatkan keterbasahan suatu obat sehingga akan mempengaruhi profil disolusi obatnya. Bahan pembawa dalam sistem dispersi padat dengan atau tanpa aktivitas permukaan dapat mempengaruhi kelarutan obat dengan efek sebagai pelarut langsung atau sebagai kosolven (Vasconcelos *et al.*, 2007).

c. Obat berbentuk kristal amorf

Dispersi padat membuat obat menjadi bentuk amorfnya. Obat yang berbentuk amorf cenderung memiliki kelarutan yang lebih tinggi karena tidak dibutuhkan energi lebih untuk memecah kisi kristal pada saat proses melarutkan obat (Vasconcelos *et al.*, 2007). Dalam dispersi padat, obat dalam keadaan campuran jenuh setelah sistem pembubaran, dan jika obat mengendap, maka obat dalam bentuk polimorfik metastabil dengan kelarutan lebih tinggi dari pada bentuk kristal yang paling stabil (Singh *et al.*, 2011).

d. Meningkatkan porositas partikel

Partikel dalam sistem dispersi padat diketahui memiliki derajat porositas yang lebih tinggi. Peningkatan porositas ini tergantung pada karakteristik dari pembawa. Misalnya pembawa yang memiliki karakteristik molekul rantai lurus memproduksi partikel yang lebih berpori dibandingkan dengan polimer yang memiliki rantai cincin, sehingga meningkatnya porositas partikel pada dispersi padat juga dapat meningkatkan profil pelepasan obat (Singh *et al.*, 2011).

2.3.3 Metode Pembuatan Dispersi Padat

a. Metode Peleburan

Metode peleburan dilakukan dengan memanaskan semua bahan (bahan aktif dan pembawa) diatas sebuah alat pemanas pada temperatur lebur bahan kemudian mendinginkan dengan segera. Campuran ini dipadatkan dengan cepat dalam *ice bath* dengan pengadukan yang kuat. Massa padat yang didapatkan digerus dan diserbuk kemudian diayak dengan ayakan nomor tertentu. Keuntungan metode ini adalah praktis dan ekonomis. Kelemahan dari metode ini adanya kemungkinan bahan terdekomposisi karena penggunaan suhu yang relatif tinggi (Chiou dan Riegelman., 1971).

b. Metode Pelarutan

Metode ini membutuhkan waktu yang lama dalam preparasi campuran bahan padat atau campuran kristal senyawa organik atau anorganik. Proses dasar dalam metode ini yaitu dengan melarutkan obat dan pembawa dalam pelarut umum, seperti etanol, kloroform ataupun campuran etanol dan diklorometana, diikuti oleh penguapan pelarut. Keuntungan utama dari metode pelarutan adalah dekomposisi termal dari obat-obatan atau operator dapat dicegah karena menggunakan suhu rendah untuk penguapan pelarut organik (Bhowmik *et al.*, 2013). Sedangkan kelemahan dari metode ini yaitu adanya kesulitan dalam pemilihan pelarut yang sesuai, sulit untuk menguapkan pelarut secara sempurna dan biaya yang relatif lebih mahal (Chiou dan Riegelman., 1971).

c. Metode Pelarutan-peleburan

Metode ini merupakan kombinasi dua metode di atas yaitu dengan melarutkan obat ke dalam pelarut yang sesuai dan mencampurkan larutan ini dengan pembawa yang sudah dilebur di bawah suhu 70° C, tanpa memisahkan pelarut serta diikuti dengan pendinginan sehingga menghasilkan padatan (Chiou dan Riegelman., 1971).

2.4 Tinjauan Sistem Penghantaran Obat *Transdermal*

2.4.1 Definisi Sistem Penghantaran Obat *Transdermal*

Sistem Penghantaran Obat *Transdermal* didefinisikan sebagai pengobatan dalam bentuk sediaan topikal yang diaplikasikan di permukaan kulit dan mampu menghantarkan obat masuk ke dalam tubuh melalui kulit (Sharma *et al.*, 2013). Sistem penghantaran obat *transdermal* merupakan sarana untuk memperpanjang durasi pelepasan obat serta mengurangi efek samping obat saat diberikan secara peroral (Saroaha *et al.*, 2011).

2.4.2 Keuntungan dan Kerugian Sistem Penghantaran Obat *Transdermal*

Rute ini memiliki beberapa keuntungan antara lain menghindari first pass metabolisme obat, obat transdermal meningkatkan bioavailabilitas dan memberikan efek lebih lama sehingga mengurangi frekuensi pemberian obat menyebabkan perbaikan kepatuhan pasien dan mengurangi efek samping, tidak ada gangguan dengan cairan lambung dan usus, meningkatkan nilai terapeutik dari banyak obat melalui menghindari masalah spesifik yang terkait dengan obat seperti iritasi GI, dekomposisi karena efek *hepatic first pass*, rute ini cocok untuk obat yang memiliki waktu paruh yang sangat singkat, jendela terapeutik sempit dan bioavailabilitas yang buruk, peningkatan kepatuhan pasien dan nyaman untuk pasien karena non-invasif, tanpa rasa sakit dan aplikasinya sederhana, mudah dihilangkan apabila terjadi reaksi alergi dan meminimalkan efek samping overdosis (Sharma *et al.*, 2013).

Selain memiliki keuntungan, sediaan transdermal juga memiliki kerugian yaitu tidak cocok untuk bahan yang dapat mengiritasi kulit, hanya untuk bahan obat yang memiliki sifat impermeabel dengan kulit, hanya untuk obat dengan bobot molekul kurang dari 500 Da, serta obat atau bahan pengisi lainnya saat formulasi bisa menyebabkan eritema ataupun gatal-gatal (Kesarwani *et al.*, 2013).

2.4.3 Persyaratan Sediaan Transdermal

Bahan obat yang dapat diformulasi menjadi sediaan *transdermal* harus memenuhi beberapa syarat diantaranya bahan obat harus memiliki berat molekul yang cukup kecil (<500 Dalton). Kulit memiliki pH 4,5-6,5 sehingga sediaan yang dibuat harus dalam kisaran pH tersebut untuk menghindari kerusakan kulit serta obat tersebut tidak dapat menyebabkan iritasi dan alergi pada kulit (Tranggono dan Latifah, 2007), memiliki nilai koefisien partisi oktanol/air ($\log P$ oktanol/air) antara 1-4, bioavailabilitas obat secara oral rendah (Yadav *et al.*, 2012).

2.4.4 Bentuk Sediaan Transdermal *Patch*

Transdermal patch dikategorikan menjadi dua jenis yaitu *matrix controlled system* dan *membrane controlled system*. Komponen dari *transdermal patch* adalah bahan aktif (obat), matriks polimer, *adhesive*, *backing* dan *liner* serta *penetration enhancer* dan bahan tambahan lainnya seperti *plasticizer* dan pelarut (Wokovich *et al.*, 2006).

a. Tipe *Membrane Controlled System* (Tipe Membran)

Tipe ini terdiri dari tiga komponen utama yaitu *reservoir*, *rate controlling membrane* dan lapisan *adhesive* yang melekat pada kulit. Biasanya, reservoir obat mengandung obat dan eksipien. obat menembus melalui membran dan *adhesive* untuk mencapai kulit (Wokovich *et al.*, 2006). Bahan obat dalam *reservoir* bisa dibuat dalam bentuk larutan, suspensi, atau gel atau didispersikan dalam matriks polimer padat (Yadav *et al.*, 2012).

Membran yang terletak di antara obat dan kulit mengendalikan laju pelepasan obat dari *reservoir* (Saroaha *et al.*, 2011). Keuntungan sistem ini yaitu larutan obat dalam *reservoir* tetap jenuh, laju pelepasan obat melalui membran tetap konstan tetapi jika terjadi kerusakan membran dapat menyebabkan terjadinya *dose dumping* dan pelepasan obat akan cepat (Sharma *et al.*, 2013). Skema dari *membrane controlled system* dapat dilihat pada gambar 2.3.

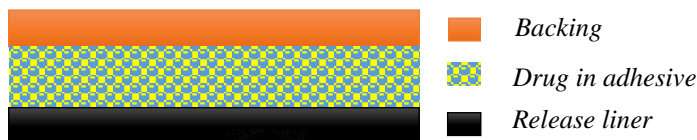


Gambar 2.3 *Membrane Controlled System* (Wokovich *et al.*, 2006).

b. Tipe *Matrix Controlled System* (Tipe Matriks)

Dalam tipe matriks, obat berada di *adhesive*. *Adhesive* melakukan peran dasar formulasi. *Reservoir* obat dibuat dengan mendispersikan partikel homogen obat dalam matriks polimer hidrofilik atau lipofilik (Bathe *et al.*, 2015). *Patch* dengan tipe matriks ini dengan dispersi obat di dalam *reservoir* digantikan oleh *adhesive*. Obat dan bahan-bahan tambahan seperti polimer, *enhancer* diformulasikan menjadi satu ke dalam larutan *adhesive*, yang kemudian pelarutnya diuapkan untuk membentuk film matriks. Selanjutnya film matriks dan *adhesive* tersebut ditempelkan pada *backing* film sehingga komponen utama dari sistem matriks yaitu bahan *adhesive* dan *backing* (Venkrataman *et al.*, 2002).

Keuntungan dari sistem matriks yaitu akan membentuk suatu sediaan *patch* yang tipis dan elegan sehingga nyaman untuk digunakan serta proses pembuatan yang mudah, cepat, dan murah (Venkrataman *et al.*, 2002). Skema dari *membrane controlled system* dapat dilihat pada gambar 2.4.



Gambar 2.4 Matrix Controlled system (Wokovich *et al.*, 2006).

2.4.5 Komponen Transdermal Patch

a. Obat

Obat harus memenuhi persyaratan fisikokimia untuk dapat diaplikasikan pada penggunaan kulit. Obat harus memiliki bobot molekul rendah, titik lebur rendah, obat yang rusak karena adanya *first pass metabolism*, obat dengan jendela terapeutik yang sempit, atau obat-obatan dengan waktu paruh pendek yang menyebabkan ketidakpatuhan pasien karena keseringan dosis (Saroaha *et al.*, 2011).

b. Polimer

Polimer berfungsi untuk mengontrol kecepatan pelepasan obat dari sediaan (Gaikwad, 2013).

Klasifikasi polimer dalam sistem penghantaran *transdermal* antara lain:

- Polimer alami, contohnya derivat selulosa, gelatin dan chitosan
- Sintetis elastomer, contohnya silikon rubber, nitril, polibutadin, poliisobutilen dan poliuretan.
- Polimer sintetis, contohnya PVA, polipropilen, poliurea, PVP, polietilen, dan poliamid (Saroaha *et al.*, 2011).

c. Adhesive

Adhesive berfungsi untuk mempertahankan *patch* agar tetap kontak dengan kulit dan harus mampu mempertahankan *patch* berada di tempat aksi untuk waktu yang lama. Bahan *adhesive* secara fisika dan biologis harus kompatibel dan tidak boleh mengganggu pelepasan obat. *Adhesive* dapat diposisikan di muka *patch* (seperti dalam sistem membran) atau di belakang *patch* dan memperluas perifer (seperti dalam sistem matriks). *Adhesive* yang sering digunakan antara lain silikon, poliisobutilen, dan poliakrilat (Saroaha *et al.*, 2011).

d. *Backing*

Backing dipilih untuk penampilan dan fleksibilitas. Contoh *backing* adalah poliester, polietilen dan poliolefin. *Backing* berfungsi untuk melindungi *reservoir* obat dan polimer dari lingkungan luar (Wokovich *et al.*, 2006).

e. *Liner*

Liner dilepas saat *patch* akan digunakan dan berfungsi untuk mencegah hilangnya obat dari polimer matriks, mencegah kontaminasi *patch* dari lingkungan luar selama proses penyimpanan dan transportasi (Gaikwad., 2013).

f. Bahan tambahan lain

Berbagai pelarut seperti kloroform, metanol, aseton, isopropanol dan diklorometana digunakan untuk preparasi *drug reservoir*. *Plasticizer* seperti dibutylphthalate, triethylcitrate, polyethylene glikol dan propilen glikol ditambahkan untuk memberikan plastisitas ke *patch* (Saroha *et al.*, 2011).

2.5 *Penetration Enhancer*

Kulit menjadi organ yang paling mudah diakses dari tubuh karena kemudahan pemberian obat topikal secara langsung. Namun, formulasi topikal secara fungsional berguna hanya jika obat dapat menembus kulit dan mencapai lapisan dalam, di mana ia bisa diserap oleh darah dan kemudian dibawa ke tempat yang sakit. Perlawanan maksimal melalui rute topikal yang ditawarkan oleh stratum korneum, yang merupakan lapisan terluar dari epidermis, oleh karena itu digunakan bahan-bahan yang dapat meningkatkan penetrasi dalam kulit (Wairkar *et al.*, 2015).

Penetration enhancer atau bahan peningkat penetrasi merupakan zat tambahan yang membantu difusi obat melewati stratum korneum (Wairkar *et al.*, 2015). Selain itu juga sebagai agen yang meningkatkan permeabilitas kulit, mempertahankan kadar obat dalam darah dan meningkatkan efikasi obat (Goswami *et al.*, 2013)

Beberapa persyaratan bahan-bahan yang dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi percutan antara lain bersifat tidak toksik, tidak mengiritasi dan tidak

menyebabkan alergi, tidak memiliki aktivitas farmakologis, dapat mencegah hilangnya substansi endogen dari dalam tubuh, dapat bercampur dengan bahan aktif dan bahan pembawa dalam sediaan, dapat diterima oleh kulit, dan dengan segera dapat mengembalikan fungsi kulit ketika dihilangkan dari sediaan (Williams dan Barry., 2004).

Peningkat penetrasi dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok yaitu peningkatan penetrasi kimiawi dan peningkatan penetrasi secara fisika. Peningkat penetrasi kimiawi adalah bahan-bahan sintesis dan bahan alami yang mampu bekerja sebagai agen peningkatan penetrasi. Contoh peningkatan penetrasi kimiawi diantaranya dari golongan alkohol, hidrokarbon, surfaktan, dan minyak esensial. Peningkat penetrasi secara fisika dapat dilakukan dengan beberapa cara seperti iontoforesis, fonoforesis, elektroforasi, dan gelombang fotomekanik (Wairkar *et al.*, 2015).

Menurut Jadhav *et al.* (2012), fungsi utama peningkatan penetrasi berdasarkan mekanisme aksinya yaitu:

a. Memecahkan lemak

Agen peningkatan penetrasi akan merusak susunan lemak yang ada di stratum korneum sehingga memudahkan obat untuk berpenetrasi ke dalam kulit. Contoh peningkatan penetrasi dengan fungsi ini adalah azon, terpen, asam lemak, dimetil sulfoxida (DMSO), dan alkohol.

b. Memodifikasi protein

Peningkat penetrasi seperti ion surfaktan, desilmetilsulfoksida, dan DMSO akan berinteraksi dengan keratin pada korneosit untuk membuka susunan protein sehingga mengakibatkan permeabilitas meningkat.

c. Meningkatkan partisi obat

Beberapa agen peningkatan penetrasi akan mengubah karakteristik kelarutan lapisan tanduk sehingga meningkatkan partisi obat, *co-enhancer*, dan kosolven.

Menurut Williams dan Barry (2004) *penetration enhancer* dibagi menjadi beberapa senyawa diantaranya yaitu

a. Air

Cara untuk meningkatkan penghantaran obat-obatan transdermal dan topikal adalah dengan menggunakan air. Kadar air stratum korneum manusia sekitar 15-20% dari berat jaringan. Air dalam stratum korneum ini memiliki ikatan dengan beberapa elemen struktur dalam jaringan. Air yang tersisa di dalam jaringan yang 'bebas' akan bertindak sebagai pelarut dalam membran untuk permeants polar. Kulit manusia juga mengandung asam amino higroskopis, turunan asam amino dan garam disebut faktor pelembab alami (NMF). Bahan ini mempertahankan air dalam stratum korneum dan membantu untuk mempertahankan kelenturan jaringan. Selanjutnya, korneosites keratin penuh mengandung gugus fungsional seperti OH dan COOH juga diharapkan untuk mengikat molekul air dalam jaringan.

b. Sulfoksida

Dimetilsulfoksida (DMSO) adalah salah satu contoh peningkat penetrasi yang banyak diteliti. Konsentrasi DMSO yang digunakan sebagai kosolven adalah > 60%. Namun, pada konsentrasi yang relatif tinggi DMSO dapat menyebabkan eritema dan bercak hitam pada stratum korneum dan dapat mengubah sifat protein. DMSO secara luas digunakan untuk memecah protein dan aplikasi untuk kulit manusia telah terbukti mengubah konformasi keratin, dari *helix* menjadi bentuk *sheet*. DMSO juga berinteraksi dengan domain lipid interseluler dari stratum korneum manusia.. Selanjutnya, DMSO dalam membran kulit dapat memfasilitasi partisi obat dari sediaan ke dalam ini " pelarut universal " dalam jaringan.

c. Azon

Azon merupakan molekul yang pertama kali didesign sebagai penetration enhancer. Struktur kimianya terdiri dari amida siklik mirip dengan pirolidon dengan alkilsulfoksida tetapi dihilangkan gugus sulfoksida aprotik. Azon tidak berwarna, tidak berbau, cair dan memiliki titik leleh -7C, lembut, berminyak. Berdasarkan struktur kimianya, azon bersifat lipofilik dengan log P (oktanol/air) 6,2 dan kompatibel dengan pelarut organik seperti alkohol dan propilen glikol. Azon

mempercepat permeasi dari steroid, antibiotik dan antivirus. Azon efektif pada konsentrasi 0,1%-5%. Mekanisme azon sebagai penetration enhancer adalah berinteraksi dan mengganggu lipid intercellular pada stratum korneum.

d. Pirrolidon

Pirrolidon memiliki efek pada permean hidrofilik daripada senyawa lipofilik. N-metil-2-pirrolidon (NMP) dan 2-pirrolidon (2P) yang biasa digunakan dalam golongan ini. Mekanisme pirrolidon yaitu memodifikasi partisi obat dalam stratum korneum manusia.

e. Asam Lemak

Absorpsi obat perkutan semakin meningkat dengan asam lemak yang memiliki rantai panjang. Asam lemak yang biasa digunakan adalah asam oleat pada konsentrasi rendah yaitu <10%.

f. Alkohol dan Glikol

Etanol sebagai *penetration enhancer* memiliki berbagai mekanisme. Pertama, sebagai pelarut, dapat meningkatkan kelarutan obat dalam pembawa, meskipun pada kondisi fluks *steady state* dari permeant jenuh. Kedua, ethanol di stratum korneum dapat mengubah sifat kelarutan jaringan dengan peningkatan partisi obat ke dalam membran.

