

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI PROPILEN GLIKOL
SEBAGAI *ENHANCER* TERHADAP SEDIAAN *TRANSDERMAL PATCH*
IBUPROFEN *IN VITRO***

SKRIPSI

Oleh :

MISNAMAYANTI

NIM. 15670019



**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG**

2019

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI PROPILEN GLIKOL
SEBAGAI *ENHANCER* TERHADAP SEDIAAN *TRANSDERMAL PATCH*
IBUPROFEN *IN VITRO***

SKRIPSI

**Diajukan Kepada:
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang
untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S. Farm)**

**Oleh:
MISNAMAYANTI
NIM: 15670019**

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2019**

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI PROPILEN GLIKOL SEBAGAI
ENHANCER TERHADAP SEDIAAN *TRANSDERMAL PATCH*
IBUPROFEN *IN VITRO***

SKRIPSI

Oleh:
MISNAMAYANTI
NIM: 15670019

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:
Tanggal: 23 Oktober 2019

Dosen Pembimbing I



Hajar Sugihantoro, M.P.H, Apt.
NIP. 19851216 2016801 1 086

Dosen Pembimbing II



Begum Fauziah, S.Si., M.Farm
NIP. 19830628 200912 2 004

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi




Nur Hafidha, M.Kes, Apt
NIP. 19800203 200912 2 003

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI PROPILEN GLIKOL SEBAGAI
ENHANCER TERHADAP SEDIAAN *TRANSDERMAL PATCH*
IBUPROFEN *IN VITRO***

SKRIPSI

Oleh:

MISNAMAYANTI

NIM: 15670019

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
dan Dinyatakan Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S. Farm)
Tanggal: 23 Oktober 2019

Ketua Penguji : Begum Fauziah, S.Si., M.Farm.
NIP. 19830628 200912 2 004

Anggota Penguji : Meilina Ratna Dianti, S.Kep., NS., M.Kep.
NIP. 19820523 200912 2 001

Abdul Hakim, M.P.I, M.Farm, Apt.
NIP. 19761214 200912 1 002

Hajar Sugihantoro, M.P.H, Apt.
NIP. 19851216 20166801 1 086

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi



Rohana Muti'ah, M.Kes, Apt.
NIP. 19800203 200912 2 003

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Misnamayanti

NIM : 15670019

Jurusan : Farmasi

Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Judul Penelitian : Pengaruh Variasi Konsentrasi Propilen Glikol Sebagai
Enhancer Terhadap Sediaan *Transdermal Patch* Ibuprofen *In Vitro*

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa hasil penelitian yang saya tulis ini benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia untuk mempertanggung jawabkan, serta diproses sesuai peraturan yang berlaku.

Malang, 23 Oktober 2019

Yang Membuat Pernyataan,



Misnamayanti

NIM. 15670019



MOTTO

“Keajaiban Adalah Hasil Dari Kerja Keras”

TTBY

HALAMAN PERSEMBAHAN

Alhamdulillah rabbil‘aalamin, puji dan syukur senantiasa dipanjatkan kehadirat Allah SWT beserta shalawat dan salam kepada Nabi Muhammad SAW sehingga bisa terselesaikannya skripsi ini.

Dengan rasa syukur yang mendalam, karya ilmiah ini saya persembahkan kepada:

1. Kedua orang tuaku, Ayahanda tercinta H. Toyyib dan Ibunda tercinta Hj. Nabila yang sudah memberikan restu, doa, dukungan dalam segala bentuk semangat dan kasih sayang tidak pernah putus.
2. Kakakku tersayang Moh. Hasan yang selalu mendoakan, memberikan semangat, dan sumber inspirasi di setiap keletihan penyusunan tugas akhir ini.
3. Adikku tercinta Ana Aulia Un Naura, Afifah Putri, dan Intan Purwaningsih, serta mbak ku Khosniyah, Lindawati, S. AB yang selalu memberikan semangat.
4. Terimakasih kepada Bapak Hajar Sugihantoro, M.P.H., Apt., selaku dosen pembimbing I dan Ibu Begum Fauziyah, S.Si., M.Farm., selaku dosen pembimbing II atas kesabaran yang telah diberikan dalam membimbing dan mengajarkan banyak ilmunya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
5. Terimakasih kepada Ibu Meilina Ratna Dianti, S.Kep., NS.,M.Kep., selaku dosen penguji utama serta kepada Bapak Abdul Hakim, M.P.I, M.Farm, Apt., selaku dosen pembimbing agama yang telah mengajarkan banyak ilmunya.
6. Terimakasih tak terhingga kepada kakak tercinta tim “Proyek ibu Rahmi Annisa, M. Farm., Apt” Rahmat, Wirda, Fahmi, Edi, dan Novi atas suka duka, kebersamaan, dukungan, dan luar biasa sabar atas bantuan yang diberikan kepada penulis.
7. Terimakasih tak terhingga untuk sahabat terdekatku Wasilatul Hidayah, S.Kep, untuk sahabatku kontrakan orange (Beta, charisma, monting, tika) serta sahabatku (shoviyyah, Ainun) yang telah menjadi teman dalam

mengerjakan skripsi, menjadi teman bertukar pikiran, teguran dan masukan yang diberikan untuk mengubah saya menjadi pribadi yang lebih baik serta yang selalu menemani dan menyemangati selama menuntut ilmu.

8. Terimakasih untuk teman-teman seperjuangan farmasi 2015 “Pharmajelly” yang telah memberikan semangat dan warna selama menempuh perkuliahan.



KATA PENGANTAR



Segala puji bagi Allah SWT yang telah melimpahkan nikmat, rahmat serta hidayah-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan penyusunan skripsi dengan judul “**Pengaruh Variasi Konsentrasi Propilen Glikol Sebagai *Enhancer* terhadap Sediaan *Transdermal Patch* Ibuprofen**” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana dalam bidang Farmasi di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan serta arahan dari berbagai pihak. Untuk itu ucapan terima kasih penulis ucapkan sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Bapak Prof. Dr. H. Abdul Haris, M.Ag., selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Bapak Prof. Dr. Bambang Pardjianto, Sp.B., Sp.Bp-Re (K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Ibu Dr. Roihatul Muti’ah, M.Kes. Apt., selaku Ketua Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Bapak Hajar Sugihantoro, M.P.H., Apt., selaku dosen pembimbing utama yang selalu luar biasa sabar membimbing, memberikan masukan dan saran selama penyusunan proposal ini.
5. Ibu Begum Fauziah, S.Si., M.Farm., selaku dosen pembimbing kedua yang telah banyak meluangkan waktu serta bimbingan selama penyusunan proposal ini.

4. Seluruh Dosen Pengajar di Jurusan Farmasi yang telah memberikan bimbingan dan membagi ilmunya kepada penulis selama berada di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
5. Kedua orang tua tercinta yang senantiasa mencurahkan cinta kasih, doa dan memberi dukungan dan motivasi untuk tidak menyerah dan tetap berusaha.
6. Kepada keluarga tercinta Ibu Bahriyah, Sabaruddin, Moh. Hasan, H. Abdurahman, dan H. Majid terimakasih atas segala dukungan moral maupun material, semangat, kasih sayang, dan doa yang selalu diberikan.
7. Kepada teman saya Nunung dan Nabila terimakasih saya sampaikan atas bantuan yang telah diberikan selama penelitian ini, serta teman-teman Farmasi angkatan 2015 (Pharmajelly) yang telah mewarnai hari-hari saya yang selalu bersama saat sedih dan senang.
8. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan selama masa penelitian dan penyusunan tugas akhir.

Penulis menyadari adanya kekurangan dan keterbatasan dalam penulisan skripsi ini. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan kritik dan saran yang dapat membangun dari semua pihak demi penyempurnaan skripsi ini. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi dapat bermanfaat bagi kita semua.

Malang, 23 Oktober 2019

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	
MOTTO	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
DAFTAR SINGKATAN.....	ix
ABSTRAK	xi
ABSTRACT	xii
الملخص.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan	6
1.3.1 Tujuan Umum.....	6
1.3.2 Tujuan Khusus	6
1.4 Manfaat Penelitian	7
1.4.1 Manfaat Akademik	7
1.4.2 Manfaat Praktis.....	7
1.5 Batasan Masalah.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 Tinjauan Nyeri	9
2.2 Ibuprofen.....	10
2.2.1 Sifat fisikokimia ibuprofen.....	11
2.2.2 Farmakokinetik.....	11
2.2.3 Farmakodinamik.....	12
2.3 Anatomi dan Fisiologi Kulit	12
2.3.1 Anatomi	12
2.3.2 Fisiologi Kulit.....	15
2.3.3 Tinjauan Rute Penetrasi.....	17
2.3.4 Mekanisme <i>Enhancer</i>	19
2.4 Tinjauan Tentang <i>Transdermal Patch</i>	19
2.4.1 Keuntungan dan Kerugian <i>Transdermal Patch</i>	20
2.4.1.1 Keuntungan <i>Transdermal Patch</i>	20
2.4.1.2 Kerugian <i>Transdermal Patch</i>	20
2.4.2 Komponen <i>Transdermal Patch</i>	21
2.4.3 Jenis <i>Transdermal Patch</i>	23

2.4.4	Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Penetrasi.....	24
2.4.5	Uji Penetrasi <i>Patch</i>	26
2.5	Monografi Bahan	27
2.4.1	Carbopol	27
2.4.2	Etil Selulosa.....	28
2.4.3	HPMC.....	29
2.4.4	Propilen Glikol	29
2.4.5	Polietilen Glikol.....	30
2.4.6	Trietanolamin.....	31
2.5	Tinjauan dalam Persepektif Islam.....	31
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....		33
3.1	Bagan Kerangka Konseptual.....	33
3.2	Uraian Kerangka Konseptual	34
3.3	Hipotesis Penelitian.....	35
BAB IV RANCANGAN PENELITIAN.....		36
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	36
4.2	Waktu dan Tempat Penelitian	36
4.2.1	Waktu Penelitian	36
4.2.1	Tempat Penelitian	36
4.3	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	36
4.3.1	Variabel Penelitian	36
4.3.2	Definisi Operasional	37
4.4	Alat dan Bahan Penelitian.....	38
4.3.3	Alat Penelitian	38
4.3.4	Bahan-Bahan Penelitian	38
4.5	Skema Kerja Penelitian	39
4.6	Tahapan Penelitian	39
4.6.1	Dosis Ibuprofen dalam Sediaan <i>Transdermal Patch</i>	39
4.6.2	Tahapan Pembuatan Kurva Kalibrasi Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat salin pH 7,4 ± 0,05	40
4.6.2.1	Pembuatan Larutan Dapar Fospat pH 7,4±0,05	40
4.6.2.2	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen dalam Dapar Fosfat salin pH 7,4±0,05	40
4.6.2.3	Pembuatan Kurva Kalibrasi Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat pH salin pH 7,4 ± 0,05	41
4.6.3	Parameter Sediaan <i>Transdermal Patch</i>	41
4.6.4	Rancangan Formula.....	43
4.6.5	Pembuatan <i>Transdermal Patch</i> Ibuprofen	43
4.6.6	Evaluasi Sediaan	45
4.6.6.1	Uji Organoleptik.....	45
4.6.6.2	Uji Ketebalan <i>Patch</i>	45
4.6.6.3	Uji Keseragaman Bobot	45
4.6.6.4	Uji Ketahanan Lipat	45
4.6.6.5	Uji pH.....	45
4.6.6.6	Penetapan % <i>recovery</i> Ibuprofen dalam Sediaan <i>Transdermal Patch</i>	46

4.6.6.7 Uji Stabilitas <i>Freeze-Thaw</i>	47
4.6.6.8 Uji Penetrasi Sediaan <i>Patch</i> Ibuprofen	47
4.7 Analisis Statistika.....	49
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	51
5.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05.....	51
5.2 Pembuatan Sediaan <i>Transdermal Patch</i>	52
5.3 Evaluasi Hasil Sediaan <i>Transdermal Patch</i> Ibuprofen	55
5.3.1 Uji Organoleptik <i>Patch</i> Ibuprofen	55
5.3.2 Uji Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Ibuprofen	56
5.3.3 Uji Ketahanan Lipat <i>Patch</i> Ibuprofen	60
5.3.4 Uji Ketebalan <i>Patch</i> Ibuprofen.....	61
5.3.5 Uji pH Permukaan <i>Patch</i> Ibuprofen	62
5.3.6 Penetapan % <i>recovery Patch</i> Ibuprofen	65
5.3.7 Uji Stabilitas <i>Freeze-Thaw</i>	70
5.3.8 Uji Penetrasi <i>In Vitro</i> Sediaan <i>Transdermal Patch</i> Ibuprofen	71
BAB VI PENUTUP	79
6.1 Kesimpulan	79
6.2 Saran.....	80
DAFTAR PUSTAKA	81
LAMPIRAN.....	88

DAFTAR TABEL

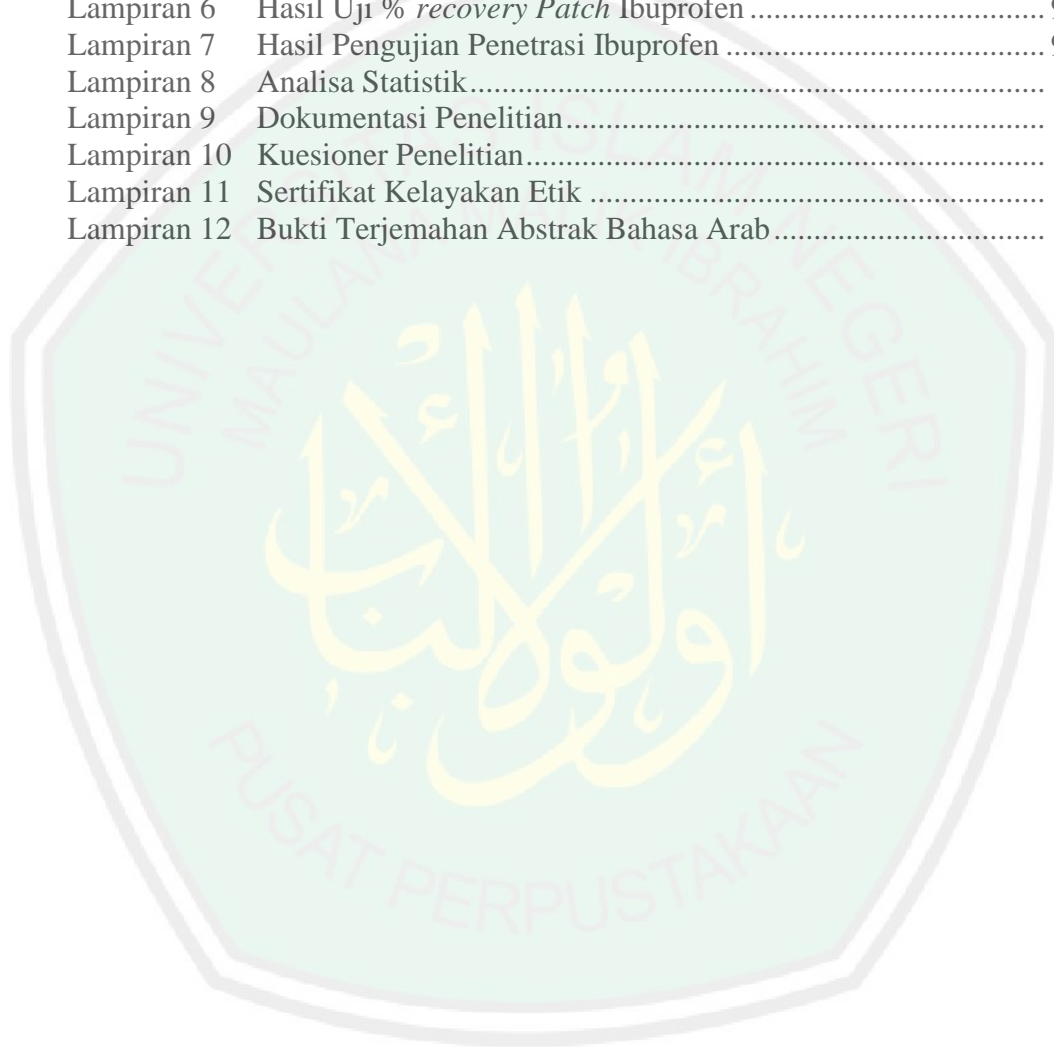
Tabel 4.1	Rancangan Formulasi <i>Transdermal Patch</i> Ibuprofen	43
Tabel 5.1	Hasil Pengamatan Organoleptis <i>Patch</i> Ibuprofen	55
Tabel 5.2	Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Ibuprofen.....	57
Tabel 5.3	<i>P-Value</i> Uji Normalitas <i>Shapiro_Wilk</i> Keseragaman Bobot	58
Tabel 5.4	Hasil Uji Homogenitas <i>Levene's Test</i>	59
Tabel 5.5	Hasil Uji <i>One Way ANOVA</i>	59
Tabel 5.6	Hasil Uji <i>LSD Multiple Comparasion</i>	60
Tabel 5.7	Hasil Pengujian Ketahanan Lipat <i>Patch</i> Ibuprofen.....	60
Tabel 5.8	Hasil Pengujian Ketebalan dalam Satu <i>Patch</i>	61
Tabel 5.9	Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Ibuprofen	63
Tabel 5.10	<i>P-Value</i> Uji Normalitas <i>Shapiro_Wilk</i> pH Permukaan <i>Patch</i>	63
Tabel 5.11	Hasil Uji Homogenitas <i>Levene's Test</i>	64
Tabel 5.12	Hasil uji <i>Kruskal wallis Test</i>	64
Tabel 5.13	Hasil Uji <i>LSD Multiple Comparasion</i>	65
Tabel 5.14	Hasil Absorbansi Kurva Baku Ibuprofen dalam Etanol 96%	66
Tabel 5.15	% <i>Recovery</i> Ibuprofen dalam Sediaan <i>Transdermal Patch</i>	68
Tabel 5.16	<i>P-Value</i> Uji Normalitas <i>Shapiro_Wilk</i> Keseragaman Kadar	68
Tabel 5.17	Hasil Uji Homogenitas <i>Levene's Test</i>	68
Tabel 5.18	Hasil Uji <i>One Way ANOVA</i>	69
Tabel 5.19	Hasil Uji <i>LSD Multiple Comparasion</i>	69
Tabel 5.20	Hasil Pengamatan Uji <i>Freeze-Thaw</i> S65elama 6 Siklus.....	70
Tabel 5.21	Hasil Perhitungan Kadar Kumulatif Tiap Formula <i>Patch</i> Ibuprofen	74
Tabel 5.22	<i>P-Value</i> Uji Normalitas <i>Shapiro_Wilk</i> Penetrasi Obat.....	75
Tabel 5.23	Hasil Uji Homogenitas <i>Levene's Test</i>	76
Tabel 5.24	Hasil uji <i>Kruskal wallis Test</i>	76
Tabel 5.25	Hasil Uji <i>Post Hoc</i> (<i>LSD</i>)	77

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Struktur Ibuprofen	11
Gambar 2.2	Struktur Penampang Kulit	15
Gambar 2.3	Jalur Penetrasi Melalui Kulit	18
Gambar 2.4	<i>Matrix Controlled System</i>	23
Gambar 2.5	<i>Membran Controlled System</i>	24
Gambar 2.6	Sel Difusi Franz	27
Gambar 2.7	Rumus Struktur Carbopol	28
Gambar 2.8	Rumus Struktur Etil Selulosa	29
Gambar 2.9	Rumus Struktur HPMC	29
Gambar 2.10	Rumus Struktur Propilen Glikol	30
Gambar 2.11	Rumus Struktur Polietilen Glikol	31
Gambar 2.12	Rumus Struktur Trietanolamin	31
Gambar 3.1	Bagan Kerangka Konseptual	33
Gambar 4.1	Skema Kerja Penelitian	39
Gambar 4.2	Alur Kerja Pembuatan <i>Transdermal Patch</i> Ibuprofen	44
Gambar 5.1	Spektra Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen	51
Gambar 5.2	Hasil Sediaan <i>Transdermal Patch</i> Ibuprofen	55
Gambar 5.3	Spektra Panjang Gelombang Ibuprofen	65
Gambar 5.4	Kurva Baku Ibuprofen Dalam Larutan Etanol 96%	66
Gambar 5.5	Proses Pengambilan Kulit Abdomen Hewan Coba	72
Gambar 5.6	Profil Laju Penetrasi Keempat Formula Sediaan <i>Transdermal Patch</i> Ibuprofen	73

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Skema Pembuatan	88
Lampiran 2	Hasil Uji Organoleptik	93
Lampiran 3	Hasil Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Ibuprofen	93
Lampiran 4	Hasil Ketebalan <i>Patch</i> Ibuprofen	94
Lampiran 5	Hasil Uji pH <i>Patch</i> Ibuprofen.....	94
Lampiran 6	Hasil Uji % <i>recovery Patch</i> Ibuprofen	94
Lampiran 7	Hasil Pengujian Penetrasi Ibuprofen	96
Lampiran 8	Analisa Statistik.....	105
Lampiran 9	Dokumentasi Penelitian.....	112
Lampiran 10	Kuesioner Penelitian.....	114
Lampiran 11	Sertifikat Kelayakan Etik	115
Lampiran 12	Bukti Terjemahan Abstrak Bahasa Arab.....	116



DAFTAR SINGKATAN

C
C : Celcius
Cm : Centimeter
CO₂ : Karbondioksida

D
Da : Dalton

E
EC : Etil Selulosa

F
F : Formula

G
g : Gram

H
HPMC : Hidroksipropil Metilselulosa

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
PEG : Polietilen Glikol
PG : Propilen Glikol
pH : *Power of hydrogen*
ppm : Part per million

R
r : Koefisien korelasi
rpm : Rotasi per menit

S
S : Luas kulit
SD : Standar Deviasi

T
t : Waktu
 $t^{1/2}$: Waktu Paruh
TEA : Trinolamin

U
UV-Vis: Ultraviolet-visibel
UAE : Ultrasound Assisted Extraction
 μg : Mikrogram

ABSTRAK

Misnamayanti. 2019. Pengaruh Variasi Konsentrasi Propilen Glikol Sebagai *Enhancer* Terhadap Sediaan *Transdermal Patch* Ibuprofen. *Skripsi*. Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (1) Hajar Sugihantoro, M.P.H., Apt. (2) Begum Fauziyah, S.Si., M.Farm. Penguji: Meilina Ratna Dianti, S.Kep., NS., M.Kep.

Ibuprofen merupakan obat golongan anti inflamasi non steroid derivat asam propionat yang digunakan dalam pengobatan *osteoarthritis*, analgesik, antipiretik. Ibuprofen dibuat dalam *transdermal patch* untuk menghindari efek samping iritasi pada lambung, *first pass effect* pada penggunaan peroral. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik fisik *patch*, pengaruh konsentrasi propilen glikol (150 mg, 200 mg, 250 mg) terhadap keseragaman bobot, % *recovery*, pH, dan laju penetrasi sebagai peningkat penetrasi sediaan *transdermal patch* ibuprofen. Hal ini telah dijelaskan dalam Al-Qur'an tentang bagaimana Allah menciptakan segala sesuatu itu sesuai dengan ukuran atau kadar masing-masing, tidak kurang dan tidak lebih. Sediaan *patch* dibuat 3 rancangan formula dengan variasi konsentrasi propilen glikol 150 mg, 200 mg, dan 250 mg. Metode yang digunakan untuk uji penetrasi yaitu sel difusi franz. Hasil karakteristik fisik yaitu bening, tidak berbau, kering, tidak retak, >300 kali lipatan, ketebalan berkisar 0,142-0,184, stabil selama 6 siklus. Konsentrasi propilen glikol berpengaruh ($p\text{-value} < 0,05$) terhadap keseragaman bobot dan tidak berpengaruh ($p\text{-value} > 0,05$) terhadap % *recovery*, uji pH. Peningkatan konsentrasi propilen glikol menyebabkan meningkatnya jumlah obat yang berpenetrasi kedalam kulit.

Kata Kunci: ibuprofen, *patch*, propilen glikol

ABSTRACT

Misnamayanti. 2019. The Effect of Variations Propylene Glycol Concentration to *Enhancers of Ibuprofen Transdermal Patch. Skripsi*. Department of Pharmacy, Faculty of Medicine and Health Sciences, State Islamic University Maulana Malik Ibrahim Malang. Supervisor: (1) Hajar Sugiantoro, M.P.H., Apt. (2) Begum Fauziyah, S.Si., M.Farm. Examiner: Meilina Ratna Dianti, S.Kep., NS., M.Kep.

Ibuprofen is a anti-inflammatory class of non-steroidal propionic acid used in the treatment of *osteoarthritis*, analgesics, and antipyretics. Ibuprofen made in a *transdermal patch* to avoid side effects of irritation to the stomach, *first pass effect* on application oral. This aims of the research to determine the physical characteristics of the *patch*, the effect of propylene glycol concentration (150 mg, 200 mg, 250 mg) on the similarity of weight, % *recovery*, pH, and the rate of penetration as increase in penetration of the *ibuprofen transdermal patch*. This has been explained in the Qur'an about how Allah created all things according about size or level of each, no less and no more. *Patch* preparations were made in 3 draft formulas with varying concentrations of propylene glycol 150 mg, 200 mg, and 250 mg. The method used for penetration testing is Franz diffusion cells. The results of physical characteristics are clear, odorless, dry, not cracked, > 300 folds, thickness ranges from 0.142 to 0.184, stable for 6 cycles. The concentration of propylene glycol effects ($p\text{-value} > 0.05$) the similarity of weights and no effect ($p\text{-value} > 0.05$) the % *recovery*, pH test. Increasing the concentration of propylene glycol causes an increase medicine that penetrate the skin.

Keywords: ibuprofen, *patch*, propylene glycol

مستخلص البحث

مسنامايانتي، ٢٠١٩. أثر تباين تركيزات بروبيلين غليكول (*Propilen Glikol*) كمعزز (*Enhancer*) على تحضيرات لصاقة جلدية (*Transdermal Patch*) إيوبروفين. البحث الجامعي. قسم الصيدلة، كلية الطب والعلوم الصحية بجامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرف الأول: هجر سوغيهانتورو، الماجستير. المشرف الثاني: بيغوم فوزية، الماجستير. المختبر: ميلينا راتنا ديانتي، الماجستير.

الكلمات الرئيسية: إيوبروفين، لصاقة، بروبيلين غليكول.

اعتبر إيوبروفين من المضادة للالتهابات اللاستيرويدية المشتقة من حمضية البروبيونات التي استخدمت في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي (*rheumatoid arthritis*)، خشونة المفاصل (*osteoarthritis*)، مسكنات الألم (*analgesics*)، خافضات الحمى (*Antipyretic*) و عسيرة الطمث (*dysmenorrheal*). صنع إيوبروفين على شكل لصاقة جلدية لأجل التجنب عن الآثار الجانبية من الحساسية في المعدة، وتأثير المرور الأول (*first pass effect*) على الإعطاء الفموي. ويهدف هذا البحث إلى تحديد الخصائص الفيزيائية من اللصاقة، وتأثير تركيزات بروبيلين غليكول (١٥٠ ملغ، ٢٠٠ ملغ، ٢٥٠ ملغ) إلى التماثل في الوزن، الدرجة المثوية من الانتعاش، درجة الحموضة، ومعدل النفاذ كمعزز نافذ تحضيرات لصاقة جلدية من إيوبروفين. وقد فسر ذلك في القرآن بأن الله خلق كل شئ بما يتوافق مع حجمه أو محتواه، لا أقل ولا أكثر. تمت صناعة تحضيرات اللصاقة على ثلاث صيغ مع تباين تركيزات بروبيلين غليكول ١٥٠ ملغ، ٢٠٠ ملغ، ٢٥٠ ملغ. الطريقة المستخدمة لاختبار النفاذ هي الخلية المنتشرة فرانز. أشارت نتائج الخصائص الفيزيائية إلى ما يلي: شفاف، عدم الرائحة، جافة، عدم الكسر، أكبر بـ ٣٠٠ مرة، تراوح غلظه ٠.١٤٢ إلى ٠.١٨٤، مستقر لمدة ست دورات. مما يعني أن تركيزات بروبيلين غليكول تؤثر (قيمة ف أقل من ٠.٠٥) على التماثل في الوزن ولا تؤثر (قيمة ف أكثر من ٠.٠٥) على الدرجة المثوية من الانتعاش و اختبار درجة الحموضة. تعزيز تركيزات بروبيلين غليكول يؤدي إلى زيادة عدد الأدوية النافذة في الجلد.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri merupakan respon sensori dan emosional yang tidak menyenangkan akibat dari kerusakan jaringan yang aktual atau potensial. Nyeri muncul sebagai akibat adanya kerusakan jaringan dalam tubuh seperti karena panas berlebih, trauma fisik, dan peradangan (Kurniawan, 2017). Salah satu contoh nyeri yang banyak terjadi di masyarakat yaitu *Musculoskeletal disorders* dan *Osteoarthritis* (OA). Gangguan yang dialami pada 9.482 pekerja di 12 kabupaten/kota di Indonesia umumnya berupa penyakit *musculoskeletal disorder* (16%) (Evadariato dan Endang, 2017). Menurut *World Health Organization* (WHO) (1997) menyebutkan bahwa 80% pasien OA akan mengalami keterbatasan gerakan, dan 20% tidak dapat melakukan kegiatan sehari-hari. Sehingga untuk mengobati nyeri tersebut dapat menggunakan obat-obatan.

Obat adalah bahan tunggal atau campuran yang digunakan oleh semua makhluk hidup baik manusia atau hewan guna mencegah, meringankan, maupun menyembuhkan penyakit atau gejala penyakit (Syamsuni, 2007). Untuk meringankan *musculoskeletal disorders* dan OA dapat menggunakan golongan obat NSAID (*Non Steroid Anti-Inflamation Drug*). NSAID merupakan golongan yang sering digunakan sebagai obat analgesik, antipiretik, dan anti-inflamasi.

Berdasarkan Badan Pemeriksa Obat dan Makanan (BPOM) (2015) efek samping obat di rumah sakit dari tahun 2011-2015 mengalami peningkatan yang

sangat signifikan. Penggunaan obat NSAID melalui rute oral memiliki efek samping yang tidaklah ringan, terutama efek samping pada saluran pencernaan. Prevalensi efek samping dari penggunaan obat NSAID yaitu dapat meningkatkan resiko ulkus peptikum sebesar 10-30 kali (Gurwitz dan Fish, 2003).

