

SKRIPSI

RIKI RINJANI

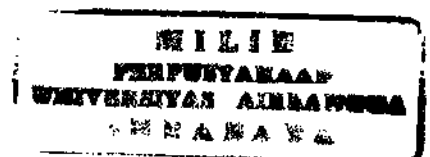
PENGARUH PERBEDAAN KONSENTRASI ENHANCER MINYAK KEDELAI (3,5,7% b/b) TERHADAP PELEPASAN KETOPROFEN DARI SEDIAAN PATCH SECARA IN VITRO



F# 177/08

Rin
P

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
BAGIAN FARMASETIKA
SURABAYA
2007



Lembar Pengesahan

PENGARUH PERBEDAAN KONSENTRASI *ENHANCER* MINYAK KEDELAI (3,5,7% b/b) TERHADAP PELEPASAN KETOPROFEN DARI SEDIAAN *PATCH* SECARA IN VITRO

SKRIPSI

Dibuat Untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2007

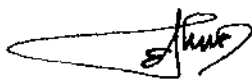
Oleh :

RIKI RINJANI

NIM : 050212532

Disetujui oleh :

Pembimbing Utama



Dra. Esti Hendradi, M.Si., Ph.D
NIP. 131694600

Pembimbing Serta



Dra. Tristiana Erawati, M.Si.
NIP. 131653743



Für Mutter

pour la

affect

para la madre

pro matris

Pengaruh Perbedaan Konsentrasi Enhancer ...

PREFACE

All praise and thanks to Allah SWT. for His every grace, gifts and blessing so that the author may completed this research, entitled **“Effect of Soy Bean Enhancer’s Concentrations [3, 5, 7 % (W/W)] To In Vitro Ketoprofen Patch Release”**

I would like to thank for parties who help the completion of this research:

1. Dra. Esti Hendradi M.Si. Ph.D and Dra. Tristiana Erawati M.Si as the counseling lecturers who granted the freedom to the author and their guidance in doing this research.
2. Prof. Dr. Noor Cholies Zaini as the Dean of Faculty of Pharmacy Airlangga University.
3. Drs. H. Achmad Radjaram and Noorma Rosita, M.Si. as the examining lecturer who had generously given their correction and suggestions for the completion of this research.
4. Drs. Bambang Widjaya, M.Si., Apt as Head of Pharmaceutics Department who had provided the necessary research facilities.
5. Dra. Tristiana Erawati M.Si as academic counselor who had given her support to the author during the undergraduate education period.
6. Mr. Harmono, Mr. Supriyono, Mr. Dwi, Mr. Joko, Mr. Munif, Mrs. Ari and Mrs. Emi, as the employee of the Pharmaceutics Department for all their help in the research.
7. Mr. Miskun, Ms. Rere and Mrs. Utami as the employee of the Faculty Study Room, for their help in the literature searching.
8. Dear father and mother, A.R Masrik and Nuraida, for their unlimited love, care and trust. Dearly brother and sister, Topan Patria Pribadi and Rida Sintia Lestari, for making a joyful life.
9. Fellow colleagues in the research, S.R.K Purba and Irawan A.S. Thank you for your effort, idea and opinion on the research.
10. Riyanti Retno Wulandari and Ary Chodijayanti, friends and beloved sisters-in-arm. Thank you for all your trust on me.
11. The Inner Circle, Deny, Mimi, Hermanto, Lissa, Mahdi, Agung, dee.

Rahmat, for making the collage life worth of its effort!

12. Fellow Society of the WorldWideWeb, Dedy, Elvin, Adam, Topan, Hans. Lisa, Eyin, Syahril, and numerous name which I forget, for adding a touch of fun when searching and surfing the Web.

13. Fellow Class '02, thank you for becoming an important part of my life.

May Allah SWT give His grace and blessing to all of you.

Nonetheless, the author hopes that this research may be useful for the development of pharmaceutical science, especially of ketoprofen patch.

Surabaya, April 2007

Author



RINGKASAN

PENGARUH PERBEDAAN KONSENTRASI *ENHANCER* MINYAK KEDELAI 3, 5, 7% (b/b) TERHADAP PELEPASAN KETOPROFEN DARI SEDIAAN *PATCH* SECARA IN VITRO

Kepatuhan merupakan salah satu masalah yang umum dihadapi dalam terapi. Ketidakepatuhan bisa disebabkan karena berbagai sebab, salah satunya adalah tingginya frekuensi pemberian obat. Pasien bisa lupa atau dengan sengaja melewatkan satu dosis, sehingga mengganggu pelaksanaan terapi. Salah satu cara pengatasan masalah ini adalah menurunkan frekuensi pemberian obat, yaitu dengan memberikan obat sekali dalam sehari. Ini bisa dilakukan dengan memberikan sediaan lepas lambat, salah satunya *patch* transdermal.

Kulit merupakan sawar yang melindungi tubuh dari lingkungan luar. Komponen utama dari sawar tersebut adalah stratum korneum. Banyak usaha dilakukan untuk mengubah sifat dari stratum korneum agar lebih mudah dimasuki bahan aktif, salah satunya adalah penggunaan *penetration enhancer*. Minyak kedelai telah terbukti aman untuk penggunaan topikal, dan mempunyai sifat sebagai *penetration enhancer* yang baik. Dilakukan uji penentuan MC untuk melihat pengaruh minyak kedelai terhadap kandungan air sediaan, serta uji pelepasan pada sediaan *patch* untuk melihat pengaruh minyak kedelai terhadap pelepasan ketoprofen dari sediaan.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dengan peningkatan konsentrasi minyak kedelai, kandungan air sediaan meningkat. MC untuk formula uji adalah $3,93 \pm 0,22$ (Formula 1), $3,78 \pm 0,20$ (Formula 2) dan $6,01 \pm 0,28$ (Formula 3). Sedangkan dengan peningkatan konsentrasi minyak kedelai, laju pelepasan ketoprofen dari sediaan *patch* menurun. Laju pelepasan untuk formula uji adalah $7,48 \pm 0,09$ (Formula 1), $4,64 \pm 0,27$ (Formula 2) dan $4,37 \pm 0,09$ (Formula 3). Diperkirakan minyak kedelai menahan air dalam sediaan, dan kandungan air tersebut meningkatkan pelepasan ketoprofen selama uji in vitro. Formula 1 terpilih sebagai formula terbaik karena nilai MC yang rendah dan memberikan laju pelepasan yang tinggi.

ABSTRACT**EFFECT OF SOY BEAN ENHANCER'S CONCENTRATIONS [3, 5, 7 % (W/W)] TO IN VITRO KETOPROFEN PATCH RELEASE**

A result on the effect of soybean oil concentration on ketoprofen release rate from patch has been done. An in vitro release test was performed to see the effect. The result showed that with the increase of soybean oil concentration ketoprofen release rate was decrease. The ketoprofen release rate was $3,93 \pm 0,22$ (Formula 1), $3,78 \pm 0,20$ (Formula 2) and $6,01 \pm 0,28$ (Formula 3). An additional MC test was performed to support this result. The result was $3,93 \pm 0,22$ (Formula 1), $3,78 \pm 0,20$ (Formula 2) and $6,01 \pm 0,28$ (Formula 3). It was though that soybean oil entraps the water inside the preparation, and the water enhances the ketoprofen release rate in in vitro test.

Keywords: ketoprofen patch, soybean oil, penetration enhancer

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
PREFACE	ii
RINGKASAN	iv
ABSTRACT	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB I PENDAHULUAN	01
1.1 Latar Belakang Masalah	01
1.2 Rumusan Masalah	04
1.3 Tujuan Penelitian	04
1.4 Manfaat Penelitian	04
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	05
2.1 Tinjauan Tentang <i>Patch</i>	05
2.1.1 Tipe Sistem Transdermal	05
2.2 Tinjauan Tentang Kulit	07
2.2.1 Epidermis	08
2.2.2 Dermis	10
2.2.3 Subkutan	11
2.2.4 Kelengkapan Tambahan	11
2.2.5 Absorpsi dan Penetrasi Melalui Kulit	12
2.3 Pelepasan Obat dari Sediaan Semisolid	14
2.3.1 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Pelepasan	14
2.3.2 Difusi	14
2.4 <i>Penetration Enhancer</i>	18
2.4.1 Mekanisme Aksi <i>Penetration Enhancer</i>	19
2.4.2 Minyak Kedelai sebagai <i>Penetration Enhancer</i>	20
2.5 Tinjauan Tentang Ketoprofen	21
2.5.1 Sifat fisika kimia Ketoprofen	21

2.5.2 Penggunaan Klinis Ketoprofen	21
2.6 Polimer	22
2.6.1 Persyaratan Polimer sebagai Basis Matriks dalam Sediaan <i>Patch</i>	22
2.6.2 Mekanisme Polimer	22
2.6.3 Tinjauan tentang Polivinilpirolidon (PVP)	23
2.6.4 Tinjauan tentang Etil selulose (EC)	24
2.6.5 Tinjauan Tentang Metil Akrilat	26
2.7 Evaluasi Sediaan <i>Patch</i>	26
2.7.1 Uji Fisik	26
2.7.2 Uji Efektifitas	27
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL	29
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	31
4.1 Bahan	31
4.2 Alat	31
4.3 Tahapan Penelitian	31
4.3.1 Skema Kerja	31
4.3.2 Identifikasi Bahan	32
4.3.2.1 Identifikasi Ketoprofen	32
4.3.2.2 Identifikasi Minyak Kedelai	32
4.3.3 Pelaksanaan Uji Pelepasan	33
4.3.3.1 Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen	33
4.3.3.2 Pembuatan Patch dengan Bahan Aktif Ketoprofen	34
4.4 Evaluasi	36
4.4.1 Evaluasi Fisik Sediaan	36
4.4.2 Evaluasi Efektivitas Sediaan	36
4.4.2.1 Uji Pelepasan Ketoprofen dari Sediaan <i>Patch</i>	36
4.5 Analisa Data	37
BAB V HASIL PENELITIAN	38
5.1 Uji Kualitatif Ketoprofen dengan <i>Differential Thermal Analysis (DTA)</i> dan Spektrofotometer Inframerah	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Transdermal sistem matrik	06
Gambar 2.2	Transdemal sistem kontrol membran	07
Gambar 2.3	Komponen kulit dan fungsi	09
Gambar 2.4	Model bata dan semen dari stratum korneum	12
Gambar 2.5	Struktur kulit dan proses absorpsi perkutan dan transpor transdermal	13
Gambar 2.6	Sel difusi	16
Gambar 2.7	Skema pelepasan obat dari suatu matriks	17
Gambar 2.8	Mekanisme kerja <i>enhancer</i>	19
Gambar 2.9	Struktur molekul ketoprofen	21
Gambar 2.10	Struktur molekul metil akrilat	26
Gambar 3.1	Kerangka konseptual penelitian	30
Gambar 4.1	Diagram Skema Kerja	31
Gambar 4.2	Skema Pembuatan <i>Patch</i> Ketoprofen	35
Gambar 4.3	Rangkaian alat uji pelepasan	36
Gambar 5.1	Hasil pemeriksaan suhu lebur ketoprofen dengan menggunakan <i>Differential Thermal Analysis</i> (DTA)	39
Gambar 5.2	Profil spektrum inframerah hasil identifikasi ketoprofen pada bilangan gelombang 450 – 4000 cm^{-1}	39
Gambar 5.3	Profil spektrum inframerah ketoprofen pada pustaka (AIST, 9 Juni 2006) pada bilangan gelombang 500 – 4000 cm^{-1}	39
Gambar 5.4	Kurva serapan larutan baku kerja ketoprofen 3,03;5,05; 10,10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dalam larutan dapar pH $6,0 \pm 0,05$	40
Gambar 5.5	Kurva baku Ketoprofen dalam larutan dapar fosfat 0,01 M pH $6,0 \pm 0,05$ pada panjang gelombang 260 nm	41