Seperti dengan etanol, propilen glikol menembus stratum korneum manusia dengan baik melalui mekanisme sama dengan etanol. Mengubah aktivitas termodinamika obat di pembawa sehingga mengubah kekuatan pendorong untuk difusi, pelarut dapat berpartisipasi ke jaringan guna memfasilitasi obat masuk ke dalam kulit kemudian merusak lapisan lipid stratum korneum.

g. Surfaktan

Surfaktan anionik dan kationik memiliki potensi untuk merusak kulit manusia. SLS adalah surfaktan anionik yang mengiritasi kuat dan meningkatkan kehilangan air trans epidemeral pada sukarelawan manusia *in vivo*. Surfaktan anionik dan kationik

menyebabkan stratum korneum mengembang (*swelling*) dan berinteraksi dengan keratin interseluler.

2.6 Tinjauan Laju Penetrasi In Vitro

Mekanisme transpor obat dari bentuk sediaan terjadi dalam dua tahap. Tahap pertama adalah pelepasan obat dari pembawa dan tahap kedua adalah penetrasi melalui barrier. Proses transpor terutama terjadi karena adanya gradien konsentrasi (Sinko, 2011). Uji *in vitro* merupakan pengujian yang dilakukan pada suatu kondisi atau keadaan yang disesuaikan dengan kondisi asli, bisa menggunakan kulit hewan atau manusia (Ansel *et al.*, 2011).

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

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

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

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

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

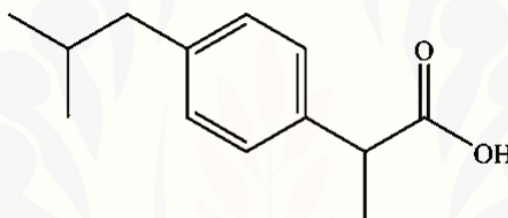
dimana J adalah fluks obat dan P adalah koefisien permeabilitas yang terdiri dari koefisien membran partisi (K), koefisien difusivitas (D), dan ketebalan kulit (h). P

dihitung dengan membagi J dengan kelarutan jenuh obat (S) di fase donor (Songkro, 2009). Definisi dari fluks adalah jumlah volume permeat yang melewati satuan luas membran dalam waktu tertentu dengan adanya gaya dorong dalam hal ini berupa tekanan (Sinko., 2011).

2.7 Tinjauan Bahan Penelitian

2.7.1 Ibuprofen

Ibuprofen atau asam 2-(4-isobutilfenil) propionat memiliki berat molekul sebesar 206,3 dengan rumus molekul $C_{13}H_{18}O_2$ memiliki struktur seperti pada gambar 2.5.



Gambar 2.5 Struktur Ibuprofen (Sweetman, 2009)

Ibuprofen adalah obat *Non-Steroidal Anti-inflammatory* (NSAID) yang mempunyai aktivitas anti-inflamasi, analgesik dan antipiretik. Ibuprofen atau asam [2-(4-isobutylphenyl)] merupakan turunan asam propionat yang merupakan obat NSAID poten dan biasa digunakan untuk mengobati kondisi arthritis akut dan kronik (Razi *et al.*, 2014).

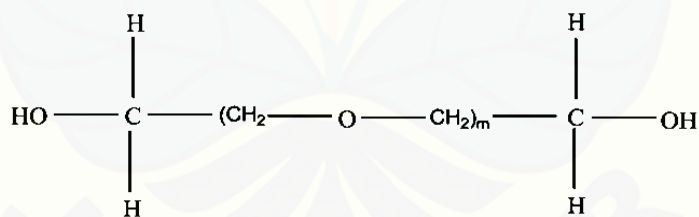
Mekanisme ibuprofen adalah inhibitor non-selektif dari siklooksigenase 1 (COX-1) dan siklooksigenase 2 (COX-2). Enzim siklooksigenase berperan dalam memacu pembentukan prostaglandin dan tromboksan asam arakidonat, sedangkan prostaglandin adalah molekul pembawa pesan pada proses inflamasi atau peradangan (Bushra *et al.*, 2010). Obat ini memiliki efek samping lebih kecil dibandingkan dengan obat anti inflamasi non-steroid lainnya (BNF, 2009).

Ibuprofen memiliki pemerian kristal serbuk putih dengan bau lemah. Kelarutan ibuprofen praktis tidak larut dalam air, sangat larut dalam aseton, kloroform, dan metanol. Titik leleh ibuprofen sekitar 75° - 78° C (Sweetman, 2009). Harga pKa dari ibuprofen sebesar 5.3 (Bushra *et al.*, 2010).

2.7.2 Polietilen Glikol (*Polyethylene Glycol*/PEG)

PEG umumnya memiliki rentang bobot molekul yang sangat luas mulai 200-35000 bahkan lebih dari 35000. Rentang bobot molekul ini menunjukkan nama dari polietilen glikol. PEG dengan bobot molekul 200-600 memiliki wujud cair, PEG bobot diatas 1000 namun dibawah 6000 memiliki wujud semi padat, dan PEG dengan bobot diatas 6000 berbentuk padat dalam suhu kamar.

Polietilen glikol 6000 (PEG 6000) merupakan polimer dari golongan polietilen glikol. PEG 6000 sebagai padatan memiliki karakteristik berwarna putih dan berupa serbuk *free-flowing* (Rowe *et al.*, 2009). Struktur polietilen glikol ditunjukkan oleh gambar 2.6



Gambar 2.6 Struktur Polietilen Glikol (PEG 6000) (Rowe *et al.*, 2009)

Nama lain dari PEG 6000 adalah *macrogol* 6000, *carb Wax*, *carb Wax sentry*, *lutrol E*, dan *lipoksol*. Rumus molekul dari polietilen glikol adalah $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m$. Polietilen glikol terbukti ramah lingkungan karena mudah terdegradasi. Polietilen glikol memiliki karakteristik stabil, hidrofilik sehingga tidak mengiritasi kulit. Polietilen glikol juga dapat digunakan sebagai peningkat kelarutan

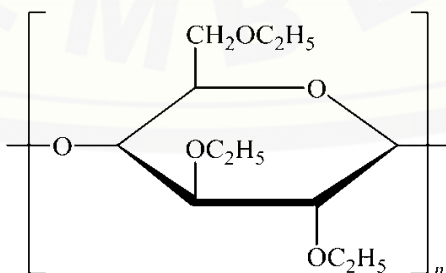
suatu obat yang sukar larut air dengan cara pembuatan dispersi padat (Rowe *et al.*, 2009).

PEG 6000 memiliki titik lebur 55-63 °C. Fungsi dari PEG pada sediaan farmasi adalah sebagai basis salep, *plasticizer*, pelarut, dan *lubricant* pada kapsul (Rowe *et al.*, 2009). PEG cair biasa digunakan sebagai *solvent* larut air. PEG memiliki pH 4,5- 7,5 pada 5% larutan. PEG 400 sebagai cairan memiliki karakteristik jernih, tidak berwarna atau sedikit kuning dan kental. PEG 400 dapat digunakan sebagai *plasticizer* karena menghasilkan *patch* yang fleksibel dan tidak rapuh.

2.7.3 Etil Selulosa (*Ethyl Cellulose/EC*)

Etil selulosa bersifat praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol dan air. Etil selulosa memiliki gugus etoksi <46,5%, mudah larut dalam kloroform, metilasetat, dan tetrahidrofuran dan campuran hidrokarbon aromatik dengan etanol (95%) (Rowe *et al.*, 2009). Etil selulosa merupakan salah satu contoh polimer hidrofobik semisintetik yang dapat digunakan sebagai matriks polimer dalam sediaan *transdermal patch* (Saroaha *et al.*, 2011).

EC bersifat praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol dan air. EC yang memiliki gugus etoksi <46,5% mudah larut dalam kloroform, metilasetat dan tetrahidrofuran dan campuran hidrokarbon aromatik dengan etanol (95%). EC yang mengandung etoksi > 46,5 % mudah larut dalam kloroform, etanol 95%, etil asetat, methanol, dan toluen (Rowe *et al.*, 2009). Struktur kimia etil selulosa dapat dilihat pada Gambar 2.7.

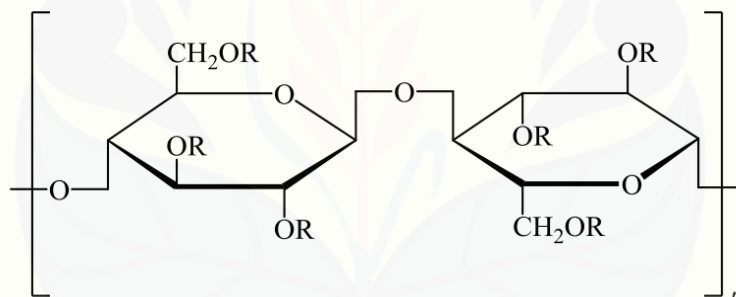


Gambar 2.7 Struktur Etil Selulosa (Rowe *et al.*, 2009)

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

HPMC dengan rumus molekul $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, merupakan bagian dari selulose O-metil dan O-(2-hidroksietil) dan juga dikenal sebagai *hypromellose*. HPMC dalam sediaan farmasi dapat digunakan sebagai bahan penyuspensi, pengemulsi, bahan penstabil, dan *thickening agent* dalam sediaan topikal khususnya gel dan salep (Rowe *et al.*, 2009).

Kelarutan HPMC yaitu larut di dalam air dingin, membentuk satu larutan koloid merekat, tidak dapat larut di dalam kloroform, etanol 95%, dan eter, tetapi dapat larut di dalam campuran dari etanol dan diklorometana, campuran dari metanol dan diklorometana, dan campuran dari alkohol dan air. HPMC juga larut dalam air aseton, campuran diklorometana dan propan-2-ol, dan pelarut organik lainnya. Struktur HPMC dapat dilihat pada Gambar 2.8.



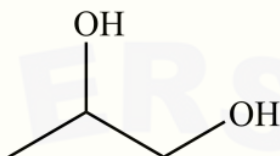
Gambar 2.8 Struktur HPMC (Rowe *et al.*, 2009)

HPMC bersifat tahan panas dan netral serta tahan terhadap pengaruh asam dan basa serta tidak toksik dan tidak mengiritasi. Larutan ini stabil pada pH 3-11. HPMC memiliki pH 5,0-8,5 dalam 1% b/v larutan berair (Rowe *et al.*, 2009).

2.7.5 Propilen glikol

Propilen glikol memiliki rumus molekul $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2$ dengan nama kimia 1,2-propanadiol. Pemerian propilen glikol yaitu cairan kental yang higroskopis, jernih, berwarna, praktis tidak berbau, memiliki rasa manis, larut dalam eter dan dapat

bercampur dengan air, aseton dan kloroform, larut dalam 6 bagian eter, tidak dapat campur dengan eter minyak tanah dan dengan minyak lemak tetapi larut dalam beberapa minyak essensial (Rowe *et al.*, 2009). Struktur propilen glikol pada Gambar 2.9



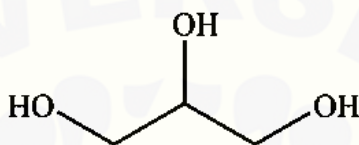
Gambar 2.9 Struktur Propilen Glikol (Sumber: Rowe *et al.*, 2009)

Propilen glikol digunakan secara luas dalam formulasi sediaan farmasi, industri makanan maupun kosmetik, dan dapat dikatakan relatif non toksik. Propilen glikol dalam sediaan farmasi dapat digunakan sebagai humektan pada sediaan topikal sebanyak 15%, sebagai *solvent* atau *co-solvent* pada sediaan topikal sebanyak 5-80% (Rowe *et al.*, 2009).

Propilen glikol merupakan salah satu jenis *penetration enhancer*. Mekanisme propilen glikol yaitu meningkatkan kelarutan bahan obat sehingga dapat meningkatkan difusi obat menembus membran sel dan memberikan efek hidrasi pada kulit yaitu melunakkan lapisan keratin pada stratum korneum sehingga meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi lewat kulit (Williams dan Barry, 2004). Menurut Trotter *et al.* (2004), propilen glikol sebagai *penetration enhancer* pada sediaan topikal digunakan sebanyak 5-50%. Menurut Watkinson *et al.* (2009), diantara konsentrasi propilen glikol yang digunakan yaitu 0-100% yang memberikan laju penetrasi paling baik terhadap ibuprofen dalam sediaan topikal adalah konsentrasi 70% namun dari hasil yang didapat dengan konsentrasi propilen glikol 25-50% sudah menunjukkan peningkatan fluks ibuprofen salah satunya pada konsentrasi 40% propilen glikol.

2.7.6 Gliserin

Gliserin memiliki rumus molekul $C_3H_8O_3$ yang memiliki nama kimia 1,2,3- triol propana. Pemerian gliserin yaitu cairan tidak berwarna, tidak berbau, kental, bersifat higroskopis, memiliki rasa manis 0,6 kali sukrosa, larut dalam etanol 95%, metanol dan air, sedikit larut dalam aseton, serta praktis tidak larut dalam benzena, kloroform, dan minyak (Rowe *et al.*, 2009). Struktur Gliserin dapat dilihat pada Gambar 2.10.



Gambar 2.10 Struktur Gliserin (Rowe *et al.*, 2009)

Gliserin dalam sediaan farmasi digunakan sebagai humektan dan emolien dengan konsentrasi $\leq 30\%$ dan sebagai aditif pada sediaan *patch*. Gliserin juga sering digunakan sebagai pengawet dan pemanis dalam formulasi sediaan parenteral dan non parenteral. Campuran gliserin dengan air, etanol 95% maupun propilen glikol stabil secara kimia (Rowe *et al.*, 2009).

2.8 Tinjauan Tentang *Simplex Lattice Design*

Simplex lattice design adalah teknik aplikasi persamaan regresi yang digunakan untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. Respon permukaan dan daerah optimal untuk karakteristik formulasi sering diperoleh dari penerapan *simplex lattice design*. Desain ini sangat tepat dalam prosedur optimasi formula pada berbagai perbedaan jumlah komposisi bahan (dinyatakan dengan berbagai bagian), yang jumlah totalnya dibuat sama, yaitu sama dengan satu bagian (konstan).

Pada *simplex lattice design* dengan dua faktor berarti digunakan dua faktor misal A dan B yang masing-masing faktor diuji pada level yang berbeda yaitu 100% A 0% B, 0% A 100% B, dan 50% A 50% B. Respon merupakan hasil yang percobaan yang diamati dan harus dikuantifikasikan. Proporsi A dan B dalam desain ini harus dievaluasi dengan mengubah masing-masing konsentrasi dan menjaga jumlah total konsentrasi tetap konstan.

Daerah *simplex* adalah bagian yang terarsir oleh berbagai bahan terpilih untuk percobaan. Kombinasi desain *simplex* dipilih berdasarkan cara simetrikal. Persamaan yang dihasilkan adalah persamaan empiris yang dapat menjelaskan pola respon di dalam daerah *simplex*. Persamaan umum *simplex lattice design* adalah sebagai berikut :

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

Keterangan:

- Y = Respon hasil yang diamati
- a, b, ab = Koefisien yang didapat dari percobaan
- A, B = Komposisi komponen formula atau proporsi

Alasan pemilihan metode ini adalah sederhana, dapat digunakan untuk mengetahui faktor yang lebih dominan dan berpengaruh secara signifikan terhadap suatu respon (Bolton, 2004).