Anief (1994) menyatakan bahwa penggunaan suatu obat harus disesuaikan dengan penyakitnya, baik itu jenis obat maupun sediaanya. Obat dapat digolongkan berdasarkan tempat atau lokasi pemakaiannya, yaitu obat sistemik misalnya obat-obat oral, dan obat topikal. Salah satu golongan NSAID yang sering digunakan untuk mengatasi nyeri adalah ibuprofen.

Menurut Katzung (2003) ibuprofen merupakan golongan NSAID turunan asam propionat yang menghambat enzim siklooksigenase-1 (COX-1) dan enzim siklooksigenase-2 (COX-2) yang biasanya diberikan melalui rute oral untuk pengobatan berbagai macam penyakit rematik. Ibuprofen juga dapat digunakan untuk nyeri ringan sampai sedang termasuk *dysmenorrhoea*, analgesik pasca operasi, migrain, sakit gigi, dan demam, serta demam pasca imunisasi pada anak-anak (BNF, 2009). Obat ibuprofen mempunyai efek samping yang sama dengan golongan obat NSAID yakni dapat menyebabkan gangguan pada saluran pencernaan sekitar 5-15% (Waranugraha dkk., 2010). Disamping itu berdasarkan *Biopharmaceutical Clasification System* (BCS), ibuprofen termasuk golongan obat kelas II yang memiliki permeabilitas yang tinggi terhadap membran, namun memiliki kelarutan yang rendah (Adeli dan Mortazavi, 2014). Oleh karena itu, obat-obatan yang mempunyai kelarutan yang rendah dalam air, perlu dilakukan modifikasi untuk meningkatkan kelarutan obatnya. Untuk mengatasi masalah ini

maka dibuat ibuprofen dalam bentuk sediaan topikal, selain itu sediaan topikal juga bertujuan untuk mengurangi terjadinya efek samping pada saluran pencernaan dan obat dapat tepat mengenai sasaran. Hal ini telah sesuai dengan hadits yang diriwayatkan oleh HR. Muslim: 4084, Ahmad: 1470

فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

“Jika obat tepat mengenai penyakitnya maka sembuhlah dengan seijin Allah Azza wa Jalla.” (Al-Jauziyah, 2008).

Hadist tersebut memberikan pelajaran bagi kita agar selalu mempunyai keyakinan tentang segala penyakit yang di derita pastilah ada obatnya dan tergantung bagaimana usaha manusia untuk sembuh dari suatu penyakit tersebut, sehingga tugas kita adalah mencari alternatif pengobatan yang dapat digunakan untuk menyembuhkan penyakit dengan meminimalkan efek samping yang akan ditimbulkan, salah satunya dengan menggunakan alternatif pengobatan dengan bentuk sediaan topikal.

Salah satu sediaan topikal yaitu sediaan *transdermal*. Penghantaran obat secara *transdermal* mempunyai keuntungan yaitu memberikan pelepasan obat konstan, penghantara obat terkontrol, menghindari *first pass metabolisme*, mencegah iritasi pada saluran pencernaan, dan cara penggunaan yang mudah (Madhulanta dan Naga, 2013). Kerugian dari sistem penghantaran ini yaitu tidak cocok untuk obat yang mempunyai dosis tinggi yang dapat menyebabkan iritasi dan reaksi hipersensitivitas pada kulit (yadav *et al.*, 2012). Berdasarkan kelebihan tersebut maka ibuprofen dapat diformulasikan dalam bentuk *transdermal patch*.

Patch merupakan salah satu sediaan yang dapat menghantarkan dosis obat secara terkendali melalui kulit dalam periode waktu tertentu. Berdasarkan metode formulasinya, *patch* dibagi menjadi dua yaitu *membran controlled system* dan *matrix controlled system*. Pada penelitian ini digunakan *matrix controlled system* karena mempunyai keuntungan yaitu dapat menghasilkan sediaan *patch* yang tipis dan elegan, sehingga nyaman untuk digunakan, proses pembuatan yang mudah, cepat, dan murah dibandingkan dengan *membran controlled system* (Gungor *et al.*, 2012).

Komponen penting dalam pembuatan *transdermal patch* yaitu polimer. Polimer yang digunakan yaitu hidroksiopropil metilselulosa (HPMC), carbopol, etil selulosa (EC). HPMC dipilih karena merupakan agen penstabil pelepasan yang baik sehingga pelepasan bahan aktif dapat dikontrol. Carbopol dipilih karena mempunyai kemampuan mengembang yang tinggi sehingga akan membentuk pori yang dapat membantu proses pelepasan obat dari basisnya. EC dipilih karena mempunyai sifat tidak toksik dan tidak mengiritasi kulit (Puspitasari dkk., 2016). Berbagai penelitian telah melakukan kombinasi tiga polimer tersebut dalam membantu proses pelepasan obat. Puspitasari dkk (2016) telah melakukan optimasi menggunakan ketiga polimer (HMPC, Carbopol, EC) untuk mengetahui laju pelepasan obat ibuprofen dalam sediaan *transdermal patch*. Hasilnya, laju pelepasan obat optimum diperoleh pada perbandingan konsentrasi HPMC 2%, carbopol 2%, dan EC 30% dengan konsentrasi propilen glikol sebesar 30%.

Selain polimer, kemampuan obat untuk menembus kulit (*stratum corneum*) juga sangat mempengaruhi. *Stratum corneum* adalah lapisan terluar

kulit yang terdiri dari sel-sel gepeng yang mati, tidak berinti, dan protoplasmanya berubah menjadi keratin (zat tanduk). Laju penetrasi obat melalui *stratum corneum* dapat meningkat dengan adanya penambahan peningkat penetrasi. Salah satu contoh peningkat penetrasi yaitu propilen glikol yang memiliki mekanisme meningkatkan kelarutan bahan obat, sehingga dapat meningkatkan difusi obat menembus membran sel dan memberikan efek hidrasi kulit yaitu melunakkan lapisan keratin pada *Stratum corneum* (Willian dan Barry, 2004). Konsentrasi propilen glikol sebagai peningkat penetrasi pada sediaan topikal yaitu 5-50% (Trottet *et al.*, 2004).

Propilen glikol dipilih karena penggunaannya lebih aman dan viskositasnya lebih rendah (Rowe *et al.*, 2009). Menurut Mehsen (2011) diantara tiga konsentrasi propilen glikol yang digunakan yaitu 10%, 20%, dan 30% yang memberikan laju penetrasi yang paling baik terhadap ibuprofen sediaan gel adalah konsentrasi 30%. Sedangkan menurut penelitian Zakinah (2016) konsentrasi propilen glikol yang digunakan yaitu sebesar 18,51% sudah menunjukkan peningkat penetrasi ketoprofen sediaan *transdermal patch*.

Berdasarkan penelitian diatas, maka perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi propilen glikol sebagai *enhancer* terhadap sediaan *transdermal patch* ibuprofen. Variasi konsentrasi propilen glikol dalam formula 1, 2, dan 3 berturut-turut adalah 150 mg, 200 mg, dan 250 mg. Diharapkan peningkatan konsentrasi propilen glikol ini berbanding lurus dengan peningkatan penetrasi ibuprofen kedalam kulit, sehingga sediaan *transdermal patch* ibuprofen dapat diterima dan berpotensi sebagai obat analgesik oleh

masyarakat. Konsentrasi bahan aktif yaitu ibuprofen yang digunakan pada penelitian ini yaitu 100 mg.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dapat diperoleh rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana karakteristik fisik organoleptik, ketahanan lipat, ketebalan *patch*, dan stabilitas organoleptik sediaan *transdermal patch* ibuprofen?
2. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi propilen glikol (150 mg, 200 mg, 250 mg) terhadap keseragaman bobot, % *recovery*, pH sediaan *transdermal patch* ibuprofen?
3. Bagaimana laju penetrasi *patch* dari variasi konsentrasi propilen glikol (150 mg, 200 mg, 250 mg) sebagai peningkat penetrasi sediaan *transdermal patch* ibuprofen?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Secara umum penelitian ini bertujuan untuk mengetahui formulasi sediaan *transdermal patch* ibuprofen sebagai obat analgesik, antipiretik, dan anti inflamasi

1.3.2 Tujuan Khusus

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui karakteristik fisik organoleptik, ketahanan lipat, ketebalan *patch*, dan stabilitas organoleptik sediaan *transdermal patch* ibuprofen.

2. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi propilen glikol (150 mg, 200 mg, 250 mg) terhadap keseragaman bobot, % *recovery*, pH sediaan *transdermal patch* ibuprofen
3. Mengetahui laju penetrasi *patch* dari variasi konsentrasi propilen glikol (150 mg, 200 mg, 250 mg) sebagai peningkat penetrasi sediaan *transdermal patch* ibuprofen.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat secara akademik maupun manfaat praktis.

1.4.1 Manfaat Akademik

1. Dapat dijadikan sebagai rujukan dalam formulasi *transdermal patch* ibuprofen.
2. Sebagai sarana aplikasi dan penerapan disiplin ilmu dalam bidang farmasetika khususnya dalam alternatif pembuatan formula sediaan *transdermal patch*.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat bermanfaat sebagai inspirasi dalam pengembangan penelitian selanjutnya mengenai sediaan *transdermal patch* ibuprofen yang baik dan layak dijadikan alternatif terbaik dalam mengobati nyeri.

1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Penelitian ini membahas tentang formulasi pembuatan sediaan *transdermal patch* ibuprofen dengan menggunakan polimer HPMC, carbopol, dan EC.

2. Penelitian ini membahas tentang karakteristik fisik dari sediaan *transdermal patch* meliputi (organoleptik, ketebalan *patch*, keseragaman bobot, ketahanan lipat).
3. Penelitian ini membahas tentang uji % *recovery* sediaan *transdermal patch*.
4. Penelitian ini membahas tentang uji stabilitas freeze-thaw dari sediaan *transdermal patch*.
5. Uji penetrasi menggunakan sel difusi franz untuk membahas pengaruh konsentrasi propilen glikol sediaan *transdermal patch* ibuprofen.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Nyeri

Nyeri merupakan respon sensori dan emosional yang tidak menyenangkan akibat dari kerusakan jaringan yang aktual atau potensial. Nyeri muncul sebagai akibat adanya kerusakan jaringan dalam tubuh seperti karena panas berlebih, trauma fisik, dan peradangan. Mekanisme timbulnya nyeri dapat didasari oleh proses nosisepsi. Rangsangan nyeri diterima oleh *nociceptors* pada kulit dapat berupa intensitas tinggi maupun rendah seperti perenggangan, suhu, serta oleh lesi jaringan. Sel yang mengalami nekrotik akan menghasilkan K^+ dan protein intraseluler. Peningkatan K^+ ekstraseluler akan menyebabkan depolarisasi *nociceptors*, sedangkan protein pada beberapa keadaan akan menginfiltrasi mikroorganisme sehingga menyebabkan peradangan atau inflamasi. Akibatnya, mediator nyeri dilepaskan seperti leukotrin, prostaglandin, dan histamin yang akan merangsang *nociceptors* sehingga rangsangan yang berbahaya maupun yang tidak berbahaya dapat menyebabkan nyeri. Selain itu lesi juga mengaktifkan faktor pembekuan darah sehingga bradikinin dan serotonin akan terstimulasi dan merangsang nosiseptor. Jika terjadi oklusi pembuluh darah maka akan terjadi iskemia yang akan menyebabkan akumulasi K^+ ekstraselular dan H^+ yang selanjutnya mengaktifkan nosiseptor. Histamin, bradikinin, dan prostaglandin E2 memiliki efek vasodilator dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. Hal

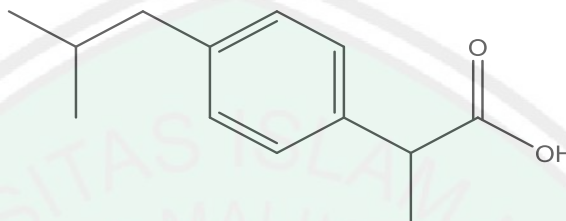
ini menyebabkan edema lokal, tekanan jaringan meningkat dan juga terjadi perangsangan nosiseptor (Kurniawan, 2017).

2.2 Ibuprofen

Ibuprofen merupakan *non-steroidal anti-inflammatory drug* (NSAID) turunan asam propionat (Rajitha *et al.*, 2014). Ibuprofen merupakan inhibitor non selektif *cyclooxygenase* (COX) yang dapat menghambat enzim COX 1 dan COX 2. Enzim COX 2 diduga bertanggung jawab untuk efek antiinflamasi NSAIDs, sedangkan enzim COX 1 bertanggung jawab untuk toksisitas gastrointestinal (Neal, 2006). Obat ini digunakan dalam pengobatan *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, gangguan *muskuloskeletal* lainnya, analgesik, antipiretik, serta *dysmenorrheal* (Madhulantha dan Naga, 2013). Ibuprofen menimbulkan efek analgesik dengan menghambat secara langsung dan selektif enzim-enzim pada sistem saraf pusat yang mengkatalisis biosintesis prostaglandin seperti siklooksigenase. Penghambatan tersebut menyebabkan pencegahan sensitif reseptor rasa sakit oleh mediator-mediator rasa sakit seperti bradikinin, histamin, serotonin, prostasiklin, prostaglandin, ion hidrogen, dan Kalium yang dapat merangsang rasa sakit secara mekanis atau kimia (Susanti *et al.*, 2014). Ibuprofen sering digunakan dengan frekuensi penggunaan berulang kali dalam sehari dan bila penggunaan dosis berlebihan dalam waktu yang panjang dapat menyebabkan efek samping yang dimiliki oleh ibuprofen yaitu gangguan saluran cerna meningkat (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2007).

2.2.1 Sifat Fisikokimia Ibuprofen

Ibuprofen ((±)-2- (p-isobutilfenil) asam propionat) dengan rumus molekul $C_{13}H_{18}O_2$ dan berat molekul 206,28. Rumus bangun ibuprofen seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Struktur Ibuprofen

Ibuprofen memiliki sifat sangat sukar larut dalam air, absorpsinya cenderung tidak teratur, lambat dan tidak sempurna sehingga diperlukan upaya untuk meningkatkan kelarutan melalui pengembangan formulasi agar obat dapat cepat terlepas dari sediaan (terlarut dalam cairan gastrointestinal, dapat dengan cepat diabsorpsi dan cepat menimbulkan efek) (Shargel *et al.*, 2005).

2.2.2 Farmakokinetik

Ibuprofen diabsorpsi dengan cepat melalui saluran pencernaan dengan bioavailabilitas rendah. Puncak konsentrasi plasma dapat dicapai setelah 1-2 jam. Ibuprofen menunjukkan pengikatan (99%) yang menyeluruh dengan protein plasma (Anderson, 2002). Pada manusia sehat volume distribusi relatif rendah yaitu $(0,15 \pm 0,02 \text{ L/kg})$. Waktu paruh plasma berkisar antara 1-2 jam. Kira-kira 90% dari dosis yang diabsorpsi akan dieksresi melalui urin sebagai metabolit atau konyugatnya. Metabolit utama merupakan hasil hidroksilasi dan karboksilasi (Stoelting, 2006; Sinatra *et al.*, 1992).

2.2.3 Farmakodinamik

Mekanisme kerja ibuprofen melalui inhibisi sintesa prostaglandin dan menghambat siklooksigenase-I (COX I) dan siklooksigenase-II (COX II). Namun tidak seperti aspirin hambatan yang diakibatkan olehnya bersifat reversibel. Dalam pengobatan dengan ibuprofen, terjadi penurunan pelepasan mediator dari granulosit, basofil dan sel mast, terjadi penurunan kepekaan terhadap bradikinin dan histamin, mempengaruhi produksi limfokin dan limfosit T, melawan vasodilatasi dan menghambat agregasi platelet (Stoelting, 2006).

2.3 Anatomi dan Fisiologi Kulit

2.3.1 Anatomi

Kulit merupakan “selimut” yang menutupi permukaan tubuh dan memiliki fungsi utama sebagai pelindung dari berbagai macam gangguan dan rangsangan luar. Fungsi perlindungan ini terjadi melalui sejumlah mekanisme biologis, seperti pembentukan lapisan tanduk secara terus-menerus (keratinisasi dan pelepasan sel-sel yang sudah mati), respirasi dan pengaturan suhu tubuh, produksi sebum dan keringat, dan pembentukan pigmen melanin untuk melindungi kulit dari bahaya sinar ultraviolet matahari, sebagai peraba dan perasa, serta pertahanan terhadap tekanan dan infeksi luar (Tranggono dan Latifah, 2007).

Menurut Kalangi (2013), kulit terbagi atas tiga lapisan utama, yaitu:

a. Epidermis

Epidermis merupakan lapisan paling luar kulit dan terdiri atas epitel berlapis gepeng dengan lapisan tanduk. Epidermis hanya terdiri dari jaringan epitel, tidak mempunyai pembuluh darah maupun limfa oleh karena itu semua

nutrien dan oksigen diperoleh dari kapiler pada lapisan dermis. Epidermis terdiri atas 5 lapisan yaitu, dari dalam ke luar, *stratum basal*, *stratum spinosum*, *stratum granulosum*, *stratum lusidum*, dan *stratum corneum*. Berikut penjelasannya:

1. *Stratum basal* (lapis basal, lapis benih)

Lapisan ini terletak paling dalam dan terdiri atas satu lapis sel yang tersusun berderet-deret di atas membran basal dan melekat pada dermis di bawahnya. Sel-selnya kuboid atau silindris. Intinya besar, jika dibanding ukuran selnya, dan sitoplasmanya basofilik.

2. *Stratum spinosum* (lapis taju)

Lapisan ini terdiri atas beberapa lapis sel yang besar-besar berbentuk poligonal dengan inti lonjong. Sitoplasmanya kebiruan. *Stratum granulosum* (lapis berbutir). Lapisan ini terdiri atas 2-4 lapis sel gepeng yang mengandung banyak granula basofilik yang disebut *granula keratohialin*, yang dengan mikroskop elektron ternyata merupakan partikel amorf tanpa membran tetapi dikelilingi ribosom.

3. *Stratum granulosum*

Lapisan ini terdiri dari 2-4 lapis sel yang mengandung banyak granula basofilik yang disebut granula keratohialin.

4. *Stratum lusidum* (lapis bening)

Lapisan ini dibentuk oleh 2-3 lapisan sel gepeng yang tembus cahaya, dan agak eosinofilik. Tak ada inti maupun organe pada sel-sel lapisan ini.

5. *Stratum corneum* (lapis tanduk)

Lapisan ini terdiri atas banyak lapisan sel-sel mati, pipih dan tidak berinti serta sitoplasmanya digantikan oleh keratin. Sel-sel yang paling permukaan merupakan sisik zat tanduk yang terdehidrasi yang selalu terkelupas.

b. Dermis

Dermis terdiri atas *stratum papilaris* dan *stratum retikularis*, batas antara kedua lapisan tidak tegas, serat antaranya saling menjalin. Berikut penjelasannya:

1. *Stratum papilaris*

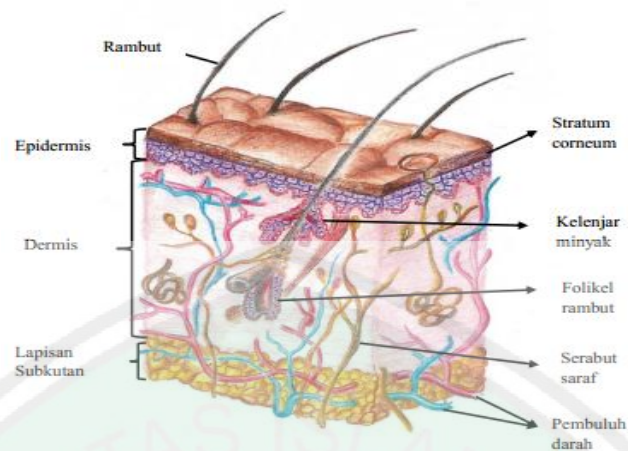
Lapisan ini tersusun lebih longgar, ditandai oleh adanya papila dermis yang jumlahnya bervariasi antara 50–50/mm. Jumlahnya terbanyak dan lebih dalam pada daerah di mana tekanan paling besar, seperti pada telapak kaki.

2. *Stratum retikularis*

Lapisan ini lebih tebal dan dalam. Berkas-berkas kolagen kasar dan sejumlah kecil serat elastin membentuk jalinan yang padat *ireguler*. Pada bagian lebih dalam, jalinan lebih terbuka, rongga-rongga di antaranya terisi jaringan lemak, kelenjar keringat dan sebacea, serta folikel rambut.

c. Subkutan (*Hypodermis*)

Hypodermis atau lapisan lemak subkutan merupakan lapisan kulit yang terletak paling dalam. Lapisan ini merupakan kumpulan dari sel lemak yang berfungsi dalam penyimpanan energi, pengaturan temperatur, dan pelindung mekanik tubuh (Lund, 1994).



Gambar 2.2 Struktur Penampang Kulit (Saroha *et al.*, 2011)

2.3.2 Fisiologi Kulit

1. Pernapasan Kulit

Kecepatan penyerapan oksigen ke dalam kulit dan pengeluaran CO₂ dari kulit tergantung pada banyak faktor di luar maupun di dalam kulit, seperti temperatur udara, komposisi gas di sekitar kulit, kelembapan udara, kecepatan aliran darah ke kulit, tekanan gas di dalam darah kulit, dan lain-lain. Bahan-bahan yang menstimulasi pernapasan kulit adalah ekstrak ragi, ekstrak *placenta*, asam pathotenat, asam boraks, vitamin A & D, air mawar. Sedangkan bahan-bahan yang menekan atau mengurangi pernapasan kulit adalah bahan pengawet, bahan antiseptik, asam lemak, fluoride, asam benzoate, asam salisilat, sulfur. Pengambilan oksigen oleh kulit hanya 1,5 persen dari yang dilakukan oleh paru-paru, dan kulit hanya membutuhkan 7 persen dari kebutuhan oksigen tubuh (4 persen untuk epidermis dan 3 persen untuk dermis) (Tranggono dan Latifah, 2007).

2. Mantel Asam Kulit

Tingkat keasaman (pH) berbeda antara yang ditemukan oleh Marchionini dan oleh peneliti-peneliti lainnya, tetapi umumnya berkisar antara 4,5–6,5. Jumlah lemak di permukaan kulit sebagian besar ditetapkan secara genetik. Konsentrasi terbesar lemak permukaan kulit terdapat di kulit kepala, dahi, wajah dan punggung. Sekresi lemak ke permukaan kulit ditentukan secara genetik, tetapi juga tergantung pada iklim, musim dan sinar (Tranggono dan Latifah, 2007).

3. Sistem Pengaturan Air Kulit

Permeabilitas kulit terhadap air sangat terbatas. *Barrier* yang mengatur keluarnya air dari kulit dan masuknya air ke dalam kulit tidak terletak langsung di bawah permukaan kulit, tetapi ada di bawah lapisan *stratum corneum* yang diberi nama *barrier Rein*. Untuk fungsi fisiologisnya, kulit memerlukan lemak dan air, keduanya berhubungan secara erat. Lapisan lemak di permukaan kulit dan bahan-bahan dalam *stratum corneum* yang bersifat higroskopis, dapat menyerap air, dan berada dalam hubungan yang fungsional, disebut *Natural Moisturizing Factor* (NMF). Kemampuan *stratum corneum* untuk mengikat air sangat penting bagi fleksibilitas dan kelenturan kulit (Tranggono dan Latifah, 2007).

4. Permeabilitas dan Penetrasi Kulit

Faktor-faktor yang mempengaruhi penetrasi kulit adalah kelembapan kulit, keadaan kulit: apakah normal atau mengalami modifikasi, apakah kulit gundul atau banyak rambutnya, usia, jenis kelamin dan kecepatan metabolisme bahan di dalam kulit (Tranggono dan Latifah, 2007).

Faktor-faktor yang berpengaruh pada bahan yang dikenakan kulit, antara lain:

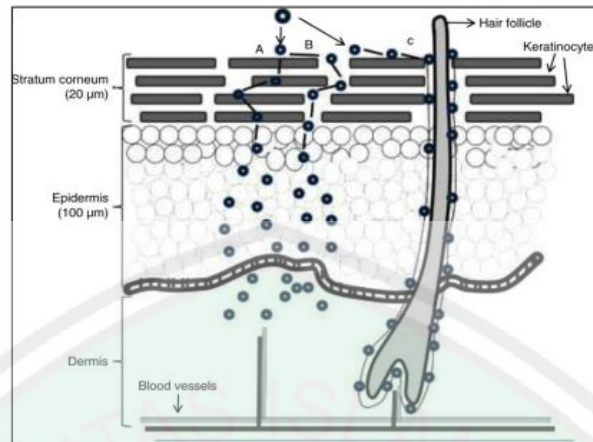
- a. Besar kecilnya molekul bahan.
- b. Daya larut bahan dalam lemak ataupun air.
- c. Apakah berbasis lemak atau berbasis garam.
- d. Tingkat keasaman (pH) dari bahan.
- e. Kecepatan pemberian bahan pada kulit.

Bahan yang berbasis lemak lebih mudah menembus kulit dari pada yang berbasis garam atau yang lainnya. Emulsi O/W lebih tinggi daya penetrasinya dari pada emulsi W/O. Berbagai cara penetrasi yang mungkin ke dalam kulit, yaitu (Tranggono dan Latifah, 2007):

- a. Lewat antara sel-sel *stratum corneum*.
- b. Melalui dinding saluran folikel.
- c. Melalui kelenjar keringat.
- d. Melalui kelenjar sebacea.
- e. Menembus sel-sel *stratum corneum*

2.3.3 Tinjauan Rute Penetrasi

Ketika obat diaplikasikan pada permukaan kulit, penetrasi obat dapat terjadi melalui berbagai rute. Obat terpenetrasi melalui jalur *stratum corneum* (*transdermal*) atau terpenetrasi melalui jalur pelengkap (*transapendageal*) (Prabhakar *et al.*, 2013). Pada kulit normal, jalur penetrasi umumnya melalui *transepidermal* dibandingkan dengan *transependageal*. Rute penetrasi obat melalui kulit dapat dilihat pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3 Jalur Penetrasi Melalui Kulit: (A) Transelular (B) Interselular, dan (C) *Transappendageal* (Madani, 2013)

a. Penetrasi *Transepidermal*

Penetrasi *transepidermal* merupakan penetrasi dengan cara difusi pasif. Difusi pasif melalui mekanisme ini dapat terjadi melalui dua jalur kemungkinan yaitu difusi intraseluler yang melalui sel korneosit yang berisi keratin dan difusi interseluler yang melalui ruang antar sel *stratum corneum*. *Transepidermal* merupakan jalur yang utama pada absorpsi perkutan karena luas permukaan kulit 100-1000 kali lebih luas dari pada luas permukaan kelenjar dalam kulit. Absorpsi melalui rute *transepidermal* sangat ditentukan oleh keadaan *stratum corneum* yang berfungsi sebagai membran semi permeabel. Jumlah zat aktif yang terpenetrasi tergantung pada gradien konsentrasi dan koefisien partisi senyawa aktif dalam minyak dan air (Audus dan Raub, 1993).

b. Penetrasi *Transappendageal*

Penetrasi *transappendageal* adalah mekanisme penetrasi melalui zat aktif melalui pori-pori yang ada pada kelenjar keringat dan folikel rambut. Folikel rambut memiliki permeabilitas yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan

stratum corneum sehingga absorpsi lebih cepat terjadi melewati pori folikel dari pada melewati *stratum corneum*. Mekanisme ini adalah mekanisme satu-satunya yang memungkinkan bagi senyawa-senyawa dengan molekul besar dengan kecepatan difusi rendah atau kelarutan yang buruk tidak dapat menembus *stratum corneum* (Potts dan Guy, 1997).

2.3.4 Mekanisme *Enhancer*

Menurut Walters (2002) mekanisme *enhancer* dibagi menjadi dua yaitu sebagai berikut:

a. *Enhancer* mempengaruhi sediaan

Enhancer ini dapat berfungsi sebagai kosolven sehingga aktivitas termodinamika obat dapat meningkat. Selain itu juga dapat meningkatkan koefisien partisi obat sehingga pelepasan obat dari pembawa dan masuk kedalam kulit meningkat.

b. *Enhancer* mempengaruhi membran (kulit)

Enhancer ini dapat menghidrasi *stratum corneum* sehingga permeabilitas kulit terhadap obat meningkat, dan perubahan yang bersifat reversible pada *stratum corneum* sehingga permeabilitas kulit terhadap obat meningkat.

2.4 Tinjauan Tentang *Transdermal Patch*

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

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

2.4.1 Keuntungan dan Kerugian *Transdermal Patch*

2.4.1.1 Keuntungan *Transdermal Patch*

Keuntungan *transdermal patch* adalah sebagai berikut (Shinde, 2014):

1. Absorpsi obat lebih mudah diprediksi karena menghindari variabel saluran pencernaan seperti pH, waktu transit motilitas, makanan, dan aktivitas enzim.
2. Cocok untuk pasien yang tidak sadar, mual, muntah dan diare.
3. Menghindari *first-pass metabolism* disaluran pencernaan dan penonaktifan obat oleh enzim hati.
4. Memiliki kemampuan untuk menjadikan terapi obat *multiday* menjadi terapi dengan satu kali pemakaian sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam penggunaan obat *multiple dose*.
5. Terapi obat dapat dihentikan secara cepat dengan melepaskan sediaan dari permukaan kulit.
6. Menyediakan kemampuan untuk menghentikan efek obat secara cepat (jika dikehendaki) dengan cara melepaskan sediaan dari permukaan kulit.

2.4.1.2 Kerugian *Transdermal Patch*

Kerugian *transdermal patch* adalah sebagai berikut (Gaikwad, 2013):

1. *System trasdermal* tidak cocok untuk obat yang dapat mengiritasi kulit.
2. Beberapa pasien mengalami dermatitis saat kontak pada kulit akibat satu atau lebih bahan sehingga perlu dihentikan.