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

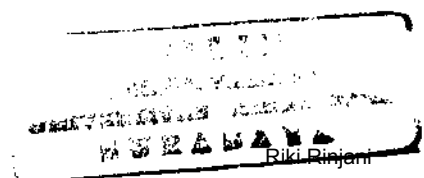
Salah satu masalah yang dihadapi dalam pengobatan adalah kepatuhan pasien. Pasien dengan alasan fisik dan psikis seringkali lupa minum obat, minum tidak pada waktunya, atau bahkan menolak minum obat. Begitu besarnya pengaruh kepatuhan untuk suksesnya terapi obat, maka kepatuhan mendapat sebutan sebagai sawar absorpsi terbesar (Gennaro, 2000). Berbagai cara dilakukan untuk mengatasi masalah ini. Salah satunya adalah mengubah bentuk sediaan, antara lain bentuk tablet, sirup, dan bentuk lainnya, atau dengan merubah rute pemakaian. Salah satu rute yang menjanjikan adalah sistem transdermal (*patch*).

Sistem transdermal didefinisikan sebagai metode dengan cara melepaskan bahan aktif ke kulit pada laju terkontrol dengan tetap berada di bawah laju transpor maksimum melalui kulit (Aulton, 1988).

Sistem transdermal lebih menguntungkan jika dibandingkan dengan rute lain, yaitu: (1) Menghindari variasi absorpsi antar individu yang didapat dengan terapi oral; (2) Menghindari eliminasi lintas pertama yang sering dialami terapi oral; (3) Kadar obat dalam darah bisa dijaga konstan; (4) Menghindari resiko dan ketidaknyamanan terapi intravena; (5) Bisa untuk obat dengan waktu paruh singkat (seperti nitroglicerine); (6) Menghindari terjadinya dosis di atas atau di bawah rentang terapi; (7) Bisa mengirimkan obat dengan kinetika orde nol; dan (8) Dapat meningkatkan kepatuhan pasien karena penggunaannya yang mudah (Karim, 1983).

Sistem transdermal saat ini dapat diterima konsumen baik untuk yang diresepkan (misalnya nitroglicerine) atau untuk produk *over-the-counter* (OTC) (misalnya skopolamin). Saat ini bahan aktif yang banyak digunakan dalam sistem transdermal antara lain estradiol dan progesteron untuk terapi penggantian hormon, nitroglicerine untuk angina pectoris, skopolamin untuk anti emetik, nikotin untuk terapi penghentian kebiasaan merokok (Venkatraman *et al.*, 2002).

Bagi banyak pengguna, *patch* merupakan pengembangan dari konsep plester, oleh karenanya relatif tidak invasif serta mudah digunakan. Secara umum.



sistem *patch* terdiri atas lapisan pendukung (*backing material*), lapisan obat, lapisan adesif, dan lapisan penutup yang dilepas ketika akan digunakan. Lapisan pendukung bisa bersifat oklusif atau permecabel dan berasal dari polimer sintetik (seperti *polyolefin oils polyester, polyethylene, polyvinylidene chloride*, dan *polyurethane*) atau dari material alami seperti katun dan wol. Lapisan pendukung yang oklusif seperti poliester sintetik menyebabkan hidrasi pada lapisan terluar stratum korneum sedangkan lapisan pendukung yang tidak oklusif bisa memberikan kesempatan bagi kulit untuk 'bernapas' (perpindahan uap air dari dalam ke permukaan kulit). Lapisan pendukung yang banyak digunakan seperti *polyolefin*, dengan ketebalan sekitar 0,6-1 mm. Lapisan pendukung ini memberikan kelenturan bagi *patch* sehingga bisa terpasang di bagian tubuh seperti siku dan lutut (Fischer, 2004).

Lapisan selanjutnya adalah lapisan obat, yang bisa berdiri sendiri pada sistem kontrol membran atau bercampur dengan bahan lain dalam sistem matriks. Matriks dapat berupa polimer (*hydroxypropil methyl cellulose, ethyl cellulose*) atau adesif (*polysiloxanes, polyisobutylenes, polyacrylates*) atau gabungan keduanya. Lapisan adesif, yang bisa disebut sebagai basis, umumnya berupa *pressure-sensitive adhesive (PSA)* yang banyak digunakan sebagai bahan perekat yang digunakan dalam industri. Adesif ini relatif tidak iritasi terhadap kulit serta mempunyai daya rekat yang baik dan lama. PSA yang banyak digunakan adalah metil akrilat. Terakhir adalah lapisan penutup (*liner*), yang melindungi lapisan obat atau obat dan matriks selama penyimpanan. Lapisan tersebut dilepaskan begitu akan digunakan.

Perbedaan antara sistem matriks dengan sistem kontrol membran hanya terletak pada lapisan obatnya. Sistem kontrol membran lapisan obatnya berdiri sendiri dan mempunyai keuntungan dipandang dari sisi kestabilan sediaan. Sedangkan sistem matriks bahan obatnya tercampur dalam matriks, sediaan ini mempunyai keuntungan dipandang dari sisi aseptabilitas, dan dihasilkan *patch* yang lebih tipis dari sistem kontrol membran (Venkatraman *et al.*, 2002).

Ketersediaan fisiologis obat tergantung pada kecepatan obat untuk lepas dari pembawanya serta permeabilitas kulit terhadap obat tersebut. Obat diharapkan dapat lepas dari basisnya, kemudian berdifusi secara pasif melewati stratum

korneum. Sediaan patch diharapkan mampu melepaskan obat secara terkendali dalam jangka waktu tertentu. Agar mampu mewujudkan hal tersebut, maka ditambahkan suatu matriks polimer sebagai basisnya. Polimer ada 2 macam, yaitu polimer yang larut dalam air (hidrofilik) dan polimer yang tidak larut dalam air (hidrofobik). Polimer hidrofilik misalnya: *methylcellulose*, *carboxypolymethylen*, *galactomannosa*, *Na alginate*, *polyvinyl pyrrolidon*, carbomer, *Na carboxymethyl cellulose*, HPMC, dan *hydroxy ethyl cellulose*. Sedangkan polimer hidrofobik misalnya: *polyethylene*, *polyvinyl chloride*, kopolimer metakrilat, dan EC.

Penggunaan polimer hidrofobik, seperti EC, akan membentuk sawar kuat sehingga terjadi jebakan bahan aktif dalam sediaan yang menyebabkan bahan aktif tidak dapat dengan mudah untuk dilepaskan dari basisnya. Untuk mengatasi masalah tersebut, maka digunakan suatu matriks polimer kombinasi antara polimer hidrofobik dan hidrofilik dalam perbandingan tertentu. Penambahan polimer hidrofilik ini akan menyebabkan terbentuknya pori-pori untuk membantu pelepasan bahan aktif dari basisnya (Utami, 2006). Laju pelepasan obat dari basisnya ditentukan oleh kelarutan obat, koefisien partisi obat dalam polimer, sifat fisiko-kimia polimer dan koefisien permeabilitas (Roy *et al.*, 1996).

Salah satu fokus pada penelitian sistem transdermal adalah pemilihan *enhancer*. Peran *enhancer* sangat penting pada sistem transdermal, karena kulit pada dasarnya sulit dilewati senyawa aktif. *Enhancer* bekerja antara lain dengan merubah susunan *lipid bilayer* pada stratum korneum, baik reversibel atau ireversibel sehingga lebih mudah dilewati bahan aktif. *Enhancer* juga bekerja dengan meningkatkan pelepasan bahan aktif dari sediaan, dengan cara meningkatkan partisi bahan aktif dari matriks pembawa ke kulit (Reed *et al.*, 2004). Dengan peningkatan pelepasan jumlah bahan aktif dari matriks pembawa diharapkan penetrasi bahan aktif ke kulit menjadi meningkat.

Salah satu pertimbangan dalam pemilihan *enhancer* adalah tidak mengiritasi kulit dan kerjanya pada stratum korneum bersifat reversibel, antara lain *vegetable oil*. *Vegetable oil* telah lama digunakan dalam berbagai preparat kosmetik, sehingga terbukti relatif aman untuk kulit. Berdasarkan penelitian oleh Fischer, minyak kedelai sebagai *enhancer* dengan konsentrasi 5% (b/b) dalam

sediaan *patch* dapat meningkatkan penetrasi anastesi lokal ke kulit (Fischer, 2004).

Sebagai model bahan aktif digunakan ketoprofen. Ketoprofen merupakan suatu turunan asam propionat yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan analgesia yang poten, sehingga bisa diberikan dalam jumlah kecil. Ketoprofen bisa diberikan dalam sediaan *patch* untuk menghindari efek samping saluran cerna yang umum terlihat pada sediaan per oral. Selain itu untuk menghindari metabolisme lintas pertama yang cepat dan ekstensif di hati (McEvoy, 2004). Dosis bahan aktif yang digunakan pada sediaan *patch* berkisar 2-20% berat dari lapisan obat (Park *et al.*, 2001).

Pada penelitian ini akan dibuat sediaan *patch* tipe matriks dengan bahan aktif ketoprofen dengan dosis 3%, basis berupa EC dan PVP (3:2), metil akrilat (47,75%) sebagai adesif, serta *enhancer* minyak kedelai dengan konsentrasi 3%, 5% dan 7%.

Untuk evaluasi akan dilakukan evaluasi fisik, yaitu pengukuran *moisture content* sediaan; serta evaluasi efektivitas secara *in vitro* yaitu uji pelepasan ketoprofen dari sediaan *patch* pada media disolusi.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh perbedaan konsentrasi *enhancer* minyak kedelai 3, 5 dan 7% (b/b) terhadap pelepasan ketoprofen (3% b/b) dari sediaan *patch* sistem matriks dengan basis EC, PVP dan metil akrilat secara *in vitro*?

1.3 Tujuan Penelitian

Menentukan pengaruh pelepasan ketoprofen (3% b/b) dari sediaan *patch* sistem matriks dengan basis EC, PVP dan metil akrilat secara *in vitro* menggunakan *enhancer* minyak kedelai dengan konsentrasi 3, 5 dan 7% (b/b) .