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 keseragaman kandungan ibuprofen dalam dispersi padat; 3) Pengujian FTIR dispersi padat ibuprofen; 4) Rancangan formula; 5) Pembuatan *patch*; 6) Pengujian sifat fisika dan kimia (organoleptis, bobot, ketebalan, ketahanan lipat, pH permukaan), penetapan kadar, persen *moisture content* dan laju penetrasi ibuprofen; 7) Analisis data. Secara skematis, langkah kerja dapat dilihat pada Gambar 3.1.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

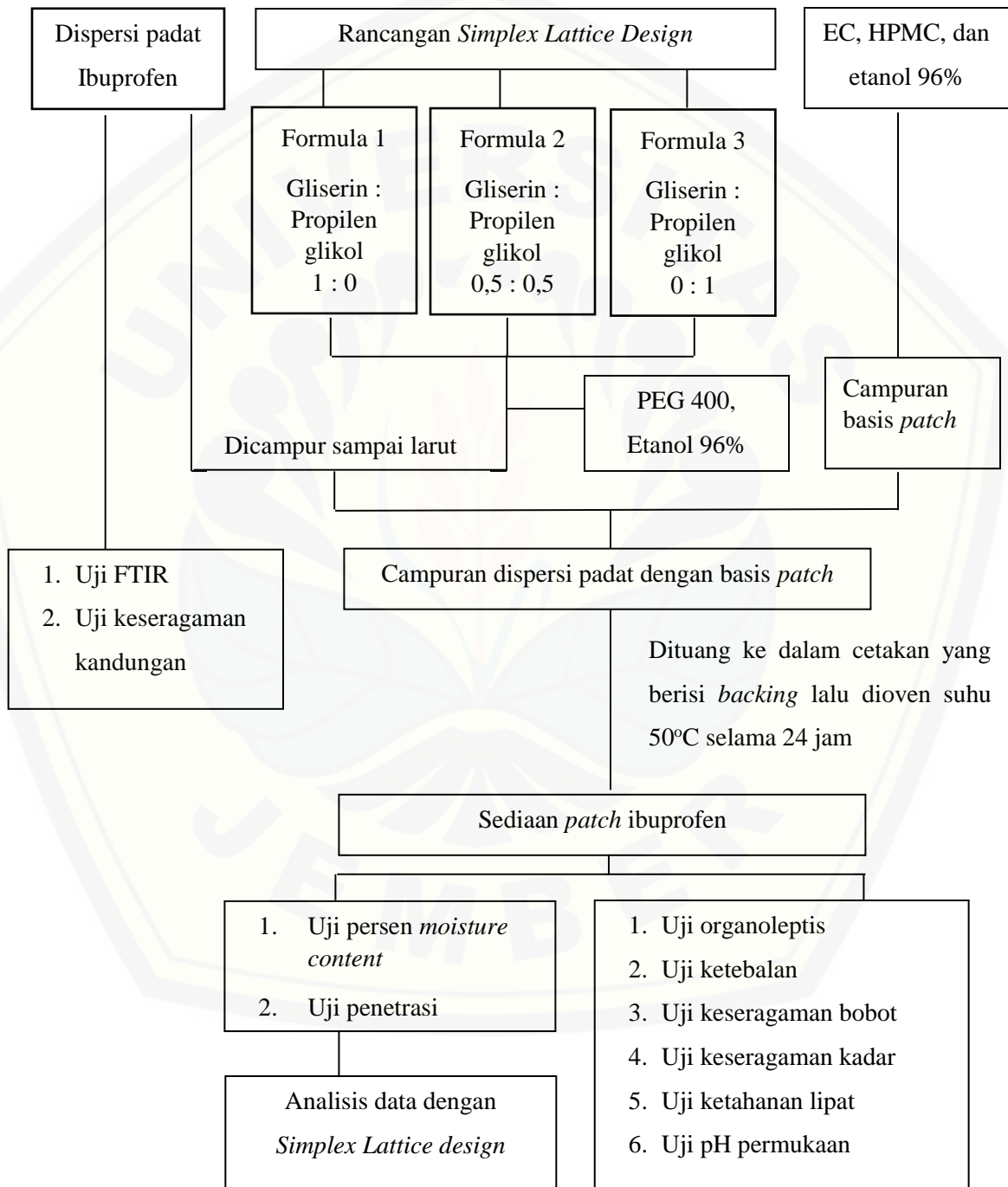
Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer (*Genesys 10S Uv-vis*), alat uji disolusi tipe dayung (*Pharmeq*), sel difusi, pH meter (*Elmetron*), *water bath*, *hot plate magnetic stirrer* (Ika c-mag HS7), neraca analitik (*Centarus Scale*), jangka sorong, desikator (*Normax*), oven (*memmert*), *moisture analyzer* (*Adam Equipment*), FTIR (*Bruker*), *software design Expert Trial Trial* versi 10.0.4 dan alat-alat gelas.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan adalah Ibuprofen (diperoleh dari PT Dixa Medica), Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) (PT. Lawsim Zecha), Etil Selulosa (EC) (PT. Lawsim Zecha), Propilen glikol (PG) (PT. Brataco Chemika), Gliserin (PT. Brataco Chemika), Polietilen glikol (PEG) (PT. Brataco Chemika), Etanol 96% (PT. Brataco Chemika), *Backing patch* (PT. Hisamitsu Pharma Indonesia), KCl, KH₂PO₄, Na₂HPO₄, 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 November 2016 – April 2017.

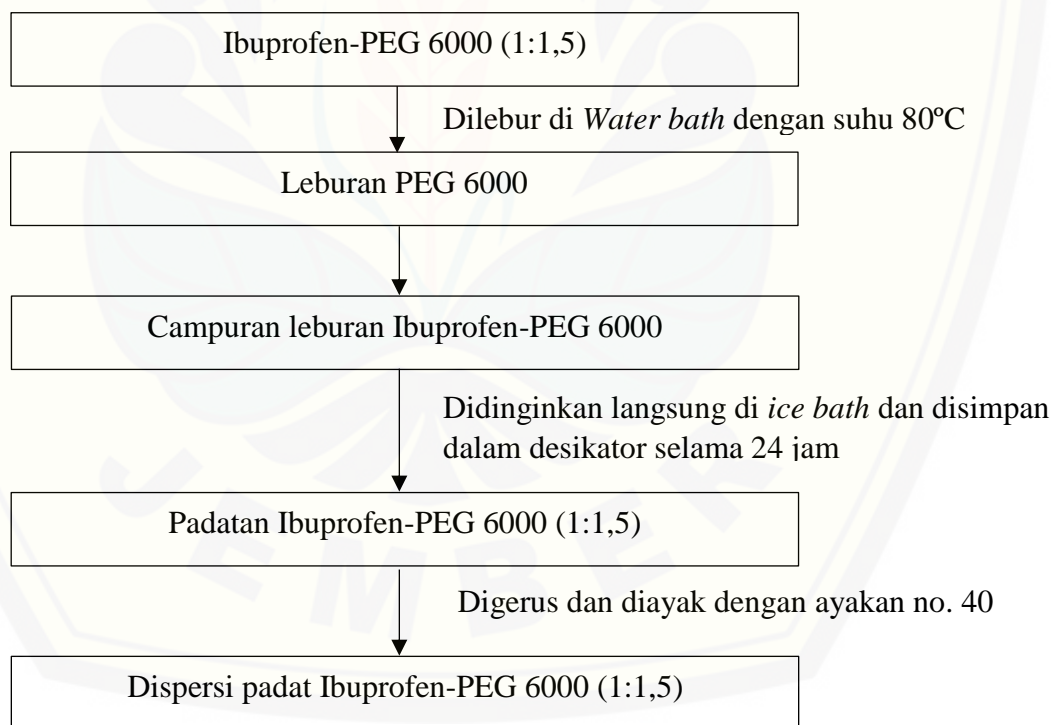


Gambar 3.1 Skema Penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Pembuatan Dispersi Padat Ibuprofen

Komposisi dispersi padat yang digunakan yakni ibuprofen-PEG 6000 dengan perbandingan 1:1,5 (Dabbagh *et al.*, 2007). Metode yang digunakan dalam pembuatan dispersi padat adalah metode fusi atau peleburan. Metode ini dipersiapkan dengan menimbang sejumlah ibuprofen dan PEG 6000 sesuai komposisi. PEG 6000 dilebur pada suhu 80°C di atas *hotplate*. Setelah PEG 6000 lebur, ibuprofen ditambahkan dan dilebur bersama sampai campuran bening. Campuran ini segera didinginkan di *ice bath* kemudian disimpan dalam desikator selama 24 jam sebelum dihaluskan menggunakan mortir dan stamper. Dispersi padat kemudian diayak dengan ayakan no. 40 (Zaini *et al.*, 2010). Berikut ini skema pembuatan dispersi padat ibuprofen-PEG 6000.



Gambar 3.2 Skema Pembuatan Dispersi Padat

3.4.2 Pengujian FTIR Dispersi Padat Ibuprofen

Fourier transform infrared (FTIR) merupakan teknik yang digunakan untuk mempelajari interaksi fisika dan kimia antara obat dan bahan tambahan (Prajapati *et al.*, 2011). Pengujian FTIR dilakukan untuk mengetahui interaksi antara ibuprofen dengan PEG 6000. Ibuprofen murni dan Ibuprofen-PEG 6000 (1:1,5) diuji dengan menggunakan FTIR (*Bruker*). Apabila hasil pengujian ini tidak menunjukkan adanya pergeseran pita serapan yang tajam (fluktuasi) pada bilangan gelombang ibuprofen dan dispersi padat ibuprofen, maka hal tersebut menunjukkan bahwa tidak adanya interaksi yang dapat mempengaruhi efek terapi ibuprofen.

3.4.3 Uji Keseragaman Kandungan Dispersi Padat Ibuprofen

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 ke dalam labu ukur 1 liter, tambahkan dengan aquadest bebas CO_2 sampai tanda dan dilarutkan. Kemudian dilakukan pengukuran pH larutan dapar salin dengan menggunakan pH meter hingga pH $7,4 \pm 0,05$. Apabila pH tidak sesuai, tambahkan NaOH atau HCl yang dapat membantu untuk mencapai pH yang diinginkan (Depkes RI, 1995)

b. Penentuan Panjang Gelombang Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$

Ditimbang $\pm 25,0$ mg ibuprofen, dimasukkan labu ukur 100 mL, ditambahkan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ dan diultrasonik hingga larut, kemudian ditambahkan larutan dapar fosfat kembali sampai tanda batas (larutan baku 250 ppm). Pengenceran dilakukan dengan memipet 1 mL dan dimasukkan dalam labu ukur 25 mL sehingga didapat kadar 10 ppm. Serapan ibuprofen diamati dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm dan selanjutnya ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

c. Pembuatan Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$

Dibuat larutan baku induk ibuprofen dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$. Ditimbang $\pm 20,0$ mg dan $\pm 30,0$ mg ibuprofen, dimasukkan labu ukur 100 mL, ditambahkan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ dan diultrasonik hingga larut, kemudian ditambahkan larutan dapar fosfat salin kembali sampai tanda batas (larutan baku 200 ppm dan 300 ppm). Dilakukan pengenceran sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 2 ppm; 4 ppm; 8 ppm; 12 ppm; 15 ppm; 18 ppm; 20 ppm. Masing-masing larutan baku ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva kadar ibuprofen terhadap serapan dari hasil pengukuran tersebut dan ditentukan persamaan regresinya.

d. Pemeriksaan Pengaruh Basis Terhadap Serapan Ibuprofen Dalam Dispersi Padat

Dispersi padat ditimbang setara dengan 100 mg ibuprofen dan dilarutkan dengan larutan dapar fosfat salin pH $\pm 7,4$ dan etanol 96% dimasukkan dalam labu ukur 100 mL ditambah dengan larutan dapar fosfat salin pH $7,4$ sampai tanda batas (larutan 250 ppm). Kemudian dipipet 1 mL dimasukkan dalam labu ukur 25 mL ditambah dengan larutan dapar fosfat salin pH $\pm 7,4$ sampai tanda batas sehingga didapat kadar 10 ppm. Serapannya diamati dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. PEG 6000 sebagai basis juga dilakukan seperti di atas kemudian dibandingkan serapan antara Ibuprofen-PEG 6000 dan PEG 6000.

e. Uji Keseragaman Kandungan Ibuprofen dalam Dispersi Padat Ibuprofen

Dispersi padat ditimbang setara dengan 25 mg ibuprofen dan dilarutkan dengan larutan dapar fosfat salin pH $\pm 7,4$ sebanyak 100 mL sampai tanda batas (larutan 250 ppm). Dipipet 1 mL dan dimasukkan labu ukur 25 mL ditambah dengan larutan dapar fosfat salin pH $\pm 7,4$ sampai tanda batas. Secara teoritis mengandung ibuprofen dengan konsentrasi 10 ppm. Blanko yang digunakan dalam pengujian adalah larutan dapar fosfat salin pH $\pm 7,4$. Serapannya diamati dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Menurut Huber dan Ludwig (2007), rentang kadar yang memenuhi syarat pada pengujian persen *recovery* bahan aktif sediaan dengan

konsentrasi analit 10 ppm adalah 80-110%. Pengujian ini dilakukan dengan replikasi sebanyak tiga kali, kemudian dihitung koefisien variasi (CV) dari hasil pengukuran kadar.

3.4.4 Pembuatan Sediaan *Patch* Dispersi Padat Ibuprofen

a. Rancangan formula *patch* dispersi padat ibuprofen dengan *simplex lattice design*

Formula yang akan dibuat pada penelitian ini berdasarkan rancangan menggunakan *simplex lattice design*. Formula dibuat sebanyak 3 formula dengan komposisi kombinasi gliserin dan propilen glikol sebagai peningkat penetrasi *patch*. Variabel bebas (faktor) berupa konsentrasi gliserin (G) dan propilen glikol (PG), variabel tergantung (respon) berupa nilai fluks penetrasi (Y1), dan *persen moisture content*. Peningkat penetrasi yang digunakan pada penelitian ini merupakan kombinasi dari gliserin dan propilen glikol.

Menurut Watkinson *et al* (2009), konsentrasi propilen glikol yang digunakan yaitu 40% sudah menunjukkan peningkatan fluks ibuprofen. Menurut Mehsen (2011), diantara tiga konsentrasi propilen glikol yang digunakan yaitu 10%, 30%, dan 40% yang memberikan laju penetrasi paling baik terhadap ibuprofen dalam sediaan gel adalah konsentrasi 40%.

Menurut Patel *et al.* (1989) formulasi estradiol menggunakan etanol dan air sebagai sistem *enhancer* dengan formulasi dasar yang mengandung gliserin dalam jumlah yang bervariasi dari 0%, 10% ,30% dan 40% yang memberikan fluks paling tinggi adalah konsentrasi 40%, serta data menunjukkan bahwa gliserin dapat mengurangi respon iritasi dari komposisi obat atau kombinasi *penetration enhancer*.

Jumlah faktor berdasarkan metode optimasi *simplex lattice design* ditunjukkan pada tabel 3.1.

Tabel 3.1 Rancangan Formula berdasarkan *Simplex Lattice Design*

	1	2	3
Gliserin	1	0.5	0
Propilen glikol	0	0.5	1

Jumlah konsentrasi faktor yang akan digunakan dapat dilihat pada tabel 3.2 dan susunan formula dapat dilihat pada tabel 3.3.

Tabel 3.2 Jumlah Faktor Berdasarkan Optimasi *Simplex Lattice Design*

	F1	F2	F3
Gliserin	390	195	0
Propilen glikol	0	195	390

Tabel 3.3 Susunan Formulasi *Patch* Dispersi Padat Ibuprofen

Bahan	Fungsi	Formula (mg)		
		F1	F2	F3
Dispersi padat	Bahan aktif	260*	260*	260*
Ibuprofen :				
PEG 6000				
HPMC	Polimer hidrofilik	75	75	75
EC	Polimer hidrofobik	100	100	100
Gliserin	<i>Penetration enhancer</i>	390	195	0
Propilen glikol	<i>Penetration enhancer</i>	0	195	390
PEG 400	<i>Plasticizer</i>	150	150	150
Berat Total		975	975	975

*hasil pengujian keseragaman kandungan dispersi padat ibuprofen yang setara dengan 100 mg ibuprofen

Larutan ibuprofen dibuat sebanyak 5 mL dalam etanol 96%. Larutan ibuprofen dibuat dengan mencampur 260 mg dispersi padat ibuprofen, gliserin dan propilen glikol dengan konsentrasi sesuai formula, dan 150 mg PEG 400 dengan pelarut etanol. Polimer HPMC dan EC masing-masing dilarutkan dengan 5 mL etanol dengan bantuan ultrasonik 30 menit. Polimer EC dicampur ke polimer HPMC. Campuran polimer tersebut ditambahkan ke larutan ibuprofen. Larutan sediaan *patch* ibuprofen yang terbentuk akan dituang kedalam cetakan yang berisi *backing* dan dikeringkan dengan oven selama 24 jam pada suhu 50°C. Cetakan yang digunakan pada penelitian ini adalah cetakan bentuk lingkaran dengan diameter 3,6 cm.

3.4.5 Pengujian Organoleptis

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

3.4.6 Pengujian Ketebalan *Patch*

Uji ini dilakukan untuk mengetahui ketebalan *patch* pada jumlah *penetration enhancer* yang berbeda, dengan menggunakan mikrometer sekrup (Gaikwad *et al.*, 2012). Pengujian ketebalan *patch* dilakukan dengan mengukur *patch* pada 3 titik yang berbeda dan dilakukan replikasi sebanyak 3 kali untuk masing-masing formula (Nair *et al.*, 2013). Rata-rata ketebalan dan standar deviasi dihitung dari hasil pengukuran tersebut untuk memastikan ketebalan pada tiap-tiap *patch*.

3.4.7 Pengujian Keseragaman Bobot

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui bobot dari sediaan *patch*. Sediaan *patch* diambil sebanyak 10 buah dan masing-masing sediaan ditimbang dan dilihat variasi bobotnya (Saroaha *et al.*, 2011).