3. Sistem penghantaran tidak dapat digunakan untuk obat yang mempunyai ukuran lebih dari 500 *dalton*.

2.4.2 Komponen *Transdermal Patch*

Komponen utama suatu sediaan *Transdermal Patch* yaitu sebagai berikut:

a. Matriks Polimer

Matriks polimer merupakan *backbone* sediaan *transdermal patch* yang berfungsi untuk mengontrol pelepasan obat. Polimer harus bersifat non-reaktif secara kimia, tidak terurai ketika disimpan, tidak beracun, dan murah. Contoh polimer yaitu turunan *selulosa*, *zein*, *gelatin*, *shellac*, *waxes*, *gom*, *polibutadiena*, *hydrin rubber*, *poliisobutilena*, *silicon rubber*, *nitril*, *acrilonitril*, *neoprena*, *polivinil alkohol*, *polivinilklorida*, *polietilen*, *polipropilena*, *polyacrylate*, *poliamida*, *poliurea*, *polyvinylpyrrolidone*, *polymethylmethacrylate* (Dhiman *et al.*, 2011).

b. Zat aktif

Bahan obat yang dibuat dalam bentuk sediaan *Transdermal patch* adalah bahan obat dengan dosis pemberian kecil, tidak toksik, memiliki berat molekul yang kecil yaitu ≤ 500 *dalton*, tidak mengiritasi pada kulit, mengalami *first-pass metabolism*, obat dengan rentang terapi sempit, waktu paruh singkat, nilai log p antara 1 sampai 4, dan bioavailabilitas secara oral rendah (Reddy *et al.*, 2014).

c. *Adhesive*

Adhesive berfungsi untuk meningkatkan permeabilitas *stratum corneum* sehingga mencapai tingkat terapi obat yang lebih tinggi (Dhiman *et al.*, 2013). Karakteristik *adhesive* yang ideal meliputi: biokompatibilitas

tinggi (iritasi yang rendah, toksisitas, reaksi alergi dll), baik untuk kulit berminyak, basah, keriput dan berambut, memiliki ketahanan lingkungan yang baik terhadap air dan kelembaban, mudah dihapus dari kulit, permeabilitas tinggi untuk menghindari oklusi yang berlebihan dan untuk obat itu sendiri, dan bersifat tidak reaktif terhadap obat (Gaikwad, 2013).

d. *Enhancers*

Penetration enhancers adalah molekul yang bersifat *reversibel* mengubah sifat *barrier* dari *stratum corneum*. Bahan ini membantu penghantaran sistemik obat dengan memungkinkan obat dapat menembus lebih mudah menuju jaringan *viable*. *Enhancers* dapat dimasukkan dalam formulasi *transdermal* dengan mengurangi konsentrasi bahan aktif (Reddy *et al.*, 2014).

e. *Backing*

Lapisan *backing* harus bersifat *impermeable* obat dan *enhancers*. *Membrane backing* bertujuan mengikat seluruh sistem bersamaan dan pada saat yang sama melindungi obat dari paparan atmosfer yang dapat mengakibatkan kerusakan atau kehilangan obat oleh penguapan. Bahan *backing* yang paling sering digunakan adalah *poliester*, *aluminized polyethylene terephthalate*, *siliconized polyethylene terephthalate* dan *aluminium foil polyester metalized* yang dilaminasi dengan *polyethylene* (Gaikwad, 2013).

f. *Release Liner*

Selama penyimpanan, *release liner* berfungsi mencegah hilangnya obat yang bermigrasi menuju lapisan *adhesive* dan terjadinya kontaminasi. Oleh karena itu *release liner* sering dianggap sebagai bagian dari bahan kemasan

primer daripada bagian dari bentuk sediaan untuk penghantaran obat (Reddy *et al.*, 2014).

g. Plasticizer

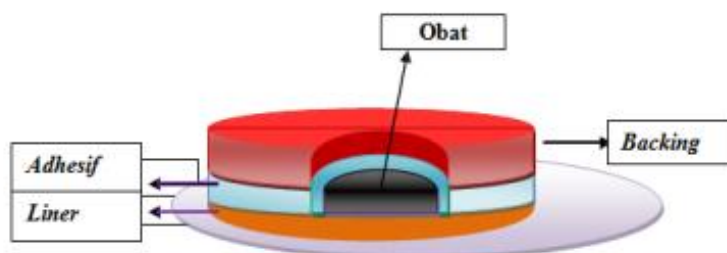
Plasticizer mampu menyebabkan fleksibilitas dan meningkatkan kerapuhan polimer. Contoh zat yang berfungsi sebagai *plasticizer* yaitu derivat gliserol, ester asam oleat, ester asam sebasat, propilen glikol dan alkohol (Mali *et al.*, 2015).

2.4.3 Jenis *Transdermal Patch*

Tipe *patch* terdiri dari dari 2 jenis antara lain:

1. Tipe *Matrix controlled system*

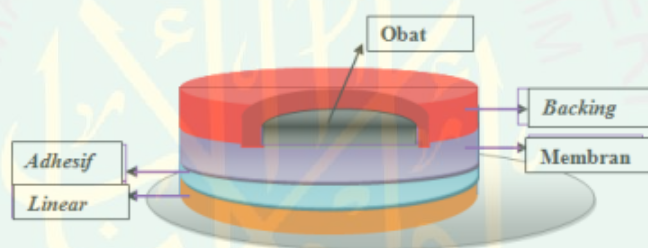
Komponen utama dari sistem matriks yaitu bahan *adhesive* dan *backing*, lapisan *backing* sebagai lapisan luar formulasi. Obat dan bahan-bahan tambahan seperti polimer dan *enhancer* diformulasikan menjadi satu kedalam larutan *adhesive*, kemudian pelarutnya diuapkan untuk membentuk film matriks. Selanjutnya film matriks dan *adhesive* tersebut ditempelkan pada *backing* film. *Patch transdermal* yang paling sering digunakan dipasaran ini adalah *patch matrix*. Keuntungan dari sistem matriks adalah *patch* akan membentuk suatu sediaan yang tipis dan elegan sehingga nyaman untuk digunakan serta proses pembentukan yang mudah, cepat dan murah (Gungor *et al.*, 2012).



Gambar 2.4 *Matrix Controlled System* (Patel *et al.*, 2012)

2. Tipe *membrane controlled system*

Komponen dari sistem membran meliputi: *reservoir*, *rate controlling membrane* dan lapisan *adhesive* yang melekat pada kulit. membran yang terletak diantara obat dan kulit mengendalikan laju pelepasan obat dari *resevoir*. *Patch* dengan tipe ini dirancang dalam *system reservoir* yang mengandung lubang untuk zat aktif dan bahan tambahan lainnya agar terpisah dari lapisan *adhesive*. *Backing* yang impermeable digunakan untuk mengontrol arah pelepasan zat aktif. Sistem ini memiliki keuntungan yaitu larutan obat dalam *reservoir* tetap jenuh, laju pelepasan obat melalui membran tetap konstan (Yadav *et al.*, 2012).



Gambar 2.5 *Membrane Controlled System* (Patel *et al.*, 2012)

2.4.4 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Penetrasi Perkulutan

Faktor yang mempengaruhi penetrasi ini dibagi menjadi dua bagian yaitu: (Sharma *et al.*, 2011)

1. Faktor Biologi

- a. Kondisi kulit: pelarut seperti, kloroform, metanol, asam, dan basa, dapat merusak sel-sel kulit namun dapat mempercepat proses penetrasi. Karena pada saat kulit luka maka sel-sel kulit akan membuka sehingga molekul-molekul obat dapat mudah untuk mencapai *stratum corneum*.

- b. Usia kulit: penetrasi obat pada orang dewasa dan anak-anak berbeda, kulit pada anak-anak bersifat lebih permeabel dibandingkan kulit orang dewasa, dan kulit pada anak-anak juga lebih sensitif terhadap absorpsi racun sehingga usia kulit merupakan faktor yang mempengaruhi penetrasi sediaan *transdermal*.
- c. Perbedaan spesies: perbedaan antar spesies akan bervariasi terkait ketebalan kulit, kepadatan *appendages* dan keratinisasi kulit sehingga mempengaruhi penetrasinya.

2. Faktor Fisikokimia

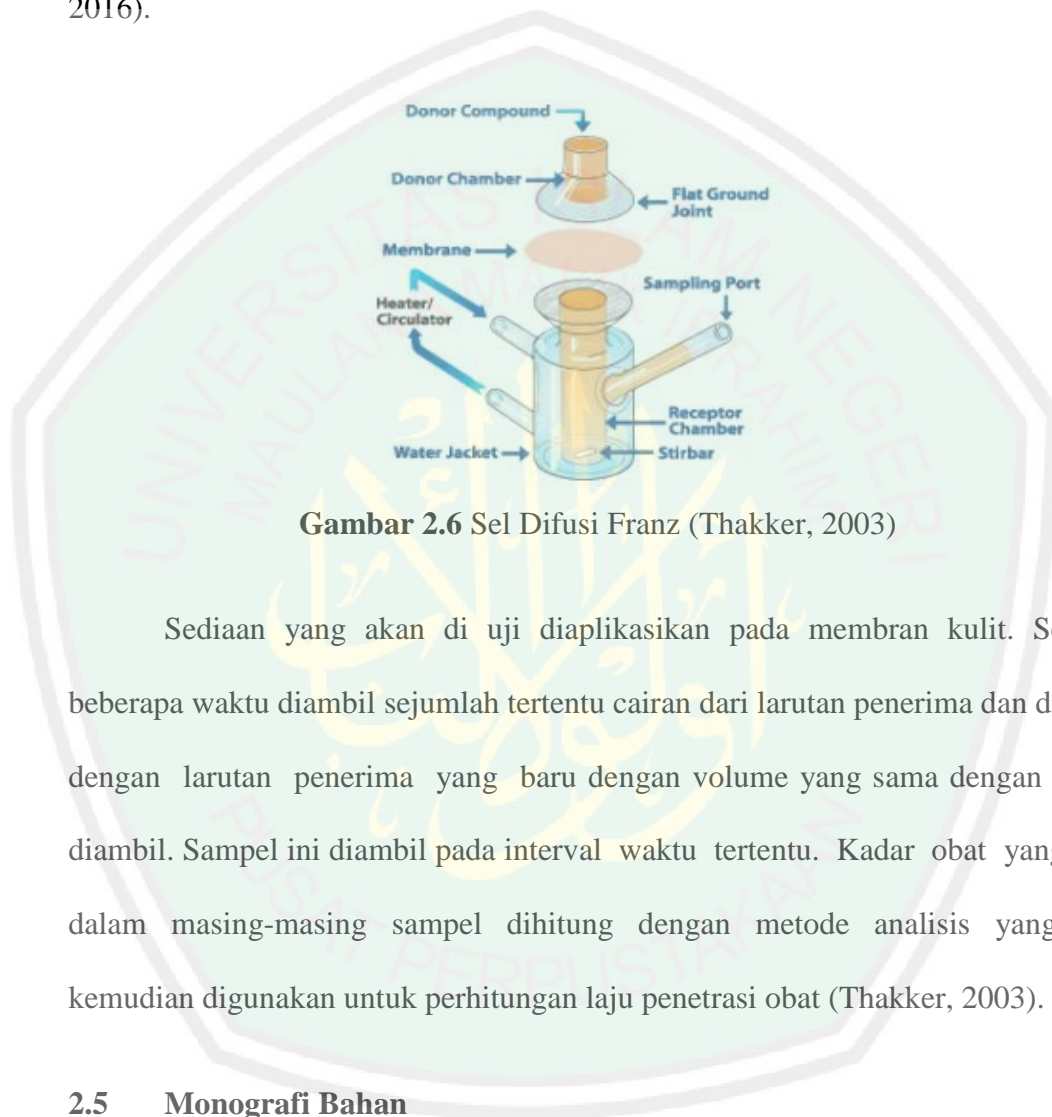
- a. Hidrasi kulit: Ketika kontak dengan air maka permeabilitas kulit akan meningkat secara signifikan. Hidrasi merupakan faktor penting yang meningkatkan permeabilitas kulit sehingga *humectant* perlu digunakan dalam penghantaran *transdermal*.
- b. Suhu dan pH: Permeasi obat akan meningkat sepuluh kali lipat dengan adanya variasi suhu. Koefisien difusi akan menurun jika suhu turun. Disosiasi asam lemah dan basa lemah akan bergantung pada pH dan nilai pKa atau pKb.
- c. Konsentrasi obat: Flux akan sebanding dengan gradien konsentrasi melintasi *barrier* dan konsentrasi gradien akan lebih tinggi jika konsentrasi obat tersebut melintasi *barrier*.
- d. Koefisien partisi: Obat dengan nilai K tinggi tidak akan meninggalkan bagian lipid kulit sedangkan obat dengan nilai K rendah tidak dapat meresap ke dalam kulit.

2.4.5 Uji Penetrasi *Patch*

Pengujian penetrasi sediaan *patch* dapat menggunakan metode sel difusi Franz, dimana metode sel difusi Franz ini merupakan salah satu alat untuk menguji permeasi obat melalui kulit secara *in vitro*, sistem permeasi tipe vertikal. Perangkat ini terdiri dari kompartemen reseptor, kompartemen donor, dan water jacket. Water jacket berfungsi untuk menjaga temperatur tetap konstan selama sel difusi Franz dioperasikan. Di antara kompartemen donor dan kompartemen reseptor diletakkan membran yang digunakan untuk sel difusi Franz. Cincin O menjaga posisi membran supaya tidak berubah. Membran bisa berupa membran sintesis, membran kulit manusia ataupun membran kulit hewan (Sinko, 2011; Sharma *et al.*, 2016).

Membran kulit hewan yang digunakan telah dihilangkan bulu dan lapisan lemak subkutannya. Cairan di kompartemen reseptor perlu diaduk secara optimal dan efisien untuk menjamin cairan dalam kompartemen reseptor homogen. Volume kompartemen reseptor sebanyak 15 mL dan luas membran yang terpapar sebesar 1,76 cm². Dimeter sel difusi harus diukur secara akurat karena terkait dengan perhitungan kadar zat. Kondisi di kompartemen reseptor yang ideal harus bisa untuk memfasilitasi penetrasi zat seperti pada keadaan *in vivo*. Cara melakukan uji penetrasi dengan sel difusi Franz adalah sejumlah tertentu zat diaplikasikan pada membran dan dibiarkan berpenetrasi secara difusi melalui membran. Untuk mengetahui jumlah zat yang berpenetrasi dilakukan sampling cairan di kompartemen reseptor selama waktu tertentu sampai keadaan mencapai keadaan tunak. Cairan dari kompartemen reseptor yang diambil digantikan dengan

cairan awal sesuai volume yang diambil. Hal ini bertujuan untuk menjaga volume dalam cairan reseptor tetap konstan dan untuk menjaga supaya cairan di kompartemen reseptor tetap dalam keadaan tunak (Sinko, 2011; Sharma *et al.*, 2016).



Gambar 2.6 Sel Difusi Franz (Thakker, 2003)

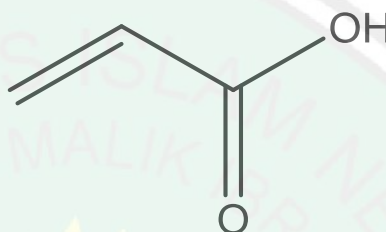
Sediaan yang akan di uji diaplikasikan pada membran kulit. Setelah beberapa waktu diambil sejumlah tertentu cairan dari larutan penerima dan diganti dengan larutan penerima yang baru dengan volume yang sama dengan yang diambil. Sampel ini diambil pada interval waktu tertentu. Kadar obat yang ada dalam masing-masing sampel dihitung dengan metode analisis yang ada kemudian digunakan untuk perhitungan laju penetrasi obat (Thakker, 2003).

2.5 Monografi Bahan

2.5.1 Carbopol

Carbopol merupakan kelompok polimer asam akrilat. Pemerianya serbuk putih, higroskopis, bersifat asam dan mempunyai bau khas (Wade dan Waller, 1994). Karakteristik carbopol yaitu larut dalam air dan alkohol, menunjukkan

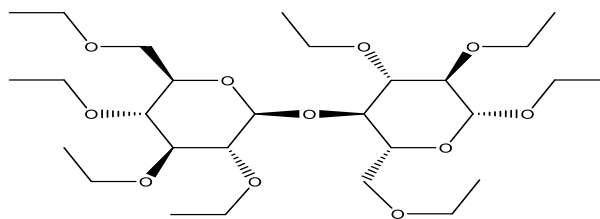
viskositas yang tinggi pada konsentrasi kecil, bekerja efektif pada range PH yang luas, berbentuk cairan kental transparan (Afidah, 2008). Carbopol dapat terdispersi di dalam air untuk membentuk larutan koloidal bersifat asam dan digunakan sebagai gelling agent pada konsentrasi 0,5-2,0% (Wade dan Waller, 1994).



Gambar 2.7 Rumus Struktur Carbopol

2.5.2 Etil Selulosa

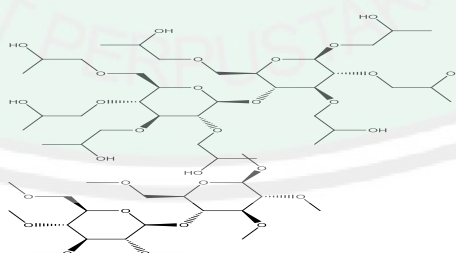
Etil selulosa merupakan etil eter dari selulosa yang memiliki cincin panjang dari unit β -anhydroglucose dan dihubungkan oleh ikatan asetal (Rowe *et al.*, 2009). Polimer ini merupakan polimer semisintetik yang memiliki kelebihan dalam hal biokompatibilitas dan dapat didegradasi dalam tubuh menjadi materi non toksik untuk kemudian diekskresikan (Avanco dan Bruschi, 2008). Etil selulosa praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol, dan air. Etil selulosa yang memiliki gugus etoksi kurang dari 46,5% akan mudah larut dalam kloroform, metilasetat, dan tetrahidrofur, dan campuran hidrokarbon aromatik dengan etanol (95%). Etil selulosa yang mengandung gugus etoksi lebih dari 46,5% mudah larut dalam kloroform, etanol (95%), etilasetat, metanol, dan toluen (Rowe, 2009). Etil selulosa berfungsi untuk mengatur/menahan pelepasan obat sehingga obat tersebut dapat digunakan dalam jangka waktu lama (Kandavilli *et al.*, 2002).



Gambar 2.8 Rumus Struktur Etil Selulosa

2.5.3 HPMC

Hypromellose merupakan sinonim dari HPMC yang memiliki polimer selulosa dan karbohidrat alami dengan struktur dasar yang berulang berupa anhidroglukosa. HPMC memiliki rasio yang bervariasi pada gugus hydroxypropyl dan gugus methoxyl dimana kedua gugus tersebut yang akan menentukan kelarutan organik dan suhu pembentukan gel termal pada larutan (Phadtare *et al.*, 2014). Matriks hidrofilik seperti HPMC E6LV dapat dimanfaatkan dalam pembuatan tablet floating. Prinsip pelepasan zat aktif obat dari polimer hidrofilik yaitu dengan hidrasi dan pembengkakan (*swealling*). Matriks hidrofilik akan membentuk gel pada awal pelepasan obat. Setelah lapisan gel terbentuk, matriks hidrofilik akan mengendalikan laju pelepasan obat (Phadtare *et al.*, 2014).



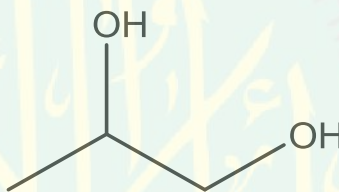
Gambar 2.9 Rumus Struktur HPMC

2.5.4 Propilen Glikol

Propilen glikol memiliki rumus molekul $C_3H_8O_2$ dengan nama kimia 1,2-propanadiol. Propilen glikol merupakan cairan kental yang higroskopis, jernih,

berwarna, praktis tidak berbau, memiliki rasa yang manis, larut dalam eter dan dapat bercampur dengan air, aseton dan kloroform (Rowe *et al.*, 2009), larut dalam 6 bagian eter, tidak dapat bercampur dengan eter minyak tanah dan dengan minyak lemak (Depkes RI, 1995).

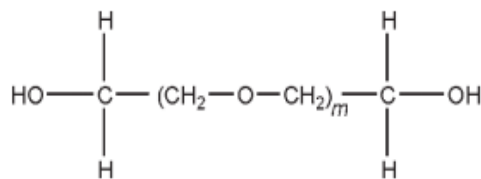
Propilen glikol merupakan salah satu jenis zat *penetration enhancer*. Mekanismenya yaitu meningkatkan difusi obat menembus membran sel dan memberikan efek hidrasi pada kulit yaitu melunakkan lapisan keratin pada stratum korneum sehingga meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi melewati kulit (William dan Barry, 2004).



Gambar 2.10 Rumus Struktur Propilen Glikol

2.5.5 Polietilen Glikol (Polyethylen Glycol atau PEG)

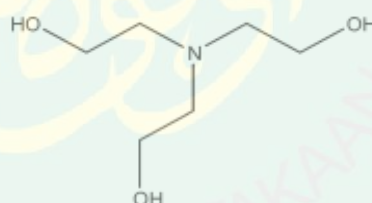
PEG merupakan zat hidrofilik yang pada dasarnya tidak mengiritasi kulit dan tidak mudah menembus kulit meskipun PEG larut dalam air. PEG 6000 memiliki titik lebur 55-63°C. Fungsi dari PEG pada sediaan farmasi adalah sebagai basis salep, *plasticizer*, pelarut, dan lubricant pada kapsul (Rowe *et al.*,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



Gambar 2.11 Struktur Polietilen Glikol (PEG 6000) (Rowe *et al.*, 2009)

2.5.6 Trietanolamin (TEA)

Trietanolamin adalah cairan kental berwarna kuning jernih, tidak berwarna pucat memiliki bau amonia sedikit. TEA merupakan campuran basa, terutama 2,2,2-nitriлотrietanol meskipun juga mengandung 2,20-iminodietanol (dietanolamina) dan sejumlah kecil 2-aminoetanol (monoetanolamin). Kelarutan trietanolamin pada 2°C yaitu larut dalam etil eter 1:63, larut dalam benzena 1:24 dan dapat bercampur dengan air, aseton dan metanol. TEA telah digunakan secara luas dalam sediaan topikal sebagai alkalizing agent dan emulsifying agent (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 2.12 Struktur Trietanolamin (Rowe *et al.*, 2009)

2.6 Tinjauan dalam Persepektif Islam

Kesehatan merupakan faktor penting bagi kehidupan. Apabila kita sehat, maka kita dapat berbuat kebaikan dengan memberikan manfaat bagi sesama. Setiap penyakit pasti ada obatnya, tidak ada penyakit yang tidak ada obatnya. Sehingga kita harus optimis, apabila kita sakit maka berobatlah dan jangan berputus asa hingga menemukan obatnya. Allah S.W.T telah menjamin

kesembuhan setiap hambanya yang sakit jika berobat, seperti dalam firman-Nya QS. Asy-syu'araa'/26:80.

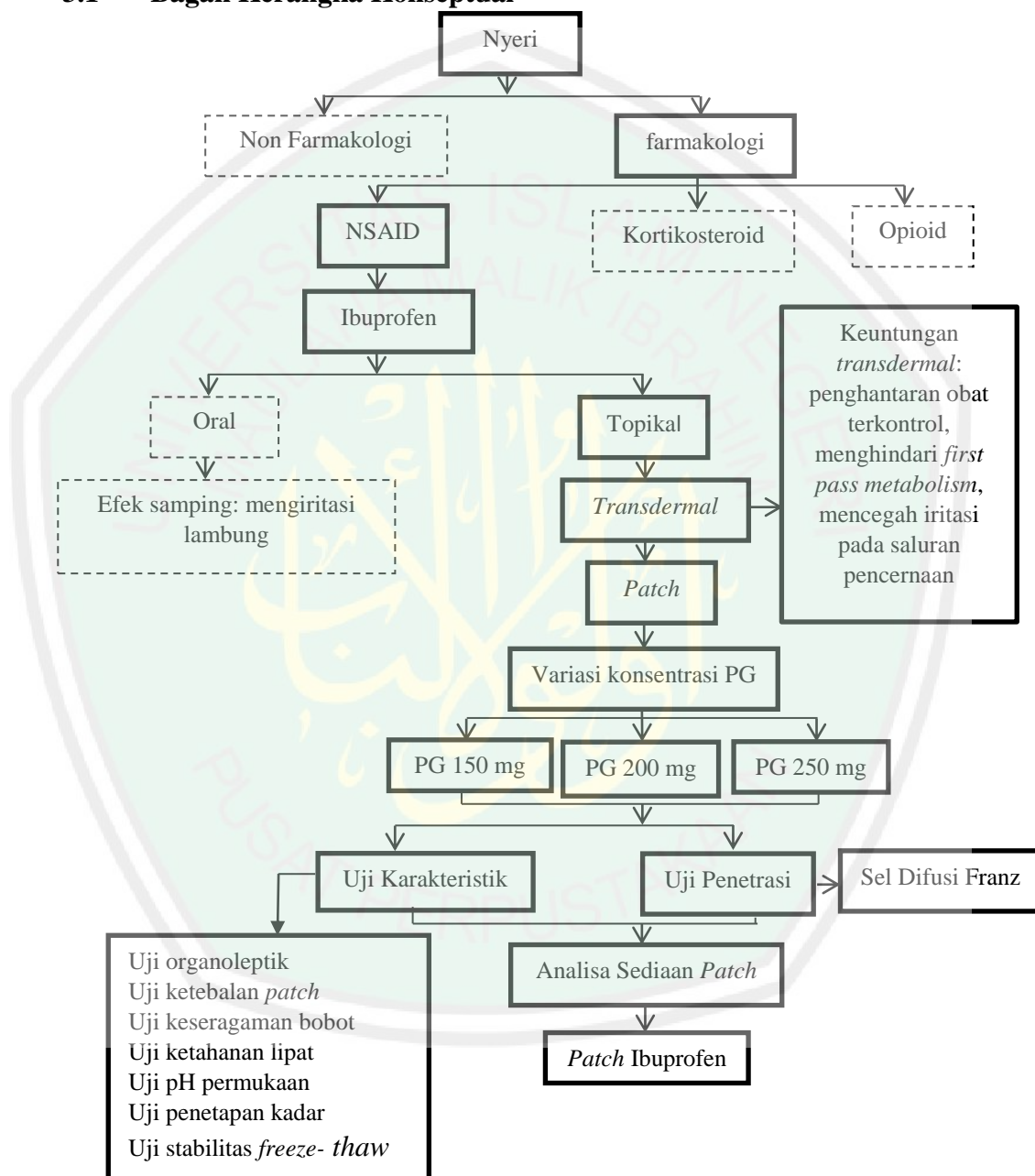
وَإِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ

Terjemahannya: “*dan apabila aku sakit, dialah yang menyembuhkan aku*” (Departemen Agama RI, 2005)

Ayat diatas menegaskan suatu keyakinan yang harus dimiliki oleh umat islam, yakni Allah-lah yang memberikan kesembuhan. Serta ayat tersebut juga mengandung nilai-nilai yang dapat memberikan motivasi kepada penderita maupun praktisi kesehatan, diantaranya yaitu mendorong penderita dan keluarganya untuk tetap optimis akan kesembuhannya dan tidak berputus asa dalam melakukan berbagai usaha serta berdoa memohon kepada Allah SWT untuk memberikan obat atas penyakit yang di deritanya. Sedangkan untuk praktisi kesehatan juga harus ingat bahwa pada dasarnya yang menyembuhkan penderita dari penyakitnya adalah Allah SWT. Para praktisis kesehatan hanya sebagai perantara bukan pemberi kesembuhan. Dengan demikian, para praktisi kesehatan juga harus selalu memohon kepada Allah SWT akan kesembuhan pasien serta terhindar dari sikap sombong dan membanggakan diri.

BAB III
KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Bagan Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Alur Kerangka Konseptual

Keterangan:

: Diteliti
 : Tidak diteliti
 → : Berhubungan

3.2 Uraian Kerangka Konseptual

Nyeri merupakan keluhan yang sering dialami oleh masyarakat, baik nyeri yang dirasakan pada bagian otot ataupun pada bagian tulang. Golongan obat yang sering digunakan untuk mengobati nyeri yaitu golongan NSAID. Salah satu contoh obat golongan ini adalah ibuprofen yang memiliki mekanisme kerja dengan menghambat enzim siklooksigenase-1 dan enzim siklooksigenase-2 dengan cara mengganggu perubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin dan seringkali diberikan melalui rute peroral (BNF, 2009). Ibuprofen mempunyai kadar maksimum dalam plasma dicapai setelah 1-2 jam, $t_{1/2}$ dicapai setelah 2 jam sehingga obat akan lebih cepat untuk di ekskresikan melalui urin. Obat ibuprofen juga berikatan dengan protein plasma sekitar 90% dan mempunyai bioavailabilitas yang rendah (Tanu, 2007).

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Madhulantha dan Naga (2013) menyatakan bahwa ibuprofen pada penggunaan rute peroral dapat menyebabkan efek samping pada saluran pencernaan seperti mual, muntah, tukak lambung, sakit kepala, dan mengalami *first pass* metabolisme di hati. Sistem penghantaran obat secara topikal dikembangkan untuk meningkatkan efektivitas terapi, bioavailabilitas obat, dan mencegah terjadinya efek samping yang dapat muncul saat pemberian secara oral terutama untuk mendapatkan efek terapi lokal. Pada penelitian ini akan dibuat dalam sediaan *transdermal patch* dengan perbandingan konsentrasi propilen glikol sebagai peningkat penetrasi. Menurut Madhulantha dan Naga (2013) sediaan *transdermal patch* mempunyai keuntungan yaitu dapat memberikan pelepasan obat yang konstan, penggunaan efektif,

menghindari *first metabolism*, memastikan tingkat plasma yang lebih seragam, dapat mengurangi efek samping seperti iritasi lambung serta akan meningkatkan kepatuhan pasien dalam menggunakan obat.

Evaluasi karakteristik fisik sediaan *transdermal patch* ibuprofen diantaranya dengan uji organoleptis, ketebalan *patch*, uji keseragaman bobot, ketahanan lipat, pH permukaan, dan stabilitas diharapkan sediaan *transdermal patch* yang baik dan stabil. Selain itu akan dilakukan uji penetrasi yang diharapkan dengan perbedaan konsentrasi propilen glikol (150 mg, 200 mg, 250 mg) dapat mempengaruhi penetrasi obat. Uji penetrasi menggunakan metode sel difusi Franz.