1.4 Manfaat Penelitian

Pada akhir penelitian ini diharapkan akan diperoleh suatu data-data ilmiah mengenai pengaruh *enhancer* minyak kedelai konsentrasi 3, 5, dan 7% (b/b) terhadap laju pelepasan ketoprofen dari sediaan *patch* sistem matriks dengan basis EC, PVP dan metil akrilat sehingga dapat digunakan sebagai dasar dalam pengembangan sediaan *patch* ketoprofen.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang *Patch*

Pada saat ini banyak dikembangkan produk obat dalam sediaan *patch* karena aspek kenyamanan dan kemudahan penggunaan, termasuk juga manfaat dari sisi medis dan formulasi seperti menghindari eliminasi lintas pertama, mengurangi efek samping seperti gangguan saluran cerna untuk sediaan oral, dan menghindari variasi absorpsi saluran cerna. Obat yang ideal untuk penggunaan *patch* adalah benar-benar poten, sehingga tidak memerlukan dosis yang besar. Persyaratan lain untuk *patch* yang ideal meliputi: (1) Laju permeasi yang tinggi sehingga didapat konsentrasi di jaringan yang cukup untuk memberikan efek farmakologi; (2) Kompatibel dengan kulit misalkan pada penggunaan berulang di tempat yang sama; (3) Melekat dengan baik, tapi tidak terlalu kuat, dan mudah dilepaskan dari kulit; (4) Elastis untuk paling tidak satu arah gerakan tubuh, sehingga nyaman di pakai di area persendian; (5) Stabil selama penyimpanan; dan (6) Proses produksi sederhana dan biaya rendah (Muller, 2004).

2.1.1 Tipe Sistem *Patch*

Berdasarkan sistem kontrol pelepasannya, sistem *patch* dibedakan menjadi dua yaitu sistem kontrol membran dan sistem matriks. Perbedaan terletak pada bahan aktif yang berdiri sendiri pada sistem kontrol membran atau bercampur dengan adesif pada sistem matriks (Venkatraman *et al.*, 2002).

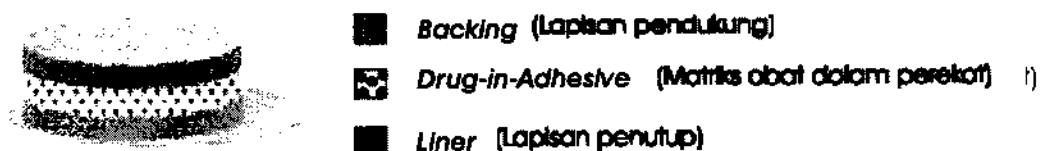
Pada umumnya, bahan aktif terdapat dalam satu lapisan, atau *reservoir*, dengan satu lapisan pendukung di belakangnya. *Patch* bisa mengandung satu atau lebih *reservoir*. Pada sistem matriks, *reservoir* ini berupa campuran adesif, bahan aktif, dan bahan tambahan lain seperti *enhancer*. Peran adesif di sini sangat penting, karena merupakan kerangka dari sistem matriks. Adesif harus stabil selama penyimpanan, tidak bereaksi dengan bahan aktif, dan yang terpenting, mampu melarutkan bahan aktif sampai tingkatan tertentu. Adesif yang digunakan umumnya *pressure-sensitive adhesive* (PSA), yang mampu untuk menjaga *patch* melekat di kulit untuk waktu yang lama, dan harus kompatibel dengan bahan aktif

serta bahan tambahan yang ada. Contoh adesif yang sesuai adalah *polyethylenes*; *polysiloxanes*; *polyisobutylenes*; *polyacrylates*; *polyacrylamides*; *polyurethanes*; *plasticized ethylene-vinyl acetate copolymers*; dan karet perekat seperti *polyisobutene*, *polybutadiene*, *polystyrene-isoprene copolymers*, *polystyrene-butadiene copolymers*, dan *neoprene (polychloroprene)*. Adesif yang banyak digunakan adalah *polyisobutylene* dan *polyacrylates* (Fischer, 2004).

Satu penekanan untuk adesif adalah *cold flow*. *Cold flow* dari suatu adesif adalah kemampuan merekat adesif yang tidak memuaskan karena gaya yang paralel antara kulit dengan permukaan adesif. Pada kulit manusia, *cold flow* yang tinggi berarti *patch* akan bergeser ketika digunakan dan meninggalkan bekas tepian *patch* pada kulit. *Cold flow* yang tinggi merugikan, terutama pada sistem *patch* dengan adesif dan obat berada dalam satu lapisan. Hal ini bisa menyebabkan masuknya senyawa aktif ke tubuh menjadi tidak terkendali (Asmuss, 2000).

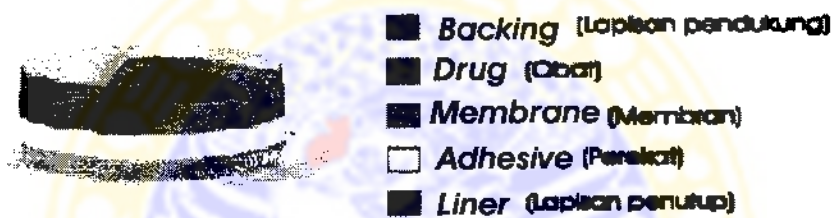
Fungsi lapisan pendukung sebagai struktur utama dari *patch* memberikan fleksibilitas dan oklusivitas untuk *patch*. Material yang digunakan harus inert dan tidak menyerap obat dan bahan tambahan lain, juga cukup fleksibel untuk digunakan di bagian tubuh seperti siku yang banyak bergerak. Lapisan pendukung lebih disukai bersifat oklusif sehingga bisa meningkatkan hidrasi pada lapisan kulit yang ditutupi. Umumnya material ini merupakan turunan dari polimer sintetik (seperti, *polyester*, *polyethylene*, *polypropylene*, *polyurethane*, *polyvinylidene chloride*, dan *polyether amide*), polimer semisintetik (seperti, material dari selulosa), atau material *macroporous woven* dan *nonwoven* (Fischer, 2004).

Komponen terakhir adalah lapisan penutup, yang dilepas ketika akan digunakan. Lapisan ini harus impermeabel untuk obat dan bahan tambahan, dan pada dasarnya hanya untuk melindungi *patch* selama penyimpanan.



Gambar 2.1 *Patch* sistem matriks

Untuk sistem kontrol membran, lapisan adesif dibedakan dari lapisan *reservoir*. Lapisan *reservoir* bisa berupa matriks polimer, matriks hidrogel, atau bentukan lain. Lapisan berikutnya, membran pengontrol laju, berfungsi mengatur laju permeasi obat dan bahan lain (misalkan *enhancer*). Material pembentuk membran dipilih untuk membatasi fluks satu atau lebih komponen dalam formulasi. Material yang bisa digunakan sebagai membran adalah *polyolefins* (seperti *polyethylene* dan *polypropylene*), *polyamides*, *polyesters*, *ethylene-ethacrylate copolymer*, *ethylene-vinyl acetate copolymer*, *ethylene-vinyl methylacetate copolymer*, *ethylene-vinyl ethylacetate copolymer*, *ethylene-vinyl propylacetate copolymer*, *polyisoprene*, *polyacrylonitrile*, *ethylene-propylene copolymer* (Fischer, 2004).



Gambar 2.2 *Patch* sistem kontrol membran

2.2 Tinjauan Tentang Kulit (Roberts *et al.*, 1998)

Kulit merupakan organ tubuh terbesar, mencakup sampai lebih dari 10% massa tubuh, dan merupakan bagian tubuh terluar yang berinteraksi dengan lingkungan. Kulit terdiri dari tiga lapisan: epidermis (berupa stratum korneum atau epidermis non viabel dan epidermis viabel), dermis dan jaringan subkutan. Pada kulit juga terdapat beberapa kelengkapan tambahan: folikel rambut, saluran keringat, kelenjar apokrin, dan kuku.

Secara umum, fungsi-fungsi kulit dapat dikelompokkan ke dalam protektif, penjagaan keseimbangan (homeostasis) tubuh, dan penginderaan. Dalam fungsi protektif, kulit melindungi tubuh dari variasi temperatur, kelembaban, dan bahaya dari lingkungan seperti bahan kimia, mikroorganisme dan jamur, radiasi seperti sinar matahari, serta benda tumpul maupun tajam. Peran ini terutama dijalankan oleh stratum korneum.

Peran kedua dalam menjaga keseimbangan fisiologis tubuh terutama dalam mempertahankan komposisinya, regulasi panas, kontrol tekanan darah dan peranan ekskresi. Fungsi ini dijalankan oleh kapiler pembuluh darah pada kulit serta berbagai kelengkapan tambahan yang telah disebutkan di atas.

Terakhir, kulit adalah organ utama dalam pengindraan terhadap pengaruh yang datang dari lingkungan seperti tekanan, panas, nyeri. Fungsi ini terutama dijalankan oleh serabut saraf yang tertanam dalam dermis.

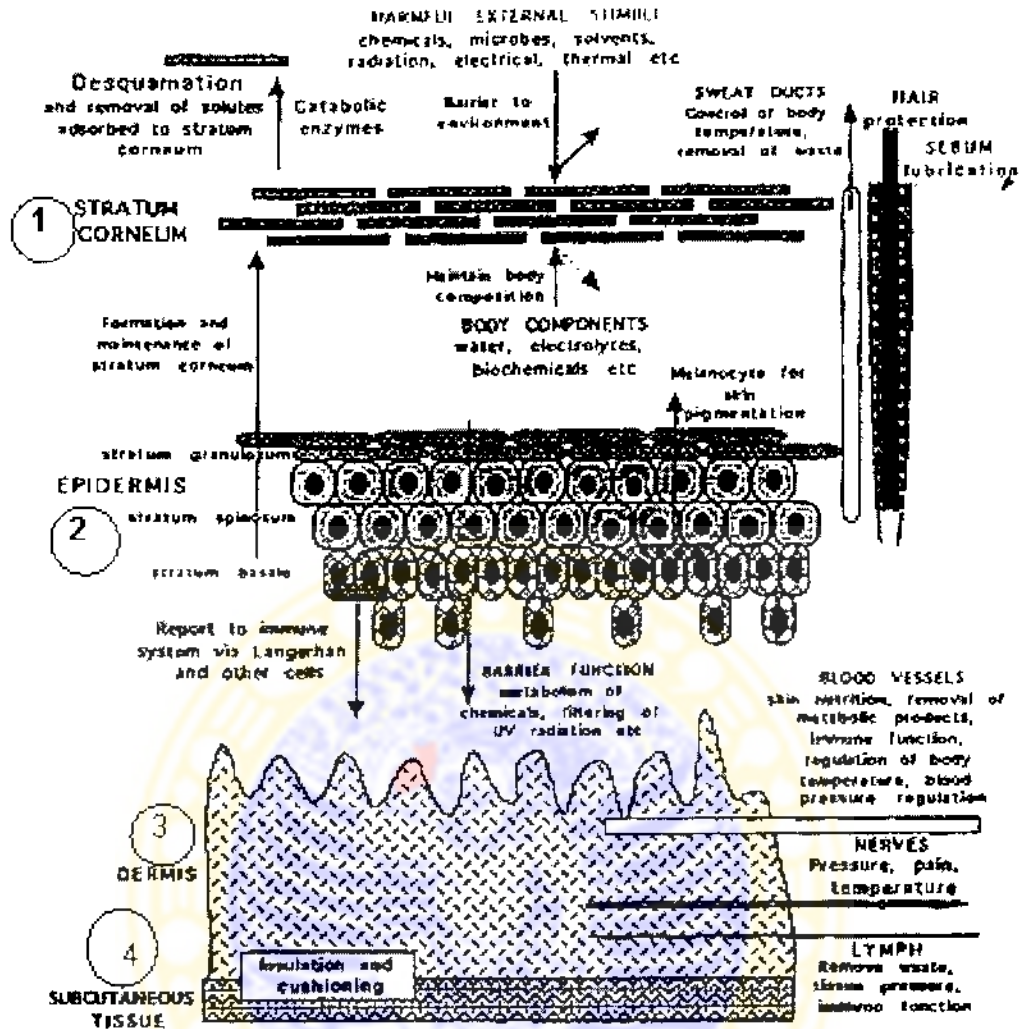
Pada kenyataannya, ketiga fungsi tersebut sering berjalan simultan. Contohnya, fungsi sawar terhadap masuknya suatu senyawa kimia melibatkan penghalangan terhadap jalan masuknya senyawa tersebut (oleh stratum korneum), metabolisme senyawa yang berhasil lolos (pada epidermis viabel), respon terhadap kerusakan yang ditimbulkan oleh masuknya suatu senyawa (mediator inflamasi), dan pemindahan suatu senyawa dari kulit oleh aliran darah yang selanjutnya meneruskannya ke organ-organ tubuh untuk dimetabolisme (liver) dan diekskresi (ginjal).