3.4.8 Pengujian Ketahanan Lipat

Evaluasi ketahanan lipatan bertujuan untuk menentukan kapasitas lipatan dari polimer *patch*. Pengujian dilakukan dengan cara melipat *patch* pada satu titik yang sama berulang kali sampai rusak (Alam *et al.*, 2013). Sediaan *patch* dikatakan baik apabila memiliki nilai ketahanan lipatan lebih dari 300 kali (Jhawat *et al.*, 2013).

3.4.9 Pengujian pH Permukaan *Patch*

Pengujian pH permukaan dilakukan untuk menjamin pH permukaan *patch* sesuai dengan pH kulit. Uji ini dilakukan dengan memberikan *patch* dengan 5 mL aquadest bebas CO₂ dan diuji dengan menggunakan pH meter. Kriteria rentang pH yang dapat diterima agar tidak mengiritasi kulit yaitu 4,5-6,5 sehingga sediaan yang dibuat harus dalam kisaran pH tersebut untuk menghindari kerusakan kulit (Tranggono dan Latifah, 2007).

3.4.10 Penetapan Kadar Ibuprofen dalam Sediaan *Patch*

a. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen Dalam Larutan Etanol 96%.

Ibuprofen ditimbang sebanyak ± 20 mg, dimasukkan labu ukur 100 mL, ditambahkan larutan etanol 96% sampai tanda batas (larutan baku 200 ppm). Kemudian dilakukan pengenceran dengan memipet 1 mL dan dimasukkan labu ukur 25 mL sehingga didapat kadar 8 ppm. Serapan Ibuprofen diamati dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm dan selanjutnya ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

b. Pembuatan Kurva Baku Ibuprofen Dalam Larutan Etanol 96 %

Larutan baku induk ibuprofen dibuat dalam larutan etanol 96 % (200 ppm dan 300 ppm), dan dilakukan pengenceran sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 2 ppm; 4 ppm; 8 ppm; 12 ppm; 15 ppm; 18 ppm; dan 20 ppm. Masing-masing larutan baku ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang

gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva kadar ibuprofen terhadap serapan dari hasil pengukuran tersebut dan ditentukan persamaan regresinya.

c. Pemeriksaan Pengaruh Basis terhadap Serapan Ibuprofen Dalam *Patch*

Patch yang masing-masing mengandung ibuprofen dan tanpa ibuprofen dilarutkan dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 dan selanjutnya diekstraksi selama 60 menit dengan bantuan *hot plate magnetic stirer*. Masing-masing sediaan yang sudah diekstraksi dimasukkan dalam labu ukur 50 mL ditambah dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 sampai tanda batas. Kemudian dipipet 1 mL dimasukkan dalam labu ukur 10 mL ditambah dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 sampai tanda batas. Serapannya diamati dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

d. Penetapan Kadar Ibuprofen dalam Sediaan *Patch*

Patch yang mengandung ibuprofen dilarutkan dalam etanol 96 %. Selanjutnya diekstraksi dengan menggunakan *hot plate magnetic stirer* selama 60 menit. Larutan hasil ekstraksi kemudian disaring, dimasukkan dalam labu ukur 100 mL dan ditambah dengan etanol 96 % sampai tanda batas. Pengenceran dilakukan dengan memipet 0,5 mL larutan dimasukkan dalam 50 mL labu ukur kemudian ditambah dengan etanol 96 % sampai tanda batas. Secara teoritis dalam larutan mengandung ibuprofen dengan konsentrasi 10 ppm. Selanjutnya amati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Blanko yang digunakan dalam pengujian adalah larutan etanol 96%. Rentang kadar yang memenuhi persyaratan pada pengujian persen *recovery* bahan aktif sediaan dengan konsentrasi analit 10 ppm adalah 80 – 110% (Huber dan Ludwig, 2007).

3.4.11 Penetapan Persen *Moisture content* Sediaan *Patch*

Penetapan persen *moisture content* bertujuan untuk mengetahui kandungan air dalam sediaan *patch* yang dapat mempengaruhi stabilitas sediaan. Apabila kandungan air terlalu tinggi maka dapat menyebabkan kontaminasi mikroorganisme sehingga

stabilitas sediaan akan berkurang. Uji ini dilakukan dengan *content* menggunakan *patch* sebanyak 6 formula yang digabung menjadi satu, sehingga akan sesuai dengan bobot minimal bahan yang dapat diukur oleh alat *Moisture Analyzer*, yaitu sebesar 3 gram. Uji ini dilakukan dengan menggunakan alat *Moisture Analyzer* pada suhu 100°C. Syarat persen *moisture content* yang dikehendaki yaitu 1 - 10 % (Kumar *et al.*, 2012).

3.4.12 Pengujian FTIR *Patch* Dispersi Padat Ibuprofen

Pengujian FTIR dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya pengaruh basis *patch* terhadap bahan obat ibuprofen. Basis yang digunakan merupakan kombinasi antara HPMC dan etil selulosa (EC). Sediaan dispersi padat ibuprofen *patch* diuji dengan menggunakan FTIR (*Bruker*). Apabila hasil pengujian ini tidak menunjukkan adanya pergeseran pita serapan yang tajam (fluktuasi) pada bilangan gelombang ibuprofen dan dispersi padat ibuprofen, maka hal tersebut menunjukkan bahwa tidak adanya interaksi gugus fungsi yang dapat mempengaruhi efek terapi ibuprofen (Anisree *et al.*, 2012)

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

a. Persiapan Kulit Tikus

Kulit tikus diperoleh dari tikus jantan galur Wistar dengan usia sekitar 2-3 bulan dengan bobot 150-180 g melalui dislokasi leher, dicukur rambutnya dengan menggunakan alat cukur. Setelah itu diambil kulit abdomennya serta dibersihkan dari lemak-lemak yang menempel. Selanjutnya dipotong seukuran sel difusi.

b. Persiapan Media Kompartemen Reseptor (Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4)

Larutan dapar fosfat salin pH 7,4 digunakan sebagai media pada kompartemen reseptor. Larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 1000 mL dibuat dengan mencampurkan NaH_2PO_4 sebanyak 1,44g, KCl sebanyak 0,27 g dan larutan KH_2PO_4 sebanyak 0,2 g. Pada campuran tersebut ditambahkan NaCl 8 gram. Larutan diaduk dengan stirer agar

lebih homogen dan larut serta pH larutan ditepatkan menjadi 7,4 dengan penambahan salah satu komponen dapar yang sesuai.

a. Penyiapan Alat Uji Penetrasi

Uji penetrasi ibuprofen dari sediaan *patch* dispersi padat ibuprofen secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe yaitu *paddle* (USP Apparatus V) yang dilengkapi dengan sel difusi (Jhawat *et al.*, 2013). Alat uji disolusi diisi dengan larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ sebanyak 500 mL (Gaikwad, 2013) kemudian diatur suhunya pada $37 \pm 0,5$ °C.

b. Penyiapan Sel Difusi

Patch dimasukkan pada bagian tengah cakram bagian bawah, sedangkan kulit dipasang antara kompartemen sel difusi, dengan epidermis menghadap ke atas ke dalam kompartemen donor (Yadav *et al.*, 2012). Kemudian dipasang karet berwarna hitam di atas *patch* agar melekat dengan cakram bagian bawah. Cakram bagian atas dengan cakram bagian bawah digabungkan dengan menggunakan baut.

c. Uji Penetrasi *In Vitro Patch* Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$

Cakram dimasukkan ke dalam alat uji disolusi *paddle* (dayung) dipasang hingga jarak ujung *paddle* dengan cakram $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$ (Gaikwad, 2013). Kecepatan putar *paddle* diatur 50 rpm dan suhu diatur $37 \pm 0,5$ °C (Jhawat *et al.*, 2013). Tombol start ditekan untuk memulai kerja alat. Uji penetrasi tersebut dilakukan selama 8 jam. Sampel diambil dari kompartemen reseptor sebanyak 5,0 mL (Gaikwad, 2013) pada menit ke-0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420 dan 480 (Jafar dan Ali, 2011). Setiap pengambilan sampel dilakukan penambahan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ yang baru sebanyak 5,0 mL. Sampel yang diambil kemudian disaring dengan kertas saring dan selanjutnya dianalisis dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum (Yadav *et al.*, 2012).

d. Penentuan Laju Penetrasi Ibuprofen

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

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

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

Hasil ibuprofen yang tertransportasi terhadap waktu dibuat untuk mengetahui profil penetrasi bahan aktif pada tiap formula yang berbeda. Kurva profil penetrasi yang diperoleh digunakan agar dapat menentukan waktu yang diperlukan hingga mencapai kondisi tunak (*steady state condition*) yakni merupakan kondisi dimana konsentrasi ibuprofen yang tertransportasi selalu tetap terhadap waktu (Sinko, 2011).

Steady state fluks (J_{ss}) adalah jumlah ibuprofen yang melewati membran pada kecepatan konstan, hal ini terjadi pada saat setelah bahan aktif obat terpenetrasi pada waktu tertentu secara kontinu. Ketika jumlah bahan obat yang diukur pada waktu tertentu tidak mengalami perubahan signifikan, maka kondisi ini dapat dikatakan sebagai *steady state*. Persamaan untuk mencari *steady state* sama seperti persamaan untuk mencari fluks (Shinde *et al.*, 2014). Kurva profil penetrasi dibuat antara kadar ibuprofen dengan waktu kumulatif.

3.4.14 Analisis Data

Analisis data optimasi menggunakan metode *Simplex Lattice Design*. Dari data pengujian penetrasi sediaan *patch* dispersi padat ibuprofen akan didapatkan nilai untuk respon. Persamaan umum $Y = B_a(A) + B_b(B) + B_{ab}(A)(B)$ dapat dilengkapi sehingga didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dan respon (fluks penetrasi). Berdasarkan persamaan yang didapat, dapat dihitung harga B_a , B_b , dan B_{ab} sehingga dapat diketahui efek faktor terhadap respon serta kombinasi faktor terhadap respon. Metode *simplex lattice design* akan menghasilkan persamaan untuk masing-masing parameter dan *contour plot* dengan *software Design Expert trial* versi 10.0.4. Formula optimum didapat dari *contour plot* respon. Formula optimum adalah formula yang memiliki fluks penetrasi paling maksimal.

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan:

1. Penggunaan *penetration enhancer* gliserin dan propilen glikol secara tunggal maupun kombinasi menghasilkan karakteristik fisikokimia (organoleptis, ketebalan, bobot, ketahanan lipat, pH permukaan) sesuai dengan persyaratan pada sediaan *patch* dispersi padat ibuprofen.
2. Penggunaan *penetration enhancer* campuran gliserin dan propilen glikol dapat meningkatkan persen *moisture content* yang lebih besar dibandingkan penggunaan *penetration enhancer* tunggal.
3. Penggunaan *penetration enhancer* campuran gliserin dan propilen glikol dapat meningkatkan laju penetrasi sediaan *patch* dispersi padat ibuprofen
4. Komposisi optimum dari kombinasi *penetration enhancer* gliserin dan propilen glikol pada sediaan *patch* dispersi padat ibuprofen yaitu formula dengan komposisi gliserin 165,264 mg dan propilen glikol 224,736 mg.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disarankan:

1. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui stabilitas sediaan *patch* dispersi padat ibuprofen.
2. Formula optimum yang didapat perlu dilakukan pengujian verifikasi untuk mengetahui formula tersebut sudah sesuai dengan hasil optimasi atau tidak.

DAFTAR PUSTAKA

- Aiache, J. M. dan, J. Devissaguet 1993. *Farmasetika 2 Biofarmasi*. Edisi ke-2. Penerjemah: Dr. Widji Soeratri. Surabaya: Airlangga University Press.
- Alam, S., Ali., Anwer., dan Safhi. 2013. Type, Preparation And Evaluation Of Transdermal *Patch*: A Review. *J. Pharm. Sci.* ISSN 2278- 4357. Vol. 2 (4): 2199-2233.
- Anisree, G.S., Ramasamy, C., Wesley, J., dan Koshy, B.M. 2012. Formulation of Transdermal Drug Delivery System of Metoprolol Tatrata and its Evaluation. *J. Pharm. Sci.* 1939-1942.
- Ansel, H.C., Allen, L.V., dan Popovich, N.G. 2011. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Ninth Edition. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins.
- Badan POM RI. 2015. Safety Alert Informasi Untuk Dokter Ibuprofen Dosis Tinggi dan Risiko Kardiovaskuler. Jakarta: Buletin Berita MESO. Juni. Hal 6
- Bathe, R. dan K. Reni. 2015. Transdermal drug delivery system: formulation, development and evaluation-An overview. *J. of Biomed. Adv.* ISSN: 2229-3809
- Benson, Heather A.E., Adam C. Watkinson. 2012. *Transdermal and Topical Drug Delivery Principles and Practice*. Canada. A John Wiley & Sons, Inc., Publication
- Barhate, S. D., G. A. Shankpal, A. S. Sharma, dan P. D. Nerkar. 2009. Formulation of Fast Dissolving Tablet of Meloxicam. *J. Pharm. Res.* 646-650

- Bhowmik, Debjit., G.Harish., S.Duraivel., B. P. Kumar., V. Raghuvanshi. dan K. P. S. Kumar. 2013. Solid Dispersion – A Approach To Enhance The Dissolution Rate of Poorly Water Soluble Drugs . *J. Pharm. In.* ISSN. 2277-7629. Vol. 1 No. 12
- Bolton, S. 1997. *Pharmaceutical Statistic Pratical and Clinical Application*, 3 ed. Marcel Dekker inc, New York.
- British National Formulary. 2009. *British National Formulary* 58. London : BMJ Group dan RPS Publishing.
- Bushra, R. dan Nousheen. A. 2010. An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen. *Oman Med. J.*, Volume 25, Issue 3.
- Chiou, W.L., dan Riegelman, S. 1971. Pharmaceutical Applications Of Solid Dispersion Systems. *J. Pharm. Sci.* 1281–1302.
- Cilurzo, F., P. Minghetti., A. Casiraghi., L. Tosi., S. Pagani., L. Montanari. 2005. Polymethacrylates As Crystallization Inhibitors In Monolayer Transdermal Patches Containing Ibuprofen. *European J. Pharm. Biopharm.* 61-66
- Chu, D.H. 2008. Overview Of Biology, Development, And Structure Of Skin. In K. Wolff, L.A. Goldsmith, S.I. Katz, B.A. Gilchrest, A.S. Paller, & D.J. Leffell (Eds.), *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine* (7th ed., pp. 57–73). New York: McGraw-Hill.
- Dabbagh, M.A., dan Taghipour, B. 2007. Investigation of Solid Dispersion Technique in Improvement of Physicochemical Characteristics of Ibuprofen Powder. *Iranian J. Pharm. Sci.* 3(2) : 69-76.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta : Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

- Erner, J., H.Mcb. Miller. 2005. *Method Validation in Pharmaceutical Analysis*. Wiley-VCH Verlag GmbH & CoKGaA. ISBN 3-527-31255-2
- Gaikwad, A. K. 2013. Transdermal Drug Delivery System: Formulation Aspects and Evaluation. *Compr. J. Pharm. Sci.* Vol. 1 (1): 1-10.
- Garrigues, S., M. Galignani, dan M. D. L. Guardia. 1993. FIA-FT-IR Determination of Ibuprofen in Pharmaceutical. *Talanta*, 40(1): 89-93
- Golara, H. dan Howard M. *Skin Structure and Function*. Applied Dermatotoxicology. 1-10. Available from: Science Direct.
- Goswami, D. S., N. Uppal. S. Goyal. N. Mehta. dan A. K. Gupta. 2013. Permeation Enhancer for TDDS from Natural and Synthetic Sources: A Review. *J. Biomed. Pharm.* ISSN: 2279 – 0594. 19-29
- Güngör, S., M. S. Erdal, dan Özsoy, 2012. Plasticizers in Transdermal Drug. In: M. Luqman, ed. *Recent Advances in Plasticizers*. Europe: InTech Europe
- Hariyadi, R., T.N.S. Sulaiman., A.P. Kusuma. 2012. Pengaruh Sodium Starch Glycolate (SSG) Sebagai Pembawa Terhadap Peningkatan Disolusi Ibuprofen Menggunakan Metode Freeze Drying. *Majalah Farmasetik*: Vol 8. No. 2
- Herman, A. dan P. H. Andrzej. 2014. Essential oils and their constituents as skin penetration enhancer for transdermal drug delivery: a review. *J. Pharm. Pharmacology*, 67, pp. 473–485474
- Hinde, M., Gharge, V., Pimple, S., Gurjar, M., dan Shah, M. 2014. Effect Of Penetration Enhancer On The *In Vitro Ex Vivo* Permeation Of Diclofenac Gel. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* Vol. 7 Issue 4.
- Huber dan Ludwig. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories Second Edition*. New York : Informa USA, Inc.