3.3 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah semakin tinggi konsentrasi propilen glikol yang digunakan maka akan semakin tinggi pula daya penetrasi *patch* ibuprofen.

BAB IV

RANCANGAN PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang akan digunakan dalam penelitian ini yaitu menggunakan desain eksperimental laboratorik (*true-experimental laboratory*), dengan tahapan sebagai berikut: (1) Membuat sediaan *transdermal patch* ibuprofen. (2) dibuat konsentrasi *enhancer* (150 mg, 200 mg, dan 250 mg). (3) Melakukan evaluasi dengan parameter yang meliputi uji organoleptik, uji ketebalan *patch*, uji keseragaman bobot, uji ketahanan lipat, uji pH, uji % *recovery*, dan uji stabilitas *freeze-thaw* (4) Menganalisis data evaluasi karakteristik fisik sediaan *transdermal patch* ibuprofen dan menganalisis hasil uji penetrasi dengan menggunakan spektrofotometer *UV-Vis*.

4.2 Waktu dan Tempat Penelitian

4.2.1 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Januari sampai Mei 2019.

4.2.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Januari sampai Mei dan bertempat di Laboratorium Teknologi Farmasi, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.3.1 Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini antara lain:

a. Variabel bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah variasi konsentrasi propilen glikol sebesar 150 mg, 200 mg, dan 250 mg dalam formula *transdermal patch* ibuprofen.

b. Variabel tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah karakteristik fisik, dan penetrasi sediaan *transdermal patch* ibuprofen.

c. Variabel kendali

Variabel kendali dalam penelitian ini adalah *enhancer* dan suhu.

4.3.2 Definisi Operasional

Definisi operasional variabel dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. *Transdermal patch* merupakan sistem penghantaran dosis obat yang dilakukan dengan cara ditempelkan pada kulit.
- b. Propilen glikol merupakan salah satu bahan yang dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi. Konsentrasi yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 150 mg, 200 mg, dan 250 mg.
- c. Karakteristik sediaan *transdermal patch* merupakan sifat dari sediaan *transdermal patch* ibuprofen yang dibuat dengan mempertimbangkan evaluasi organoleptis, ketebalan *patch*, keseragaman bobot, ketahanan lipat, uji % *recovery*, dan pH.
- d. Penetrasi merupakan jumlah obat yang dapat berpenetrasi melalui kulit selama interval waktu tertentu.

- e. *Enhancer* merupakan bahan yang dapat meningkatkan penetrasi obat kedalam kulit.
- f. Suhu yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 50°C.

4.4 Alat dan Bahan Penelitian

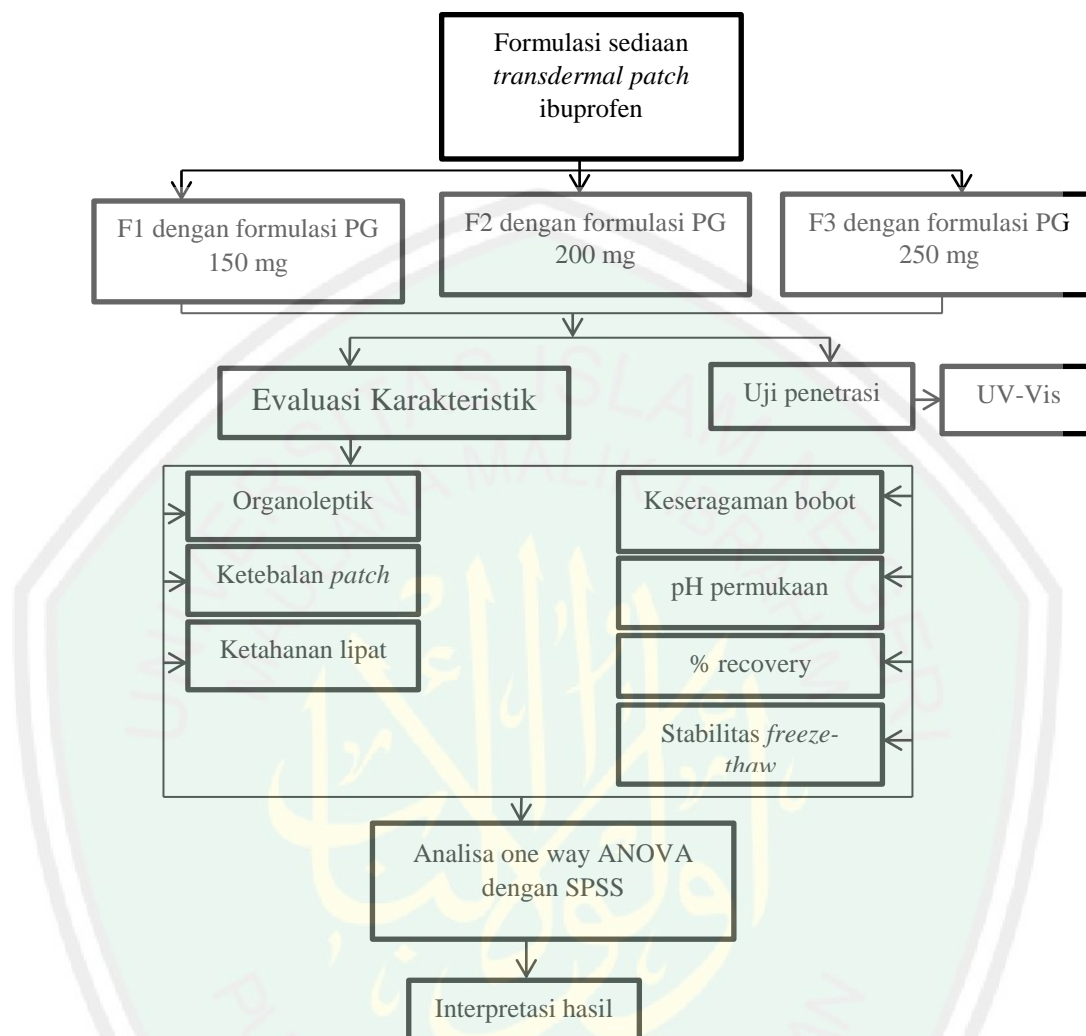
4.4.1 Alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: Spektrofotometer *UV-Vis* (Shimadzu 1601), pH meter tipe 510 (Eutech instrument), oven (Memmert), pengaduk Magnetik (IKA), timbangan analitik tipe 210-LC (ADAM), mikrometer sekrup, desikator, sel difusi franz dan volume kompartemen reseptor 16 ml, spuit 5 mL (Terumo Corp), alat-alat gelas.

4.4.2 Bahan-Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan antara lain: ibuprofen (Merck), hidroksi propil metil selulosa (Merck), carbopol (Merck), etil selulosa (Merck), propilen glikol (Merck), polietilen glikol 400 (Merck), trinoalamin (Merck), kalium klorida (Merck), kalium fosfat dibasik (Merck), natrium fosfat dibasi (Merck), natrium klorida (Merck), asam klorida (Merck), etanol 96% dan aquadest.

4.5 Skema Kerja Penelitian



Gambar 4.1 Skema Kerja Penelitian

4.6 Tahapan Penelitian

4.6.1 Dosis Ibuprofen dalam Sediaan *Transdermal Patch*

Dosis yang digunakan dalam penelitian ini mengacu pada dosis yang telah diuji oleh penelitian sebelumnya yaitu ibuprofen dalam sediaan *transdermal patch* 100 mg (Puspitasari dkk., 2016).

4.6.2 Tahapan Pembuatan Kurva Kalibrasi Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4

4.6.2.1 Pembuatan Larutan Dapar Fospat pH 7,4

Dibuat dengan menimbang Na_2HP_4 1,44 gram, KH_2PO_4 0,27 gram, NaCl 8 gram, dan KCl 0,2 gram. Lalu dimasukkan kedalam beaker glass hingga masing-masing bahan larut. Kemudian dimasukkan kedalam labu ukur 1 liter dan ditambahkan aquadest hingga tanda batas. Selanjutnya dilakukan pengukuran pH dapar fosfat salin menggunakan pH meter hingga $7,4 \pm 0,05$. Jika pH larutan dapar fosfat salin yang terbentuk tidak tepat $7,4 \pm 0,05$ maka ditambahkan dengan HCl atau NaOH sampai diperoleh $7,4 \pm 0,05$ (Depkes RI, 1995).

4.6.2.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen dalam Dapar Fosfat pH $7,4 \pm 0,05$

Ditimbang 10 mg ibuprofen dimasukkan kedalam labu ukur 100 mL dan ditambahkan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ lalu dilarutkan dengan bantuan ultrasonik selama ± 1 jam, setelah larut dilanjutkan dengan ditambahkan dengan larutan dapar fosfat salin lagi sampai tanda batas (larutan baku 100 ppm). Kemudian dipipet 10 mL dan dimasukkan labu ukur 100 mL sehingga didapat kadar 10 ppm, lalu diamati serapannya dengan menggunakan spektrofotometer *UV-Vis* pada panjang gelombang 200-400 nm. Setelah itu ditentukan panjang gelombang maksimumnya dengan memilih gelombang absorbansi maksimum (Sajidah, 2017).

4.6.2.3 Pembuatan Kurva Kalibrasi Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4

Dibuat larutan baku induk ibuprofen 10 ppm dalam dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$. Lalu di encerkan sehingga diperoleh konsentrasi 1 ppm, 5 ppm, 10 ppm, 15 ppm, dan 20 ppm. Kemudian masing-masing serapan di ukur dengan menggunakan instrumen *UV-Vis*. Setelah didapat serapan pada masing-masing konsentrasi maka dilanjutkan dengan menghitung menggunakan persamaan regresi linier (Sajidah, 2017).

4.6.3 Parameter Sediaan *Transdermal Patch*

Parameter yang diharapkan dari rancangan formula sediaan *transdermal patch* yaitu sebagai berikut:

a. Uji Organoleptik

Interpretasi hasil uji dari organoleptik yaitu meliputi bentuk, warna, dan bau *patch* yang dihasilkan. Hasil yang diharapkan yaitu sediaan *patch* yang kering, halus, dan tidak retak. Pengujian ini dilakukan secara visual (Depkes RI, 1995).

b. Uji Ketebalan *Patch*

Uji ini dilakukan untuk mengetahui ketebalan *patch* yang dibuat. Sejumlah 3 *patch* dipilih secara acak, lalu ketebalan *patch* diukur menggunakan mikrometer sekrup yang dikur pada 3 titik berbeda pada *patch*. Hasil yang diperoleh dari pengukuran *patch* kemudian di hitung dalam mm dan dirata-rata. Selanjutnya dihitung standar deviasinya. Hasil yang diharapkan yaitu pada berbagai titik tidak menunjukkan perbedaan (Depkes RI, 1995).

c. Uji Keseragaman Bobot

Pengujian ini dilakukan dengan ditimbang masing-masing *patch*, dan dihitung standart deviasinya. Hasil yang diharapkan dari pengujian ini yaitu semua *patch* mempunyai bobot yang sama (Depkes RI, 1995).

d. Uji Ketahanan Lipat

Pengujian dilakukan dengan melipat *patch* berulang kali pada tempat yang sama sampai putus atau dilipat hingga 300 kali. Kemudian dihitung berapa kali *patch* bertahan dalam lipatannya tanpa putus, hasilnya dirata-rata dan dihitung standart deviasinya (Depkes RI, 1995).

e. Uji pH

Pengujian dilakukan untuk mengetahui pH *patch*. Uji ini dilakukan dengan menambahkan 10 ml aquadest dalam *patch* dan didiamkan selama 1 jam, pengujian pH ini menggunakan pH meter (Kumar *et al.*, 2013). Hasil pengukuran diharapkan pH sediaan berkisar pH kulit yaitu antara 4,5-6,5 (Ali and Yosipovitch, 2013).

f. Uji Stabilitas *freeze-thaw*

Pengujian stabilitas ini diharapkan sediaan *transdermal patch* dapat stabil secara fisik dalam 2 minggu, meliputi stabilitas organoleptik (Wulandari, 2017).

g. Uji Penetrasi

Untuk mengetahui perbandingan jumlah obat yang terpenetrasi dari *transdermal patch* melalui membran kulit tikus selama interval waktu tertentu.

Hasil yang diharapkan yaitu kadar ibuprofen yang tertransportasi meningkat dengan bertambahnya waktu (Sinko, 2011)

4.6.4 Rancangan Formula

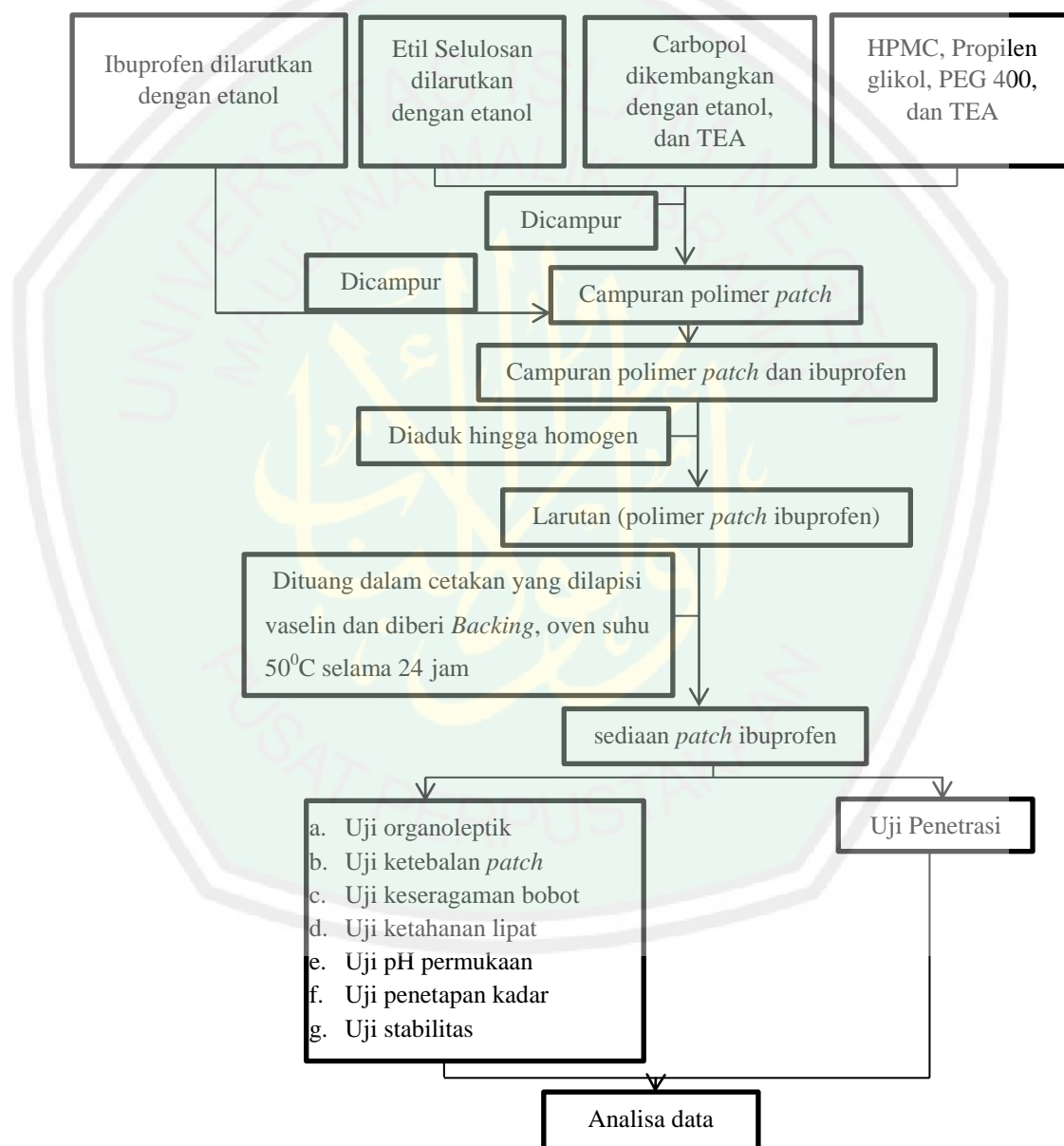
Tabel 4.1 Rancangan formulasi *transdermal patch* ibuprofen

Bahan	Fungsi	Formula (mg)			
		F1	F2	F3	F4
Ibuprofen	Zat Aktif	100	100	100	100
HPMC	Polimer hidrofilik	10	10	10	10
Carbopol	Polimer hidrofilik	10	10	10	10
Etil Selulosa	Polimer hidrofobik	150	150	150	150
Propilen Glikol	<i>Enhancer</i>	0	150	200	250
PEG 400	<i>Plasticizer</i>	65	65	65	65
TEA	<i>Alkalizing Agent</i>	15	15	15	15
Jumlah		350	500	550	600

4.6.5 Pembuatan *Transdermal Patch* Ibuprofen

Transdermal patch ibuprofen dibuat dengan cara membuat larutan ibuprofen sebanyak 5 ml, dilakukan penimbangan ibuprofen sebanyak 500 mg dan dilarutkan dalam etanol. Lalu EC N-22 dilarutkan dalam etanol, HPMC K4M dilarutkan menggunakan aquadest, Carbopol 934 dilakukan pengembangan dengan menggunakan etanol dan TEA. Setiap bahan yang telah dilarutkan dimasukkan dalam beaker glass. Kemudian larutan ibuprofen dipipet 1 ml yang mengandung ibuprofen 100 mg, dan dimasukkan kedalam campuran polimer yang telah dihomogenkan menjadi satu (HPMC K4M, Carbopol 934 dan EC N-22) dan dihomogenkan. Dilanjutkan dengan menambahkan propilen glikol, PEG 400 dan

sisanya TEA, diaduk hingga homogen. Larutan zat aktif dan polimer yang telah terbentuk dimasukkan ke dalam cetakan yang telah diberi vaselin dan *backing patch*. Setelah itu dikeringkan dengan menggunakan oven pada suhu 50°C selama 24 jam. Cetakan yang digunakan pada penelitian ini berbentuk lingkaran seperti cawan petri yang mempunyai diameter sekitar 6-7,5 cm (Puspitasari dkk., 2016).



Gambar 4.2 Alur Kerja Pembuatan *Transdermal Patch* Ibuprofen

4.6.6 Evaluasi Sediaan

4.6.6.1 Uji Organoleptik

Uji ini dilakukan untuk mengetahui karakteristik *transermal patch*. Uji organoleptik dilakukan secara visual meliputi bau, warna, dan bentuk *patch* yang dihasilkan (Depkes RI, 1995).

4.6.6.2 Uji Ketebalan Patch

Uji ini dilakukan untuk mengetahui ketebalan pada setiap sediaan *patch* yang telah dibuat. Uji ini dilakukan dengan cara sejumlah 3 replikasi dipilih secara acak, lalu diukur dengan menggunakan mikrometer sekrup pada 5 titik berbeda. Hasil ketebalan *patch* dihitung dalam mm dan di rata-rata lalu dihitung standar deviasinya (Depkes RI, 1995).

4.6.6.3 Uji Keseragaman Bobot

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui bobot dari sediaan *patch*. Dilakukan dengan cara 3 buah *patch* ditimbang dan dilihat variasi bobot yang dihasilkan. Masing-masing *patch* ditimbang dan dihitung rata-rata bobot dan standar deviasinya (Depkes RI, 1995).

4.6.6.4 Uji Ketahanan Lipat

Uji ketahanan lipat ini dihitung secara manual dengan cara melipat *patch* berulang kali pada satu titik yang sama sampai rusak atau sampai 300 kali. Hasilnya di rata-rata dan dihitung standar deviasinya (Jhawat *et al.*, 2013).

4.6.6.5 Uji pH

Pengujian pH dilakukan untuk menjamin pH *patch* sesuai dengan pH kulit. Uji ini dilakukan dengan cara melarutkan *patch* pada 5 ml aquadest bebas CO₂

dan diuji dengan menggunakan pH meter. Kriteria rentang pH yang dapat diterima agar tidak mengiritasi kulit yaitu 4,5-6,5 (Gaikwad, 2013).

4.6.6.6 Penetapan % Recovery Ibuprofen dalam Sediaan *transdermal Patch*

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

Ibuprofen ditimbang sebanyak 10 mg, dimasukkan labu ukur 100 mL, ditambahkan larutan etanol 96% sampai tanda batas (larutan baku 100 ppm). Kemudian dilakukan pengenceran dengan memipet 10 mL dan dimasukkan dalam labu ukur 100 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 (Sajidah, 2017).

b. Pembuatan Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan Etanol 96%

Larutan baku induk ibuprofen dibuat dalam larutan etanol 96% (100 ppm), dan dilakukan pengenceran sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 1 ppm; 5 ppm; 10 ppm; 15 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 (Sajidah, 2017).

c. Penetapan % Recovery Ibuprofen dalam Sediaan *Transdermal Patch*

Patch yang mengandung ibuprofen dilarutkan dalam etanol 96%. Selanjutnya diekstraksi dengan menggunakan *magnetic stirrer* 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 10 mL larutan dimasukkan dalam 100 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, 2007).

4.6.6.7 Uji Stabilitas *Freeze-thaw*

Pengujian stabilitas *freeze-thaw* bertujuan untuk mengetahui stabilitas sediaan pada saat penyimpanan dari waktu ke waktu, dan memastikan tidak terjadi perubahan pada penyimpanan dalam jangka waktu 1 tahun. Pengujian ini dilakukan dengan cara meletakkan sediaan pada tempat yang suhunya berbeda. Seperti pada lemari pendingin dengan suhu 4⁰C, di oven pada suhu 40⁰C. Pengujian ini dilakukan selama 6 siklus dan dilakukan pengamatan setiap siklus berakhir (Wulandari, 2017).

4.6.6.8 Uji Penetrasi Sediaan *transdermal Patch* Ibuprofen

a. Penyiapan Membran Tikus

Kulit tikus diperoleh dari tikus jantan galur wistar usia sekitar 2-3 bulan dengan berat sekitar 150-180 gram (Dwiputri, 2016). Pada bagian kulit abdomen yang telah dicukur rambutnya dan dihilangkan lemak yang menempel pada bagian dermis dengan menggunakan aquadest. Lalu dibungkus membran kulit tersebut dengan menggunakan aluminium foil, dan disimpan pada suhu -50⁰C (lemari

pembeku bersuhu rendah) sampai percobaan dilakukan. Pada waktu membran kulit tikus akan digunakan maka direndam dengan NaCl 0,9% selama satu malam untuk memastikan hidrasi berlangsung dengan sempurna (Yadav *et al.*, 2012)

b. Uji Penetrasi

Alat yang digunakan untuk uji penetrasi yaitu sel difusi franz. Membran pemisah kompartemen reseptor dan donor yaitu kulit tikus. Pada kompartemen reseptor diisi dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 sekitar 16 mL, dengan suhu sekitar $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dan diaduk dengan pengaduk *magnetic stirrer* dengan kecepatan 300 rpm. Uji penetrasi pada bagian donor diisi dengan sediaan *transdermal patch* ibuprofen, membran diletakkan diantara kompartemen reseptor dan donor dengan sisi dermis menghadap kompartemen reseptor. Selanjutnya diambil cuplikan dari kompartemen reseptor pada menit ke 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, dan 480 dengan jumlah pengambilan cuplikan sebanyak 5 mL. Setiap pengambilan cuplikan maka dilakukan penambahan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak jumlah volume yang diambil. Kemudian sampel diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum ibuprofen dengan menggunakan spektrofotometer *UV-Vis* (Utami, 2012).

Untuk perhitungan fluks (kecepatan penetrasi tiap satuan waktu) berdasarkan hukum Fick 1 yaitu sebagai berikut:

$$J = \frac{M}{s \times t}$$

Dimana:

J = fluks atau kecepatan penetrasi ibuprofen

M = jumlah ibuprofen yang berpenetrasi

S = luas membran (cm^2)

T = waktu (jam)

4.7 Analisis Statistika

Analisis pada penelitian ini menggunakan metode deskriptif, dimana data yang diperoleh dideskripsikan dan dibandingkan dengan persyaratan spesifikasi yang telah ditentukan. Data yang dianalisis pada penelitian ini yaitu ketebalan *patch*, keseragaman bobot, pH permukaan, dan fluks penetrasi. Data hasil uji yang diperoleh dilakukan analisis perbandingan dengan menggunakan metode analisis varian *one way* ANOVA dengan menggunakan *software* SPSS 23 dengan derajat kepercayaan 95%. Uji pertama yang dilakukan yaitu uji normalitas untuk mengetahui bahwa data tersebut sudah berdistribusi normal atau tidak. Uji yang kedua yaitu homogenitas. Apabila data tersebut sudah normal dan homogen maka dilakukan uji parametrik *one way* ANOVA, namun apabila data tidak normal dan homogen atau normal tapi tidak homogen atau sebaliknya maka dilakukan uji perbandingan dengan analisa non parametrik yang sebanding dengan ANOVA yaitu *krushkal-walis*. Dikatakan normal dan homogen apabila diperoleh hasil $p > 0,05$ (Sugiyono, 2003).

Data yang digunakan dalam analisis uji penetrasi yaitu kurva hubungan antara jumlah kumulatif ibuprofen yang berpenetrasi dari sediaan *transdermal patch* ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap waktu (menit). Penentuan fluks penetrasi dilakukan dengan menghitung jumlah kumulatif ibuprofen yang terpenetrasi per satuan waktu dibagi dengan luas membran yang terpapar dengan sel difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$). Selanjutnya dibuat kurva hubungan antara jumlah ibuprofen yang terpenetrasi

($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap akar waktu ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$). Dari kurva yang telah dibuat maka dapat dibuat suatu persamaan regresi $y = bx + a$. Nilai slope merupakan nilai laju penetrasi ibuprofen menembus membran. Apabila terdapat perbedaan bermakna pada uji ANOVA maka dilanjutkan dengan uji LSD. Hasil uji ANOVA dan LSD dikatakan memiliki perbedaan yang signifikan apabila $p < 0,05$ (Sudjana, 1996).

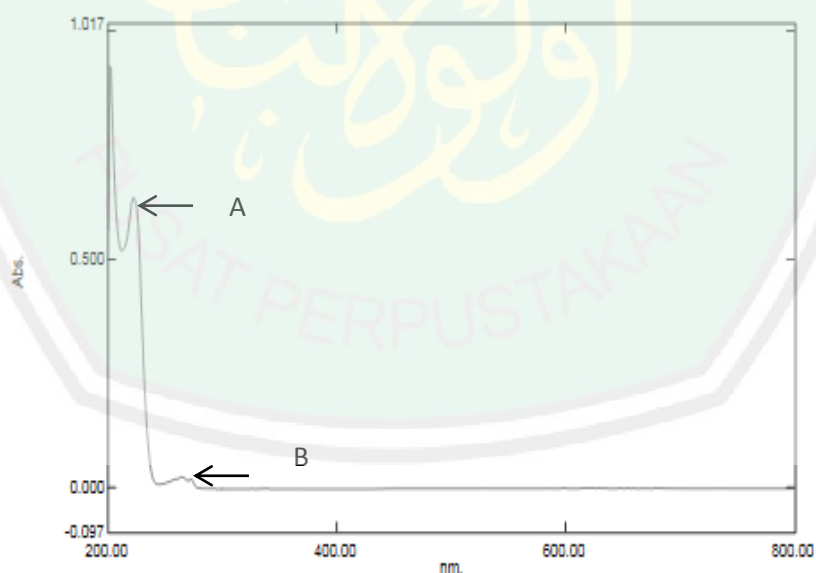


BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

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

Penentuan panjang gelombang maksimum bertujuan untuk mengetahui serapan tertinggi ibuprofen yang dapat terbaca oleh spektrofotometer UV-Vis secara optimum. Panjang gelombang maksimum yang telah diketahui dalam tahap ini akan digunakan untuk pengukuran sampel dengan kepekaan yang maksimal sehingga akan meminimalkan kesalahan. Hasil pengukuran panjang gelombang maksimum ibuprofen dapat dilihat pada gambar 5.1 dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 1.



Gambar 5.1 Spektra Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen
(A) Panjang gelombang ibuprofen (B) Gugus kromofor

Berdasarkan spektrum UV-Vis pada gambar 5.1 muncul dua puncak serapan, yaitu A dan B. Terjadinya dua puncak tersebut dikarenakan pelarut yang

digunakan yaitu pelarut yang bersifat polar. Puncak A mempunyai serapan maksimum ibuprofen yaitu sebesar 0,635 dengan panjang gelombang maksimum ibuprofen yang akan digunakan untuk uji penetrasi secara *in vitro* adalah 222 nm. Hal ini telah sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa panjang gelombang maksimum ibuprofen dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ adalah 222 nm (Sajidah, 2017). Sedangkan pada puncak B disebut gugus kromofor, dimana gugus kromofor merupakan semua gugus atau atom dalam senyawa organik yang mampu menyerap sinar UV dan visibel. Selain itu puncak B juga mempunyai serapan sekitar 230 nm, hal ini disebabkan karena adanya transisi energi dari π^* sehingga terjadi pergeseran ke panjang gelombang yang lebih panjang atau disebut dengan pergeseran batokromik (pergeseran merah) (Ghalib dan Rahman, 2012).

5.2 Pembuatan Sediaan *Transdermal Patch*

Transdermal patch ibuprofen dibuat dalam empat rancangan formula dengan konsentrasi propilen glikol yang berbeda-beda antar formula. Propilen glikol digunakan sebagai peningkat penetrasi pada sediaan topikal sebanyak 5-50% (trottet *et al.*, 2004). Perbedaan konsentrasi propilen glikol bertujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan propilen glikol sebagai peningkat penetrasi terhadap laju penetrasi *patch* ibuprofen. Konsentrasi propilen glikol dalam empat formula yaitu formula 1 sebanyak 0 mg, formula 2 sebanyak 150 mg, formula 3 sebanyak 200 mg, dan formula 4 sebanyak 250 mg.