2.2.1 Epidermis (Roberts *et al.*, 1998)

2.2.1.1 Stratum Korneum

Stratum korneum adalah epidermis non-viabel (tak tertembus) dengan ketebalan 10-20 μm , terdiri dari 15-25 lapisan sel heksagonal yang saling bertumpukan. Ukuran tiap sel sekitar 40 μm diameter dan ketebalan 0,5 μm . Ketebalan ini bervariasi antar bagian tubuh, dan umumnya lebih tebal pada bagian tubuh yang sering bersinggungan langsung dengan lingkungan seperti telapak tangan dan kaki. Ketebalan ini membatasi absorpsi senyawa jika dibandingkan dengan kulit di bagian tubuh lain.

Sifat sawar dari stratum korneum bisa dihubungkan dengan tingginya densitas (1,4 g/cm^3 pada keadaan kering), hidrasi yang sangat rendah (15-20% dibandingkan dengan 70% untuk bagian tubuh lainnya), dan kecilnya luas area yang tersedia untuk transpor senyawa. Kebanyakan senyawa masuk ke tubuh melalui *intercellular region* pada stratum korneum dengan lebar kurang dari 0,1 μm .



Gambar 2.3 Komponen kulit dan fungsi 1) Stratum korneum: sawar utama kulit; 2) Epidermis viabel: menyokong pertumbuhan sel-sel stratum korneum; 3) Dermis: mensuplai nutrisi; 4) Subkutan: menyokong jaringan diatasnya (Roberts *et al.*, 1998)

Tiap sel stratum korneum tersusun terutama oleh keratin ($\pm 70\%$) dan lipid ($\pm 20\%$) yang terbungkus dalam amplop sel, yang merupakan 5% dari berat total stratum korneum. *Intercellular region* terutama terdiri dari lipid dan desmosom untuk kohesi korneosit. Fungsi sawar lebih jauh diperkuat oleh deskuamasi (pengerasan) lapisan tanduk ini. Pergantian lapisan kulit terjadi dalam 2-3 minggu.

Selain untuk mencegah benda asing masuk dari luar, fungsi stratum korneum adalah menjaga hilangnya komponen internal tubuh, terutama air. Air yang hilang karena perspirasi berlebihan dibatasi oleh fungsi sawar kulit sampai

0,5 $\mu\text{L}/\text{cm}^2/\text{jam}$, atau sekitar 250 mL air pada dewasa normal. Pada kelainan seperti psoriasis dimana terjadi pergantian kulit yang lebih cepat, yaitu 2-4 hari, dan diikuti gangguan pembentukan stratum korneum, sehingga fungsi sawar dari stratum korneum menjadi sangat berkurang.

2.2.1.2 Epidermis Viabel (Roberts *et al.*, 1998)

Epidermis viabel terutama berfungsi menyokong stratum korneum dalam hal pertumbuhan sel-sel stratum korneum. Proses ini dimulai sebagai proses pertumbuhan di stratum basal, kemudian mengalami diferensiasi di stratum spinosum dan stratum granulosum. Fungsi lain dari epidermis viabel adalah metabolisme substrat, dan sintesis melanin dari melanosit untuk pigmentasi kulit serta perlindungan terhadap sinar matahari.

Sel-sel lain yang terdapat di jaringan ini seperti sel Langerhans (berperan dalam pengenalan antigen dan pengaturan respon imun), sel Merkel (berperan dalam persepsi pengindraan), dan badan sel keratinosit (yang bersentuhan dengan serat-serat saraf).

2.2.2 Dermis (Roberts *et al.*, 1998)

Fungsi dermis cukup vital, seperti penyediaan nutrisi, sistem imun dan sistem pendukung lainnya melalui *thin papillary layer* yang berdekatan dengan epidermis. Dermis juga berperan dalam pengaturan temperatur tubuh, dan respon terhadap stimulus seperti tekanan dan nyeri.

Komponen struktural utama dermis berupa lapisan retikular yang longgar. Ketebalan dermis sekitar 0,1-0,5 cm dan terdiri atas serat kolagen (70%) dalam matriks semigel mukopolisakarida yang berfungsi sebagai bantalan penyangga dan sebagai jaringan penghubung yang elastik untuk jaringan di atasnya.

Sel-sel utama pada dermis yaitu fibroblas, yang menghasilkan komponen jaringan penghubung seperti kolagen, laminin, fibronektin, dan vitronektin; sel mast, yang terlibat dalam respon imun dan inflamasi; serta melanosit, yang terlibat dalam produksi pigmen melanin.

Dalam dermis terdapat jaringan pembuluh darah yang besar yang berfungsi menyediakan nutrisi untuk kulit, memberikan respon imun dan proses perbaikan

terhadap kerusakan, selain itu secara keseluruhan berfungsi mengatur panas dan respon imun. Aliran darah ke kulit sekitar 0,05 mL/menit/cm³ kulit. Pembuluh darah pada kulit berasal dari jaringan subkutan. Pembuluh darah ini akan menyediakan aliran darah ke folikel rambut, kelenjar keringat dan apokrin, serta area subkutan dan dermis. Arteri ini bercabang menuju arteriol, kapiler, venul, dan terakhir vena. Manfaat dari jaringan pembuluh ini adalah sebagai penghubung arteriovena di semua bagian kulit, yang bisa menutup sampai 60% aliran darah kulit antara arteri dan vena, yang berfungsi dalam fungsi kulit sebagai pengatur panas. Perubahan aliran darah di kulit paling mudah terlihat pada respon fisiologis seperti syok (hilangnya “warna” dari kulit wajah), malu (wajah memerah), efek temperatur, serta respon terhadap latihan fisik, *hemorrhage* dan konsumsi alkohol.

2.2.3 Subkutan (Washington *et al.*, 2001)

Lapisan subkutan berfungsi sebagai insulator (mencegah panas hilang dari tubuh), penyerap getaran, dan cadangan kalori dan pensuplai nutrisi untuk dua lapisan di atasnya. Subkutan terdiri atas jaringan penghubung yang longgar yang mengandung lemak dan serat yang elastis. Pada jaringan ini terdapat dasar dari folikel rambut, bagian pensekresi dari kelenjar keringat, saraf-saraf kulit serta jaringan pembuluh darah dan limfe. Obat dianggap sudah memasuki sirkulasi sistemik jika berhasil mencapai jaringan ini, meskipun kandungan lemak bisa menghambat masuknya obat ke darah.

2.2.4 Kelengkapan Tambahan (Roberts *et al.*, 1998)

Terdapat empat badan tambahan pada kulit: folikel rambut dengan kelenjar sebaceousnya, kelenjar keringat ektrin, kelenjar keringat apokrin, dan kuku. Tiap-tiap badan tambahan mempunyai fungsi masing-masing. Folikel rambut tersebar di seluruh bagian tubuh kecuali di telapak tangan dan kaki serta bibir. Tiap folikel terhubung dengan kelenjar sebaceous, eksresinya berupa trigliserida, asam lemak bebas, dan lilin. Fungsi sekret dari kelenjar sebaceous adalah protektif dan lubrikatif untuk kulit serta menjaga pH pada sekitar 5.

Kelenjar ektrin berupa struktur epidermis sederhana berbentuk tabung yang terletak di dermis bagian bawah. Sekresinya berupa larutan garam dengan pH

sekitar 5, yang pengeluarannya dirangsang oleh faktor temperatur, seperti latihan fisik dan temperatur lingkungan serta stres emosional melalui sistem saraf simpatik. Kelenjar apokrin terbatas pada area kulit tertentu, yang terletak terdalam pada jaringan subkutan, dan biasanya berpasangan dengan folikel rambut.

2.2.5 Absorpsi dan Penetrasi Melalui Kulit (Washington *et al.*, 2001)

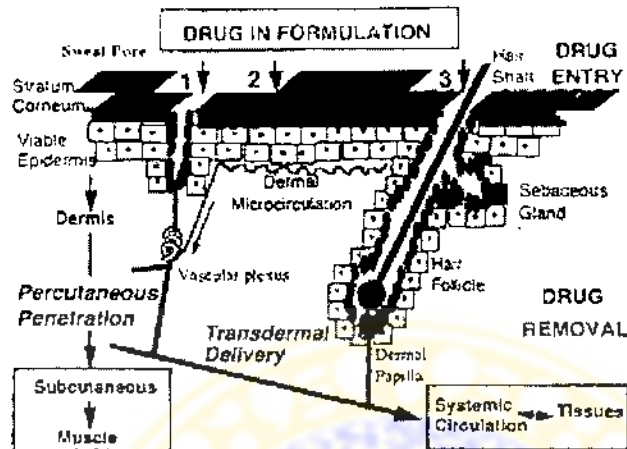
Telah diketahui bahwa stratum korneum merupakan halangan terbesar untuk masuknya suatu senyawa dari luar tubuh. Stratum korneum tersusun rapat atas korneosit (sel yang terkeratinisasi) dalam matriks lipid. Salah satu model yang banyak digunakan untuk menjelaskan struktur stratum korneum adalah 'bata dan semen' (*brick and mortar*), dimana keratinosit adalah bata yang hidrofob dan lipid interseluler adalah semen, sehingga stratum korneum tertutupi sepenuhnya oleh lipid.



Gambar 2.4 Model bata dan semen dari stratum korneum (Washington *et al.*, 2001)

Prinsipnya, ada tiga rute yang mungkin untuk absorpsi: difusi interseluler melewati matriks lipid interseluler; difusi intraseluler melalui korneosit; dan melewati pori kelenjar keringat dan folikel rambut. Transpor sepanjang pori kelenjar keringat dan folikel rambut dianggap relatif tidak signifikan karena folikel rambut hanya merupakan 0,1% bagian kulit, sedangkan difusi keringat melalui kelenjar keringat malah akan menghalangi absorpsi. Sehingga, transpor bahan aktif melalui matriks lipid dan melalui korneosit lebih mendapat perhatian. Proses ini terdiri dari dua langkah, yaitu transfer awal ke bagian terluar stratum korneum, dengan parameter berupa koefisien partisi antara pembawa dan stratum korneum; dan kedua proses difusi melewati stratum korneum. Difusi bahan aktif ini melewati area polar dan non polar dari *lipid bilayer*, oleh sebab itu interaksi senyawa penetran dengan lipid akan memperlambat difusi.