- Jadhav, J. K., S.A. Sreenivas. 2012. Review On Chemical Permeation Enhancer Used In Transdermal Drug Delivery System. *Int. J. Sci. Inn. Disc.* ISSN:2249-5347. Vol 2(6),204-217
- Jafar, M. dan Ali, S. 2011. Development and Evaluation of Meloxicam Solid Dispersion Loaded Buccal Patches. *Int. Res. J. Pharm.* Vol. 01 (03): 77-82.
- Jhawat, Saini, Kamboj, dan Maggon. 2013. Transdermal Drug Delivery System : Approaches and Advancements in Drug Absorption Through Skin. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* ISSN : 0976-044X. Vol. 20 (1): 47-56.
- Kumar, Sairam, Anandbabu, Karpagavalli, Maheswaran, dan Narayanan. 2012. Formulation and Evaluation of Transdermal Patches of Salbutamol. *Res. J. Pharm. Bio, & Chem. Sci.* Vol. 3 (3):1132-1139.
- Kumar, P.K. Lakshmi, Marka Kranthi, Aishwarya Sridharan, Shyamala Bhaskaran. 2011. Formulation And Evaluation Of Ibuprofen Topical Gel: A Novel Approach For Penetration Enhancement. *J. App. Pharm.* ISSN- 0975-7058. Vol 3, Issue 3, 2011
- Kumar, Zakrewsky, Chen, Menegatti, Muraski, dan Mitragotri. 2015. Peptides as Skin Penetration Enhancers: Mechanisms of Action. *J. Cont. Release.* Vol. (199) : 168-178
- Kesarwani, Yadav., Singh., Singh. G., Sharma. dan Yadav. 2013. Theoretical Aspects of Transdermal Drug Delivery System. *Bull. Pharm. Res.* ISSN 2249-9245. Vol. 3 (2): 78-89.
- Lane, M. E. 2013. Skin Penetration Enhancers. *Int. J. Pharm.* 12–21.
- Launer, C., dan Dressman, J. 2000. Improving drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersion. *Eur J. Pharm. Biopharm.* Vol. 50 (3): 47-60.

- Mali, A. D., Bathe, R., dan Patil M. 2015. Review Article : An updated review on transdermal drug delivery systems. *Int. J. Adv. Sci. Res.* Vol. 1(06): 244-254.
- Mehsen, M.B. 2011. Effect Of Propylene Glycol, Poly Ethylene Glycol 400 And Ph On The Release And Diffusion Of Ibuprofen From Different Topical Bases. *AJPS.* Vol. 9 No.1.
- Murphy, G.F. 1997. Histology of the skin. In D. Elder, R. Elenitsas, C. Jaworsky, & B. Johnson, Jr. (Eds.), *Lever's Histopathology Of The Skin* (8th ed., pp. 5–45). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Nair, Ling, Shukkoor, dan Manickam. 2013. Matrix Type Transdermal Patches of Captopril: Ex Vivo Permeation Studies Through Excised Rat Skin. *J. Pharm. Res.* 774–779.
- Newa, M., K. H. Bhandari, J. Kim, B. Yoo, H. Choi, dan C. Yong. 2008. Preparation and Evaluation of Fast Dissolving Ibuprofen-Polyethylene Glycol 6000 Solid Dispersion. *Drug Delivery*, 15: 355-364
- Nirja, Pawan Jalwal, Jyoti Saini, Mamta, Ritu. 2013. Formulation And Evaluation Of Transdermal Drug Delivery System For Ibuprofen. *Int. J. Pharm. Res.* ISSN:0976-6723. Vol-4, Issue -2
- Okyar, A., Ozsoy, Y., dan Gungor, S. 2012. *Novel Formulation Approaches for Dermal and Transdermal Delivery of Non-Steroidal Anti-Inflammantory Drugs, Rheumatoid Arthritis – Treatment, Dr. Andrew Lemmey.* Europe : InTech Europe.
- Patel, D.C., C. D, Murray. 1989. Method For Reducing Skin Irritation Associated With Drug/Penetration Enhancer Compositions. *United States Patent.* No: 855,294
- Prabhakar, D., Sreekanth, J., dan Jayaveera, K. N. 2013. Transdermal Drug Delivery Patch: A Review. *J. Drug Delivery & Therapeutics.* Vol 3(4): 213- 221.

- Pragya., V. Rastogi. 2012. Transdermal *Patches*: A Synergistic Approach Of Drug Delivery For Nsaids. *J. Pharm. Sci.* ISSN : 0975-8232. Vol. 3(9): 2897-2909
- Prajapati, S. T., Patel, C. G., dan Patel, C. N. 2011. Formulation and Evaluation of Transdermal *Patch* of Repaglinide. *Int. Schol. Res. Network.* 1-9.
- Ratih, Hestiary., F. Alatas., S. Randini. 2013. Formulation And Evaluation Of Transdermal *Patch* Of Ibuprofen. *The 3rd International Conference on Pharmacy and Advanced Pharmaceutical Sciences.*
- Rasool, B.K.A., E.F Abu-Gharbieh., S.A. Fahmy., H.S Saad. dan S.A. Khan 2010. Development and Evaluation of Ibuprofen Transdermal Gel Formulations. *Tropical. J. Pharm. Res.* 9 (4): 355-363.
- Rivera-Leyva, J. C., M.G. Flores.,L A.V. Mendez., L.M.O. castellanos. dan M.M. Alfaro. 2012. Comparative Studies on the Dissolution Profiles of Oral Ibuprofen Suspension and Commercial Tablets using Biopharmaceutical Classification System Criteria. *Indian J. Pharm. Sci.* 74(4): 281-380
- Roberts, M. S. dan Walters, K. A. 2002. "The Structure and Function of Skin". Dalam Walters, K. A. *Dermatological and Transdermal Formulation.* New York: Marcel Dekker Inc.
- Roberts, M. S., dan Walters, K. A. 1998. *Dermal Absorption and Toxicity Assesment.* New York : Marcel Dekker, Inc.
- Rowe, R.C., Sheskey, P. J., dan Owen, S. C. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* Sixth Edition. UK: Pharmaucetical Press and American Pharmaceutical Association.
- Saroha, K., Yadav, B., dan Sharma, B. 2011. Transdermal *Patch*, A Discrete Dosage Form. *Int. J. Curr. Pharm. Res.* ISSN 0975-7066. Vol. 3 (3): 98– 108.

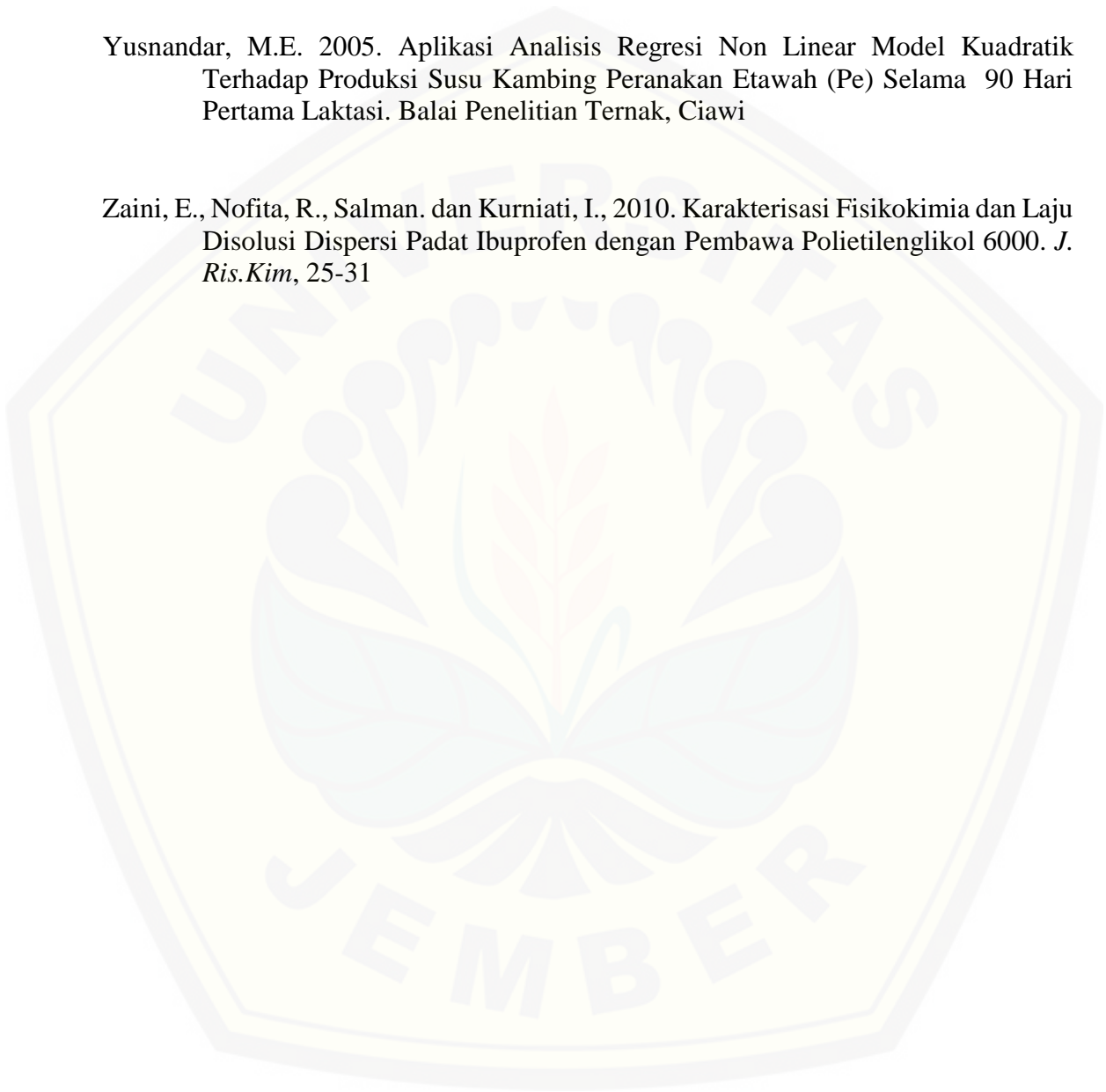
- Sharma, A., Saini, S., dan Rana, A. C., 2013. Transdermal Drug Delivery System : A Review. *Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sci.* ISSN 2229-3701. Vol. 4 (1): 286-292.
- Shinde, M., Gharge, V., Pimple, S., Gurjar, M., dan Shah, M. 2014. Effect Of Penetration Enhancer On The In Vitro Ex Vivo Permeation Of Diclofenac Gel. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* Vol. 7 Issue 4
- Silverstain, R. M., G. C. Bassler, dan T. C. Morrill. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. Fourth Edition. New York: John Wiley and Sons.
- Singh, S., Raviraj Singh Baghel, R. S., and Yadav, L. 2011. A review on solid dispersion. *Int. J. Pharm. Life Sci.* Vol. 2(9).
- Sinko, P. J. 2011. *Martin Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika Edisi 5*. Jakarta: EGC Kedokteran.
- Songkro, Sarunyoo. 2009. An Overview Of Skin Penetration Enhancers: Penetration Enhancing Activity, Skin Irritation Potential And Mechanism Of Action. *Review Article*. Vol. 31(3): 299-321.
- Swarbrick, J. 2007. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Third Edition. New York: Informa Healthcare is an Informa business.
- Sweetman, S. C., Paul, S. B., Alison, B., Julie, M. M., Gail, C. N., dan Anne, V. P. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*, Thirty-sixth edition. London: Pharmaceutical Press.
- Tranggono, R.I dan Latifah, F. 2007. *Buku Pegangan Ilmu pengetahuan Kosmetik*. Jakarta : PT. Gramedia Pustaka Utama.

- Trottet, Merly, Mirza, Hadgraft, dan Davis. 2004. Effect of Finite Doses of Propylene Glycol on Enhancement of In Vitro Percutaneous Permeation of Loperamide Hydrochloride. *Int. J. Pharm.* 213–219.
- Venkatraman, S., Davar, N., Chester, A. dan Kleiner. 2002. An Overview of Controlled Release System. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Vasconcelos, T., Sarmiento, B. dan Costa, P. 2007. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discov. Today*, Vol. 12 Issues 23-24: 1068-1075.
- Vikas, Seema, Gurpreet, Rana, dan Baibhav. 2011. Penetration Enhancers: A Novel Strategy For Enhancing Transdermal Drug Delivery. *Int. Res. J. Pharm.* ISSN 2230-8407. Vol. 2 (12): 32-36
- Wairkar, Sarika., V. Patel. dan A. Raghavan . 2015. Effect of Natural Penetration Enhancers on Formulation of Ibuprofen Topical Gel. *Journal of Scientific Research in Pharmacy*. ISSN: 2277-9469. 61-65
- Walters, K.A. dan Roberts, M.S. 2002. *Dermatological and Transdermal Formulations*. United State: CRC Press.
- Watkinson, R.M; R.H. Guyb J. Hadgraft; M.E. Lane. 2009. Optimisation of Cosolvent Concentration for Topical Drug Delivery – II: Influence of Propylene Glycol on Ibuprofen Permeation. *Skin Pharmacology and Physiology* . 22:225–230
- Williams, A. C., dan Barry, B. W. 2004. Penetration Enhancers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 603–618.
- Wokovich, A. M., S. Prodduturi., W.H. Doub., A.S. Hussain. dan L. F. buhse 2006. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *J. Pharm. Biopharm.* 64 (2006) 1–8

Yadav., Bhai., Mamatha., dan Prasanth. 2012. Transdermal Drug Delivery: A Technical Writeup. *J. Pharm. Sci. Innov.* Vol. 1 (1): 5-12.

Yusnandar, M.E. 2005. Aplikasi Analisis Regresi Non Linear Model Kuadratik Terhadap Produksi Susu Kambing Peranakan Etawah (Pe) Selama 90 Hari Pertama Laktasi. Balai Penelitian Ternak, Ciawi

Zaini, E., Nofita, R., Salman. dan Kurniati, I., 2010. Karakterisasi Fisikokimia dan Laju Disolusi Dispersi Padat Ibuprofen dengan Pembawa Polietilenglikol 6000. *J. Ris.Kim*, 25-31



LAMPIRAN

4.1 Tabulasi Randemen Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000 (1:1,5)

Berat bahan awal = 30,00 gram
 Berat dispersi padat = 28,77 gram
 Persen randemen = $\frac{28,77 \text{ gram}}{30,00 \text{ gram}} \times 100\%$
 = 95,9%

4.2 Tabulasi Hasil Serapan Ibuprofen dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05 pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	2.752	251	0.099	302	0.064	353	0.047
201	2.386	252	0.099	303	0.064	354	0.046
202	1.94	253	0.098	304	0.063	355	0.046
203	1.517	254	0.098	305	0.063	356	0.044
204	1.218	255	0.098	306	0.062	357	0.047
205	1	256	0.098	307	0.062	358	0.046
206	0.848	257	0.098	308	0.061	359	0.046
207	0.735	258	0.098	309	0.06	360	0.045
208	0.649	259	0.097	310	0.059	361	0.046
209	0.598	260	0.097	311	0.059	362	0.046
210	0.56	261	0.097	312	0.058	363	0.045
211	0.536	262	0.097	313	0.058	364	0.045
212	0.52	263	0.098	314	0.057	365	0.045
213	0.508	264	0.098	315	0.057	366	0.045

214	0.501	265	0.097	316	0.057	367	0.045
215	0.498	266	0.096	317	0.057	368	0.045
216	0.497	267	0.095	318	0.056	369	0.045
217	0.499	268	0.094	319	0.056	370	0.045
218	0.505	269	0.092	320	0.055	371	0.044
219	0.515	270	0.09	321	0.054	372	0.044
220	0.525	271	0.09	322	0.053	373	0.045
221	0.53	272	0.091	323	0.053	374	0.045
222	0.531	273	0.09	324	0.052	375	0.043
223	0.527	274	0.088	325	0.052	376	0.043
224	0.52	275	0.084	326	0.052	377	0.044
225	0.509	276	0.081	327	0.051	378	0.044
226	0.488	277	0.079	328	0.051	379	0.043
227	0.455	278	0.077	329	0.051	380	0.043
228	0.411	279	0.076	330	0.051	381	0.044
229	0.37	280	0.075	331	0.051	382	0.044
230	0.341	281	0.075	332	0.05	383	0.043
231	0.301	282	0.074	333	0.05	384	0.044
232	0.26	283	0.074	334	0.049	385	0.044
233	0.229	284	0.073	335	0.049	386	0.044
234	0.198	285	0.073	336	0.049	387	0.044
235	0.175	286	0.072	337	0.049	388	0.043
236	0.156	287	0.071	338	0.048	389	0.043
237	0.14	288	0.071	339	0.049	390	0.043
238	0.129	289	0.07	340	0.048	391	0.043
239	0.12	290	0.07	341	0.048	392	0.041
240	0.114	291	0.069	342	0.049	393	0.042

241	0.11	292	0.069	343	0.048	394	0.042
242	0.108	293	0.068	344	0.048	395	0.042
243	0.106	294	0.067	345	0.048	396	0.043
244	0.105	295	0.067	346	0.047	397	0.042
245	0.104	296	0.067	347	0.048	398	0.043
246	0.103	297	0.066	348	0.047	399	0.042
247	0.101	298	0.066	349	0.047	400	0.042
248	0.101	299	0.065	350	0.047		
249	0.101	300	0.065	351	0.047		
250	0.1	301	0.065	352	0.047		

4.3 Tabulasi Perhitungan Uji Homogenitas Dispersi Padat Ibuprofen

1. Preparasi dispersi padat ibuprofen

- Menimbang dispersi padat 62,5 mg (mengandung 25 mg ibuprofen) pada 5 titik yang berbeda
- Perhitungan kadar ibuprofen teoritis

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

$$1 \frac{\text{ml}}{25 \text{ ml}} \times 250 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$$