Sediaan *transdermal patch* terdiri dari zat aktif dan bahan tambahan. Zat aktif yang digunakan dalam penelitian ini adalah ibuprofen yang berfungsi

sebagai analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. Bahan tambahan dalam sediaan semisolid topikal harus memiliki suatu kemampuan untuk meningkatkan kelarutan zat aktif, mengatur pelepasan dan permiasi obat, meningkatkan estetika, meningkatkan stabilitas dan mencegah adanya kontaminasi serta pertumbuhan mikroba (Sweetman, 2009). Bahan tambahan yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari hidroksi propil metil selulosa (HPMC), carbopol, etil selulosa (EC), propilen glikol (PG), polietilen glikol (PEG), dan trinoalamin (TEA).

Pembuatan *transdermal patch* ibuprofen diawali dengan menimbang semua bahan yang digunakan yaitu ibuprofen sebanyak 0,11 gram, HPMC sebanyak 0,011 gram, carbopol sebanyak 0,011 gram, EC sebanyak 0,165 gram, PG dengan jumlah tiap formula seperti yang telah disebutkan sebelumnya, PEG sebanyak 0,071 gram, TEA sebanyak 0,016 gram dengan penambahan 10% yang bertujuan untuk meminimalisir kehilangan bahan selama proses pembuatan *transdermal patch*. Setelah itu dilanjutkan dengan melarutkan masing-masing bahan sesuai dengan pelarut yang digunakan yaitu etanol 96%, karena bahan yang digunakan dalam pembuatan *transdermal patch* dapat larut dalam etanol 96%, selain itu karena etanol 96% juga dapat cepat menguap.

Selanjutnya dicampurkan semua polimer yaitu HPMC, EC, dan Carbopol yang telah dikembangkan dalam 5 mL etanol 96% selama ± 30 menit dengan penambahan sedikit TEA yang berfungsi sebagai *alkalizing agent* yang dapat menetralkan polimer carbopol yang mempunyai pH 2,5-3,5 (Rowe *et al.*, 2006). Sebelum TEA ditambahkan, carbopol yang telah didispersikan didalam etanol berada dalam bentuk yang tidak terionkan dengan pH 3. Ketika dinetralisasi pH

carbopol meningkat menjadi pH 6 dan pada kondisi tersebut carbopol menjadi lebih kental. Hal ini disebabkan oleh penambahan TEA, dimana gugus karboksil dari carbopol akan berubah menjadi COO^- . Adanya gaya tolak menolak elektrostatis antara gugus karboksil yang telah berubah menjadi COO^- mengakibatkan carbopol menjadi mengembang dan menjadi lebih rigid (Barry, 1983). Semua polimer diaduk hingga homogen.

Kemudian campuran polimer di tuangkan kedalam larutan zat aktif yaitu ibuprofen dan diaduk hingga homogen. Selanjutnya ditambahkan bahan tambahan lainnya yaitu PG pada masing-masing formula (0 mg untuk formula 1; 150 mg untuk formula 2; 200 mg untuk formula 3; dan 250 mg untuk formula 4). PEG 400 berfungsi sebagai *plasticizer* yang berguna untuk menjamin sifat fleksibilitas sediaan *transdermal patch* dan sisa TEA. Kemudian agar larutan bahan aktif, dan bahan tambahan lebih larut dan homogen maka di *Ultrasound Assisted Extraction* (UAE) selama 10 menit. Pourhossein *et al* (2009) berpendapat bahwa ekstraksi ultrasonik termasuk dalam salah satu alternatif dari preparasi sampel padat, karena dapat mempermudah dan mempercepat suatu preparasi seperti pelarutan, fusi, dan *leaching*. Hal ini dikarenakan adanya efek dari gelombang ultrasonik yang membentuk *local high temperature* dan gerakan mekanik antar zat padat dan zat cair, sehingga akan meningkatkan laju perpindahan massanya.

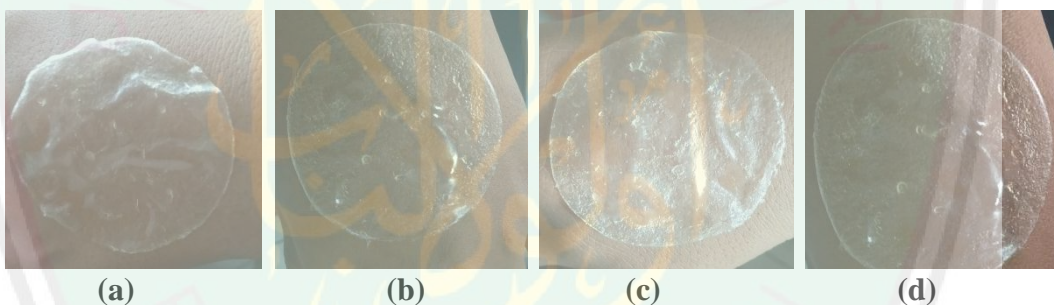
Selanjutnya dituang larutan tersebut kedalam cetakan yang mempunyai diameter 4,5 cm dan didiamkan selama 2-3 jam yang bertujuan untuk menghilangkan gelembung udara. Lalu dioven selama 20 jam pada suhu 50°C .

Hasil sediaan *transdermal patch* ibuprofen yang telah dibuat selanjutnya akan dievaluasi.

5.3 Evaluasi Hasil Sediaan *Transdermal Patch* ibuprofen

5.3.1 Uji Organoleptis *Patch* ibuprofen

Pengamatan organoleptis dilakukan secara visual dengan melihat bentuk, warna, bau dan kondisi permukaan *patch* yang dihasilkan. Karakteristik fisik sediaan *transdermal patch* diamati oleh 30 Mahasiswa Jurusan Farmasi UIN Malang untuk menjamin keselarasan hasil dari kondisi *patch* secara visual. Hasil dari pembuatan sediaan *transdermal patch* dapat dilihat pada gambar 5.2 dan hasil dari pengamatan organoleptik dapat dilihat pada tabel 5.1.



Gambar 5.2 Hasil Sediaan *Transdermal Patch* Ibuprofen; a) Formula 1 (b) Formula 2 (c) Formula 3 (d) Formula 4 (sediaan *transdermal patch* berwarna putih, kering dan tidak retak)

Tabel 5.1 Hasil pengamatan organoleptis *patch* ibuprofen

Formula	Warna	Bau	Kondisi Permukaan
1	Bening	Tidak Berbau	Kering, tidak retak
2	Bening	Tidak Berbau	Kering, tidak retak
3	Bening	Tidak Berbau	Kering, tidak retak
4	Bening	Tidak Berbau	Kering, tidak retak

Hasil pengamatan yang telah dilakukan menunjukkan bahwa sediaan *transdermal patch* berbentuk lingkaran sesuai dengan cetakan yang digunakan dengan diameter permukaan sebesar 4,9 cm tidak menimbulkan bau, dan

berwarna bening. Sediaan *transdermal patch* yang dihasilkan juga mempunyai kondisi permukaan yang kering dan tidak retak. Kondisi ini menunjukkan bahwa proses pengeringan pada suhu 50⁰C selama 20 jam merupakan kondisi yang optimum dalam segi pembuatan sediaan *transdermal patch* ibuprofen. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Puspitasari (2016) yang menyatakan bahwa sediaan *transdermal patch* dapat dikatakan baik apabila memiliki penampakan permukaan yang kering dan tidak retak. Hasil ini juga dikuatkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Sinoarsih (2016) yang menyebutkan bahwa sediaan *transdermal patch* meloksikam mempunyai kondisi permukaan yang kering dan tidak retak dengan proses pengeringan selama 24 jam pada suhu 50⁰C.

5.3.2 Uji Keseragaman Bobot *Patch* Ibuprofen

Pengujian keseragaman bobot *patch* dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui keseragaman bobot dari setiap formula *patch* dan untuk memastikan bahwa *patch* yang dihasilkan sesuai dengan bobot yang diinginkan. Bobot yang diinginkan pada formula 1 sebesar 350 mg; formula 2 sebesar 500 mg; formula 3 sebesar 550 mg; dan formula 4 sebesar 600 mg yang merupakan total bobot sediaan *patch* ibuprofen. Pengujian ini dilakukan dengan menimbang 3 *patch* dalam 3 replikasi setiap formula. Kemudian dihitung rata-rata bobot dan standar deviasinya (SD). Hasil dari pengujian keseragaman bobot dapat dilihat pada tabel 5.2.

Tabel 5.2 Hasil pengujian keseragaman bobot *patch* ibuprofen

Replikasi	Bobot (mg)			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1	307	400	450	492
2	333	406	463	508
3	382	463	474	485
Rata-rata ± SD	340,66±38,083	423±34,771	462,33±12,014	495±11,79

Bobot dari masing-masing *patch* tiap formula yang dihasilkan berkisar antara formula 1 sebesar 307-382 mg; formula 2 sebesar 400-463 mg; formula 3 sebesar 450-474 mg; dan formula 4 sebesar 485-508 mg. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa rata-rata bobot dari tiap formula tidak mencapai bobot yang diinginkan karena terdapat kehilangan bobot *patch* walaupun pada proses pembuatan telah dilebihkan sebanyak 10% pada masing-masing bahan. Hal ini terjadi karena adanya bahan yang tertinggal pada proses pencampuran dan penuangan kedalam cetakan, sehingga untuk mengurangi kehilangan bobot yang terlalu banyak pada saat preparasi maka dapat dilakukan dengan cara menambahkan sedikit pelarut pada sisa-sisa bahan yang tertinggal dan diaduk hingga bahan yang tersisa dapat tercampur dengan pelarut yang kemudian dapat ditambahkan kembali pada cetakan yang sudah berisi larutan sebelumnya, banyak sedikitnya penambahan pelarut etanol 96% tidak berpengaruh pada sediaan karena ketika sediaan di oven maka pelarut etanol 96% akan menguap.

Variasi bobot yang yang dihasilkan disebabkan karena jumlah propilen glikol yang digunakan berbeda-beda tiap formula. Besarnya nilai SD yang diperoleh dari masing-masing formula disebabkan karena pada proses penguapan sampel menggunakan oven tidak dapat memperkirakan bahan yang menempel

pada dinding cetakan, sehingga berat pada masing-masing replikasi antar formula tidak sama.

Selanjutnya data hasil keseragaman bobot dianalisa menggunakan software SPSS 23 yang meliputi uji normalitas, dan uji homogenitas untuk menentukan apakah data hasil keseragaman bobot dapat menggunakan statistik parametrik yaitu *ANOVA*. Pertama dilakukan uji normalitas untuk mengetahui apakah dalam model regresi, variabel pengganggu memiliki distribusi yang normal (Aisyah, 2015). Pengujian normalitas yang digunakan yaitu *Shapiro_Wilk* dikarenakan sampel pada uji ini tidak mencapai 50. Uji *Shapiro_Wilk* yang pada umumnya penggunaannya terbatas untuk sampel yang kurang dari 50 agar menghasilkan keputusan yang akurat (Razali dan Wah, 2011). Hasil uji normalitas tersebut dianggap normal apabila nilai *p-value* $>0,05$. *P-value* hasil uji normalitas keseragaman bobot terdapat pada tabel 5.3.

Tabel 5.3 *P-value* uji normalitas *Shapiro_Wilk* keseragaman bobot

Formula	<i>p-value Shapiro_Wilk</i>	Keterangan
1.	0.665	Normal
2.	0.165	Normal
3.	0.908	Normal
4.	0.576	Normal

Berdasarkan tabel 5.3 menunjukkan bahwa data tersebut terdistribusi normal karena *p-value* $>0,05$. Lalu dilanjutkan uji homogenitas untuk mengetahui apakah data sampel yang diperoleh dari populasi yang bervariasi homogen atau tidak (Aisyah, 2015). Uji homogenitas menggunakan *Levene's Test*. Berikut data hasil uji homogenitas ditunjukkan pada tabel 5.4.

Tabel 5.4 Hasil uji homogenitas *Levene's Test*

Jenis Uji	Signifikansi
Bobot	0.119

Berdasarkan tabel diatas, dapat diketahui bahwa semua data berdistribusi homogen karena memiliki signifikansi $<0,05$. Setelah dinyatakan homogen, maka dilakukan uji *One Way ANOVA* yang bertujuan untuk mengukur pengaruh variabel bebas terhadap beberapa variabel terikat dengan nilai signifikansi $<0,05$ yang berarti adanya perbedaan yang signifikan (Aisyah, 2015). Berikut data hasil uji ANOVA ditunjukkan pada tabel 5.5.

Tabel 5.5 Hasil uji *One Way ANOVA*

Uji ANOVA		
Formula	Signifikansi	Bobot
		0,001

Hasil uji *One Way ANOVA* pada ke-empat formula memiliki nilai signifikansi 0.001 ($p\text{-value}<0.05$) artinya pada formula tersebut terdapat perbedaan yang signifikan pada masing-masing formula. Selanjutnya dilakukan uji lanjutan dengan uji beda nyata terkecil menggunakan *Post Hoc* (LSD).

Pengujian LSD (*Least Significant Difference*) dengan *multiple comparison* dengan tujuan untuk mengetahui secara detail signifikansi perbedaan dari formula dengan masing-masing variasi konsentrasi propilen glikol. Hasil yang di peroleh dinyatakan tidak berbeda signifikan jika nilai $>0,05$ dan jika nilai $<0,05$ dinyatakan berbeda signifikan. Berikut data hasil uji LSD *multiple comparison* ditunjukkan pada tabel 5.6.

Tabel 5.6 Hasil uji LSD *Multiple Comparasion*

Kelompok		F1	F2	F3	F4
Bobot	F1		0.006*	0.001*	0.000*
	F2	0.006*		0,114	0.012*
	F3	0.001*	0.114		0.178
	F4	0.000*	0.012*	0.178	

Keterangan: *= Berbeda signifikan

Hasil uji LSD menunjukkan bahwa semua formula memiliki perbedaan yang signifikan ($p\text{-value} < 0.05$). Hal ini menunjukkan bahwa variasi konsentrasi propilen glikol memiliki pengaruh yang signifikan terhadap keseragaman bobot *patch*. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 8.1.

5.3.3 Uji Ketahanan Lipat *Patch* Ibuprofen

Pengujian ketahanan lipat ini bertujuan untuk menunjukkan kemampuan PEG 400 yang digunakan sebagai *plasticizer*. Pengujian ini dilakukan secara manual dengan cara melipat *patch* pada dua sisi berulang kali sampai rusak atau dilipat hingga 300 kali (Jhawat *et al.*, 2013). Banyaknya lipatan yang dilakukan tanpa adanya kerusakan menunjukkan nilai dari ketahanan lipat sediaan *transdermal patch*. Hasil pengujian ketahanan lipat dapat dilihat pada tabel 5.7.

Tabel 5.7 Hasil pengujian ketahanan lipat *patch* ibuprofen

Replikasi	Ketahanan lipat <i>patch</i>			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1	>300 kali	>300 kali	>300 kali	>300 kali
2	>300 kali	>300 kali	>300 kali	>300 kali
3	>300 kali	>300 kali	>300 kali	>300 kali

Hasil dari pengujian ini menunjukkan nilai ketahanan lipat dari ke-empat formula yaitu lebih dari 300 kali lipatan dan dapat dikatakan baik. Hal ini dikarenakan *patch* masih dalam keadaan baik, tidak rusak, tidak retak ketika dilakukan pengujian hingga nilai lebih dari 300 kali. Sajidah (2017) juga

berpendapat bahwa ketahanan lipat *patch* dapat dikatakan baik apabila melipat *patch* lebih dari 300 kali, *patch* tidak mengalami kerusakan dan retak.

5.3.4 Uji Ketebalan *Patch* Ibuprofen

Pengujian ketebalan *patch* ibuprofen bertujuan untuk mengetahui keseragaman ketebalan dalam satu *patch*, karena ketebalan yang diperoleh dapat menunjukkan keseragaman larutan *patch* yang dituang kedalam cetakan. Ketebalan *patch* mempengaruhi keseragaman bahan yang ditambahkan, apabila bahan *patch* tidak seragam maka akan mengakibatkan dosis *patch* yang dibuat tidak seragam sehingga efek *patch* yang ditimbulkan juga tidak akan sama. Pengujian ketebalan dalam satu *patch* dapat dilakukan dengan cara mengukur *patch* pada lima titik yang berbeda dengan menggunakan alat mikrometer sekrup, kemudian rata-rata ketebalan dan SD dihitung karena untuk memastikan keseragaman ketebalan *patch* (Boddeda *et al.*, 2016). Hasil dari pengukuran ketebalan dalam satu *patch* dengan diameter 4,9 cm dapat dilihat pada tabel 5.8.

Tabel 5.8 Hasil pengujian ketebalan dalam satu *patch*

Titik	Ketebalan <i>patch</i> (mm)			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1.	0,15	0,16	0,18	0,19
2.	0,15	0,16	0,18	0,19
3.	0,13	0,15	0,17	0,18
4.	0,14	0,15	0,16	0,18
5.	0,14	0,15	0,16	0,18
Rata-rata±SD	0,142 ± 0,008	0,154 ± 0,005	0,17 ± 0,01	0,184 ± 0,005

Berdasarkan tabel 5.8 menunjukkan bahwa ketebalan dalam satu *patch* memiliki rata-rata ketebalan formula 1 sebesar $0,142 \pm 0,008$ mm, formula 2 memiliki rata-rata ketebalan sebesar $0,154 \pm 0,005$ mm, formula 3 memiliki rata-rata ketebalan sebesar $0,17 \pm 0,01$ mm dan formula 4 memiliki rata-rata ketebalan

sebesar $0,184 \pm 0,005$ mm. Hasil pengujian tersebut menunjukkan bahwa bahan-bahan pada proses pembuatan *patch* telah tersebar secara merata pada sediaan *patch* dimana nilai ketebalan *patch* di berbagai titik memiliki perbedaan yang tidak terlalu jauh. Hal ini dapat dilihat kecilnya nilai SD yang diperoleh dari masing-masing formula menunjukkan ketebalan antar permukaan dari masing-masing *patch* seragam.

Faktor yang menyebabkan perbedaan ketebalan dalam satu *patch* dapat dipengaruhi oleh proses peletakan larutan sediaan *patch* di oven yang mempunyai permukaan bercelah, sehingga untuk mengatasi permasalahan tersebut pada proses pengeringan *patch* pada oven, *patch* diletakkan pada permukaan yang datar sehingga dapat diperoleh *patch* dengan permukaan yang rata. Hasil pengujian ketebalan tersebut berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Sajidah (2017) yang menyatakan bahwa ketebalan *patch* ibuprofen dalam satu *patch* yaitu berkisar antara 0,850 - 0,950, hal ini disebabkan karena pada proses pembuatan sediaan *transdermal patch* dibuat dispersi padat ibuprofen-PEG 6000. Faktor yang dapat mempengaruhi ketebalan sediaan *transdermal patch* yaitu luas cetakan, volume larutan, dan banyaknya total padatan yang ada dalam larutan (Suryani, 2017).

5.3.5 Uji pH Patch Ibuprofen

Uji pH dilakukan untuk mengetahui pH sediaan *patch* yang dihasilkan telah sesuai dengan persyaratan yang dapat ditoleransi agar tidak dapat mengiritasi kulit pada saat diaplikasikan pada kulit. pengujian dilakukan dengan

menggunakan pH meter dan dilakukan sebanyak 3 kali replikasi tiap-tiap formula, lalu dihitung rata-rata dan SD. Hasil pengujian pH dapat dilihat pada tabel 5.9.

Tabel 5.9 Hasil pengujian pH *patch* ibuprofen

replikasi	pH permukaan			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1.	5,5	5,5	4,6	4,9
2.	5,9	5,3	5,0	4,6
3.	4,8	4,7	5,0	4,8
Rata-rata±SD	5,4± 0,556	5,166± 0,416	4,866± 0,230	4,766± 0,152

Pada tabel 5.9 dapat dilihat bahwa pH permukaan sediaan yang dihasilkan dari keempat formula telah memenuhi persyaratan pH yang dapat ditoleransi yaitu 4,5-6,5 (Tranggono dan Latifa, 2007). Apabila pH terlalu asam maka dapat mengiritasi kulit sedangkan apabila pH terlalu basa maka dapat menyebabkan kulit menjadi bersisik. Hasil uji pH untuk sediaan *transdermal patch* ibuprofen menunjukkan penurunan pH dari F1>F2>F3>F4, hal ini dikarenakan variasi konsentrasi propilen glikol, diketahui propilen glikol mempunyai pH 5,6 (Rowe *et al.*, 2006).

Berdasarkan data hasil pengujian pH kemudian dilakukan analisis statistik menggunakan software SPSS 23 apakah ada perbedaan bermakna pada setiap formula. Pertama dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro_Wilk Test*. Hasil uji normalitas pH *patch* terdapat pada tabel 5.10.

Tabel 5.10 *P-value* uji normalitas *Shapiro_Wilk* pH permukaan *patch*

Formula	<i>p-value Shapiro_Wilk</i>	Keterangan
1.	0,463	Tidak Normal
2.	0,000	Tidak Normal
3.	0,702	Normal
4.	0,637	Normal

Berdasarkan tabel 5.10 menunjukkan bahwa bahwa data tersebut tidak normal pada formula 1, dan 2 karena $p\text{-value} < 0.05$. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas menggunakan *Levene's Test*. Berikut data hasil uji homogenitas ditunjukkan pada tabel 5.11.

Tabel 5.11 Hasil uji homogenitas *Levene's Test*

Jenis Uji	Signifikansi
pH	0.214

Hasil yang diperoleh dari tabel di atas yaitu nilai signifikansi sebesar 0.214 yang berarti data tersebut dinyatakan homogen karena memiliki $p\text{-value} > 0.05$. Sehingga dapat disimpulkan bahwa dari uji normalitas dan uji homogenitas yaitu data berdistribusi tidak normal tetapi homogen. Dikarenakan data berdistribusi tidak normal tetapi homogen, maka uji hipotesis menggunakan nonparametrik uji *Kruskal wallis Test*. Analisa menggunakan *Kruskal wallis Test* bertujuan untuk mengetahui perbedaan antara F1 sampai F4. Berikut data hasil uji *Kruskal wallis Test* ditunjukkan pada tabel 5.12

Tabel 5.12 Hasil uji *Kruskal wallis Test*

Uji <i>Kruskal wallis Test</i>		
Formula	Signifikansi	pH 0,335

Hasil nilai signifikansi sebesar 0.335 ($p\text{-value} > 0.05$) yang berarti pada data tersebut tidak terdapat perbedaan yang signifikan, karena *Kruskal wallis Test* merupakan uji yang hanya dapat mengetahui apakah terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik tanpa dapat mengetahui antar variabel independen mana yang berbeda, maka dilakukan uji lanjutan yaitu uji *Post Hoc* (LSD). Berikut data hasil uji *LSD multiple comparasion* ditunjukkan pada tabel 5.13.

Tabel 5.13 Hasil uji LSD *Multiple Comparasion*

Kelompok		F1	F2	F3	F4
Ph	F1		0.467	0.119	0,072
	F2	0.467		0.355	0.227
	F3	0.119	0.355		0.752
	F4	0.072	0.227	0.752	

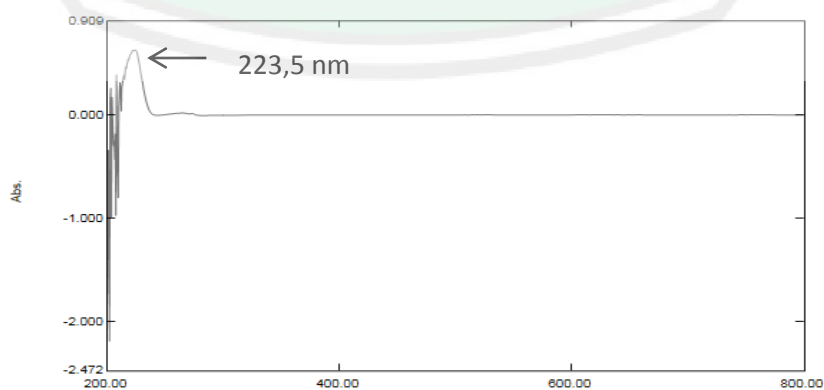
Keterangan: *= Berbeda signifikan

Hasil pengujian LSD menunjukkan bahwa semua formula tidak memiliki perbedaan yang signifikan ($p\text{-value} > 0.05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa penggunaan propilen glikol secara statistik tidak mempengaruhi pH permukaan *patch*. selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 8.4.

5.3.6 Penetapan % *Recovery Patch* Ibuprofen

a. Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen dalam Larutan Etanol 96%

panjang gelombang maksimum ibuprofen dalam larutan etanol 96% dapat ditentukan dengan membuat larutan ibuprofen dengan konsentrasi 10 ppm dalam etanol 96% yang kemudian diamati serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm. Kurva serapan ibuprofen dapat dilihat pada gambar 5.3 dan hasil yang lebih lengkap dapat dilihat pada lampiran.



Gambar 5.3 Spektra Panjang Gelombang Ibuprofen

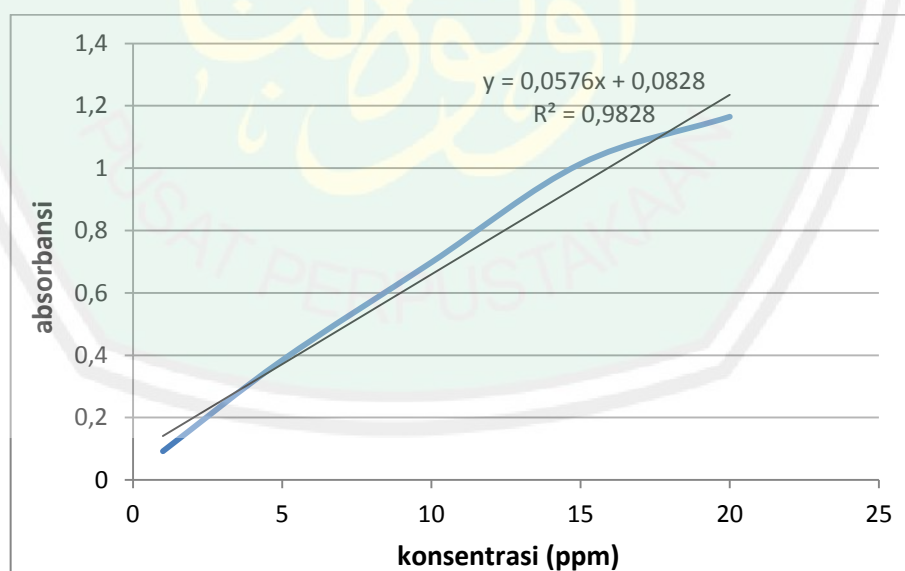
Hasil yang diperoleh dari serapan maksimum ibuprofen yaitu sebesar 0,627 dengan panjang gelombang sebesar 223,5 nm dan larutan baku ibuprofen yaitu 10 ppm. Hal ini telah sesuai dengan literatur (Sajidah, 2017) yang menyatakan bahwa panjang gelombang ibuprofen dalam larutan etanol 96% yaitu 223 nm.

b. Hasil Pembuatan Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan Etanol 96%

Hasil serapan kurva baku ibuprofen dalam larutan etanol 96% dapat dilihat pada tabel 5.14 dan pada gambar 5.4.

Tabel 5.14 Hasil absorbansi kurva baku ibuprofen dalam etanol 96%

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
1.0	0.092
5.0	0.384
10.0	0.698
15.0	1.014
20.0	1.165



Gambar 5.4 Kurva Baku Ibuprofen Dalam Larutan Etanol 96%

Hasil pengukuran serapan lima baku standar ibuprofen dalam etanol 96% menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 223,5 nm

diperoleh suatu persamaan kurva baku $y = 0.0576x + 0.0828$ dengan $r = 0.9828$. persamaan kurva baku ini digunakan untuk menentukan persamaan % *recovery* ibuprofen dalam sediaan *transdermal patch*.

c. Hasil Uji % *Recovery* Ibuprofen dalam Sediaan *Transdermal Patch*

Ibuprofen

Pengujian keseragaman % *recovery* dapat dilakukan untuk mengetahui derajat keseragaman kadar ibuprofen yang terkandung dalam sediaan *patch* yang telah dibuat (Depkes RI, 2014). Pengujian keseragaman % *recovery* dilakukan dengan cara *patch* ibuprofen diekstraksi menggunakan etanol 96% dengan bantuan *magnetic stirrer* selama 60 menit, lalu dianalisis dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 223,5 nm. Pengujian ini dilakukan sebanyak 3 kali replikasi pada masing-masing formula, setelah itu dihitung rata-rata % *recovery*, SD tiap formula. Secara teoritis larutan mengandung ibuprofen dengan konsentrasi 10 ppm, dimana menurut Huber dan ludwig (2007) menyatakan bahwa rentang kadar yang dipersyaratkan pada pengujian % *recovery* bahan aktif sediaan dengan konsentrasi 10 ppm yaitu 80-110%. Apabila hasil % *recovery* dibawah rentang maka efek yang akan ditimbulkan kurang maksimal sedangkan apabila hasil % *recovery* lebih dari rentang yang dipersyaratkan maka dosis yang terdapat dalam sediaan tersebut lebih dari dosis lazim atau bisa menimbulkan over dosis. Hasil keseragaman % *recovery patch* dapat dilihat pada tabel 5.15 dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 6.

Tabel 5.15 % *Recovery* ibuprofen dalam sediaan *transdermal patch*

Replikasi	% <i>recovery</i> ibuprofen			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1	88,59	85,75	94,91	96,31
2	92,45	84,21	80	89,82
3	105,43	90,17	83,85	90,70
Rata-rata ± SD	95,49 ± 8,82	86,71 ± 3,09	86,25 ± 7,74	92,27 ± 3,52

Dari hasil tabel 5.9 diperoleh % *recovery* pada formula 1 sebesar $95,49 \pm 8,82$; formula 2 sebesar $86,71 \pm 3,09$; formula 3 sebesar $86,25 \pm 7,74$; dan formula 4 sebesar $92,27 \pm 3,52$. Hasil pengujian tersebut menunjukkan bahwa bahan aktif (ibuprofen) pada masing-masing formula tiap replikasi telah memenuhi rentang % *recovery* yang dipersyaratkan yaitu 80-110%. Hasil data keseragaman % *recovery* sediaan *transdermal patch* ibuprofen selanjutnya dianalisa menggunakan software SPSS 23. Pertama dilakukan uji normalitas data menggunakan *Shapiro_Wilk Test*. Hasil uji normalitas keseragaman kadar terdapat pada tabel 5.16.