Jalur transpor bahan aktif melalui lipid antar sel, laju permeasi sangat tergantung pada sifat fisiko-kimia dari senyawa yang masuk, terutama kemampuan senyawa tersebut untuk terpartisi ke ruang antar sel. Variabel dari



Gambar 2.5 Struktur kulit. Proses absorpsi percutan dan transpor transdermal. Absorpsi bisa terjadi melalui (1) kelenjar keringat, (2) area antarsel dari stratum korneum, dan (3) folikel rambut (Roberts *et al.*, 1998)

senyawa antara lain konsentrasi senyawa, koefisien partisi senyawa antara stratum korneum dan matriks pembawa, dan difusivitas senyawa dalam stratum korneum. Sehingga, pada suatu seri homolog senyawa dengan panjang rantai alkil yang meningkat, dengan peningkatan eksponensial koefisien partisi lipid-air dan permeasi melewati membran lipid dengan ketebalan normal, maka koefisien permeasi secara langsung mencerminkan kemampuan partisi dan akan meningkat secara eksponensial. Hubungan ini akan tetap berlaku selama penentu dalam permeasi membran adalah melewati area lipid.

Stratum korneum selain tersusun atas lipid, juga terdapat area hidrofil, sehingga senyawa yang relatif polar akan melewati bagian ini, sedangkan senyawa yang sangat lipofil akan sulit lewat. Pada kulit, area polar adalah sel keratinosit.

Absorpsi obat transdermal terutama dipengaruhi oleh derajat hidrasi kulit, yang merupakan kombinasi dari pembasahan kulit dan hidrasi kulit dari lapisan pada stratum korneum. Hidrasi lebih meningkatkan penetrasi molekul polar daripada molekul non polar, sehingga kemungkinan hidrasi lapisan lemak lebih penting dari hidrasi sel keratinosit. Lapisan lemak pada stratum korneum bisa

dihidrasi karena mengandung *polar lipids* yang mempunyai sifat surfaktan (seperti fosfolipid). Lapisan lemak ini juga bisa berfungsi sebagai depo, sehingga respon farmakologis bisa berlanjut selama beberapa saat setelah sediaan *patch* dilepaskan.

Sawar terakhir setelah stratum korneum adalah epidermis dan dermis yang merupakan sel-sel hidup. Laju difusi pada lapisan ini jauh lebih tinggi dari stratum korneum. Tetapi, jaringan ini jauh lebih hidrofil dari stratum korneum, sehingga berfungsi sebagai sawar untuk senyawa yang sangat hidrofob. Sehingga, absorpsi transdermal akan optimal untuk senyawa dengan polaritas menengah yang bisa melewati stratum korneum dan jaringan dermal.

2.3 Pelepasan Obat dari Sediaan Semisolid (Martin, 1993)

Pelepasan obat dari sediaan semipadat dipengaruhi oleh sifat fisikokimia obat dan sifat basis sediaan. Faktor fisika obat yang diperhatikan dalam proses pelepasan obat antara lain kelarutan obat dalam basis, koefisien partisi, ukuran molekul dan pKa.

2.3.1 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Pelepasan

Dalam suatu proses pelepasan ada beberapa faktor yang dapat menurunkan kadar obat terlepas dari basis yaitu:

1. Viskositas (makin tinggi viskositas makin rendah mobilitas bahan obat yang mengakibatkan bahan obat sulit bergerak).
2. Ikatan bahan obat dan basis (apabila ikatan basis terhadap bahan obat terlalu kuat dapat mengakibatkan bahan obat sulit terlepas dari basisnya).

Hal tersebut dapat diatasi dengan penambahan surfaktan dan *enhancer* yang dapat meningkatkan pelepasan obat dari basisnya.

2.3.2 Difusi

Proses pelepasan suatu sediaan topikal adalah suatu proses difusi. Difusi adalah suatu proses perpindahan massa molekul suatu zat yang dibawa oleh gerakan secara acak dan berhubungan dengan adanya perbedaan konsentrasi melalui suatu sawar.

Perjalanan suatu zat melewati sawar dapat terjadi karena gerakan melalui pori-pori atau saluran. Pada transpor melalui pori, kecepatan transpornya dipengaruhi oleh ukuran relatif molekul yang menembusnya dan diameter pori. Proses transpor zat melalui sawar didasari oleh hukum Fick. Hukum Fick I menyatakan bahwa sejumlah zat yang mengalir melalui satu satuan penampang melintang S dari suatu sawar dalam satu satuan waktu t dinyatakan dengan fluks (J) sehingga fluks dapat ditulis seperti persamaan (1).

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

dengan M adalah massa zat yang dinyatakan dengan satuan gram, S adalah luas permukaan sawar yang dinyatakan dengan satuan cm^2 , dan t adalah waktu yang dinyatakan dengan detik.

J berbanding lurus dengan perbedaan konsentrasi, $\delta C/\delta X$ sehingga dapat ditulis dengan persamaan (2)

$$J = -D \frac{\delta C}{\delta X} \quad (2)$$

dengan D adalah koefisien difusi dari penetran dalam cm^2/detik , C adalah konsentrasi zat dalam gram/cm^3 , X adalah jarak dari pergerakan tegak lurus terhadap permukaan sawar, dalam cm. Tanda negatif pada persamaan ini menunjukkan bahwa difusi terjadi dengan arah yang berlawanan dengan naiknya konsentrasi.

Menurut hukum Fick I, jumlah dq dari zat yang berdifusi dalam waktu dt melalui bidang seluas S adalah berbanding langsung dengan konsentrasi dC terhadap jarak yang ditempuh, dx . Hukum Fick juga dapat dituliskan dengan persamaan (3) :

$$dq = -DS \frac{dc}{dx} dt \quad (3)$$

atau

$$D = \frac{dq}{dt} \frac{dx}{dcS} \quad (4)$$

dengan,

$$D = \frac{dq}{dt} \frac{h}{CsA} \quad (5)$$

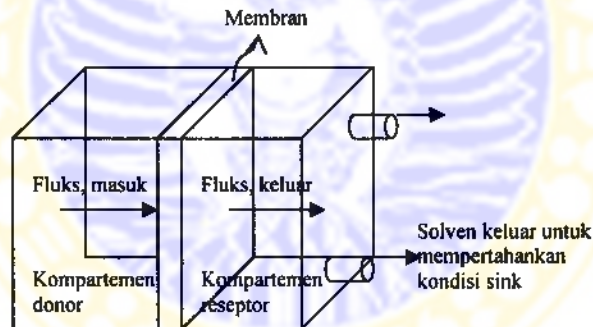
Sehingga persamaan menjadi,

$$D = \frac{\text{fluks}}{Cs} \quad (6)$$

D adalah koefisien difusi, sejumlah bahan dapat berdifusi melewati suatu satuan luas per satuan waktu bila dc/dx (perubahan konsentrasi) = 1. Jadi D mempunyai dimensi luas permukaan per satuan waktu. Koefisien tersebut dapat diperoleh dari percobaan difusi di mana bahan dibiarkan melewati suatu membran berpori dan sampel diambil dan dianalisis secara periodik.

Kondisi yang penting pada proses difusi adalah *steady state* atau keadaan tunak yaitu suatu kondisi penembusan zat dari kompartemen donor masuk ke dalam kompartemen reseptor dengan jumlah zat yang konstan.

Proses difusi suatu zat dari kompartemen donor masuk ke dalam kompartemen reseptor melewati membran dapat dilihat pada Gambar 2.6:

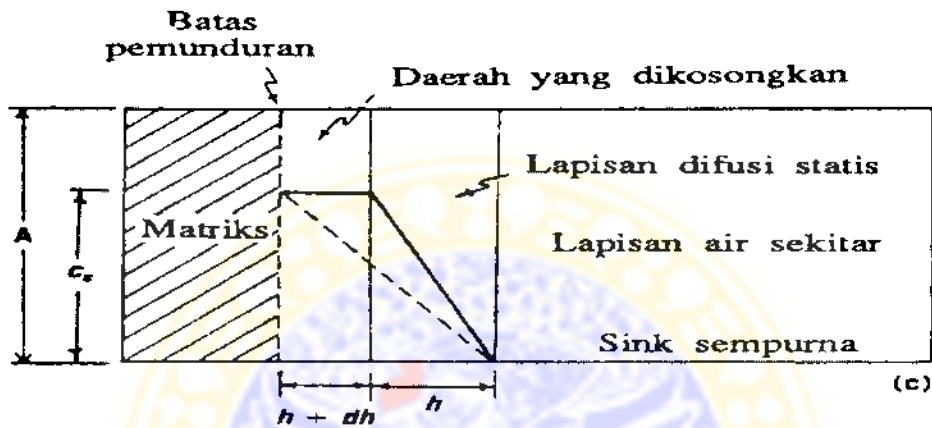


Gambar 2.6 Sel difusi (Martin, 1993)

Jika suatu membran memisahkan dua kompartemen dari suatu sel difusi dengan luas penampang melintang S dan dengan ketebalan h , dan jika konsentrasi obat dalam kompartemen donor adalah C_1 dan konsentrasi obat dalam kompartemen reseptor adalah C_2 sehingga hukum Fick I dapat dituliskan dengan persamaan (7):

$$J = \frac{dM}{S \cdot dt} = D \frac{C_1 - C_2}{h} \quad (7)$$

Higuchi menunjukkan suatu teori yang dapat menjelaskan mekanisme pelepasan senyawa dari salep yaitu *Moving Boundary Theory*. Teori tersebut menunjukkan bahwa pelepasan senyawa dari suatu matriks homogen dan senyawa diasumsikan terlarut dalam matriks. Pada permukaan matriks terdapat lapisan pembatas akan menyusut dan daerah pengosongan. Lapisan pembatas akan menyusut dan daerah pengosongan semakin lebar selama proses difusi berlangsung, seperti terlihat pada Gambar 2.7.



Gambar 2.7 Skema pelepasan obat dari suatu matriks (Martin, 1993)

Persamaan yang dapat menjelaskan tentang teori Higuchi tersebut adalah persamaan hukum Fick I:

$$Q = [D \cdot t (2A - C_s) \cdot C_s]^{1/2} \quad (8)$$

Persamaan (16) didiferensialkan terhadap waktu, akan menghasilkan persamaan

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{1}{2} \left[\frac{D(2A - C_s)C_s}{t} \right]^{1/2} \quad (9)$$

Persamaan diatas dapat digunakan untuk mencari harga D bila pelepasan tidak mempunyai *lag time* (t_L) dan membran yang digunakan adalah membran porus.