2. Persamaan regresi penetapan kadar ibuprofen dalam dispersi padat ibuprofen-PEG 6000

$$y = 0,0442x + 0,031$$

3. Hasil uji homogenitas dispersi padat ibuprofen dengan spektrofotometri UV-Vis

- Replikasi 1 = 9,667 ppm
- Replikasi 2 = 9,716 ppm
- Replikasi 3 = 9,596 ppm

- Replikasi 4 = 9,781 ppm
- Replikasi 5 = 9,316 ppm
- Perhitungan *persen Recovery*
 - Replikasi 1

$$\text{persen Recovery} = \frac{9,667 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,67 \%$$
 - Replikasi 2

$$\text{persen Recovery} = \frac{9,716 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 97,16 \%$$
 - Replikasi 3

$$\text{persen Recovery} = \frac{9,596 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 95,96 \%$$
 - Replikasi 4

$$\text{persen Recovery} = \frac{9,781 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 97,81 \%$$
 - Replikasi 5

$$\text{persen Recovery} = \frac{9,316 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 93,16 \%$$

Rata – rata *persen Recovery*

$$= \frac{96,67\% + 97,16\% + 95,96\% + 97,81\% + 93,156\%}{5} = 96,152\%$$

- Perhitungan jumlah dispersi padat yang digunakan dalam formulasi *patch*

$$\frac{96,152}{100} \times 25 \text{ mg} = 24,038 \text{ mg}$$

Formulasi tiap *patch* menginginkan mengandung 100 mg ibuprofen, sehingga

$$\frac{100 \text{ mg}}{24,038} \times 62,5 \text{ mg} = 260 \text{ mg}$$

4.4 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan

4.4.1 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan F1

	F1R1 (mm)	F1R2 (mm)	F1R3 (mm)
Titik 1	0.514	0.515	0.515
Titik 2	0.515	0.513	0.514
Titik 3	0.514	0.514	0.514
Rata-Rata ± SD	0.514 ± 0.006	0.514 ± 0.001	0.514 ± 0.006
Total Rata-Rata ± SD	0.514 ± 0.002		

4.4.2 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan F2

	F2R1 (mm)	F2R2 (mm)	F2R3 (mm)
Titik 1	0,510	0,513	0,515
Titik 2	0,513	0,514	0,515
Titik 3	0,511	0,515	0,512
Rata-Rata ± SD	0,511 ± 0,001	0,514 ± 0,001	0,514 ± 0,001
Total Rata-Rata ± SD	0,513 ± 0,002		

4.4.3 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan Replikasi 3

	F1R1 (mm)	F1R2 (mm)	F1R3 (mm)
Titik 1	0,516	0,515	0,516
Titik 2	0,514	0,513	0,518
Titik 3	0,516	0,511	0,518
Rata-Rata ± SD	0,515 ± 0,001	0,513 ± 0,002	0,517 ± 0,001
Total Rata-Rata ± SD	0,515 ± 0,002		

4.5 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot

4.5.1 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot F1

No.	Bobot Patch (mg)	Bobot Backing (mg)	Bobot sediaan (mg)
1	1216,8	273,1	943,7
2	1214,7	269,7	945
3	1217,9	271,6	946,3
4	1220,4	272,6	947,8
5	1221,7	276,6	945,1
6	1215	271,6	943,4
7	1213,2	270,9	942,3
8	1212,6	271,1	941,5
9	1223,9	276,9	947
10	1218	273,4	944,6
Rata-rata ± SD			944,67 ± 2,011

4.5.2 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot F2

No.	Bobot Patch (mg)	Bobot Backing (mg)	Bobot sediaan (mg)
1	1217	271,2	945,8
2	1221,4	277,5	943,9
3	1216,4	274,3	942,1
4	1216,3	272	944,3
5	1214,4	270,7	943,7
6	1217,2	271,6	945,6
7	1218,6	275,9	942,7
8	1217,6	273,1	944,5
9	1217,4	271,9	945,1
10	1220,6	274,4	946,2
Rata-rata ± SD			944,39 ± 1,336

4.5.3 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot F3

No.	Bobot Patch (mg)	Bobot Backing (mg)	Bobot sediaan (mg)
1	1210,7	269,1	941,6
2	1210,6	267,7	942,9
3	1212,9	272,6	940,3
4	1211,7	270,1	941,6
5	1211,4	269,2	942,2
6	1209,1	270,4	938,7
7	1213,7	272,5	941,2
8	1210,4	270,9	939,5
9	1211,2	271,1	940,1
10	1211,6	273,8	937,8
Rata-rata ± SD			940,59 ± 1,606

4.6 Tabulasi Hasil Serapan Ibuprofen dalam Etanol 96% pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	0.039	251	0.035	302	0.012	353	0.01
201	0.076	252	0.036	303	0.012	354	0.011
202	0.04	253	0.036	304	0.012	355	0.011
203	0.077	254	0.036	305	0.012	356	0.01
204	0.047	255	0.037	306	0.012	357	0.01
205	0.042	256	0.038	307	0.012	358	0.011
206	0.046	257	0.037	308	0.011	359	0.011
207	0.09	258	0.039	309	0.011	360	0.009
208	0.069	259	0.039	310	0.011	361	0.011
209	0.077	260	0.039	311	0.01	362	0.011
210	0.068	261	0.04	312	0.01	363	0.011
211	0.11	262	0.04	313	0.01	364	0.011

212	0.105	263	0.04	314	0.009	365	0.011
213	0.1	264	0.038	315	0.009	366	0.011
214	0.112	265	0.042	316	0.009	367	0.011
215	0.087	266	0.04	317	0.009	368	0.011
216	0.121	267	0.04	318	0.009	369	0.01
217	0.124	268	0.035	319	0.009	370	0.01
218	0.143	269	0.036	320	0.009	371	0.011
219	0.213	270	0.022	321	0.009	372	0.01
220	0.356	271	0.035	322	0.009	373	0.01
221	0.465	272	0.032	323	0.008	374	0.011
222	0.497	273	0.032	324	0.008	375	0.011
223	0.499	274	0.033	325	0.007	376	0.01
224	0.497	275	0.028	326	0.008	377	0.01
225	0.485	276	0.022	327	0.009	378	0.01
226	0.457	277	0.021	328	0.009	379	0.01
227	0.413	278	0.019	329	0.01	380	0.011
228	0.361	279	0.018	330	0.01	381	0.01
229	0.322	280	0.017	331	0.01	382	0.01
230	0.291	281	0.016	332	0.01	383	0.01
231	0.247	282	0.016	333	0.01	384	0.01
232	0.204	283	0.016	334	0.01	385	0.01
233	0.167	284	0.015	335	0.011	386	0.01
234	0.129	285	0.015	336	0.011	387	0.01
235	0.102	286	0.015	337	0.01	388	0.01

236	0.081	287	0.015	338	0.01	389	0.009
237	0.063	288	0.015	339	0.011	390	0.009
238	0.052	289	0.015	340	0.01	391	0.007
239	0.045	290	0.015	341	0.01	392	0.009
240	0.04	291	0.015	342	0.011	393	0.009
241	0.037	292	0.015	343	0.01	394	0.01
242	0.036	293	0.014	344	0.011	395	0.009
243	0.035	294	0.014	345	0.011	396	0.009
244	0.035	295	0.014	346	0.011	397	0.008
245	0.034	296	0.013	347	0.011	398	0.008
246	0.034	297	0.013	348	0.01	399	0.009
247	0.035	298	0.013	349	0.011	400	0.009
248	0.035	299	0.013	350	0.01		
249	0.035	300	0.013	351	0.011		
250	0.035	301	0.013	352	0.011		

4.7 Tabulasi Hasil Pengujian Kadar *Patch* Ibuprofen

- Persamaan regresi penetapan kadar ibuprofen dalam *patch*

$$y = 0,0447x + 0,0466$$

- Kadar ibuprofen secara teoritis

$$\frac{100 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times 1000 \text{ ppm} = 1000 \text{ ppm}$$

$$\frac{0,5 \text{ ml}}{50 \text{ ml}} \times 1000 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$$

Tabel 4.7.1 Tabulasi Hasil Kadar Ibuprofen dalam Sediaan *Patch* F1

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	persen <i>Recovery</i>
1	0,472	9,52	95,2
2	0,470	9,47	94,7
3	0,468	9,43	94,3
Rata-rata ± SD	94,73 ± 0,451		
CV	0,476%		

- Replikasi 1

$$\text{persen recovery} = \frac{9,52 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 95,2\%$$

- Replikasi 2

$$\text{persen recovery} = \frac{9,47 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 94,7\%$$

- Replikasi 3

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

Tabel 4.7.2 Tabulasi Hasil Kadar Ibuprofen dalam Sediaan *Patch* F2

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	persen <i>Recovery</i>
1	0,477	9,62	96,2
2	0,475	9,58	95,8
3	0,478	9,65	96,5
Rata-rata ± SD	96,17 ± 0,351		
CV	0,365%		

- Replikasi 1

$$\text{persen recovery} = \frac{9,62 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,2\%$$

- Replikasi 2

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

- Replikasi 3

$$\text{persen recovery} = \frac{9,65 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,5\%$$

Tabel 4.7.3 Tabulasi Hasil Kadar Ibuprofen dalam Sediaan *Patch* F3

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	persen <i>Recovery</i>
1	0,479	9,67	96,7
2	0,480	9,69	96,9
3	0,482	9,74	97,4
Rata-rata ± SD	97,00 ± 0,360		
CV	0,372%		

- Replikasi 1

$$\text{persen recovery} = \frac{9,67 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,7\%$$

- Replikasi 2

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

- Replikasi 3

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

4.8 Tabulasi Hasil persen *Moisture content*

4.8.1 Tabulasi Hasil persen *Moisture content* Formula 1

Replikasi	persen <i>Moisture content</i>
1	3,9
2	4,1
3	4
Rata-rata ± SD	4 ± 0,100

4.8.2 Tabulasi Hasil persen *Moisture content* Formula 2

Replikasi	persen <i>Moisture content</i>
1	4
2	4,2
3	4,15
Rata-rata ± SD	4,12 ± 0,104

4.8.3 Tabulasi Hasil persen *Moisture content* Formula 3

Replikasi	persen <i>Moisture content</i>
1	3,6
2	3,8
3	3,75
Rata-rata ± SD..	3,72 ± 0,104

4.9 Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ibuprofen pada Sediaan *Patch*4.9.1 Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ibuprofen pada Sediaan *Patch* Formula 1

Replikasi 1

t (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Kadar Penganceran (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Jumlah Ibuprofen dalam 500 ml Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,064	0	0	0	0	0
15	0,103	0,039	0,181	1,810	0,000	128,093
30	0,126	0,062	0,701	7,014	0,018	497,641
45	0,137	0,073	0,950	9,502	0,088	678,733
60	0,154	0,090	1,335	13,348	0,183	957,656
90	0,161	0,097	1,493	14,932	0,317	1079,184

120	0,172	0,108	1,742	17,421	0,466	1265,880
150	0,189	0,125	2,127	21,267	0,640	1550,406
180	0,204	0,140	2,466	24,661	0,853	1805,632
210	0,211	0,147	2,624	26,244	1,100	1935,166
240	0,222	0,158	2,873	28,733	1,362	2129,867
300	0,247	0,183	3,439	34,389	1,649	2550,493
360	0,259	0,195	3,710	37,104	1,993	2766,970
420	0,297	0,233	4,570	45,701	2,364	3401,671
480	0,313	0,249	4,932	49,321	2,821	3690,201

Replikasi 2

t (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Kadar Pengen ceran (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Jumlah Ibuprofen dalam 500 ml Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,068	0	0	0	0	0
15	0,109	0,041	0,226	2,262	0,000	160,116
30	0,119	0,051	0,452	4,525	0,023	321,834
45	0,137	0,069	0,860	8,597	0,068	613,245
60	0,156	0,088	1,290	12,896	0,154	923,551
90	0,165	0,097	1,493	14,932	0,283	1076,782
120	0,187	0,119	1,991	19,910	0,432	1439,606
150	0,201	0,133	2,308	23,077	0,631	1677,859
180	0,226	0,158	2,873	28,733	0,862	2094,481
210	0,229	0,161	2,941	29,412	1,149	2162,851
240	0,254	0,186	3,507	35,068	1,443	2583,957

300	0,288	0,220	4,276	42,760	1,794	3153,170
360	0,299	0,231	4,525	45,249	2,222	3359,560
420	0,302	0,234	4,593	45,928	2,674	3439,619
480	0,317	0,249	4,932	49,321	3,133	3712,297

Replikasi 3

t (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Kadar Pengen ceran (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Jumlah Ibuprofen dalam 500 ml Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,063	0	0	0	0	0
15	0,103	0,040	0,204	2,036	0,000	144,105
30	0,118	0,055	0,543	5,430	0,020	385,720
45	0,137	0,074	0,973	9,729	0,075	693,784
60	0,147	0,084	1,199	11,991	0,172	860,785
90	0,178	0,115	1,900	19,005	0,292	1365,632
120	0,201	0,138	2,421	24,208	0,482	1747,349
150	0,216	0,153	2,760	27,602	0,724	2004,656
180	0,225	0,162	2,964	29,638	1,000	2168,295
210	0,239	0,176	3,281	32,805	1,296	2413,433
240	0,248	0,185	3,484	34,842	1,624	2580,755
300	0,270	0,207	3,982	39,819	1,973	2957,668
360	0,292	0,229	4,480	44,796	2,371	3338,105
420	0,313	0,250	4,955	49,548	2,819	3706,052
480	0,321	0,258	5,136	51,357	3,314	3869,211

Kumulatif R1, R2, dan R3

t (menit)	Jumlah Ibuprofen per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			
	F1R1	F1R2	F1R3	Rata-rata \pm SD
0	0,000	0,000	0,000	0,000 \pm 0,000
15	128,093	160,116	144,105	144,105 \pm 16,012
30	497,641	321,834	385,720	401,732 \pm 88,990
45	678,733	613,245	693,784	661,921 \pm 42,821
60	957,656	923,551	860,785	913,997 \pm 49,137
90	1079,184	1076,782	1365,632	1173,866 \pm 166,079
120	1265,880	1439,606	1747,349	1484,278 \pm 243,823
150	1550,406	1677,859	2004,656	1744,307 \pm 234,302
180	1805,632	2094,481	2168,295	2022,803 \pm 191,662
210	1935,166	2162,851	2413,433	2170,483 \pm 239,225
240	2129,867	2583,957	2580,755	2431,526 \pm 261,250
300	2550,493	3153,170	2957,668	2887,110 \pm 307,471
360	2766,970	3359,560	3338,105	3154,878 \pm 336,110
420	3401,671	3439,619	3706,052	3515,781 \pm 165,869
480	3690,201	3712,297	3869,211	3757,236 \pm 97,600

4.9.2 Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ibuprofen pada Sediaan *Patch* Formula 2

Replikasi 1

t (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Kadar Pengen ceran (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Jumlah Ibuprofen dalam 500 ml Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,072	0	0	0,000	0,000	0,000
15	0,116	0,044	0,294	2,941	0,000	208,151
30	0,127	0,055	0,543	5,430	0,029	386,361
45	0,143	0,071	0,905	9,050	0,084	646,390
60	0,163	0,091	1,357	13,575	0,174	973,027
90	0,175	0,103	1,629	16,290	0,310	1174,773
120	0,188	0,116	1,923	19,231	0,473	1394,453
150	0,208	0,136	2,376	23,756	0,665	1728,295
180	0,226	0,154	2,783	27,828	0,903	2033,317
210	0,241	0,169	3,122	31,222	1,181	2293,186
240	0,265	0,193	3,665	36,652	1,493	2699,561
300	0,279	0,207	3,982	39,819	1,860	2949,663
360	0,307	0,235	4,615	46,154	2,258	3426,169
420	0,328	0,256	5,090	50,905	2,719	3795,077
480	0,346	0,274	5,498	54,977	3,229	4119,312

Replikasi 2

t (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Kadar Pengen ceran (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Jumlah Ibuprofen dalam 500 ml Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,07	0	0	0,000	0,000	0,000
15	0,118	0,048	0,385	3,846	0,000	272,198
30	0,130	0,060	0,656	6,561	0,038	467,059
45	0,141	0,071	0,905	9,050	0,104	647,831
60	0,162	0,092	1,380	13,801	0,195	990,479
90	0,177	0,107	1,719	17,195	0,333	1240,421
120	0,194	0,124	2,104	21,041	0,505	1524,788
150	0,221	0,151	2,715	27,149	0,715	1971,992
180	0,236	0,166	3,054	30,543	0,986	2231,381
210	0,245	0,175	3,258	32,579	1,292	2397,101
240	0,267	0,197	3,756	37,557	1,618	2772,414
300	0,308	0,238	4,683	46,833	1,993	3455,470
360	0,325	0,255	5,068	50,679	2,462	3760,812
420	0,337	0,267	5,339	53,394	2,968	3988,817
480	0,351	0,281	5,656	56,561	3,502	4250,768

Replikasi 3

t (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Kadar Pengen ceran (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Jumlah Ibuprofen dalam 500 ml Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,076	0	0	0,000	0,000	0,000
15	0,121	0,045	0,317	3,167	0,000	224,163
30	0,132	0,056	0,566	5,656	0,032	402,532
45	0,140	0,064	0,747	7,466	0,088	534,628
60	0,147	0,071	0,905	9,050	0,163	651,994
90	0,198	0,122	2,059	20,588	0,253	1474,991
120	0,210	0,134	2,330	23,303	0,459	1681,702
150	0,229	0,153	2,751	27,511	0,692	1996,010
180	0,244	0,168	3,100	30,995	0,967	2262,059
210	0,254	0,178	3,326	33,258	1,277	2444,111
240	0,278	0,202	3,869	38,688	1,610	2851,928
300	0,295	0,219	4,253	42,534	1,997	3151,505
360	0,321	0,245	4,842	48,416	2,422	3597,910
420	0,343	0,267	5,339	53,394	2,906	3984,430
480	0,360	0,284	5,724	57,240	3,440	4294,415