Tabel 5.16 *P-value* uji normalitas *Shapiro_Wilk* keseragaman kadar

Formula	<i>p-value Shapiro_Wilk</i>	Keterangan
1.	0,866	Normal
2.	0,289	Normal
3.	0,238	Normal
4.	0,362	Normal

Berdasarkan tabel 5.16 menunjukkan bahwa data tersebut berdistribusi normal karena $p\text{-value} > 0,05$. Lalu dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan *Levene's Test*. Berikut data hasil uji homogenitas ditunjukkan pada tabel 5.17.

Tabel 5.17 Hasil uji homogenitas *Levene's Test*

Jenis Uji	Signifikansi
% <i>recovery</i>	0.180

Berdasarkan tabel diatas menunjukkan hasil nilai $p\text{-value} > 0.05$, maka data tersebut dinyatakan homogen. Setelah dinyatakan homogen, maka dilakukan uji ANOVA untuk mengetahui perbedaan bermakna kadar ibuprofen pada tiap formula. Berikut data hasil uji ANOVA ditunjukkan pada tabel 5.18.

Tabel 5.18 Hasil uji *One Way ANOVA*

Uji ANOVA		
Formula	Signifikansi	% recovery
		0,852

Hasil uji *One Way ANOVA* pada ke-empat formula memiliki nilai $p\text{-value} > 0.0$ artinya pada formula tersebut tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada masing-masing formula. Selanjutnya dilakukan uji lanjutan yaitu *Post Hoc* (LSD) untuk mengetahui bahwa semua formula tidak memiliki perbedaan yang signifikan. Berikut data hasil uji LSD *multiple comparasion* ditunjukkan pada tabel 5.19.

Tabel 5.19 Hasil uji LSD *Multiple Comparasion*

Kelompok	F1	F2	F3	F4
% recovery	F1	0.127	0.111	0.551
	F2	0.127	0.932	0.312
	F3	0.111	0.932	0.277
	F4	0.551	0.312	0.277

Keterangan: *= Berbeda signifikan

Hasil pengujian tersebut menunjukkan bahwa semua formula tidak memiliki perbedaan yang signifikan ($p\text{-value} > 0.05$). Hal ini menunjukkan bahwa variasi konsentrasi propilen glikol secara statistik tidak memiliki pengaruh yang signifikan terhadap keseragaman kadar ibuprofen setiap formula. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 8.5.

5.3.7 Uji Stabilitas *Freeze-Thaw*

Uji stabilitas *freeze-thaw* bertujuan untuk mengetahui pengaruh suhu penyimpanan terhadap stabilitas organoleptik sediaan *transdermal patch* ibuprofen. Pengujian ini dilakukan dengan cara menyimpan sediaan *transdermal patch* ibuprofen pada suhu yang berbeda secara bergantian yaitu suhu tinggi (40°C) dan suhu dingin (4°C) selama 6 siklus, dimana satu siklus terdiri dari 24 jam berada pada suhu 40°C dan 24 jam pada suhu 4°C (Gozali, 2014). Pada setiap satu siklus formula *patch* dikeluarkan dan dilakukan uji organoleptik yang terdiri dari warna, bau, dan kondisi permukaan. Tujuan dilakukannya penyimpanan pada suhu ekstrim ini yaitu untuk melihat apakah suhu ekstrim mampu mengubah stabilitas dari sediaan dengan parameter organoleptik *patch* ibuprofen. Hasil uji stabilitas *freeze-thaw* dapat dilihat pada tabel 5.20.

Tabel 5.20 Hasil pengamatan uji *freeze-thaw* selama 6 siklus

Formula	organoleptik	Siklus ke-					
		1	2	3	4	5	6
F1	Warna	Bening	Bening	Bening	Bening	Bening	Bening
	Bau	TB	TB	TB	TB	TB	TB
	Tekstur	KR&TR	KR&TR	KR&TR	KR&TR	KR&TR	KR&TR
F2	Warna	Bening	Bening	Bening	Bening	Bening	Bening
	Bau	TB	TB	TB	TB	TB	TB
	Tekstur	KR&TR	KR&TR	KR&TR	KR&TR	KR&TR	KR&TR
F3	Warna	Bening	Bening	Bening	Bening	Bening	Bening
	Bau	TB	TB	TB	TB	TB	TB
	Tekstur	KR&TR	KR&TR	KR&TR	KR&TR	KR&TR	KR&TR
F4	Warna	Bening	Bening	Bening	Bening	Bening	Bening
	Bau	TB	TB	TB	TB	TB	TB
	Tekstur	KR&TR	KR&TR	KR&TR	KR&TR	KR&TR	KR&TR

Keterangan:

TB : Tidak Berbau

KR&TR: Kering dan Tidak Retak

Berdasarkan data yang telah diperoleh hasil uji stabilitas *freeze-thaw* menunjukkan bahwa keseluruhan formula sediaan *transdermal patch* secara organoleptik tidak mengalami perubahan fisik, dimana sediaan dapat dikatakan stabil apabila tidak mengalami perubahan warna, bau dan bentuk (Wulandari, 2017). Hal ini menunjukkan bahwa semua bahan yang digunakan dalam pembuatan *patch* mampu stabil secara organoleptis pada suhu ekstrim.

5.3.8 Uji Penetrasi *In Vitro* Sediaan *Transdermal Patch* Ibuprofen

Pengujian penetrasi secara *in vitro* sediaan *transdermal patch* ibuprofen menggunakan metode sel difusi Franz. Pengujian dilakukan untuk mengetahui jumlah ibuprofen yang dapat tertransportasi ke dalam kulit persatuan luas dan persatuan waktu tertentu dari sediaan *transdermal patch* ibuprofen. Ibuprofen yang telah terlepas dari basis/polimer nya maka akan tertransportasi ke dalam medium disolusi melalui membran yakni kulit tikus.

Membran yang digunakan dalam uji penetrasi ini adalah kulit tikus putih galur wistar dengan usia 2-3 bulan. Pada usia tersebut tikus dikatakan dewasa, berat antara 200-300 gram. Bagian yang digunakan dari kulit tikus yaitu abdomen karena pada bagian tersebut permukaannya luas dan tipis dibandingkan bagian lainnya, sehingga obat akan gampang masuk. Kulit tikus dicukur bulunya terlebih dahulu, lalu dihilangkan lemak subkutan menggunakan NaCl agar lemak tersebut tidak menghalangi proses penetrasi ibuprofen. Proses pengambilan membran kulit tikus dapat dilihat pada gambar 5.5.

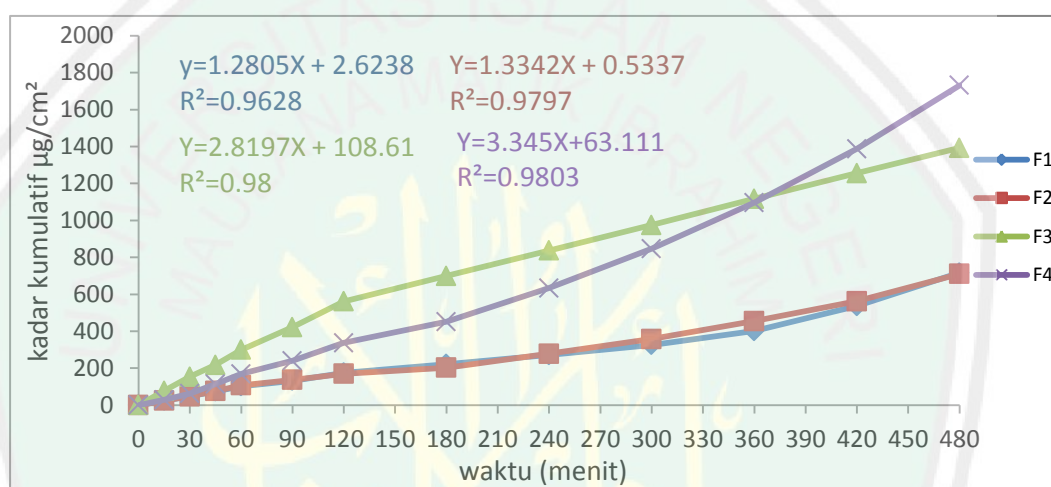


Gambar 5.5 Proses Pengambilan Kulit Abdomen Hewan Coba

Membran kulit diletakkan diantara kompartemen reseptor dan donor, dimana membran harus kontak dengan cairan reseptor sehingga sediaan yang diaplikasikan pada membran dapat terlepas menembus membran dan masuk kedalam cairan reseptor. Cairan yang digunakan pada kompartemen reseptor merupakan cairan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ karena simulasi kondisi pH cairan biologis manusia adalah pH $7,4 \pm 0,05$. Pengadukan pada kompartemen reseptor berfungsi untuk menjaga cairan kompartemen reseptor yang telah bercampur dengan bahan aktif tetap homogen dan dapat mempercepat proses pelarutan zat yang terpenetrasi serta konsentrasi zat aktif dapat tersebar merata dalam larutan kompartemen reseptor. Pengadukan tersebut menggunakan magnetik *stirer* dengan kecepatan 300 rpm agar terhindar dari terbentuknya gelembung udara yang diakibatkan oleh putaran yang terlalu tinggi. Selama proses berlangsung, suhu harus tetap dijaga dengan menggunakan termometer pada $37^0 \pm 0,5C$, dimana pada suhu ini menggambarkan mirip dengan kondisi fisiologis tubuh manusia.

Pengujian ini dilakukan selama 8 jam dan sampel diambil sebanyak 13 kali yaitu pada menit ke-0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, dan 480. Cairan yang diambil pada kompartemen reseptor sebanyak 5 mL lalu

ditambahkan kembali dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ sebanyak 5 mL setiap pengambilan sampel yang bertujuan untuk menjaga volume cairan reseptor tetap dalam keadaan konstan selama percobaan. Uji penetrasi ibuprofen dalam sediaan *transdermal patch* yang telah di analisis dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 222 nm dapat dilihat pada gambar 5.7 serta hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 7.



Ket: kadar kumulatif pada formula 1, 2, 3, dan 4 berbanding lurus dengan waktu penetrasinya.

Gambar 5.6 Profil Laju Penetrasi Ke-empat Formula Sediaan *Patch* Ibuprofen

Laju penetrasi dapat diketahui dengan membuat kurva hubungan antara jumlah obat ibuprofen yang tertransportasi persatuan luas terhadap waktu, sehingga akan diperoleh persamaan regresi $y = ax + b$. Kurva linier memiliki nilai koefisien korelasi (r) sama dengan atau mendekati 1. Berdasarkan hasil gambar 5.7 setelah dilakukan uji penetrasi selama 8 jam dapat terlihat bahwa kadar ibuprofen semakin meningkat seiring dengan bertambahnya waktu penetrasi. Selain itu dari kurva penetrasi ke-empat formula sediaan *patch* ibuprofen juga dapat dilihat bahwa sampai menit ke-480 masing-masing formula belum menunjukkan keadaan

jenuh. Masing-masing formula masih menunjukkan kecenderungan penetrasi meningkat. Nilai kadar kumulatif ke-empat formula dapat dilihat pada tabel 5.21.

Tabel 5.21 Hasil perhitungan kadar kumulatif penetrasi tiap formula *patch* ibuprofen

Menit	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
0	0	0	0	0
15	24.10333	24.06933	76.997	28.84333
30	48.78233	47.57967	153.3307	62.67467
45	74.79667	76.05	217.49	113.538
60	102.0843	107.9033	300.089	168.7467
90	131.4957	137.0137	422.3703	240.0437
120	175.4143	169.6043	561.3543	337.5457
180	221.9897	202.471	699.682	451.4097
240	271.311	277.8303	837.3143	633.1917
300	325.8917	358.335	975.466	847.062
360	400.901	455.4753	1117.487	1096.191
420	536.464	562.211	1256.049	1388.051
480	717.0503	710.4167	1392.45	1732.081

Berdasarkan tabel 5.21 dapat diketahui bahwa menit ke-480 formula 1 mampu mempenetrasikan kadar kumulatif ibuprofen sebanyak 717.0503 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, formula 2 sebanyak 710.4167 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, formula 3 sebanyak 1392.45 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ dan formula 4 sebanyak 1732.081 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Pada menit ke-480 ini Formula 2 memiliki nilai yang paling kecil. Hal ini kemungkinan terjadi akibat perbedaan ketebalan membran hewan coba yang digunakan dalam pengujian penetrasi. Menurut penelitian Wardana (2013) menjelaskan bahwa adanya perbedaan ketebalan dari membran yang digunakan akan menyebabkan perbedaan laju difusi zat aktif yang berpenetrasi. Sedangkan pada formula 4 memiliki nilai yang paling tinggi karena pada formula 4 terdapat penambahan propilen glikol dengan konsentrasi yang paling tinggi, sehingga dengan adanya propilen glikol ini dapat meningkatkan laju penetrasi dari sediaan *transdermal patch* ibuprofen. Hal ini sesuai dengan

penelitian yang dilakukan Zakinah (2016) yang menyatakan bahwa dengan bertambahnya konsentrasi propilen glikol yang digunakan maka semakin meningkat pula jumlah obat yang dapat menembus stratum korneum.

Propilen glikol bekerja dengan mempengaruhi kelarutan bahan aktif didalam kulit dan berinteraksi dengan lapisan stratum korneum sehingga dapat meningkatkan laju difusi bahan aktif dan meningkatkan hidrasi kulit sehingga stratum korneum akan mengembang yang akan memudahkan zat aktif untuk menembus lapisan stratum korneum (Mali *et al.*, 2015). Efek hidrasi akan membuat lapisan keratin lebih lunak sehingga memungkinkan bahan obat untuk lebih mudah untuk melalui rute transeular (Sinoarsih, 2016).

Data hasil penetrasi selanjutnya dianalisa menggunakan software SPSS 23. Sebelumnya dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro_Wilk Test* untuk mengetahui bahwa data tersebut telah terdistribusi normal atau tidak. Berdasarkan hasil uji normalitas penetrasi obat terdapat pada tabel 5.22.

Tabel 5.22 *P-value* uji normalitas *Shapiro_Wilk* penetrasi obat

Formula	<i>p-value Shapiro_Wilk</i>	Keterangan
1.	0,142	Normal
2.	0,134	Normal
3.	0,475	Normal
4.	0,054	Normal

Berdasarkan tabel 5.22 menunjukkan bahwa data tersebut berdistribusi normal karena $p\text{-value} > 0.05$. Lalu dilanjutkan dengan uji homogenitas yang bertujuan untuk mengetahui varian dari data tersebut homogen atau tidak. Dasar pengambilan keputusan yaitu; 1) jika nilai sig. atau probabilitas $> 0,05$ maka dikatakan varian dari dua data atau lebih dengan kelompok populasi adalah sama

atau homogeny, 2) jika nilai sig. atau probabilitas $<0,05$ maka varian dari dua data atau lebih kelompok adalah tidak sama (Widiyanto, 2010). Uji homogenitas menggunakan *Levene's Test*. Berikut data hasil uji homogenitas ditunjukkan pada tabel 5.23.

Tabel 5.23 Hasil uji homogenitas *Levene's Test*

Jenis Uji	Signifikansi
Penetrasi	0.001

Berdasarkan hasil uji *Levene's Test* Nilai signifikansi yang diperoleh yaitu 0.001 yang berarti $p\text{-value} < 0.05$ atau data mempunyai varian yang tidak homogen. Setelah dinyatakan tidak homogen, maka dilakukan uji *Kruskal wallis Test* untuk mengetahui perbedaan penetrasi pada setiap formula. Berikut data hasil uji *Kruskal wallis Test* ditunjukkan pada tabel 5.24.

Tabel 5.24 Hasil uji *Kruskal wallis Test*

Uji <i>Kruskal wallis Test</i>		
Formula	Signifikansi	Penetrasi
		0,045

Hasil uji *Kruskal wallis Test* pada ke-empat formula menunjukkan bahwa nilai $p\text{-value} < 0.05$ artinya pada formula tersebut terdapat perbedaan yang signifikan pada masing-masing formula. Selanjutnya dilakukan uji lanjutan yaitu uji *Post Hoc* (LSD) untuk mengetahui formula mana saja yang berbeda signifikan. Pembacaan pada uji ini dapat dilihat dari nilai signifikansi < 0.05 maka terdapat perbedaan yang signifikan antar formula satu dengan formula yang lainnya. Sedangkan apabila nilai signifikansi > 0.05 maka tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar formula. Hasil yang diperoleh dari uji LSD dapat dilihat pada tabel 5.25.

Tabel 5.25 Hasil uji *Post Hoc* (LSD)

Formula	1	2	3	4
1		0.961	0.18*	0.050*
2	0.961		0.020*	0.056
3	0.018*	0.020*		0.655
4	0.050*	0.056	0.655	

* = berbeda signifikan pada formula

Hasil uji LSD menunjukkan bahwa formula 1 tidak berbeda signifikan terhadap formula 2 ($p\text{-value} > 0.05$), formula 2 memiliki perbedaan yang signifikan terhadap formula 3 ($p\text{-value} < 0.05$) dan formula 3 tidak berbeda signifikan terhadap formula 4 ($p\text{-value} > 0.05$). Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi propilen glikol yang digunakan, maka akan semakin tinggi pula daya penetrasi sediaan *patch* ibuprofen (Sinoarsih, 2016). Sehingga pada pengujian ini menunjukkan bahwa formula optimum dari ke-empat formula tersebut yaitu formula 3, karena formula 1 ke formula 3, dan formula 2 ke formula 3 berbeda signifikan, sedangkan formula 4 ke formula 3 tidak berbeda signifikan. Artinya apabila formula yang optimum merupakan formula 3 dengan jumlah konsentrasi propilen glikol 200 mg maka dengan penambahan konsentrasi 250 mg atau formula 4 tidak memiliki banyak perbedaan dengan formula 3.

Konsentrasi atau kadar yang tepat sangat diperlukan agar diperoleh suatu produk yang baik dan stabil, hal ini juga dijelaskan dalam Al-Qur'an tentang bagaimana Allah menciptakan segala sesuatu itu sesuai dengan ukuran atau kadar masing-masing, tidak kurang dan tidak lebih.

Al-Qur'an surat Al-Furqan (25); 2 sebagai berikut:

الَّذِي لَهُ مُلْكُ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَلَمْ يَتَّخِذْ وَلَدًا وَلَمْ يَكُنْ لَهُ شَرِيكٌ فِي الْمَلِكِ وَخَلَقَ كُلَّ شَيْءٍ فَقَدَرَهُ تَقْدِيرًا

Artinya: “Yang kepunyaan-Nya-lah kerajaan langit dan bumi, dan Dia tidak mempunyai anak, dan tidak ada sekutu bagi-Nya dalam kekuasaan(Nya), dan dia telah menciptakan segala sesuatu, dan Dia menetapkan ukuran-ukurannya dengan serapi-rapinya.

Ayat di atas menerangkan bahwa Allah-lah yang telah menciptakan manusia dengan bentuk, ukuran dan perawakan yang sempurna. Lafadz **وَخَلَقَ كُلَّ شَيْءٍ فَقَدَرَهُ تَقْدِيرًا** pada ayat diatas menjelaskan bahwa Allah telah menetapkan segala sesuatu dan menetapkan ukuran dengan serapi-rapinya tanpa ada cela atau kebengkokan didalamnya, tanpa penambahan atau pengurangan semua demi kemaslahatan manusia (Al-Jazairi, 2008). Penelitian tentang penentuan konsentrasi propilen glikol dalam sediaan *transdermal patch* dibuat untuk mendapatkan konsentrasi yang tepat sehingga diperoleh karakteristik fisik, dan penetrasi yang baik serta memiliki spesifikasi ukuran yang sesuai dengan ketentuan.

BAB VI

PENUTUP

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut:

1. Karakteristik fisik Organoleptis dari ke-empat formula diperoleh hasil yang sama. Hal ini menunjukkan bahwa hasil pada ke-empat formula yaitu tidak berbau, berwarna bening, kondisi permukaan kering dan tidak retak, ketahanan lipat yang diperoleh yaitu >300 kali lipatan, ketebalan *patch* yang diperoleh berkisar antara 0,142 - 0,184, dan stabilitas *freeze-thaw* setelah diuji selama 6 siklus pada suhu 4⁰C dan 40⁰C diperoleh hasil yang stabil.
2. Variasi konsentrasi propilen glikol 150 mg, 200 mg, dan 250 mg secara statistik berpengaruh signifikan terhadap keseragaman bobot *patch* karena *p-value* <0,05. Nilai % *recovery* sebesar 80%-105% telah memenuhi rentang yang telah dipersyaratkan yaitu 80-110%, dan pH sediaan *transdermal patch* ibuprofen berkisar antara 4,7-5,4 telah memenuhi persyaratan pH yang dapat ditoleransi yaitu 4,5-6,5. Uji % *recovery* dan uji pH dilihat dari data statistik menunjukkan nilai signifikansi >0,05 yang artinya propilen glikol tidak berpengaruh signifikan terhadap kedua uji tersebut.
3. Variasi konsentrasi propilen glikol 150 mg, 200 mg, dan 250 mg memberikan pengaruh terhadap laju penetrasi dari sediaan *transdermal patch* ibuprofen. Peningkatan konsentrasi propilen glikol menyebabkan meningkatnya jumlah

obat yang berpenetrasi ke dalam kulit. Hal ini ditunjukkan dengan hasil penetrasi dimana laju penetrasi formula 4 > formula 3 > formula 2 > formula 1.

6.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka perlu dilakukan pengembangan formulasi uji penetrasi secara *in-vivo* dari sediaan *transdermal patch* ibuprofen.



DAFTAR PUSTAKA

- Adeli, E. dan Mortazavi, S. 2014. Design, Formulation and Evaluation of Azithromycin Binary Solid Dispersions Using Kolliphor Series for The Solubility and in Vitro Dissolution Rate Enhancement. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. Vol. 44 (2), pp. 119-131.
- Afidah, N. 2008. Formulasi Gel Kompleks Inklusi Meloksikam B-Siklodekstrin dengan Basis Aqupec HV 505 [Skripsi]. Purwokerto: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto.
- Aisyah, E. N. 2015. *Statistik Inferensial Parametrik*. Malang: Universitas Negeri Malang.
- Ali, S. M. and Yosipovitch, G. 2013. Skin Ph: From Basic Science To Basic Skin Care. *Acta Dermvenereol*. Vol. 93 (1): 261.
- Al-jauziyah, I.Q. 2008. *Praktek Kedokteran Nabi, Penerjemah Abu Firly*. Jogjakarta: Hikam Putra.
- Al-jazairi, A. B. J. 2008. *Tafsir Al-Aisar Jilid 4*. Jakarta: Darus Sunah Press.
- Anderson, P.O., Knoblen, J.E. dan Troutman, W.G. 2002. *Handbook of Clinical Drug Data. Edisi Sepuluh*. New York: Mc Graw Hill. Hal. 132-133, 535.
- Anief, M. 1994. *Farmasetika*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. Hal. 62, 113, 125-126, 132.
- Audus, K.L. dan Raub, T.J., 1993. *Biological Barriers To Protein Delivery*. 4th ed, Plenum Press, New York, P. 134.
- Badan Pom RI. 2015. *Drug For Patient Safety*. Buletin Berita Meso. Vol. 33 (2).
- Barry, B.W. 1983. *Dermatological Formulation*. New York: Marcel Dekker Inc.
- BNF. 2009. *Bnf Children: The Essential Resource For Clinical Use Of Medicines In Children*, Bmj Group, Germany.
- Boddeda, B., M. S. Suhasini, P. Niranja, M. Ramadevi, dan N. Anusha. 2016. Design, Evaluation And Optimization Of Fluconazole *Transdermal Patch* By 22 Factorial Method. *Der Pharmacia Letter*. Vol 8 (5).
- Chairissy, V.L. 2016. Optimasi dan Uji Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Alfa Tokoferol Asetat Sebagai Antioksidan. *Tugas Akhir*. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

- Chen, H., Khemtong, C., Yang, X., Chang, X. and Gao, J. 2010. Nanomization Strategies For Poorly Water Soluble Drugs. *Drugs Discovery Toda*. Vol. 16 (7-8): 354-360.
- Dara, A.I. dan Patihul, H. 2017. Artikel Tinjauan: Teknik Meningkatkan Kelarutan Obat. *Farmaka*. Vol. 15 (4).
- Departemen Agama RI. 2005. *Alquran dan Terjemahannya*. Semarang: PT. Karya Toha Putra.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi Keempat. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Depkes RI. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dhiman, S., Singh, T.G. dan Rehni, A.K. 2011. *Transdermal Patches; A Recent Approach To New Drug Delivery System*. *International Journal Of Pharmacy Dan Pharmaceutical Sciences*. Vol. 3 (5).
- Dwiputri, H.R. 2016. Pengaruh Propilen Glikol dalam *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen Terhadap Karakteristik Fisika Kimia dan Laju Penetrasinya [Skripsi]. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Evadarianto, N. dan Endang, D. 2017. Postur Kerja dengan Keluhan *Musculoskeletal Disorders* Pada Pekerja Manual Handling bagian Rolling Mill. *The Indonesian Journal of Occupational Safety and Health*, Vol. 6 (1).
- Gaikwad, A.K. 2013. Transdermal Drug Delivery System: Formulation Aspect and Evaluation. *Comprehensive Journal of Pharmaceutical Science*. Vol. 1 (1).
- Ghalib, F. dan Rahman. 2012. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Belajar.
- Gozali, D., Rusmiati, D., Utama, P. 2014. Formulasi dan Uji Stabilitas Mikroemulsi Ketokonazol Sebagai Antijamur *Candida Albicans* dan *Tricophyton Mentagrophytes*. Fakultas farmasi. Universitas padjajaran-jatinangor. *Farmaka*. Vol 7 (2).
- Gungor, S., Erdal, M. E. dan Ozsoy, Y. 2012. *Plasticizer in Transdermal Drug Delivery System*. *Recent Advances in Plasticizer*. Beyazit-Istanbul: Turki.
- Gurwitz, J.H, dan Fish, L.S. 2003. Incidence and preventability of adverse drug event among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 289.

- Hadisoewignyo, L. dan Fudholi, A., 2007. Studi Pelepasan In Vitro Ibuprofen Dari Matriksxanthan Gum yang Dikombinasikan Dengan Suatu Crosslinking Agent. *Majalah Famasi Indonesia*. Vol. 18 (3), Hal 133 – 140.
- Huber dan Ludwig. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories Second Edition*. New York : Informa USA, Inc.
- Jhawat, V.C., Saini, V., Kamboj, S. dan Manggon, N. 2013. Transdermal Drug Delivery System: Approaches and Advancements in Drug Absorption Through Skin. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*. Issn: 0976-044X. Vol. 20 (1).
- Kalangi, S.J.R. 2013. Histofisiologi Kulit. Available From: *Ejournal. Unsrat. Ac.Id/Index. Php/Biomedik/Article/4344/3873*. [Accessed: 10th October 2016].
- Kandavilli, S., Nair, V. dan Panchagnula, R. 2002. *Polymers in Transdermal Drug Delivery System*. Pharm. Tech., 1:201-211.
- Katzung, B.G. 2003. *Drugs Used in Disorders of Coagulation, in : Basic & Clinical Pharmacology*. Mcgraw-Hill. 9th Ed.P.775-776.
- Kumar, S.V., Tarun, P. dan Kumar, T. A. 2013. Formulation Optimization and Characterization of Transdermal Patch of Mefenamic Acid. *International Journal of Medicine and Pharmaceutical Research*. Vol. 1 (2).
- Kurniyawan, E.H. 2017. Terapi Komplementer Alternatif Akupresur Dalam Menurunkan Tingkat Nyeri. *Nurseline Journal*. Vol. 1 (2).
- Lund, W. 1994. *The Pharmaceutical Codex, 12th Edition, the Pharmaceutocal Press*, London.
- Madani, S.Y., Mandel A. dan Seifalian A.M. 2013. *a Concise Review of Carbon Nanotube's Toxicology*. Nano Reviews, 4:21521.
- Madhulatha, A. dan Naga, T.R. 2013. Formulation And Evaluation of Ibuprofen Transdermal Patches. *International Journal Of Research In Pharmaceutical And Biomedical Sciences*. Vol. 4 (1).
- Makadia, H.A., Bhatt, A.Y., Parmar, R.B., Paun, J.S. dan Tank, H.M. 2013. Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Future Aspects. *Asian J. Pharm. Res*. 3(1): 21-27.
- Mali, A.D., Bathe R. dan Patil M. 2015. an Update Review on Transdermal Drug Delivery System. *Inernational Journal Of Advances In Sciencific Research*. Vol. 1 (6).