Selanjutnya agar terjadi difusi maka pada kompartemen reseptor dibuat *sink* yaitu kondisi dimana kompartemen reseptor dijaga agar konsentrasinya selalu rendah. Umumnya nilai $A \gg C_s$ sehingga terjadi difusi dari matriks ke kompartemen reseptor. Nilai Q bisa dinyatakan sebagai

$$Q = (2 \cdot A \cdot D \cdot C_s)^{1/2} \cdot t^{1/2} \quad (10)$$

dan persamaan (10) menjadi :

$$\frac{dQ}{dt} = \sqrt{\frac{A.D.Cs}{2t}} \quad (11)$$

dengan A : Jumlah total obat dalam matriks
 D : Koefisien difusi senyawa didalam matriks
 Cs : Kelarutan senyawa didalam matriks
 t : Waktu

Laju pelepasan dQ/dt dari persamaan (11) dapat digambarkan dengan membuat kurva hubungan antara Q (jumlah obat yang lepas persatuan luas) dan akar t (waktu). *Slope* yang diperoleh merupakan kecepatan pelepasan (fluks) obat. Dari persamaan (12) menunjukkan bahwa jumlah obat yang terlepas adalah sebanding dengan Ct (jumlah obat total dalam satuan matriks). Laju pelepasan dQ/dt dapat diubah dengan meningkatkan dan menurunkan Cs (kelarutan obat).

2.4 Penetration Enhancer

Penetration enhancement atau *permeation enhancement* didefinisikan sebagai peningkatan permeabilitas kulit terhadap bahan yang aktif secara farmakologis, yaitu untuk meningkatkan laju permeasi obat melalui kulit dan memasuki aliran darah (Sharma *et al.*, 1993). Efek peningkatan permeasi pada penggunaan *enhancer* bisa diamati dengan mengukur laju difusi obat melalui kulit hewan atau manusia menggunakan aparatus sel difusi, misalkan sel Franz.

Suatu senyawa dinyatakan sebagai *penetration enhancer* yang efektif dan akseptabel apabila senyawa tersebut bisa merubah secara reversibel fungsi sawar dari kulit (stratum korneum) tanpa merusak bagian epidermis viabel. Sifat ideal *penetration enhancer* sebaiknya adalah: (1) Inert secara farmakologis tanpa aksi pada reseptor manapun dalam tubuh; (2) Tidak mengiritasi, tidak menyebabkan alergi, dan tidak toksik; (3) Mempunyai mula kerja yang cepat dengan durasi aksi yang bisa diperkirakan; (4) Efeknya sebaiknya reversibel seluruhnya dan muncul dengan cepat setelah senyawa tersebut dilepaskan dari kulit; (5) Efeknya sebaiknya satu arah yaitu hanya untuk memasukkan agen yang diberikan secara eksternal tanpa terjadi hilangnya material endogen dari tubuh; (6) Kompatibel secara fisika-kimia dengan obat dan bahan tambahan dalam sediaan;

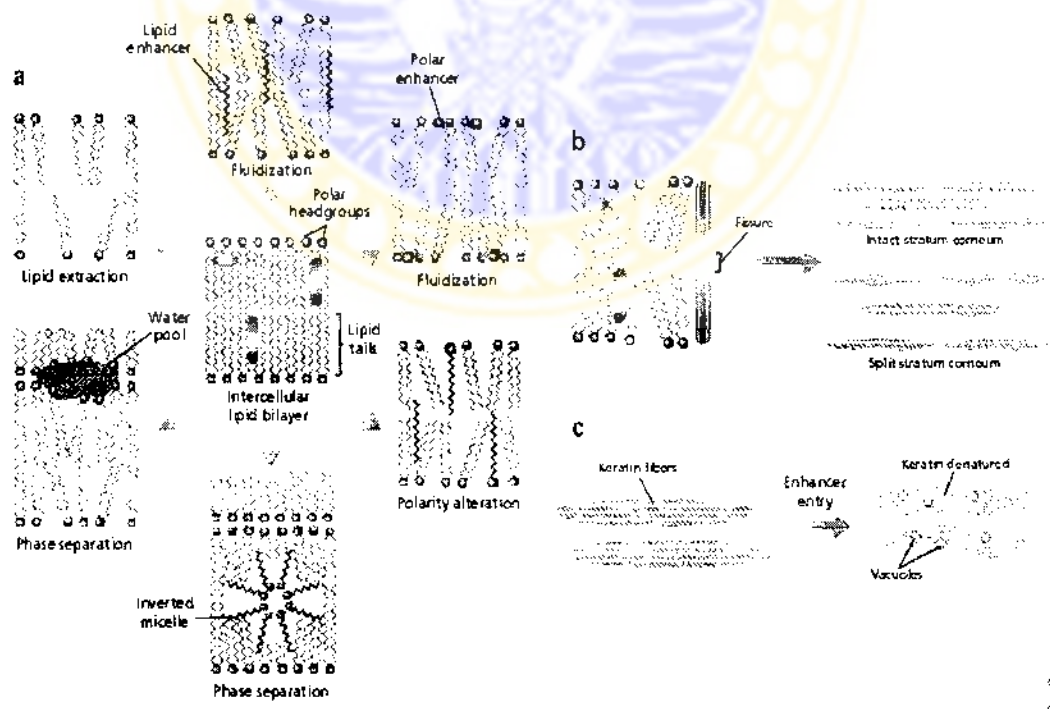
(7) Akseptabel secara kosmetik, menyebar dengan baik di kulit dengan “rasa” yang sesuai, dan (8) Tidak berbau, tidak berasa, tidak berwarna, dan murah (Barry, 1998).

2.4.1 Mekanisme Aksi *Penetration Enhancer*

Mukherjee *et al.* (2005) menggunakan surfaktan untuk meningkatkan penetrasi *diclofenac diethylamine*. Mereka mengajukan teori tentang surfaktan sebagai *penetration enhancer* dengan peningkatan partisi obat dari pembawa ke membran. Penetrasi surfaktan ke *lipid bilayer* bisa juga meningkatkan fluiditas *lipid bilayer* yang berakibat berkurangnya tahanan untuk permeasi bahan aktif. Peningkatan fluks obat terutama karena efek penarikan oleh solven. Solven masuk ke kulit, dan membawa kluster obat ke dalam kulit.

Penjelasan sederhana untuk menjelaskan kerja dari *penetration enhancer* adalah teori partisi lipid protein, yaitu:

1. Perusakan struktur lapisan ganda lipid antar sel.
2. Interaksi dengan protein antar sel dari stratum korneum.
3. Peningkatan partisi obat, *co-enhancer* atau ko-solven ke stratum korneum.



Gambar 2.8 Mekanisme kerja *enhancer* (Barry, 2004)

2.4.2 Minyak Kedelai sebagai *Penetration Enhancer*

Absorpsi obat perkutan bisa ditingkatkan oleh berbagai macam asam lemak rantai panjang, yang paling populer adalah asam linoleat. Dari sejumlah eksperimen, tampaknya asam lemak jenuh dengan rantai alkil C₁₀-C₁₂ yang terikat ke ujung polar merupakan *enhancer* yang poten. Sedang untuk *enhancer* asam lemak tak jenuh, peningkatan absorpsi terbesar terlihat pada rantai alkil C₁₈. Pada asam lemak tak jenuh tersebut, konfigurasi *cis* diperkirakan bisa mengganggu susunan lemak lebih hebat daripada konfigurasi *trans*.

Dari sejumlah laporan diketahui bahwa *enhancer* berinteraksi dan merubah *intercellular lipid* pada stratum korneum. Penyelidikan spektroskopi menggunakan *deuterated oleic acid* pada stratum korneum manusia menunjukkan bahwa asam oleat pada konsentrasi yang lebih tinggi juga bisa berfungsi sebagai fase terpisah (sebagai 'kolam') dalam lipid bilayer. Penelitian lanjutan dengan mikroskop elektron menunjukkan bahwa terbentuk area lipid baru pada lipid bilayer karena terpapar oleh asam oleat. Pembentukan kolam tersebut akan menyebabkan defek permeabilitas pada lipid bilayer sehingga bisa memfasilitasi permeasi senyawa hidrofil melalui membran (Williams & Barry, 2003).

Minyak kedelai digunakan sebagai *penetration enhancer* senyawa aktif oleh Sharma (1993) dan Fischer (2004) dengan hasil yang memuaskan, yaitu peningkatan fluks senyawa aktif ke kulit jika dibandingkan dengan kontrol. Komposisi asam lemak minyak kedelai paling banyak berupa asam lemak tak jenuh, terutama asam oleat (24%), asam linoleat (54%), dan asam linolenat (7%) (Lanna *et al.*, 2005), sehingga minyak kedelai bisa digolongkan sebagai *penetration enhancer* yang poten.

Karakteristik minyak kedelai adalah sebagai berikut (Budavari, 2001 & United States Pharmacopoeia Convention, 2005):

- Pemerian : warna kuning pucat sampai kuning kecoklatan. Bau dan rasa khas
- Viskositas : 50,09 cp pada 25⁰C; 28,86 cp pada 40⁰C
- Kelarutan : bercampur dengan alkohol absolut, eter, petroleum eter, kloroform, karbon disulfid
- Indeks refraksi: 1,465-1,425
- Berat jenis : 0,916-0,922

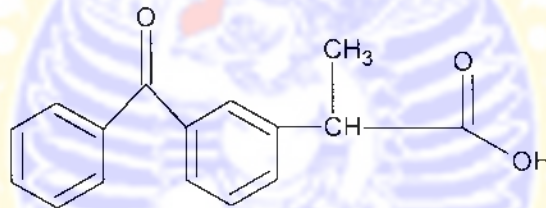
2.5 Tinjauan Tentang Ketoprofen

2.5.1 Sifat fisika kimia Ketoprofen

Ketoprofen, turunan asam propionat, merupakan prototip dari obat anti inflamasi nonsteroid. Obat ini secara struktural terkait dengan fenoprofen, ibuprofen, dan naproxen. Tidak seperti turunan asam propionat lainnya, ketoprofen mempunyai substituen benzoil pada posisi *meta* dari asam α -fenilpropionat.

Ketoprofen berupa serbuk putih sampai putih pudar dan praktis tidak larut dalam air. dan larut bebas dalam alkohol pada 20°C; pKa ketoprofen adalah 5.9 dalam larutan metanol dan air 3:1 (McEvoy, 2004).

Ketoprofen digunakan dalam sediaan oral dengan dosis 100 mg 2 kali sehari atau mg 4 kali sehari, sediaan topikal dengan dosis 2%, dan pemakaian pada sediaan patch dengan dosis 2-20% (United States Pharmacopoeia Convention, 2005, Fischer, 2004).



Gambar 2.9 Struktur molekul ketoprofen

2.5.2 Penggunaan Klinis Ketoprofen

Ketoprofen digunakan untuk efek antiinflamasi dan analgesiknya dalam penanganan akut dan kronik *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, untuk meringankan nyeri ringan sampai sedang dan untuk penanganan *dismenorrhea* primer. Disamping itu juga digunakan efek antipiretiknya untuk mengurangi demam (McEvoy, 2004).

Sekitar 30% pasien merasakan efek samping saluran cerna yang ringan sewaktu menggunakan ketoprofen. Efek samping saluran cerna terkadang cukup parah sehingga bisa menghentikan penggunaan (Burke *et al.*, 2006).

2.6 Polimer

Polimer adalah suatu substansi dengan berat molekul besar yang terdiri dari perulangan unit-unit monomer, memiliki sifat yang unik pada ukurannya dan sifatnya yang asimetri. Sifat kimianya tergantung pada sifat kimia dari masing-masing unit monomer.