Kumulatif R1, R2, dan R3

t (menit)	Jumlah Ibuprofen per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			
	F2R1	F2R2	F2R3	Rata-rata \pm SD
0	0	0	0	0,000 \pm 0,000
15	208,151	272,198	224,163	234,837 \pm 33,331
30	386,361	467,059	402,532	418,651 \pm 42,695
45	646,39	647,831	534,628	609,616 \pm 64,946
60	973,027	990,479	651,994	871,833 \pm 190,586
90	1174,773	1240,421	1474,991	1296,728 \pm 157,831
120	1394,453	1524,788	1681,702	1533,648 \pm 143,829
150	1728,295	1971,992	1996,01	1898,766 \pm 148,120
180	2033,317	2231,381	2262,059	2175,586 \pm 124,159
210	2293,186	2397,101	2444,111	2378,133 \pm 77,230
240	2699,561	2772,414	2851,928	2774,634 \pm 76,208
300	2949,663	3455,47	3151,505	3185,546 \pm 254,616
360	3426,169	3760,812	3597,91	3594,964 \pm 167,341
420	3795,077	3988,817	3984,43	3922,775 \pm 110,611
480	4119,312	4250,768	4294,415	4221,498 \pm 91,147

4.9.3 Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ibuprofen pada Sediaan *Patch* Formula 3

Replikasi 1

t (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Kadar Pengen ceran (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Jumlah Ibuprofen dalam 500 ml Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,065	0	0	0,000	0,000	0,000
15	0,104	0,039	0,181	1,810	0,000	128,093
30	0,118	0,053	0,498	4,977	0,018	353,537
45	0,136	0,071	0,905	9,050	0,068	645,269
60	0,154	0,089	1,312	13,122	0,158	939,883
90	0,161	0,096	1,471	14,706	0,290	1061,251
120	0,176	0,111	1,810	18,100	0,437	1311,833
150	0,189	0,124	2,104	21,041	0,618	1532,793
180	0,214	0,149	2,670	26,697	0,828	1947,975
210	0,220	0,155	2,805	28,054	1,095	2062,939
240	0,225	0,160	2,919	29,186	1,376	2162,851
300	0,243	0,178	3,326	33,258	1,667	2471,715
360	0,255	0,190	3,597	35,973	2,000	2687,392
420	0,295	0,230	4,502	45,023	2,360	3353,316
480	0,327	0,262	5,226	52,262	2,810	3897,551

Replikasi 2

t (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Kadar Pengen ceran (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Jumlah Ibuprofen dalm 500 ml Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,07	0	0	0,000	0,000	0,000
15	0,110	0,040	0,204	2,036	0,000	144,105
30	0,123	0,053	0,498	4,977	0,020	353,697
45	0,141	0,071	0,905	9,050	0,070	645,429
60	0,156	0,086	1,244	12,443	0,161	892,008
90	0,166	0,096	1,471	14,706	0,285	1060,931
120	0,187	0,117	1,946	19,457	0,432	1407,582
150	0,197	0,127	2,172	21,719	0,627	1581,469
180	0,216	0,146	2,602	26,018	0,844	1901,061
210	0,239	0,169	3,122	31,222	1,104	2287,742
240	0,247	0,177	3,303	33,032	1,416	2437,931
300	0,274	0,204	3,914	39,140	1,747	2893,622
360	0,294	0,224	4,367	43,665	2,138	3241,555
420	0,327	0,257	5,113	51,131	2,575	3800,841
480	0,331	0,261	5,204	52,036	3,086	3901,074

Replikasi 3

t (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Kadar Pengen ceran (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Jumlah Ibuprofen dalm 500 ml Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,071	0	0	0,000	0,000	0,000
15	0,111	0,040	0,204	2,036	0,000	144,105
30	0,119	0,048	0,385	3,846	0,020	273,639
45	0,127	0,056	0,566	5,656	0,059	404,454
60	0,143	0,072	0,928	9,276	0,115	664,643
90	0,178	0,107	1,719	17,195	0,208	1231,615
120	0,197	0,126	2,149	21,493	0,380	1548,004
150	0,216	0,145	2,579	25,792	0,595	1867,437
180	0,232	0,161	2,941	29,412	0,853	2141,876
210	0,241	0,170	3,145	31,448	1,147	2306,796
240	0,254	0,183	3,439	34,389	1,462	2537,203
300	0,270	0,199	3,801	38,009	1,805	2817,727
360	0,296	0,225	4,389	43,891	2,186	3260,929
420	0,329	0,258	5,136	51,357	2,624	3820,375
480	0,336	0,265	5,294	52,941	3,138	3968,803

Kumulatif R1, R2, dan R3

t (menit)	Jumlah Ibuprofen per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			
	F3R1	F3R2	F3R3	Rata-rata \pm SD
0	0,000	0,000	0,000	0,000 \pm 0,000
15	128,093	144,105	144,105	138,767 \pm 9,244
30	353,537	353,697	273,639	326,958 \pm 46,175
45	645,269	645,429	404,454	565,050 \pm 139,081
60	939,883	892,008	664,643	832,178 \pm 147,051
90	1061,251	1060,931	1231,615	1117,932 \pm 98,452
120	1311,833	1407,582	1548,004	1422,473 \pm 118,788
150	1532,793	1581,469	1867,437	1660,566 \pm 180,800
180	1947,975	1901,061	2141,876	1996,971 \pm 127,665
210	2062,939	2287,742	2306,796	2219,159 \pm 135,626
240	2162,851	2437,931	2537,203	2379,328 \pm 193,934
300	2471,715	2893,622	2817,727	2727,688 \pm 224,903
360	2687,392	3241,555	3260,929	3063,292 \pm 352,683
420	3353,316	3800,841	3820,375	3658,177 \pm 264,198
480	3897,551	3901,074	3968,803	3922,476 \pm 40,159

4.9.4 Contoh Perhitungan Massa Ibuprofen Tertransport Menggunakan Alat Uji Disolusi

Pengambilan sampel formula 1 replikasi pada menit ke-30, diketahui :

Diameter sel difusi = 3,0 cm

Luas penampang membran = πr^2
 = 3,14 x (1,5)²
 = 7,065 cm²

$$\text{Serapan menit ke-30} = 0,111$$

$$\text{Serapan } t_{30}-t_0 = 0,111 - 0,012$$

$$= 0,099$$

$$\text{Persamaan regresi} \quad y = 0,0442x + 0,031$$

$$0,062 = 0,0442x + 0,031$$

$$0,031 = 0,0442x$$

$$\text{Kadar ibuprofen} \quad x = 0,701 \text{ ppm}$$

$$\text{Kadar ibuprofen setelah pengenceran} = \frac{10 \text{ ml}}{1 \text{ ml}} \times 0,701 \text{ ppm}$$

$$= 7,01 \text{ ppm}$$

$$= 7,01 \mu\text{g/ml}$$

$$\text{Koreksi wuster} = \frac{5 \text{ ml}}{500 \text{ ml}} \times C_{t_0-t_{15}}$$

$$= \frac{5 \text{ ml}}{500 \text{ ml}} \times (0,000 + 1,81) \mu\text{g/ml}$$

$$= 0,0181 \mu\text{g/ml}$$

Jumlah ibuprofen dalam 500 ml PBS $7,4 \pm 0,5$ per satuan luas

$$= (\text{kadar ibuprofen setelah pengenceran} + \text{koreksi wuster}) \times 500 \text{ ml}$$

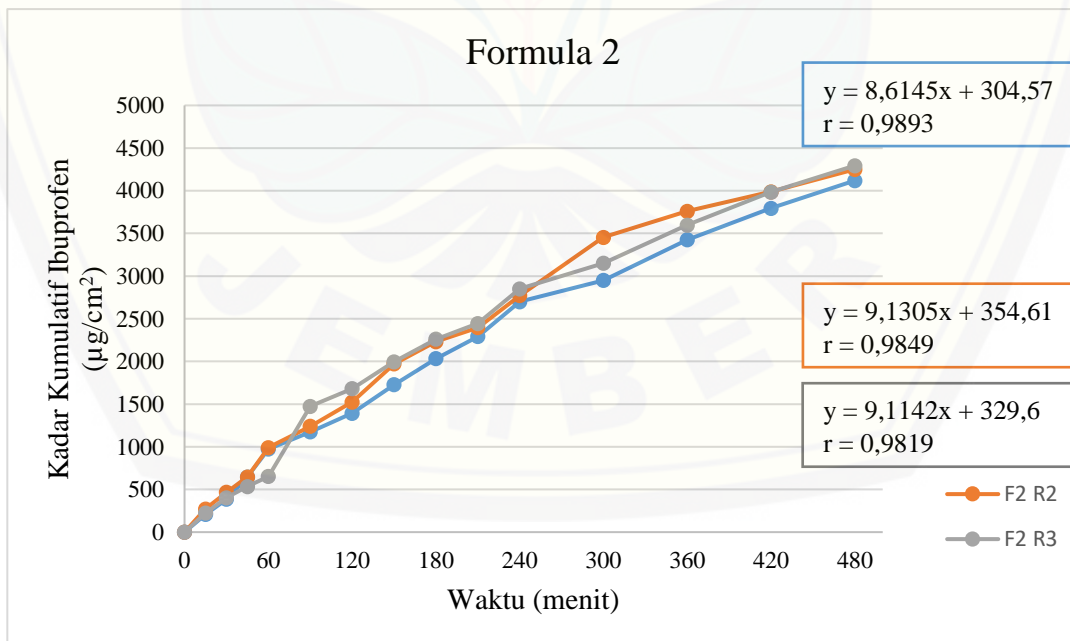
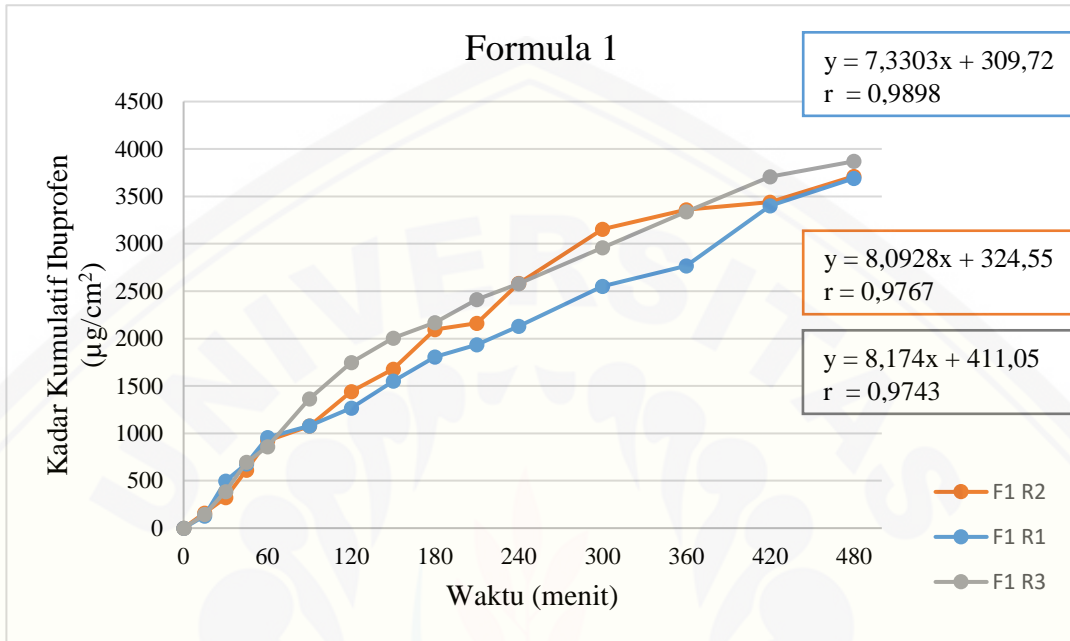
$$= (7,01 + 0,0181) \mu\text{g/ml} \times 500 \text{ ml}$$

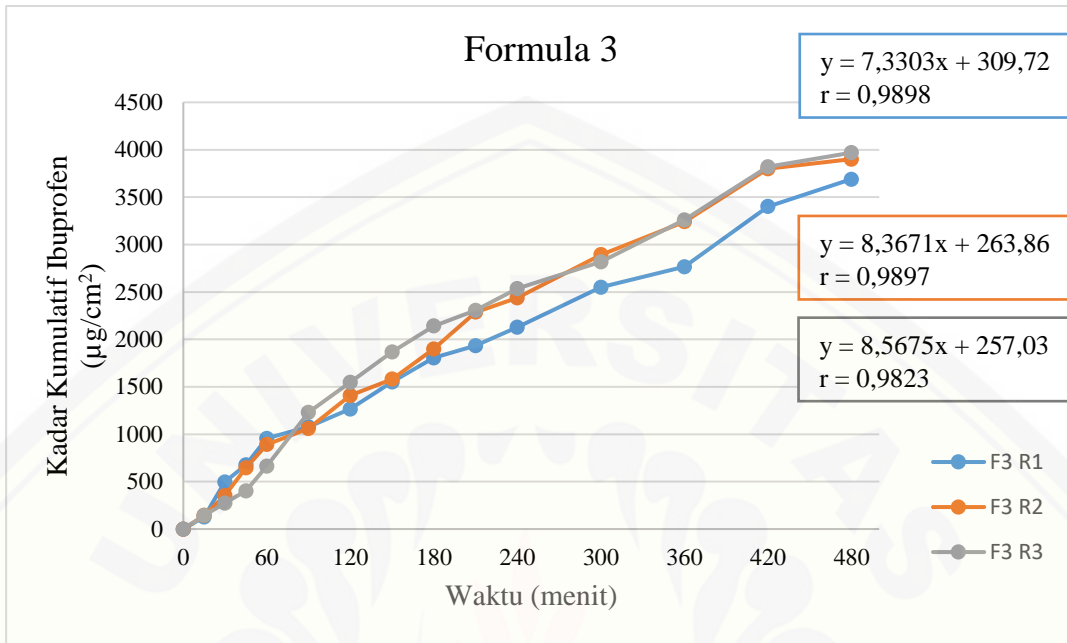
$$= 3514,05 \mu\text{g}$$

$$\text{Jumlah ibuprofen per satuan luas} = \frac{3514,05 \mu\text{g}}{7,065 \text{ cm}^2}$$