- 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.
- Neal, M.J. 2006. *At a Glance Farmakologi Medis*. Edisi Kelima. Jakarta: Penerbit Erlangga. Pp. 85.
- Phadtare, D., Phadtare, G. and Asawat, M., 2014 Hypromellose-A Choice of Polymer in Extended Release Tablet Formulation. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*. 3 (9), 551–566.
- Potts, R.O. dan Guy, R.H. 1997. *Mechanism of Transdermal Drug Delivery*. Marcel Dekker. New York. Hal. 17.
- Pourhossein, A., M. Madani, and M. Shahlaei. 2009. Valuation of an ultrasound assisted digestion method for determination of arsenic and lead in edible citric acid samples by ETAAS. *Canadian journal of analytical sciences and spectroscopy*. 54 (1).
- Prabhakar, D., Sreekanth J. dan Jayaveera K.N. 2013. Transdermal Drug Delivery Patch: A Review. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. Vol. 3 (4).
- Puspitasari, K.D. 2016. Optimasi Hidroksipropil Metil Selulosa dan Carbopol Terhadap Moisture Content dan Laju Pelepasan Patch Ibuprofen Secara In Vitro. *e-Jurnak Kesehatan Pustaka*. Vol. 4 (2).
- Rajitha, K., Laksmi, P. K., Pranitha A. dan Prasanti D. 2014. Transdermal Permeation Enhancerment of Ibuprofen and its Solid Dispersions. *International Journal Res. Ayurveda Pharm*. Vol. 5 (4).
- Ratih, H., F. Alatas., S. dan Randini. 2013. Formulation And Evaluation Of Transdermal Patch Of Ibuprofen. *The 3rd International Conference On Pharmacy And Advanced Pharmaceutical Sciences*.
- Razali, N. M and Wah, Y. B. 2011. Powe Comparision Of Shapiro-Wilk, Kalmogorov-Smirnov, Liliefors And Anderson-Darling Test. *Journal Of Statistical Modeling And Analytics*. Vol 2.
- Reddy, Y.K., Reddy, D.M. dan Kumar, M.A. 2014. *Transdermal Drug Delivery System: A Review*. *Indian Journal Of Research In Pharmacy And Biotechnology*. Vol. 2 (2).
- Remon., Ganya, T.U. dan Ari, P.D. 2015. Hubungan Antara Posisi Tubuh Saat Bekerja Terhadap Kejadian Low Back Pain (LBP) Pada Petani Sawit. *JOM*. Vol. 2 (2).
- Riskesdas., 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

- Rowe, R. C., Sheskey, P.,J. dan Quinn, M,E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*. Pharmaceutical Press: London.
- Sajidah, A. 2017. Optimasi Polivinilpirolidon K-30 dan Carbopol 940 Terhadap % Moisture Content dan Laju Pelepasan Sediaan *Patch* Dispersi Pada Ibuprofen. [*Skripsi*]. Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Saroha, K., Yadav, B., dan Sharma, B. 2011. Transdermal patch; A Discrete Dosage Form. *Inj. J. Curr. Pharm. Res.* ISSN 0975-7066. Vol. 3 (3).
- Shargel, L. dan Yu. 2005. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Edisi Kedua. Surabaya: Airlangga University Press. Hal. 449-453.
- Sharma K., Singh, V. dan Arora, A. 2011. Natural Biodegradable Polymers As Matrices In Transdermal Drug Delivery. *International Journal of Drug Development & Research*. Vol. 3 (2): 85-103.
- Sharma, K., Mittal, A. dan Agrahari, P. 2016. Skin Permeation of Candesartan Cilexetil From Transdermal Patch Containing Aloe Vera Gel as Penetration Enhancer. *Asian Journal Of Pharmaceutics*. Vol. 10 (2), 124.
- Shinde, A. J. dan Shah, P.H. 2014. Formulation and in Vitro Characterization of Monolithic Matrix Transdermal Systems Using HPMC/Eudragit S 100 Polymer Blends. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* Vol. 1 (1).
- Sinatra, R.S., Hord, A.H. dan Grinsberg, B. 1992. *Acute Pain Mechanisms & Management*. Missouri: Mosby Year Book. Halaman 112-121.
- Sinko, P.J. 2011. *Martin farmasi fisik dan ilmu farmasetika, edisi 5*. Jakarta: EGC Kedokteran.
- Sinoarsih, G. 2016. Pengaruh propilen glikol terhadap laju penetrasi in vitro patch disperse padat meloksikam-polietilen glikol. [*Skripsi*]. Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Stoelting, R. K. dan Hillier, S. C., 2006. *The Physiology of the Elderly. dalam : Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*, 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 60 : 874-881.
- Sudjud, R.W., Indriasari, dan Yulriyanita, B. 2014. *Sedasi dan Analgesia di Ruang Rawat Intensif*. Anesthesia and critical care;32,3.
- Sugiyono. 2003. *Statistika Untuk Penelitian, 5th Edition*. Bandung: Alfabeta Publishing.
- Suryani., Wa.O.S.M., dan Aisyah.S.A. 2017. Optimasi Formula Matriks Patch Transdermal Nanopartikel Teofilin Dengan Menggunakan Metode Simplex Lattice Design (SLD). *Pharmauho*. Vol. 3 (1).

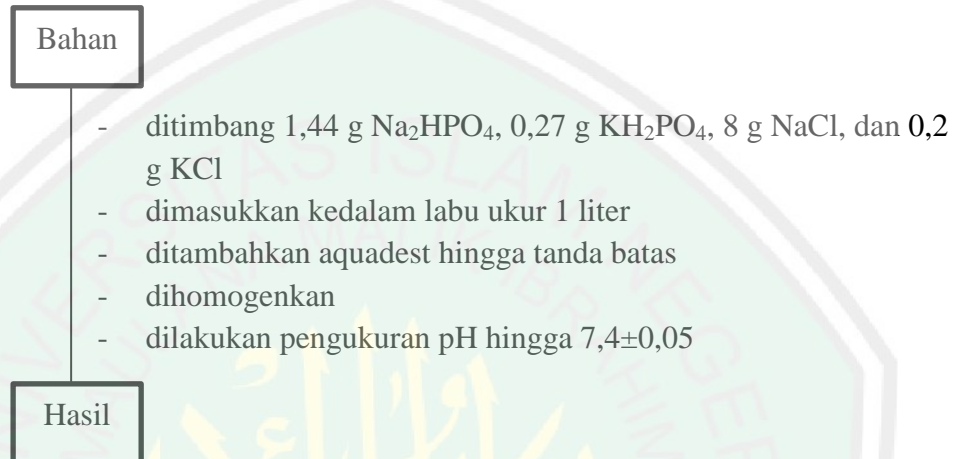
- Susanti., Evridianto, A.H., Asmara, I.D.Y. dan Djalil, A. D. 2014. Penetapan Kadar Ibuprofen dalam Tablet Serta Aplikasinya pada Plasma Tikus Jantan Wistar Secara in Vitro dengan Metode KCKT. *Molekul*. Vol. 9 (2).
- Sweetman, MS. 2006. *Martindale: the complete drug references* .36th edition. London: pharmaceutical press.
- Syamsuni, H. A. 2007. *Ilmu Resep*, Kedokteran EGC: Jakarta.
- Tanu, I. 2008. *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Jakarta : Balai Penerbit FKUI.
- Thakker., Kailas, D. and Wendy, H.C. 2003. Development and Validation of in Vitro Release Test for Semisolid Dosage Form Case Study. in: *Dissolution Technologies*.
- Tranggono, R.I.S. dan Latifah, F. 2007. *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Utami, S.S. 2012. Formulasi dan Uji Penetrasi in Vitro Nanoemulsi, Nanoemulsi Gel, dan Gel Kurkumin. [*Skripsi*]. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Program Studi Farmasi Depok.
- Venkatraman, D., Chester. dan Kleiner. 2002. an Overview of Controlled Release System. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Wade, A. dan Waller, P.J. 1994, *Handbook Of Pharmaceutical Excipients*, Second Edition, 231-310-313, The Pharmaceutical Press, London.
- Walters K.A., 2002. *Dermatological and Transdermal Formulations*. Series of Drugs And Pharmaceutical Sciences Vol. 119, Marcel Dekker, Inc., New York.
- Waranugraha, Y., Putra, B.P. dan Suryana, B.P. 2010. Hubungan Pola Penggunaan OAINS dengan Gejala Klinis Gastropati pada Pasien Reumatik Relationship of NSAID Utilization Pattern With Gastropathy Symptoms in Rheumatic Patient. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. Vol. 26 (2).
- Wardana, M.S. 2013. Formulasi patch natrium diklofenak berbasis sodium carboxymethylcellulose (SCMC) sebagai sediaan local penanganan inflamasi pada penyakit periodontal. [*skripsi*]. Jakarta. Fakultas kedokteran dan ilmu kesehatan program studi farmasi.
- WHO.1997. The World Health Report 1997: Conquering suffering, Enriching Humanity. *World Health Organization*. Geneva: World Health Generation. P.55.

- Widiyanto, J. 2010. *SPSS For Windows Untuk Analisis Data Statistik dan Penelitian*. BP-FKIP UMS: Surakarta.
- Williams, A.C. dan Barry, B.W. 2004. *Penetration Enhancers. Advanced Drug Delivery Reviews*. 5 (6): 603-618.
- Wolfe, M.M., David, R., Lichtenstein, DR. and Singh, G. 1999. Gastrointestinal Toxicity Of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. The New England. *Journal of Medicine*. 24 (340): 1888-1899.
- Wulandari, S.A.R. 2017. Formulasi dan Uji Aktivitas Antibakteri *Stapylococcus Epidemidis* Sediaan Mikroemulsi Ekstrak Daun Kersen (Muntingia Calabura Linn.) dengan Fase Minyak Isopropil Mirystate [Skripsi]. Malang: Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan Universitas UIN Malang.
- Yadav, B., Mamatha. dan Prasanth. 2012. Transdermal Drug Delivery: a Technical Writeup. *Journal of Pharmaceutical And Scientific Innovation*. Vol. 1 (1).
- Zakinah, H.R. 2016. Pengaruh Propilen Glikol dalam *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen Terhadap Karakteristik Fisika Kimia da Laju Penetrasinya. [Skripsi]. Jember. Fakultas Farmasi Universitas Jember.

LAMPIRAN

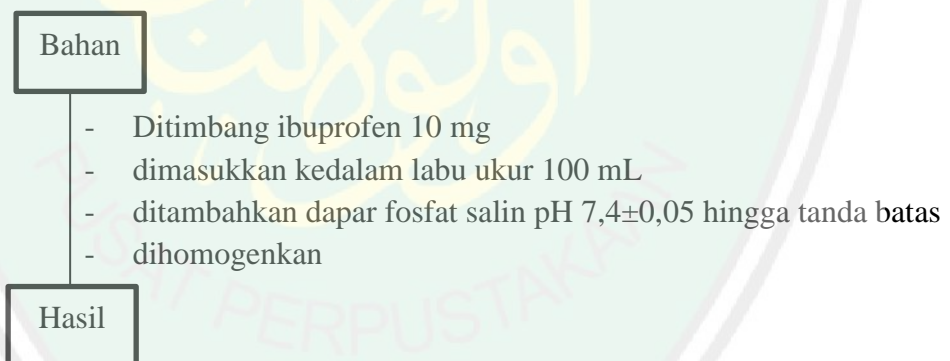
Lampiran 1: Skema Pembuatan

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

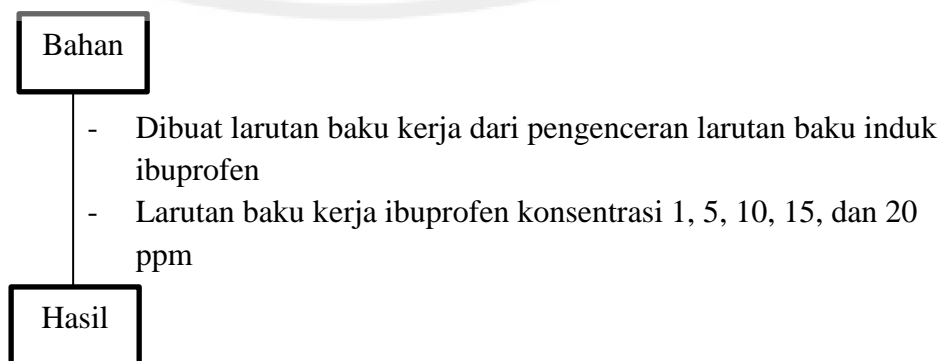


B. Pembuatan kurva kalibrasi ibuprofen

- Pembuatan larutan baku induk meloksikam 100 ppm



- Pembuatan larutan baku kerja ibuprofen

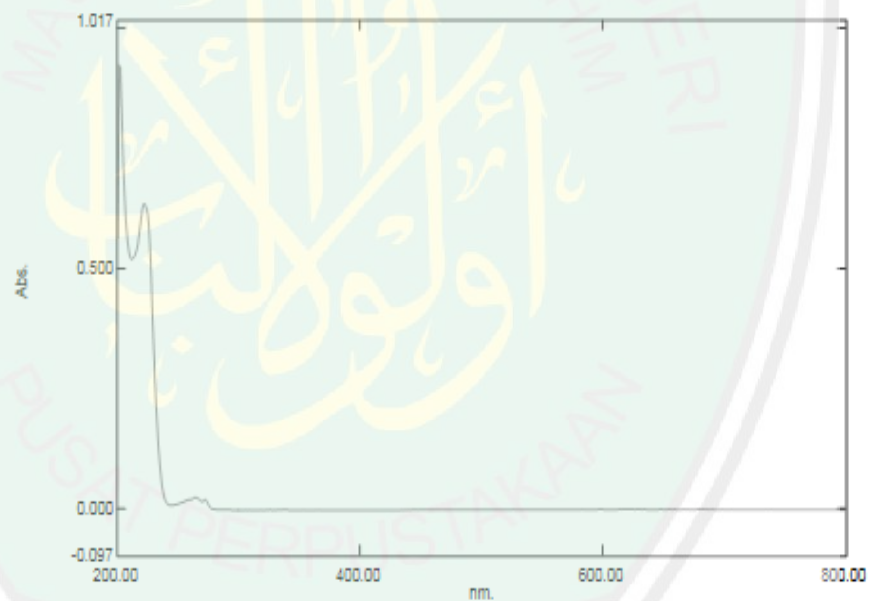


- Penentuan panjang gelombang maksimum ibuprofen dalam dapar fosfat salin pH 7,4±0,05

Dilakukan pengenceran larutan baku induk dari 100 ppm ke 10 ppm

Diukur absorbansi dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm

Panjang gelombang maksimum adalah panjang gelombang dengan absorbansi maksimum



[Measurement Properties]
Wavelength Range (nm.): 200.00 to 800.00
Scan Speed: Fast
Sampling Interval: 0.5
Auto Sampling Interval: Enabled
Scan Mode: Single

[Instrument Properties]
Instrument Type: UV-1800 Series
Measuring Mode: Absorbance
Slit Width: 1.0 nm
Light Source Change Wavelength: 340.0 nm
S/R Exchange: Normal

[Attachment Properties]
Attachment: None

[Operation]
Threshold: 0.0010000
Points: 4
Interpolate: Disabled
Average: Disabled

No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	●	272.50	0.018	
2	●	264.50	0.022	
3	●	222.00	0.635	
4	●	287.50	-0.003	
5	●	270.00	0.014	
6	●	244.50	0.008	
7	●	212.00	0.319	

C. Pembuatan kurva kalibrasi ibuprofen dalam etanol 96%

- Pembuatan larutan baku induk meloksikam 100 ppm

Bahan

- Ditimbang ibuprofen 10 mg
- dimasukkan kedalam labu ukur 100 mL
- ditambahkan etanol 96% hingga tanda batas
- dihomogenkan

Hasil

- Pembuatan larutan baku kerja ibuprofen

Bahan

- Dibuat larutan baku kerja dari pengenceran larutan baku induk ibuprofen
- Larutan baku kerja ibuprofen konsentrasi 1, 5, 10, 15, dan 20 ppm

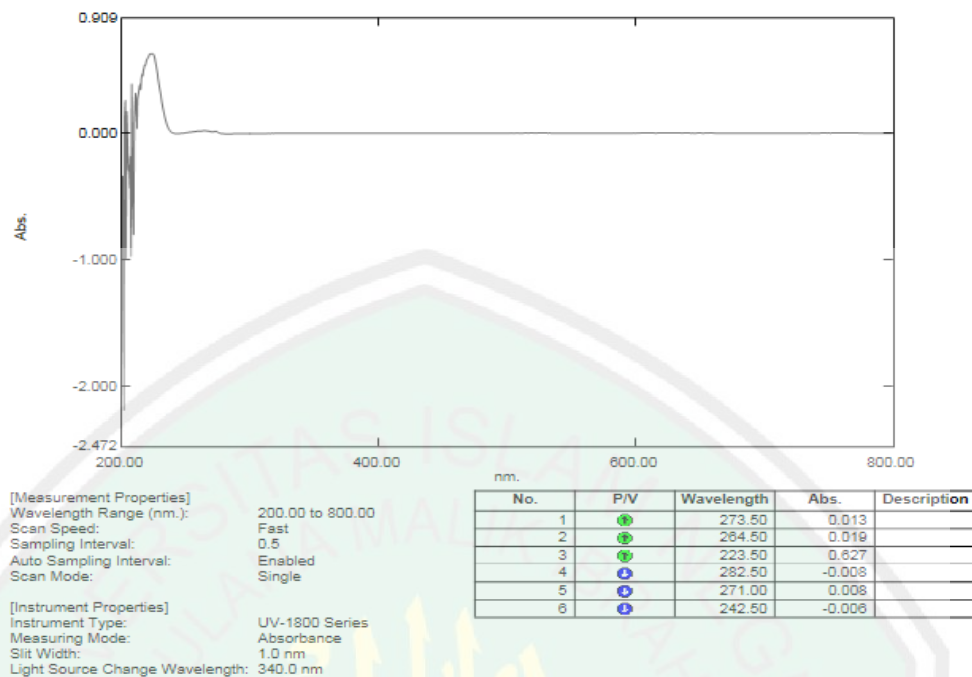
Hasil

- Penentuan panjang gelombang maksimum ibuprofen dalam etanol 96%

Dilakukan pengenceran larutan baku induk dari 100 ppm ke 10 ppm

Diukur absorbansi dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm

Panjang gelombang maksimum adalah panjang gelombang dengan absorbansi maksimum



Perhitungan pengambilan bahan + 10% *transdermal patch* (F1)

- Ibuprofen (b/b) = $0,1 \text{ g} \times 10/100$
= $0,01 \text{ g} + 0,1 \text{ g}$
= $0,11 \text{ g}$
- HPMC (b/b) = $0,01 \text{ g} \times 10/100$
= $0,001 \text{ g} + 0,01 \text{ g}$
= $0,011 \text{ g}$
- Carbopol (b/b) = $0,01 \text{ g} \times 10/100$
= $0,001 \text{ g} + 0,01 \text{ g}$
= $0,011 \text{ g}$
- EC (b/b) = $0,15 \text{ g} \times 10/100$
= $0,015 \text{ g} + 0,15 \text{ g}$
= $0,165 \text{ g}$
- PEG (b/b) = $0,065 \text{ g} \times 10/100$
= $0,0065 \text{ g} + 0,065 \text{ g}$
= $0,071 \text{ g}$
- TEA (b/b) = $0,015 \text{ g} \times 10/100$
= $0,0015 \text{ g} + 0,015 \text{ g}$
= $0,016 \text{ g}$

Perhitungan Pengambilan Bahan + 10% *Transdermal Patch* (F2)

- Ibuprofen (b/b) = 0,1 g x 10/100
= 0,01 g + 0,1 g
= 0,11 g
- HPMC (b/b) = 0,01 g x 10/100
= 0,001 g + 0,01 g
= 0,011 g
- Carbopol (b/b) = 0,01 g x 10/100
= 0,001 g + 0,01 g
= 0,011 g
- EC (b/b) = 0,15 g x 10/100
= 0,015 g + 0,15 g
= 0,165 g
- PG (b/b) = 0,15 g x 10/100
= 0,015 g + 0,15 g
= 0,165 g
- PEG (b/b) = 0,065 g x 10/100
= 0,0065 g + 0,065 g
= 0,071 g
- TEA (b/b) = 0,015 g x 10/100
= 0,0015 g + 0,015 g
= 0,016 g

Perhitungan Pengambilan Bahan + 10% *Transdermal Patch* (F3)

- Ibuprofen (b/b) = 0,1 g x 10/100
= 0,01 g + 0,1 g
= 0,11 g
- HPMC (b/b) = 0,01 g x 10/100
= 0,001 g + 0,01 g
= 0,011 g
- Carbopol (b/b) = 0,01 g x 10/100
= 0,001 g + 0,01 g
= 0,011 g
- EC (b/b) = 0,15 g x 10/100
= 0,015 g + 0,15 g
= 0,165 g
- PG (b/b) = 0,2 g x 10/100
= 0,02 g + 0,2 g
= 0,22 g
- PEG (b/b) = 0,065 g x 10/100
= 0,0065 g + 0,065 g

- TEA (b/b) = 0,071 g
= 0,015 g x 10/100
= 0,0015 g + 0,015 g
= 0,016 g

Perhitungan Pengambilan Bahan + 10% *Transdermal Patch* (F4)

- Ibuprofen (b/b) = 0,1 g x 10/100
= 0,01 g + 0,1 g
= 0,11 g
- HPMC (b/b) = 0,01 g x 10/100
= 0,001 g + 0,01 g
= 0,011 g
- Carbopol (b/b) = 0,01 g x 10/100
= 0,001 g + 0,01 g
= 0,011 g
- EC (b/b) = 0,15 g x 10/100
= 0,015 g + 0,15 g
= 0,165 g
- PG (b/b) = 0,25 g x 10/100
= 0,025 g + 0,25 g
= 0,275 g
- PEG (b/b) = 0,065 g x 10/100
= 0,0065 g + 0,065 g
= 0,071 g
- TEA (b/b) = 0,015 g x 10/100
= 0,0015 g + 0,015 g
= 0,016 g

Lampiran 2: Hasil Uji Organoleptik

Formula	Warna	Bau	Kondisi Permukaan
1	Putih	Tidak Berbau	Kering, tidak retak
2	Putih	Tidak Berbau	Kering, tidak retak
3	Putih	Tidak Berbau	Kering, tidak retak
4	Putih	Tidak Berbau	Kering, tidak retak

Lampiran 3: Hasil Keseragaman Bobot *Patch* Ibuprofen

Replikasi	Bobot (mg)			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1	307	400	450	492
2	333	406	463	508
3	382	463	474	485
Rata-rata ± SD	340, 66±38,083	423±34,771	462,33±12,014	495±11,79

Lampiran 4: Hasil Ketebalan *Patch* Ibuprofen

4.1 Hasil Pengujian Ketebalan dalam Satu *Patch*

Titik	Ketebalan <i>patch</i> (mm)			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1.	0,15	0,16	0,18	0,19
2.	0,15	0,16	0,18	0,19
3.	0,13	0,15	0,17	0,18
4.	0,14	0,15	0,16	0,18
5.	0,14	0,15	0,16	0,18
Rata-rata±SD	0,142± 0,008	0,154± 0,005	0,17± 0,01	0,184± 0,005

Lampiran 5: Hasil Uji pH *Patch* Ibuprofen

Replikasi	pH permukaan			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1.	5,5	4,6	5,5	4,9
2.	5,3	5,0	4,8	4,6
3.	4,7	5,0	5,9	4,8
Rata-rata±SD	5,166± 0,416	4,866± 0,230	5,4± 0,556	4,766± 0,152

Lampiran 6: Hasil Uji % *Recovery Patch* Ibuprofen

- Larutan induk

$$\frac{10 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} \times 1000 \text{ ppm} = 100 \text{ ppm}$$

$$\frac{10 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} = 10 \text{ ppm}$$

- Dibagi menjadi 5 larutan standar

$$1. \frac{1 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 1 \text{ ppm}$$

$$2. \frac{5 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 5 \text{ ppm}$$

$$3. \frac{10 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$$

$$4. \frac{15 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 15 \text{ ppm}$$

$$5. \frac{20 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 20 \text{ ppm}$$

6.1 Persamaan Regresi Penetapan % *Recovery* Ibuprofen

$$Y = 0,0576089 x + 0,0831106$$

Kadar ibuprofen secara teoritis

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

$$\frac{0,25 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 1000 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$$

Tabel 6.1.1 Hasil % Recovery Ibuprofen dalam Sediaan patch F1

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% recovery
1	0,588	8,859	88,59
2	0,610	9,245	92,45
3	0,684	10,543	105,43
Rata-rata ± SD		95,49 ± 8,821	

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{8,859 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 88,59\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,245 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 92,45\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{10,543 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 105,43\%$$

Tabel 6.1.2 Hasil % Recovery Ibuprofen dalam Sediaan Patch F2

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% recovery
1	0,582	8,575	85,75
2	0,563	8,421	84,21
3	0,597	9,017	90,17
Rata-rata ± SD		86,71 ± 3,093	

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{8,575 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 85,75\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{8,421 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 84,21\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,017 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 90,17\%$$

Tabel 6.1.3 Hasil % Recovery Ibuprofen dalam Sediaan Patch F3

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% recovery
1	0,541	9,491	94,91
2	0,539	8	80
3	0,561	8,385	83,85
Rata-rata ± SD	86,25 ± 7,74		

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,491 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 94,91\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{8 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 80\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{8,385 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 83,85\%$$

Tabel 6.1.4 Hasil % Recovery Ibuprofen dalam Sediaan Patch F4

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% recovery
1	0,632	9,631	96,31
2	0,595	8,982	89,82
3	0,600	9,070	90,70
Rata-rata ± SD	92,27 ± 3,52		

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,631 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,31\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{8,982 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 89,82\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,070 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 90,70\%$$

Lampiran 7: Hasil Pengujian Penetrasi Ibuprofen

- Hasil Pembuatan Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4±0,05

- Larutan induk

$$\frac{10 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} \times 1000 \text{ ppm} = 100 \text{ ppm}$$

$$\frac{10 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} = 10 \text{ ppm}$$

- Dibagi menjadi 5 larutan standar

$$6. \frac{1 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 1 \text{ ppm}$$

$$7. \frac{5 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 5 \text{ ppm}$$

$$8. \frac{10 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$$

$$9. \frac{15 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 15 \text{ ppm}$$

$$10. \frac{20 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 20 \text{ ppm}$$

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

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi pada 222 nm
1	0.131
5	0.364
10	0.673
15	1.097
20	1.398

7.1 Hasil Kadar Ibuprofen Tertranspor Pada Pengujian Penetrasi Ibuprofen Pada Sediaan *Patch* Formula 1

- Replikasi 1

T (menit)	Absorbansi	Kadar ibuprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar ibuprofen persatuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,000	0	0,000	0,000	0,000
15	0,168	1,926	0	30,816	13,39	13,39
30	0,179	2,073	0,601	42,784	18,601	31,991
45	0,197	2,352	1,249	57,616	25,050	57,041
60	0,144	1,573	1,984	56,912	24,744	81,785
90	0,215	2,617	2,476	81,488	35,429	117,214
120	0,207	2,5	3,294	92,704	40,306	157,52
180	0,220	2,691	4,075	108,256	47,067	204,587
240	0,254	3,191	4,916	129,712	56,396	260,983
300	0,345	4,529	5,913	167,072	72,64	333,623
360	0,383	3,088	7,328	198,656	86,372	419,995

420	2,040	29,455	8,918	613,968	266,942	686,937
480	1,812	26,102	18,123	707,6	307,652	994,589

- Replikasi 2

T (menit)	Absorbansi	Kadar ibuprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar ibuprofen persatuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,000	0	0,000	0,000	0,000
15	0,519	7,088	0	113,408	49,307	49,307
30	0,336	4,397	2,215	105,792	45,996	95,303
45	0,220	2,691	3,589	100,48	43,686	138,989
60	0,203	2,441	4,43	109,936	43,798	186,787
90	0,105	1	5,192	99,072	43,074	229,861
120	0,457	6,176	5,505	186,896	81,259	311,12
180	0,326	4,25	7,435	186,96	81,286	392,406
240	0,205	2,470	8,763	179,728	78,142	470,548
300	0,155	1,735	9,535	180,32	78,4	548,948
360	0,607	8,382	10,077	295,344	128,410	677,358
420	0,452	6,102	12,696	300,768	130,768	808,126
480	0,542	7,426	14,603	304,464	132,375	940,501

- Replikasi 3

T (menit)	Absorbansi	Kadar ibuprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar ibuprofen persatuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,000	0	0,000	0,000	0,000
15	0,131	1,382	0	22,112	9,613	9,613
30	0,100	0,926	0,431	21,712	9,44	19,053
45	0,079	0,617	0,721	21,408	9,307	28,36
60	0,066	0,426	0,914	21,44	9,321	37,681
90	0,061	0,352	1,047	22,384	9,732	47,412
120	0,058	0,308	1,157	23,44	10,191	57,603
180	0,063	0,382	1,253	26,16	11,373	68,976
240	0,075	0,558	1,372	30,88	13,426	82,402
300	0,056	0,279	1,547	29,216	12,702	95,104
360	0,026	-0,161	1,634	23,568	10,246	105,35
420	0,017	-0,294	1,584	20,64	8,732	114,329
480	0,930	13,132	1,492	233,984	101,732	216,061

7.2 Hasil Kadar Ibuprofen Tertranspor Pada Pengujian Penetrasi Ibuprofen Pada Sediaan *Patch* Formula 2

- Replikasi 1

T (menit)	Absorbansi	Kadar ibuprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar ibuprofen persatuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,000	0	0,000	0,000	0,000
15	0,221	2,705	0	43,28	18,817	18,817
30	0,2	2,397	0,845	51,872	22,553	41,37
45	0,155	1,735	1,594	53,264	23,158	64,528
60	0,097	0,882	2,136	48,288	20,994	85,522
90	0,062	0,367	2,412	44,467	19,332	104,854
120	0,033	-0,058	2,526	40,144	17,453	122,307
180	0,037	0	2,508	40,128	17,446	139,753
240	0,032	-0,073	2,508	38,96	16,939	156,692
300	0,008	-0,426	2,485	32,944	14,323	171,015
360	0,065	0,411	2,352	44,208	19,22	190,235
420	0,082	0,661	2,481	50,272	21,857	212,092
480	0,089	15,397	2,687	289,344	125,801	337,893

- Replikasi 2

T (menit)	Absorbansi	Kadar ibuprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar ibuprofen persatuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,000	0	0,000	0,000	0,000
15	0,34	4,455	0	71,28	30,991	30,991
30	0,218	2,661	1,392	64,848	28,194	59,185
45	0,287	3,676	3,223	94,384	41,036	100,221
60	0,333	4,352	3,372	123,584	53,732	153,953
90	0,184	2,161	4,732	110,288	47,951	201,904
120	0,253	3,176	5,407	137,328	59,707	261,611
180	0,18	2,102	6,4	136,032	59,144	320,755
240	0,165	1,882	7,057	143,024	62,184	382,989
300	0,098	1,897	7,645	136,672	59,422	442,361
360	0,059	0,308	7,925	131,728	57,273	499,634
420	0,047	0,147	8,021	130,688	56,82	556,454
480	0,041	0,058	8,067	130	56,521	612,975

- Replikasi 3

T (menit)	Absorbansi	Kadar ibuprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar ibuprofen persatuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,000	0	0,000	0,000	0,000
15	0,256	3,22	0	51,52	22,4	22,4
30	0,162	1,838	1,006	45,504	19,784	42,184
45	0,137	1,47	1,58	48,8	21,217	63,401
60	0,102	0,955	2,04	47,92	20,834	84,235
90	0,074	0,544	2,338	46,112	20,048	104,283
120	0,068	0,455	2,508	47,408	20,612	124,895
180	0,072	0,514	2,65	50,624	22,01	146,905
240	1,321	18,887	2,811	347,168	150,942	293,81
300	1,085	15,411	8,713	385,984	167,819	461,629
360	1,218	17,367	13,529	494,336	214,928	676,557
420	1,109	15,764	18,956	555,52	241,53	918,087
480	0,977	13,823	23,882	603,28	262,295	1180,382