Polimer dapat dibedakan menjadi dua jenis yaitu polimer yang larut dalam air dan polimer yang tidak larut dalam air. Polimer yang larut air memiliki kemampuan untuk meningkatkan viskositas larutan pada konsentrasi rendah, untuk mengembang dan mengadsorpsi pada permukaan. Contoh polimer yang larut air antara lain polivinilpirolidon (PVP), polivinilalkohol (PVA), karboksimetil selulosa (CMC), hidroksi propil selulosa (HPMC). Polimer yang tidak larut air dapat digunakan untuk membentuk lapisan film yang tipis sebagai material penyalut tablet, membentuk matriks yang melapisi obat dan mengontrol pelepasannya, contohnya yaitu metil akrilat, EC (Florence dan Attwood, 1988).

2.6.1 Persyaratan Polimer sebagai Basis Matriks dalam Sediaan *Patch*

Berikut beberapa persyaratan dari polimer sebagai matriks dalam sediaan *Patch* :

1. Kompatibel secara fisika dan kimia dengan bahan obat dan bahan-bahan penunjang lainnya.
2. Tidak toksik serta tidak menyebabkan iritasi dan alergi.
3. Tidak berbau, tidak berasa, tidak berwarna, aseptabel secara kosmetika, dan murah.
4. Inert secara farmakologis dan tidak berinteraksi dengan reseptor terutama reseptor di kulit.

2.6.2. Mekanisme Polimer

Penggunaan polimer matriks hidrofobik, seperti etil selulose, akan membentuk barier kuat sehingga terjadi jebakan bahan aktif dalam sediaan sehingga bahan aktif tidak dapat dilepaskan. Untuk memperbaiki masalah tersebut, ditambahkan polimer matriks hidrofilik akan membentuk pori untuk membantu pelepasan obat (Utami, 2006). Laju pelepasan obat dari matriks

ditentukan oleh kelarutan obat, koefisien partisi obat dalam polimer, sifat fisika polimer dan koefisien permeabilitas (Roy *et al.*, 1996).

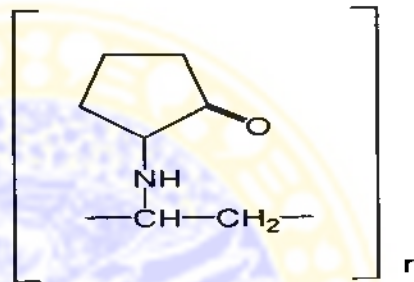
2.6.3 Tinjauan tentang Polivinilpirolidon (PVP)

Merupakan polimer sintetik yang mengandung 1-vinil-pirolid-2-on linier dalam berbagai bentuk dan bobot molekul yang bervariasi (Rowe *et al.*, 2003).

Nama kimia : *Polyvinylpyrrolidone* (PVP).
Povidon; Plasdon; Kolidon.

Rumus molekul : $(C_6H_9NO)_n$

Rumus struktur :



BM : 10000 – 3000000.

Pemerian : Serbuk halus, berwarna putih atau putih kekuningan, tidak berbau atau hampir tidak berbau, tidak berasa dan bersifat higroskopis. Memiliki *Moisture Content* antara 30, 50 dan 70%. Kelembaban relatif 10, 20, dan 40% (Rowe *et al.*, 2003).

Kelarutan : Mudah larut dalam air hingga lebih dari 60%, larut dalam beberapa pelarut organik seperti etanol dan metanol, asam-asam, ester-ester, keton, metilen klorida, kloroform, etilen klorida, butilamin, piridin, dietanolamin dan trietanolamin. Tidak larut dalam aseton, eter, hidrokarbon, karbontetraklorida, etilasetat dan minyak mineral (Rowe *et al.*, 2003).

Suhu Lebur : 110 – 130 °C.

Povidon dapat dicampur dengan sejumlah besar garam organik, resin-resin alami dan sintetis serta bahan-bahan kimia lainnya. Povidon inkompatibel dengan larutan sulfatiazol sodium, sodium salisilat, fenobarbital dan tanin. Povidon dapat

dipakai sebagai pembawa obat, bahan pensuspensi dan pendispersi dengan konsentrasi hingga 10%, serta untuk meningkatkan viskositas.

Povidon dibedakan berdasarkan atas nilai K yang menunjukkan berat molekul rata-ratanya. Berikut beberapa tingkatan dari povidon berdasar atas nilai K (Kibbe, 2000).

Tabel II.1 Jenis Povidon berdasarkan nilai K (Kibbe, 2000)

Nilai K	Berat molekul rata-rata
12	2500
15	8000
17	10000
25	30000
30	50000
60	400000
90	1000000
120	3000000

Kelarutan PVP tergantung dari bobot molekulnya. Kelarutan akan menurun dengan meningkatnya bobot molekul tetapi viskositas akan meningkat dengan meningkatnya bobot molekul (Kristensen, 1988).

Pada penelitian ini, digunakan povidon dengan nilai K-30. Pemilihan ini mengacu pada sifat povidon K-30 yaitu kurang viskus, larut dalam air dan etanol, serta mampu membentuk ikatan antargranul yang sangat kuat (Kristensen, 1988).

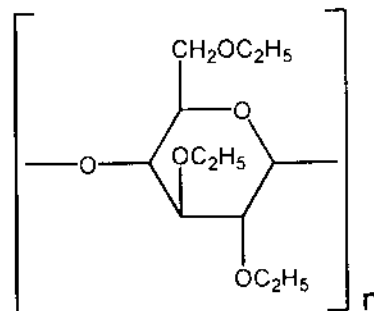
2.6.4 Tinjauan tentang Etil selulose (EC)

Nama kimia : *Ethylcellulose* (EC).

Ethocel.

Rumus molekul : $C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_n - 2C_{12}H_{23}O_5$

Rumus struktur :



- Pemerian** : Serbuk putih, tidak berasa, mudah mengalir. Stabil dalam alkali encer dan pekat serta stabil dalam larutan garam.
- Kelarutan** : Tidak larut dalam air, gliserin, dan propilenglikol. Mudah larut dalam kloroform, sikloheksana, metilasetat, tetrahidrofuran serta pelarut organik.

Etilselulose sangat banyak digunakan dalam formulasi sediaan topikal. Etilselulose tidak larut dalam air sehingga dikombinasikan dengan polimer yang larut dalam air sehingga memberikan efek pada peningkatan laju disolusi bahan aktif (Lea & Febiger, 1983).

Etilselulose mempunyai beberapa *grade*. Tiap-tiap *grade* mempunyai nilai viskositas yang berbeda-beda. Etilselulose yang mempunyai nilai viskositas yang tinggi menunjukkan bahwa etilselulose tersebut disusun oleh rantai polimer yang panjang dan mempunyai daya tahan yang kuat sebagai polimer. Berikut *grade* dari etilselulose.

Tabel II.2 Jenis Etilselulose (Kibbe, 2000)

Jenis	Viskositas Larutan (mPas)	Ukuran Partikel (μm)
Ethocel Std 4 Premium	3,0-5,5	204
N-7	5,6-8,0	160
Ethocel Std 7FP Premium	6,0-8,0	9
Ethocel Std 7 Premium	6,0-8,0	210
N-10	8,0-11,0	225
Ethocel Std 10FP Premium	9,0-11,0	5
Ethocel Std 10P Premium	-	-
N-14	9,0-11,0	212
Ethocel Std 20P Premium	12,0-16,0	-
N-22	18,0-22,0	243
Ethocel Std 45P Premium	18,0-24,0	-
N-50	41,0-49,0	305
N-100	40,0-52,0	-
Ethocel Std 100FP Premium	80,0-105,0	194
Ethocel Std 100P	90,0-110,0	40

2.6.5 Tinjauan tentang Metil Akrilat (Budavari, 2001)

Metil akrilat, $C_4H_6O_2$

BM 86,09

Sinonim : *2-Propenoic acid methyl ester; acrylic acid methyl ester*

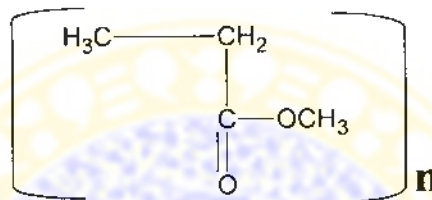
Pemerian : cair, berbau tajam, merangsang pengeluaran air mata

Kelarutan : kelarutan dalam air pada $20^{\circ}C = 6 \text{ g/100 mL}$

kelarutan dalam air pada $40^{\circ}C = 5 \text{ g/100 mL}$

kelarutan air dalam metil akrilat pada $20^{\circ}C = 1,8 \text{ mL/100 g}$

larut dalam alkohol, eter



Gambar 2.10 Struktur molekul metil akrilat

2.7 Evaluasi Sediaan Patch

Suatu sediaan farmasi harus memenuhi kriteria aman, efektif, dan akseptabel. Karena itu perlu dilakukan beberapa uji. Pada sediaan *patch* dilakukan 2 macam uji yaitu: uji fisik, uji efektifitas.

2.7.1 Uji Fisik

Uji fisik pada sediaan *patch* tipe matriks yang biasanya dilakukan adalah:

a. Thickness

Uji ini dilakukan untuk menjamin keseragaman tebal dari tiap sediaan. Sediaan yang diujikan berasal dari satu batch berupa satu lembar besar, yang lalu dipotong sesuai keinginan untuk dilakukan uji. Uji ini tidak dilakukan karena sediaan dibuat pada cetakan yang menjamin keseragaman ketebalan sediaan.

b. Weight Variation

Uji ini dilakukan untuk menjamin keseragaman berat tiap sediaan. Sediaan yang diujikan berasal dari satu batch berupa satu lembar besar, yang lalu dipotong sesuai keinginan untuk dilakukan uji. Uji ini tidak dilakukan karena sediaan dibuat satu per satu dengan jumlah bahan aktif dan bahan tambahan yang sama, sehingga menjamin keseragaman berat.

c. *Moisture Content (MC)*

Salah satu ciri sediaan *patch* adalah mengandung sedikit air sehingga dilakukan uji MC untuk mengetahui seberapa besar kandungan air pada sediaan *patch*. MC selain menurunkan akseptabilitas juga dapat menurunkan efektivitas dari sediaan *patch*.

d. *Moisture Uptake*.

Moisture uptake dilakukan pada sediaan *patch* untuk mengetahui seberapa besar jumlah air yang diserap oleh sediaan. Nilai *moisture uptake* yang rendah diinginkan agar sediaan lebih stabil selama penyimpanan. Bila sediaan menyerap air dalam jumlah besar maka sediaan menjadi besar (*bulky*). Selain itu *moisture uptake* yang tinggi memperbesar kemungkinan tumbuhnya bakteri.

e. *Flatness*

Uji ini dilakukan untuk menjamin sediaan tidak mengkerut (tetap rata). Karena dengan tingkat kerataan yang tinggi maka akan didapat efektivitas yang diharapkan. Sediaan yang diujikan berasal dari satu *batch* berupa satu lembar besar, yang lalu dipotong sesuai keinginan untuk dilakukan uji.

g. Uji homogenitas matriks

Distribusi bahan aktif pada matriks diharapkan homogen agar pelepasan yang terjadi bisa sama inter dan antar sediaan. Uji dilakukan menggunakan metode *scanning electron microscopy* (SEM).