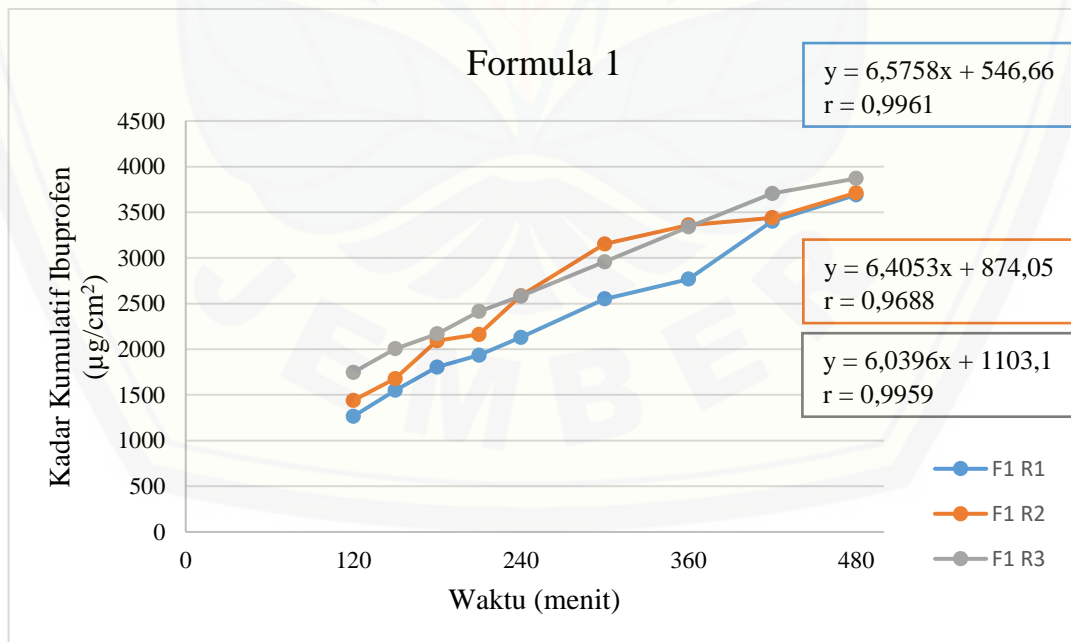
$$= 497,641 \mu\text{g/cm}^2$$

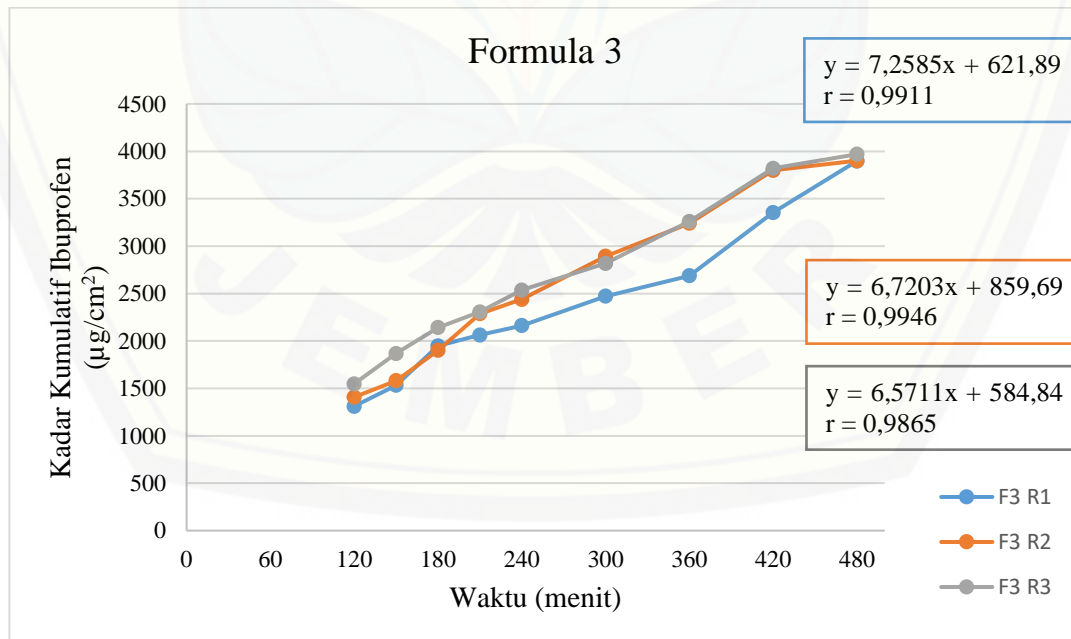
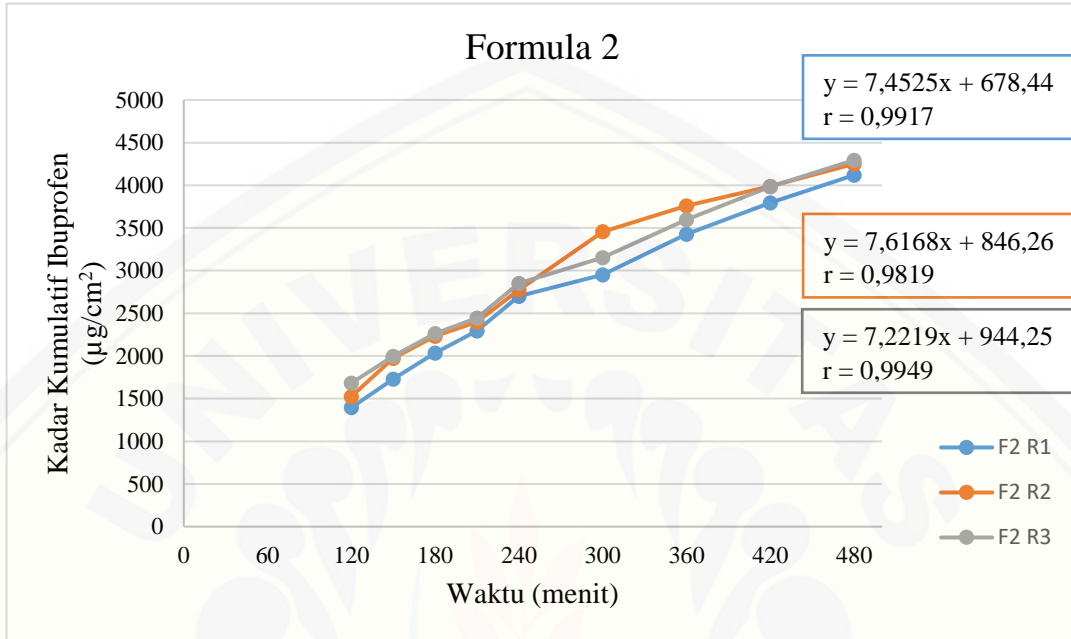
4.9.5 Grafik Penentuan Nilai *Fluks* Sediaan *Patch* Ibuprofen Formula 1





4.10 Grafik Fluks Penetrasi Sediaan Patch ibuprofen





4.11 Uji Statistik pH Permukaan Patch

Uji Normalitas

Tests of Normality

formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
pH formula 1	.253	3	.	.964	3	.637
formula 2	.232	3	.	.980	3	.726
formula 3	.253	3	.	.964	3	.637

a. Lilliefors Significance Correction

Uji One Way ANOVA

ANOVA

ANOVA					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.291	2	.146	208.206	.000
Within Groups	.004	6	.001		
Total	.296	8			

Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

pH			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.984	2	6	.218

Uji LSD

Multiple Comparisons

pH

LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula 2	.19667*	.02160	.000	.1438	.2495
	formula 3	.44000*	.02160	.000	.3871	.4929
formula 2	formula 1	-.19667*	.02160	.000	-.2495	-.1438
	formula 3	.24333*	.02160	.000	.1905	.2962
formula 3	formula 1	-.44000*	.02160	.000	-.4929	-.3871
	formula 2	-.24333*	.02160	.000	-.2962	-.1905

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

4.12 Hasil Uji Optimasi Patch Ibuprofen Dengan Design Expert trial versi 10.0.4

4.12.1 Hasil Uji Optimasi persen *moisture content* Ibuprofen Dengan *Design Expert trial* versi 10.0.4

*** Mixture Component Coding is L_Pseudo. ***

Summary (detailed tables shown below)					
	Sequential	Lack of Fit	Adjusted	Predicted	
Source	p-value	p-value	R-Squared	R-Squared	
Linear	0.0773	0.0120	0.2910	0.0378	
Quadratic	<u>0.0120</u>		<u>0.7338</u>	<u>0.5508</u>	<u>Suggested</u>
Cubic					Aliased

Lack of Fit Tests					
	Sum of		Mean	F	p-value
Source	Squares	df	Square	Value	Prob > F
Linear	0,13	1	0,13	12,64	0,0120
Quadratic	0,000	0			Suggested
Cubic	0,000	0			Aliased
Pure Error	0,063	6	0,011		

Model Summary Statistics					
	Std.		Adjusted	Predicted	
Source	Dev.	R-Squared	R-Squared	R-Squared	PRESS
Linear	0,17	0,3796	0,2910	0,0378	0,31
Quadratic	0,10	0,8004	0,7338	0,5508	0,14
Cubic					+

Response 1 MC

ANOVA for Quadratic Mixture model						
*** Mixture Component Coding is L_Pseudo. ***						
Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]						
	Sum of		Mean	F	p-value	
Source	Squares	df	Square	Value	Prob > F	
Model	0,25	2	0,13	12,03	0,0080	significant
¹ Linear Mixture	0,12	1	0,12	11,41	0,0149	
AB	0,13	1	0,13	12,64	0,0120	
Pure Error	0,063	6	0,011			
Cor Total	0,32	8				

The Model F-value of 12,03 implies the model is significant. There is only a 0,80% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	0,10	R-Squared	0,8004
Mean	3,94	Adj R-Squared	0,7338
C.V. %	2,60	Pred R-Squared	0,5508
PRESS	0,14	Adeq Precision	6,743
-2 Log Likelihood	-19,07	BIC	-14,67
		AICc	-13,07

The "Pred R-Squared" of 0,5508 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,7338; i.e. the difference is less than 0.2. "Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 6,743 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

$$\begin{aligned} \text{MC} = & \\ & +4,00 * A \\ & +3,72 * B \\ & +1,03 * AB \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels of the factors are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation in Terms of Real Components:

$$\begin{aligned} \text{MC} = & \\ & +4,00000 * \text{Gliserin} \\ & +3,71667 * \text{Propilen glikol} \\ & +1,03333 * \text{Gliserin} * \text{Propilen glikol} \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

Final Equation in Terms of Actual Components:

$$\begin{aligned}
 \text{MC} = & \\
 & +0,010256 * \text{Gliserin} \\
 & +9,52991\text{E-}003 * \text{Propilen glikol} \\
 & +6,79378\text{E-}006 * \text{Gliserin} * \text{Propilen glikol}
 \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

4.12.2 Hasil Uji Optimasi Fluks Ibuprofen Dengan *Design Expert trial* versi 10.0.4

*** Mixture Component Coding is L_Pseudo. ***

Summary (detailed tables shown below)					
	Sequential	Lack of Fit	Adjusted	Predicted	
Source	p-value	p-value	R-Squared	R-Squared	
Linear	0,2684	0,0061	0,0527	-0,3001	
<u>Quadratic</u>	<u>0,0061</u>		<u>0,7128</u>	<u>0,5154</u>	<u>Suggested</u>
Cubic					Aliased

Lack of Fit Tests						
	Sum of		Mean	F	p-value	
Source	Squares	df	Square	Value	Prob > F	
Linear	1,40	1	1,40	17,09	0,0061	
<u>Quadratic</u>	<u>0,000</u>	<u>0</u>				<u>Suggested</u>
Cubic	0,000	0				Aliased
Pure Error	0,49	6	0,082			

Model Summary Statistics						
Source	Std. Dev.	R-Squared	Adjusted R-Squared	Predicted R-Squared	PRESS	
Linear	0,52	0,1711	0,0527	-0,3001	2,96	
Quadratic	0,29	0,7846	0,7128	0,5154	1,10	Suggested
Cubic					+	Aliased

Response 2 Fluks

ANOVA for Quadratic Mixture model						
*** Mixture Component Coding is L_Pseudo. ***						
Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]						
Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	1,79	2	0,89	10,93	0,0100	significant
¹ Linear Mixture	0,39	1	0,39	4,77	0,0717	
AB	1,40	1	1,40	17,09	0,0061	
Pure Error	0,49	6	0,082			
Cor Total	2,28	8				

The Model F-value of 10,93 implies the model is significant. There is only a 1,00% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	0,29	R-Squared	0,7846
Mean	6,87	Adj R-Squared	0,7128
C.V. %	4,16	Pred R-Squared	0,5154
PRESS	1,10	Adeq Precision	6,607
-2 Log Likelihood	-0,65	BIC	3,75
		AICc	5,35

The "Pred R-Squared" of 0,5154 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,7128; i.e. the difference is less than 0.2. "Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 6,607 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

$$\begin{aligned}\text{Fluks} = & \\ & +6,34 * A \\ & +3,34 * B \\ & +6,85 * AB\end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels of the factors are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation in Terms of Real Components:

$$\begin{aligned}\text{Fluks} = & \\ & +6,34000 * \text{Gliserin} \\ & +3,34333 * \text{Propilen glikol} \\ & +6,84967 * \text{Gliserin} * \text{Propilen glikol}\end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

Final Equation in Terms of Actual Components:

$$\begin{aligned}\text{Fluks} = & \\ & +0,016256 * \text{Gliserin} \\ & +0,017563 * \text{Propilen glikol} \\ & +2,19812 * \text{Gliserin} * \text{Propilen glikol}\end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

4.12.3 Solusi

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:Gliserin	is in range	0	390	1	1	3
B:Propilen glikol	is in range	0	390	1	1	3
MC	is in range	1	10	1	1	3
Fluks	maximize	4,3686	7,617	1	1	3

Solutions

Number	Gliserin	Propilen glikol	MC	Fluks	Desirability
1	<u>165,264</u>	<u>224,736</u>	<u>4,089</u>	<u>7,450</u>	<u>0,949</u> <u>Selected</u>

Number of Starting Points: 103					
Gliserin	Propilen glikol	Gliserin	Propilen glikol	Gliserin	Propilen glikol
0	390	332.345	57.6547	80.9908	309.009
208.535	181.465	142.808	247.192	377.585	12.4146
258.845	131.155	189.885	200.115	298.215	91.7851
177.589	212.411	165.264	224.736	242.072	147.928
49.3297	340.67	62.6628	327.337	298.441	91.5594
64.0468	325.953	77.7927	312.207	351.643	38.357
104.531	285.469	77.8401	312.16	331.878	58.1223
32.1908	357.809	36.2915	353.708	214.011	175.989
95.678	294.322	343.936	46.064	54.6708	335.329
318.636	71.3642	289.446	100.554	104.081	285.919
358.592	31.4084	251.903	138.097	298.711	91.2891
366.823	23.1771	161.275	228.725	270.373	119.627
68.3711	321.629	223.828	166.172	199.24	190.76
218.673	171.327	56.049	333.951	292.02	97.9803
143.72	246.28	110.814	279.186	0.386972	389.613
249.824	140.176	197.573	192.427	57.3538	332.646

8.79565	381.204	163.694	226.306	250.709	139.291
4.18161	385.818	65.5799	324.42	353.569	36.431
204.041	185.959	326.107	63.8929	185.509	204.491
5.71199	384.288	157.124	232.876	49.463	340.537
362.683	27.317	169.662	220.338	54.5675	335.432
110.784	279.216	157.22	232.78	368.95	21.0497
197.178	192.822	372.686	17.3135	112.216	277.784
147.957	242.043	308.633	81.3669	356.111	33.8889
361.892	28.1077	2.05625	387.944	305.992	84.0076
138.245	251.755	229.952	160.048	66.4703	323.53
55.6274	334.373	228.312	161.688	304.648	85.3522
6.28216	383.718	329.522	60.4777	218.628	171.372
235.361	154.639	209.562	180.438	3.3877	386.612
113.077	276.923	240.007	149.993		
64.2892	325.711	314.91	75.0899		
338.829	51.1714	269.426	120.574		
383.245	6.75498	225.125	164.875		
116.055	273.945	259.701	130.299		
187.536	202.464	303.81	86.1898		
145.351	244.649	171.256	218.744		

4.13 Dokumentasi Alat dan Pengujian

4.13.1 Pembuatan Dispersi Padat Ibuprofen



4.13.2 Pembuatan Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4



4.13.3 Pembuatan Kurva Baku dalam Larutan Dapar



4.13.4 Penimbangan Bahan *Patch* Ibuprofen



4.13.5 Pembuatan *Patch* Ibuprofen



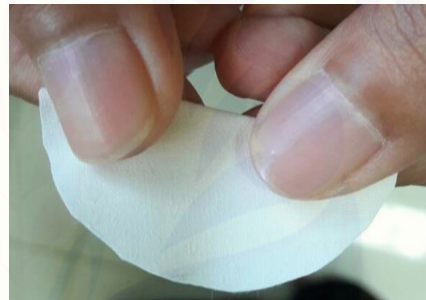
4.13.6 Pengujian ketebalan *Patch* Ibuprofen dengan Mikrometer Sekrup



4.13.7 Pengujian Keseragaman Bobot *Patch* Ibuprofen



4.13.8 Pengujian Ketahanan Lipat *Patch* Ibuprofen




4.13.9 Pengujian pH Permukaan dengan pH meter



4.13.10 Penetapan Kadar *Patch* Ibuprofen4.13.11 Pengujian Persen *Moisture content*4.13.12 Pengujian FTIR *Patch* Ibuprofen

4.13.13 Uji Penetrasi *In Vitro* Patch Ibuprofen

4.14 Sertifikat Analisis Ibuprofen


ibiocause 湖北百科格莱制药有限公司
 HUBEI GRANULES-BIOCAUSE PHARMACEUTICAL CO., LTD


Certificate of Analysis
 ISSUING DATE: JUL.15,2015
 No.:151359

Product: Ibuprofen (45Grade) Test Standard: BP
 Batch#:C100-1506172M Quantity: 1100kg
 Manufacturing Date:2015.06.18 Testing Date:2015.06.19
 Expiry Date:2020.06.17

Items	Specifications	Results
Characteristics	White Crystalline Powder	Conforms
Solubility	Practically insoluble in water, freely soluble in acetone, in methanol and in methylene chloride. It dissolves in dilute solutions of alkalihydroxides and carbonates.	Conforms
Identification	A. Melting Point :75.0---78.0°C	75.5-76.4°C
	C. IR Spectral Match	Conforms
Optical Rotation	-0.05°— +0.05°	0.00°
Appearance of Solution	Clear and Colorless	Conforms
Related Substances	2-[3-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid(impurity A): not more than 0.15%	0.02%
	2-[4-(2-methylpropanoyl)phenyl]propanoic acid(impurity J): not more than 0.15%	Not detected
	2-(4-methylphenyl)propanoic acid(impurity D): not more than 0.05%	Not detected
	2-(4-ethylphenyl)propanoic acid(impurity N): not more than 0.15%	0.02%
	2-(4-propylphenyl)propanoic acid: not more than 0.05%	0.01%
	2-(4-butylphenyl)propanoic acid(impurity B): not more than 0.05%	Not detected
	Any unknown impurity: not more than 0.05%	0.03%
	Total impurities: not more than 0.2%	0.08%
Heavy Metals	Not More Than 10ppm	<10ppm
Loss on Drying	Not More Than 0.5%	0.10%
Sulfated Ash	Not More Than 0.1%	0.01%
Assay(Dry Basis)	98.5 - 101.0%	99.9%
Residual solvents (Petroleum ether)	Not more than 250ppm	47ppm
ADDITIONAL TESTS		
Bulk Density	0.20-0.50g/ml	0.30g/ml
Tapped Density	0.40-0.70g/ml	0.50g/ml
Median Particle Size	30-60um	39.9um
Conclusion:The product meets BP specifications. *Note:The test for impurity F described in the monograph is not necessary since this impurity cannot be present with the route of synthesis used.		

Qc supervisor: 官倩倩 Checked by: 钟琴 Analyst(s): 叶金红 于剑飞 高桂玲 刘凡 欧苗 肖国梅
 CREDIT NUMBER 014TFSY053093 DATED150706
 COMMERCIAL INVOICE NUMBER: GIB15032187 DATED 150706

Site(s) of production: Hubei Granules-biocause pharmaceutical CO.,LTD.
 122 Yangwan Road China-448000 Jingmen City,Hubei Province


 Yudhi Irawan, S.Si., Apt.
 SIKA. 32.16 / 2013 / 1.042