7.3 Hasil Kadar Ibuprofen Tertransportasi Pada Pengujian Penetrasi Ibuprofen Pada Sediaan *Patch* Formula 3

- Replikasi 1

T (menit)	Absorbansi	Kadar ibuprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar ibuprofen persatuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,000	0	0,000	0,000	0,000
15	1,003	14,205	0	227,28	135,241	98,817
30	0,826	11,602	4,439	256,656	114,073	210,406
45	0,292	3,75	8,069	189,024	99,074	292,59
60	0,422	5,661	9,236	238,352	125,878	396,221
90	1,522	21,838	11,005	525,488	115,749	624,694
120	0,214	2,602	17,83	326,912	249,558	766,829
180	0,998	14,132	18,643	524,4	162,942	994,829
240	0,701	9,764	23,059	52,168	159,451	1223,162
300	0,534	7,308	26,11	534,688	158,017	1455,635
360	0,43	5,838	28,394	547,712	165,669	1693,77
420	0,241	3	30,218	531,488	163,234	1924,851
480	0,165	1,882	31,156	528,608	160,445	2154,68

- Replikasi 2

T (menit)	Absorbansi	Kadar ibuprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar ibuprofen persatuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,000	0	0,000	0,000	0,000
15	1,359	19,441	0	311,056	135,241	135,241
30	0,739	10,323	6,075	262,368	114,073	249,314
45	0,373	4,941	9,301	227,872	99,074	348,388
60	0,53	7,25	10,845	289,52	125,878	474,266
90	0,277	3,529	13,11	266,224	115,749	590,015
120	1,51	21,661	14,213	573,984	249,558	839,573
180	0,203	2,441	20,982	374,768	162,942	1002,515
240	0,117	1,176	21,745	366,738	159,451	1161,966
300	0,078	0,602	22,113	363,44	158,017	1319,983
360	0,14	1,514	22,301	381,04	165,669	1485,652
420	0,084	0,691	22,774	375,44	163,234	1648,886
480	0,053	0,235	22,829	369,024	160,445	1809,331

- Replikasi 3

T (menit)	Absorbansi	Kadar ibuprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar ibuprofen persatuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,000	0	0,000	0,000	0,000
15	0,007	-0,441	0	-7,056	-3,067	-3,067
30	-0,005	0,617	-0,137	7,68	3,339	0,272
45	0,143	1,558	0,055	25,808	11,22	11,492
60	0,179	2,088	0,541	42,064	18,288	29,78
90	0,177	2,058	1,194	52,032	22,622	52,402
120	0,159	1,794	1,837	58,096	25,259	77,661
180	0,109	1,058	2,398	55,296	24,041	101,702
240	0,097	0,882	2,728	57,76	25,113	126,815
300	0,067	0,441	3,004	55,12	23,965	150,78
360	0,041	0,058	3,142	51,2	22,26	173,04
420	0,031	-0,088	3,16	49,152	21,37	194,41
480	0,009	-0,411	3,132	43,536	18,928	213,338

7.4 Hasil Kadar Ibuprofen Tertranspor Pada Pengujian Penetrasi Ibuprofen Pada Sediaan *Patch* Formula 4

- Replikasi 1

T (menit)	Absorbansi	Kadar ibuprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar ibuprofen persatuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,000	0	0,000	0,000	0,000
15	0,116	1,161	0	18,576	8,076	8,076
30	0,185	2,176	0,362	40,608	17,655	25,731
45	0,183	2,147	1,042	51,024	22,184	47,915
60	0,176	2,044	1,713	60,112	26,135	74,05
90	0,546	7,485	2,352	157,392	68,431	142,481
120	0,319	4,147	4,691	141,408	61,481	203,962
180	0,184	2,161	5,987	130,368	56,681	260,643
240	0,17	1,5	6,662	130,592	56,791	317,434
300	0,697	9,705	7,131	269,375	117,119	435,324
360	1,162	16,544	10,164	427,488	185,864	621,188
420	1,062	15,073	15,334	486,512	211,526	832,714
480	0,986	13,955	20,044	543,984	236,514	1069,228

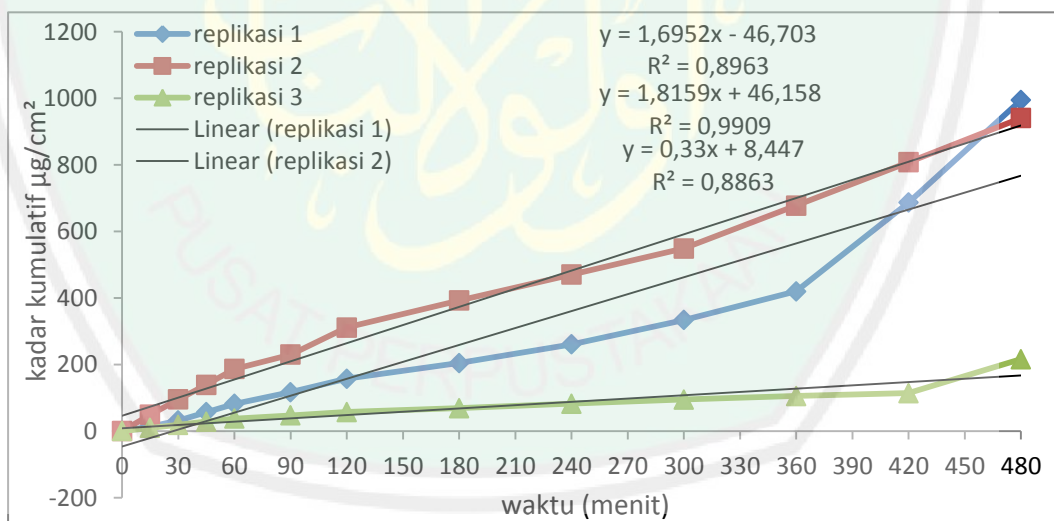
- Replikasi 2

T (menit)	Absorbansi	Kadar ibuprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar ibuprofen persatuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,000	0	0,000	0,000	0,000
15	0,555	7,617	0	121,872	52,987	52,987
30	0,497	6,308	2,38	139,008	60,438	113,425
45	0,728	10,161	4,351	232,192	100,953	214,378
60	0,5	6,808	7,526	229,344	99,714	314,092
90	0,326	4,25	9,654	222,464	96,723	410,815
120	0,992	14,044	10,982	400,416	174,093	584,908
180	0,511	6,97	15,371	357,458	155,416	740,324
240	1,057	15	17,549	520,784	226,427	966,751
300	1,591	22,852	22,236	721,408	313,655	1280,406
360	1,444	20,691	29,378	801,104	348,306	1628,712
420	1,293	18,47	35,844	869,024	377,836	1006,548
480	1,295	18,5	41,615	961,84	418,191	2424,739

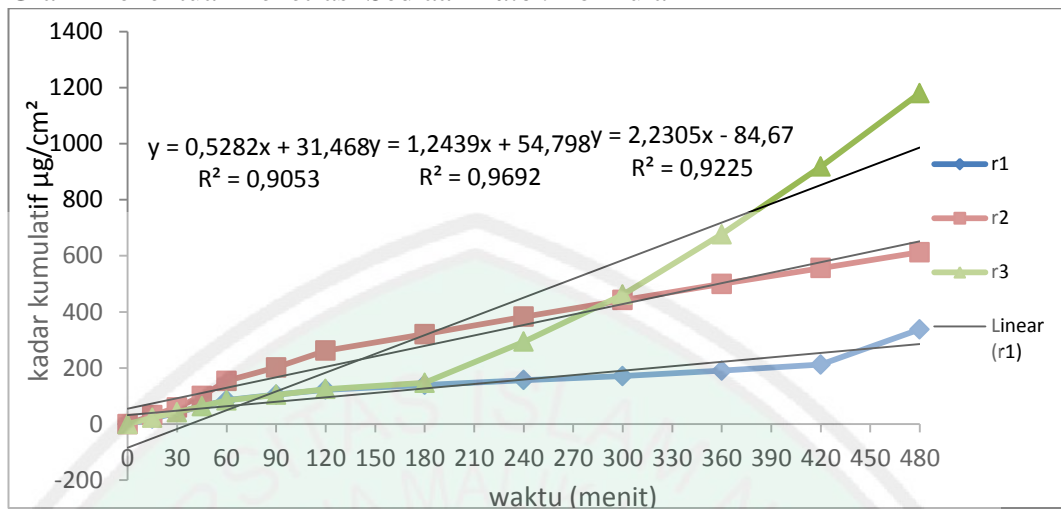
- Replikasi 3

T (menit)	Absorbansi	Kadar ibuprofen (ppm)	Kadar koreksi wuster (ppm)	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar ibuprofen persatuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,000	0	0,000	0,000	0,000
15	0,286	3,661	0	58,576	25,467	25,467
30	0,188	2,22	1,144	53,824	23,401	48,868
45	0,2	2,397	1,837	67,744	29,453	78,321
60	0,25	3,132	2,586	91,488	39,777	118,098
90	0,271	3,441	3,565	112,096	48,737	166,835
120	0,278	3,544	4,64	130,944	56,932	223,767
180	0,912	12,867	5,748	297,84	129,495	353,262
240	1,935	27,911	9,77	602,896	262,128	615,39
300	0,833	11,705	18,492	438,152	210,066	825,456
360	0,615	8,5	22,15	490,4	213,217	1038,673
420	1,148	16,338	24,806	658,304	286,219	1324,892
480	1,692	24,338	29,911	867,984	377,384	1702,276

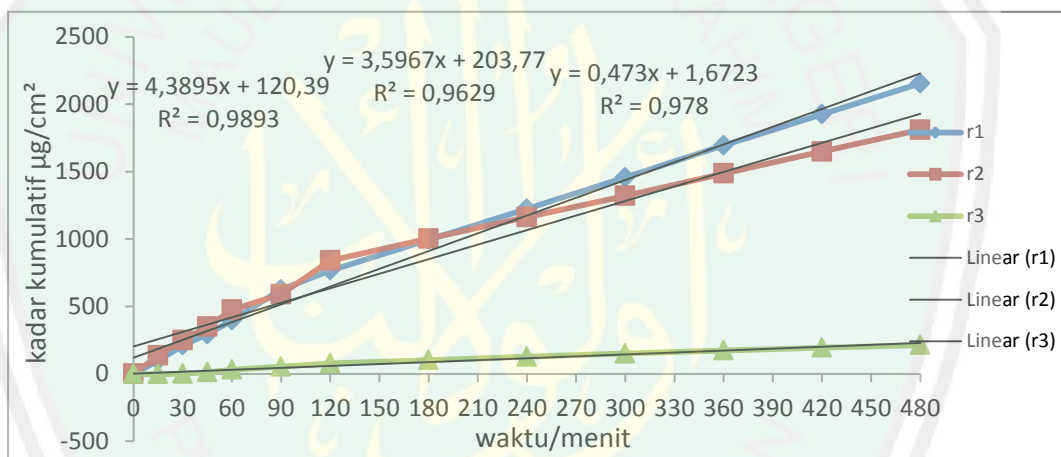
Grafik Penentuan Penetrasi Sediaan *Patch* Formula 1



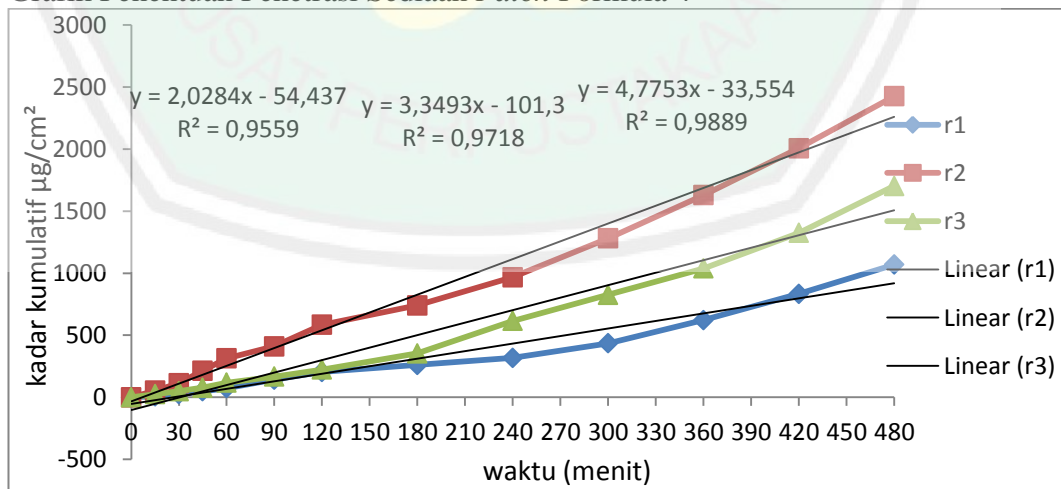
Grafik Penentuan Penetrasi Sediaan Patch Formula 2



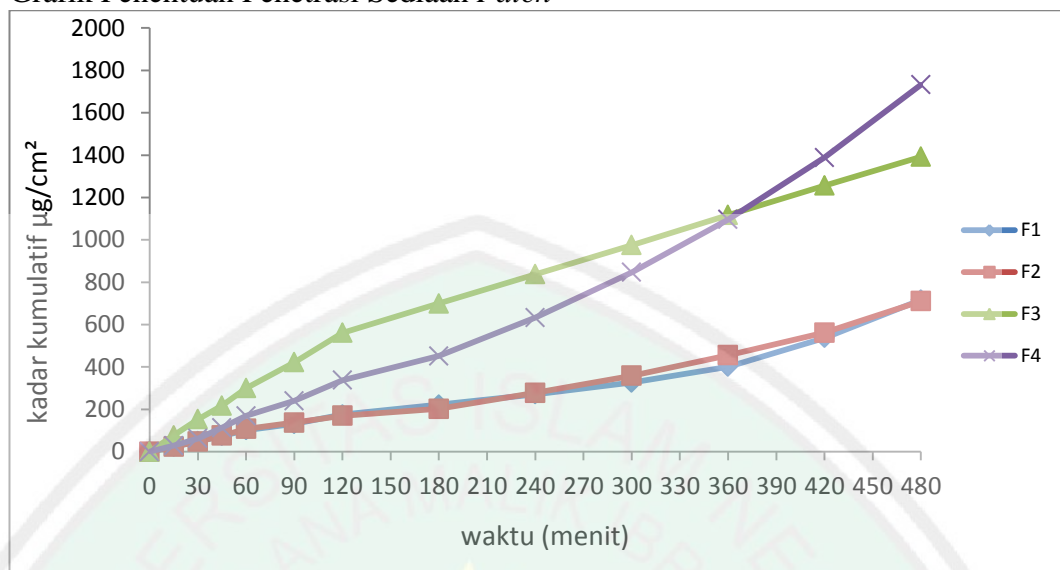
Grafik Penentuan Penetrasi Sediaan Patch Formula 3



Grafik Penentuan Penetrasi Sediaan Patch Formula 4



Grafik Penentuan Penetrasi Sediaan Patch



Lampiran 8: Analisa Statistik

8.1 Analisa Bobot Patch

Replikasi	Bobot (mg)			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1	307	400	450	492
2	333	406	463	508
3	382	463	474	485
Rata-rata ± SD	340,66±38,083	423±34,771	462,33±12,014	495±11,79

Tests of Normality

	formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
bobot	formula 1	.246	3	.	.970	3	.665
	formula 2	.354	3	.	.821	3	.165
	formula 3	.189	3	.	.998	3	.908
	formula 4	.267	3	.	.951	3	.576

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

bobot_patch

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.669	3	8	.119

ANOVA

bobot_patch

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	39898.917	3	13299.639	18.078	.001
Within Groups	5885.333	8	735.667		
Total	45784.250	11			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: bobot_patch

LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula 2	-82.333*	22.146	.006	-133.40	-31.26
	formula 3	-121.667*	22.146	.001	-172.74	-70.60
	formula 4	-154.333*	22.146	.000	-205.40	-103.26
formula 2	formula 1	82.333*	22.146	.006	31.26	133.40
	formula 3	-39.333	22.146	.114	-90.40	11.74
	formula 4	-72.000*	22.146	.012	-123.07	-20.93
formula 3	formula 1	121.667*	22.146	.001	70.60	172.74
	formula 2	39.333	22.146	.114	-11.74	90.40
	formula 4	-32.667	22.146	.178	-83.74	18.40
formula 4	formula 1	154.333*	22.146	.000	103.26	205.40
	formula 2	72.000*	22.146	.012	20.93	123.07
	formula 3	32.667	22.146	.178	-18.40	83.74

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

8.2 Analisa pH Permukaan *Patch* ibuprofen

replikasi	pH permukaan			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1.	5,5	5,5	4,6	4,9
2.	5,9	5,3	5,0	4,6
3.	4,8	4,7	5,0	4,8
Rata-rata±SD	5,4± 0,556	5,166± 0,416	4,866± 0,230	4,766± 0,152

Tests of Normality

	formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Ph	formula 1	.292	3	.	.923	3	.463
	formula 2	.385	3	.	.750	3	.000
	formula 3	.238	3	.	.976	3	.702
	formula 4	.253	3	.	.964	3	.637

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

ph	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
	1.864	3	8	.214

Kruskal-Wallis Test

Ranks			
	formula	N	Mean Rank
ph	formula 1	3	7.50
	formula 2	3	5.50
	formula 3	3	9.00
	formula 4	3	4.00
	Total	12	

Test Statistics^{a,b}

ph	
Chi-Square	3.394
df	3
Asymp. Sig.	.335

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

formula

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ph

LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference		Sig.	95% Confidence Interval	
		(I-J)	Std. Error		Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula 2	.3000	.3055	.355	-.404	1.004
	formula 3	-.2333	.3055	.467	-.938	.471
	formula 4	.4000	.3055	.227	-.304	1.104
formula 2	formula 1	-.3000	.3055	.355	-1.004	.404
	formula 3	-.5333	.3055	.119	-1.238	.171
	formula 4	.1000	.3055	.752	-.604	.804
formula 3	formula 1	.2333	.3055	.467	-.471	.938
	formula 2	.5333	.3055	.119	-.171	1.238
	formula 4	.6333	.3055	.072	-.071	1.338
formula 4	formula 1	-.4000	.3055	.227	-1.104	.304
	formula 2	-.1000	.3055	.752	-.804	.604
	formula 3	-.6333	.3055	.072	-1.338	.071

8.3 Analisa % Recovery Patch Ibuprofen

Replikasi	Kadar ibuprofen (%)			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1	88,59	85,75	94,91	96,31
2	92,45	84,21	80	89,82
3	105,43	90,17	83,85	90,70
Rata-rata ± SD	95,49 ± 8,82	86,71 ± 3,09	86,25 ± 7,74	92,27 ± 3,52

Tests of Normality

	formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
kadar	formula 1	.301	3	.	.911	3	.421
	formula 2	.288	3	.	.928	3	.480
	formula 3	.289	3	.	.928	3	.480
	formula 4	.340	3	.	.850	3	.239

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

kadar

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.258	3	8	.159

ANOVA

kadar

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	216.398	3	72.133	.261	.852
Within Groups	2215.022	8	276.878		
Total	2431.420	11			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: kadar

LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference			95% Confidence Interval	
		(I-J)	Std. Error	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula 2	-9.77000	13.58621	.493	-41.0999	21.5599
	formula 3	-6.90333	13.58621	.625	-38.2332	24.4265
	formula 4	-.18000	13.58621	.990	-31.5099	31.1499
formula 2	formula 1	9.77000	13.58621	.493	-21.5599	41.0999
	formula 3	2.86667	13.58621	.838	-28.4632	34.1965
	formula 4	9.59000	13.58621	.500	-21.7399	40.9199
formula 3	formula 1	6.90333	13.58621	.625	-24.4265	38.2332
	formula 2	-2.86667	13.58621	.838	-34.1965	28.4632
	formula 4	6.72333	13.58621	.634	-24.6065	38.0532
formula 4	formula 1	.18000	13.58621	.990	-31.1499	31.5099
	formula 2	-9.59000	13.58621	.500	-40.9199	21.7399
	formula 3	-6.72333	13.58621	.634	-38.0532	24.6065

8.1 Analisa Penetrasi *Patch* ibuprofen

Menit	Kadar kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
0	0	0	0	0
15	24.10333	24.06933	76.997	28.84333
30	48.78233	47.57967	153.3307	62.67467
45	74.79667	76.05	217.49	113.538
60	102.0843	107.9033	300.089	168.7467
90	131.4957	137.0137	422.3703	240.0437
120	175.4143	169.6043	561.3543	337.5457
180	221.9897	202.471	699.682	451.4097
240	271.311	277.8303	837.3143	633.1917
300	325.8917	358.335	975.466	847.062
360	400.901	455.4753	1117.487	1096.191
420	536.464	562.211	1256.049	1388.051
480	717.0503	710.4167	1392.45	1732.081

Tests of Normality

	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Penetrasi	formula 1	.144	13	.200*	.902	13	.142
	formula 2	.184	13	.200*	.900	13	.134
	formula 3	.135	13	.200*	.941	13	.475
	formula 4	.183	13	.200*	.871	13	.054

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

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

Penetrasi

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
6.789	3	48	.001

Kruskal-Wallis Test

Ranks

	Formula	N	Mean Rank
Penetrasi	formula 1	12	18.83
	formula 2	12	19.25
	formula 3	12	32.33
	formula 4	12	27.58
	Total	48	

Test Statistics^{a,b}

Penetrasi	
Chi-Square	7.992
df	3
Asymp. Sig.	.046

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

Formula

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Penetrasi

LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula 2	-7.5904077	155.7206565	.961	-320.687772	305.506957
	formula 3	-383.0596462*	155.7206565	.018	-696.157011	-69.962282
	formula 4	-313.0072462	155.7206565	.050	-626.104611	.090118
formula 2	formula 1	7.5904077	155.7206565	.961	-305.506957	320.687772
	formula 3	-375.4692385*	155.7206565	.020	-688.566603	-62.371874
	formula 4	-305.4168385	155.7206565	.056	-618.514203	7.680526
formula 3	formula 1	383.0596462*	155.7206565	.018	69.962282	696.157011
	formula 2	375.4692385*	155.7206565	.020	62.371874	688.566603
	formula 4	70.0524000	155.7206565	.655	-243.044965	383.149765
formula 4	formula 1	313.0072462	155.7206565	.050	-.090118	626.104611
	formula 2	305.4168385	155.7206565	.056	-7.680526	618.514203
	formula 3	-70.0524000	155.7206565	.655	-383.149765	243.044965

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

Lampiran 9: Dokumentasi Penelitian

Preparasi sampel



Sediaan *Transdermal Patch* Ibuprofen



Uji Karakteristik Fisik Sediaan *Transdermal Patch*



Uji Stabilitas *Freeze-Thaw*



Instrument UV-Vis



Lampiran 10: Kuesioner Penelitian

KUESIONER PENELITIAN

PENGARUH VARIASI KONSENTRASI PROPILEN GLIKOL SEBAGAI *ENHANCER* SEDIAAN *TRANSDERMAL PATCH* IBUPROFEN

A. Karakteristik Responden

1. Nama :
2. Umur :
3. NIM :
4. Jurusan :
5. Angkatan :

B. Petunjuk Pengisian Kuesioner Karakteristik permukaan sediaan *patch*

1. Amati sediaan transdemal *patch* ibuprofen F1 (Formula 1), F2 (Formula 2), F3 (Formula 3), F4 (Formula 4).
2. Berilah tanda (√) atau (x) pada kolom yang dipilih.

No	Formula	Karakteristik Permukaan dan Bau sediaan Patch			
		Kering	Retak	Tidak Berbau	Berbau Khas
1.	F1				
2.	F2				
3.	F3				
4.	F4				

Keterangan:

(√): iya

(x): tidak

C. Petunjuk pengisian kuesioner warna sediaan *patch*

1. Amati sediaan transdemal *patch* ibuprofen F1 (Formula 1), F2 (Formula 2), F3 (Formula 3), F4 (Formula 4).
2. Tuliskan warna dari sediaan *patch* menurut anda.

No	Formula	Warna		
		Putih	Bening	Keruh
1.	F1			
2.	F2			
3.	F3			
4.	F4			

Lampiran 11: Kelayakan Etik



KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
POLITEKNIK KESEHATAN KEMENKES MALANG
STATE POLYTECHNIC OF HEALTH MALANG

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
Reg.No.:243 / KEPK-POLKESMA/ 2019

Protokol penelitian yang diusulkan oleh Misnamayanti
The research protocol proposed by
Peneliti Utama
Principal In Investigator

Misnamayanti

Nama Institusi
Name of the Institution
Dengan Judul

UIN_MALANG

pengaruh variasi konsentrasi propilen glikol sebagai enhancer sediaan transdermal patch ibuprofen
The effect of variation in the concentration og propylene glycol as an enhacer for the transdermal patch of ibuprofen

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah,
3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 03 Juli 2019 sampai dengan 03 Juli 2020

This declaration of ethics applies during the period July 3, 2019 until July 3, 2020

Malang, 03 Juli 2019
Head of Committee





Dr. SUSI MILWATI, S.Kp, M.Pd
NIP. 196312011987032002

Lampiran 12: Bukti Terjemahan Abstrak Bahasa Arab

مستخلص البحث

مسنامياتني، ٢٠١٩. أثر تباين تركيزات بروبيلين غليكول (*Propilen Glikol*) كمعزز (*Enhancer*) على تحضيرات لصاقة جلدية (*Transdermal Patch*) إيبروفين. البحث الجامعي. قسم الصيدلة، كلية الطب والعلوم الصحية بجامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرف الأول: هجر سوغيهانتورو، الماجستير. المشرف الثاني: بيغوم فوزية، الماجستير. المختر: ميلينا راتنا ديانتي، الماجستير. الكلمات الرئيسية: إيبروفين، لصاقة، بروبيلين غليكول.

اعتبر إيبروفين من المضادة للالتهابات اللاستيرويدية المشتقة من حمضية البروبيونات التي استخدمت في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي (*rheumatoid arthritis*)، خشونة المفاصل (*osteoarthritis*)، مسكنات الألم (*analgesics*)، خافضات الحمى (*Antipyretic*) و عسيرة الطمث (*dysmenorrheal*). صنع إيبروفين على شكل لصاقة جلدية لأجل التجنب عن الآثار الجانبية من الحساسية في المعدة، و تأثير المرور الأول (*first pass effect*) على الإعطاء الفموي. ويهدف هذا البحث إلى تحديد الخصائص الفيزيائية من اللصاقة، وتأثير تركيزات بروبيلين غليكول (١٥٠ ملغ، ٢٠٠ ملغ، ٢٥٠ ملغ) إلى التماثل في الوزن، الدرجة المثوية من الانتعاش، درجة الحموضة، ومعدل النفاذ كمعزز نافذ تحضيرات لصاقة جلدية من إيبروفين. وقد فسر ذلك في القرآن بأن الله خلق كل شيء بما يتوافق مع حجمه أو محتواه، لا أقل ولا أكثر. تمت صناعة تحضيرات اللصاقة على ثلاث صيغ مع تباين تركيزات بروبيلين غليكول ١٥٠ ملغ، ٢٠٠ ملغ و ٢٥٠ ملغ. الطريقة المستخدمة لاختبار النفاذ هي الخلية المنتشرة فرائز. أشارت نتائج الخصائص الفيزيائية إلى ما يلي: شفاف، عديم الرائحة، جافة، عديم الكسر، أكبر بـ ٣٠٠ مرة، تراوح غلظه ٠,١٤٢ إلى ٠,١٨٤، مستقر لمدة ست دورات. مما يعني أن تركيزات بروبيلين غليكول تؤثر (قيمة ف أقل من ٠,٠٥) على التماثل في الوزن ولا تؤثر (قيمة ف أكثر من ٠,٠٥) على الدرجة المثوية من الانتعاش و اختبار درجة الحموضة. تعزيز تركيزات بروبيلين غليكول يؤدي إلى زيادة عدد الأدوية النافذة في الجلد.

<p>Penerjemah,</p>  <p>M. Mubasysyir Munir, MA NIDT:19860513201802011215</p>	<p>Tanggal Validasi Kepala PPB,</p>  <p>Dr. H. M. Abdul Hamid, MA NIR:IND-30201 1998031007</p>
---	--



**KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
JURUSAN FARMASI**

Jl. Ir. Soekarno No.34 Dadaprejo Batu, Telepon (0341) 577033 Faksimile (0341) 577033
Website: <http://fkik.uin-malang.ac.id> E-mail: fkik@uin-malang.ac.id

LEMBAR PERSETUJUAN PERBAIKAN (REVISI) UJIAN SKRIPSI

Naskah ujian skripsi yang disusun oleh:

Nama : Misnamayanti
NIM : 15670019
Judul : Pengaruh Variasi Konsentrasi Propilen Glikol Sebagai *Enhancer*
Terhadap Sediaan *Transdermal Patch* Ibuprofen *In Vitro*.

Tanggal Skripsi : 23 Oktober 2019

Telah dilakukan perbaikan sesuai dengan saran tim pembimbing dan tim penguji.

No	Nama Penguji	Tanggal Revisi	Tanda Tangan
1.	Meilina Ratna Dianti, S.Kep., NS., M.Kep.	1	
2.	Abdul Hakim, M.P.I, M.Farm, Apt.		
3.	Begum Fauziyah, S.Si., M.Farm.		
4.	Hajar Sugihantoro, M.P.H, Apt.		

Catatan :

- Batas waktu maksimum melakukan revisi 2 Minggu. Jika tidak selesai, mahasiswa TIDAK dapat mendaftarkan diri untuk mengikuti Yudisium
- Lembar revisi dilampirkan dalam naskah skripsi yang telah dijilid, dan dikumpulkan di Bagian Administrasi Jurusan Farmasi selanjutnya mahasiswa berhak menerima Bukti Lulus Ujian Skripsi.



Malang,
Karya Jurusan Farmasi

Dipukul Muti'ah, M.Kes., Apt
0800203 200912 2003