2.7.2 Uji Efektivitas (Mukherjee, 2005)

2.7.2.1 Uji In-Vitro

Agar terjadi laju permeasi obat yang konstan, konsentrasi obat di permukaan stratum korneum diharapkan lebih besar dari pada konsentrasi di tubuh. Studi pelepasan dilakukan menggunakan aparatus tipe dayung USP. Studi dilakukan pada suhu dan kecepatan tertentu, dan dalam media disolusi tertentu. *Patch* diposisikan di dasar labu uji dengan bantuan kawat pengikat. Sampel diambil pada interval waktu tertentu lalu dianalisa menggunakan instrumen yang sesuai.

Studi penetrasi dilakukan untuk melihat keefektifan sediaan terpenetrasi ke dalam kulit. Studi dilakukan menggunakan sel difusi dan membran sebagai

pengontrol pelepasan. Membran yang digunakan bisa berupa kulit manusia atau kulit hewan. Sebagian kecil kulit dipotong dan ditempatkan di kompartemen donor, dengan sisi dorsal di bagian atas, sedang *patch* ditempatkan pada kulit dengan sisi matriks obat searah sisi donor dan lapisan pendukung di sisi atas. Kulit dan formulasi ditempatkan pada kompartemen penerima yang mengandung media disolusi. Sampel diambil dari kompartemen reseptor dalam interval waktu tertentu dan diukur menggunakan instrumen yang sesuai.

2.7.2.2 Uji In-Vivo

Studi permeasi *in vivo* dilakukan untuk melihat keefektifan sediaan dalam menembus kulit pada makhluk hidup. *Patch* digunakan oleh subjek selama waktu tertentu. Keefektifan uji bisa dilihat dengan mengukur konsentrasi bahan aktif dalam darah, urin, atau dengan melihat efek farmakologinya pada subjek.



BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

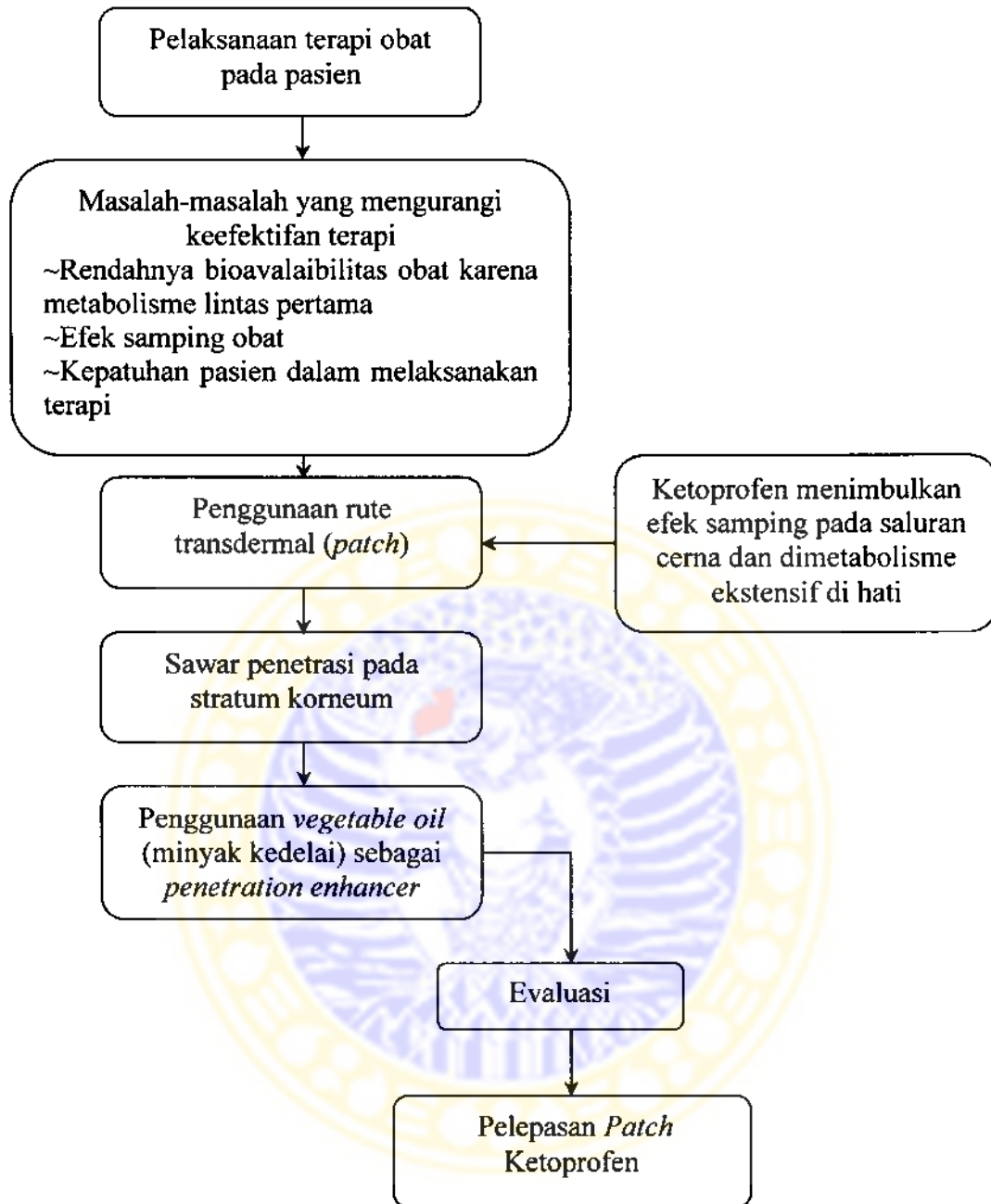
Salah satu hal yang berperan dalam kesuksesan suatu terapi adalah ketidak-patuhan pasien. Salah satu pemicu sikap tidak patuh ini adalah seringnya pemberian suatu regimen perawatan dalam satu hari, terutama bagi pasien yang menjalani perawatan di rumah sendiri, tanpa pengawasan dari praktisi medis. Pasien juga sering salah paham mengenai aturan pakai obat (Gennaro, 2000).

Salah satu cara mengatasi hal ini dengan memberikan senyawa aktif dengan waktu paruh lebih panjang, atau memberikan formulasi sediaan lepas lambat, seperti sistem transdermal. Dengan sistem transdermal, regimen bisa diubah menjadi lebih jarang pemberiannya, dan pasien cenderung lebih patuh dengan regimen yang seperti ini (Gennaro, 2000).

Sistem transdermal pada dasarnya melepaskan obat dalam laju yang terkendali ke dalam kulit. Karena kulit merupakan salah satu sawar tubuh terhadap lingkungan, maka salah satu fokus penelitian pada sistem transdermal adalah pada pemakaian *enhancer*. Dengan menggunakan *enhancer*, jumlah obat yang bisa melewati stratum korneum meningkat.

Ketoprofen, suatu turunan asam propionat, menimbulkan efek samping pada saluran cerna pada penggunaan per oral. Selain itu ketoprofen juga mengalami metabolisme yang ekstensif di hati (McEvoy, 2004). Sediaan *patch* ketoprofen dibuat untuk mengatasi masalah-masalah tersebut.

Pada penelitian ini dibuat sediaan *patch* ketoprofen tipe matriks dengan basis EC dan PVP (3:2), metil akrilat sebagai adesif dan *enhancer* berupa minyak kedelai 3, 5, 7% (b/b). Pada sediaan dilakukan uji fisik (MC) dan uji efektivitas secara *in vitro* (pelepasan). Dengan peningkatan jumlah ketoprofen yang terlepas dari matriks maka jumlah ketoprofen yang tersedia untuk terpenetrasi menjadi meningkat, sehingga meningkatkan gradien konsentrasi yang menyebabkan terjadinya difusi. Data yang diperoleh dianalisa dengan uji anava satu arah.



Gambar 3.1 Kerangka konseptual penelitian

BAB IV METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan untuk pembuatan sediaan *patch* ketoprofen jika tidak disebutkan lain memiliki spesifikasi derajat farmasi. Bahan-bahannya adalah: ketoprofen yang diperoleh dari PT. Combiphar, metil akrilat (Fluka), minyak kedelai; etil selulosa dan polivinil pirolidon yang diperoleh dari Brataco Chemika, aquadestilata yang diperoleh dari Surabaya Aqua Industri, etanol p.a., Na_2HPO_4 p.a. (E. Merck), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ p.a. (E. Merck).

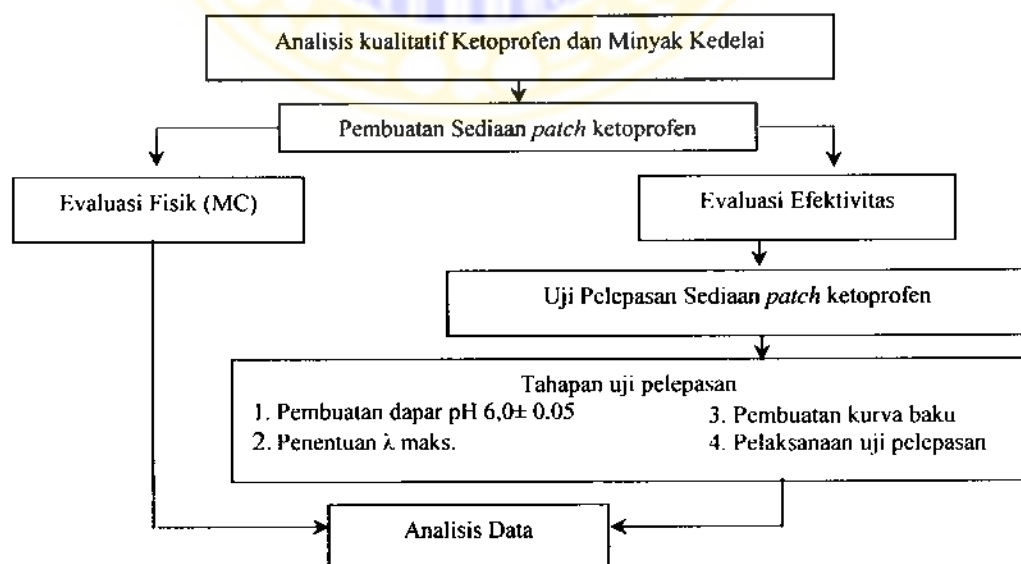
4.2 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi: Rangkaian alat untuk uji pelepasan ERWEKA DT 700, Cary 50 Conc *UV Visible Spectrophotometer*, sel difusi berupa silinder diameter 5 cm dan tebal 2 mm, alat uji suhu lebur *Differential Thermal Analysis (DTA)* FP 900 Thermal System Mettler Toledo FP 85, pHmeter SCHOTT glass mainz tipe CG 842, *Spectrum One FTIR Spectrometer* Perkin Elmer Instrument, Rion Viscotester VT-04E, Refraktometer Bausch&Lomb, neraca analitik, alat-alat gelas.

4.3 Tahapan Penelitian

4.3.1 Skema kerja

Tahapan penelitian yang akan dilakukan adalah sebagai berikut:



Gambar 4.1 Diagram Skema Kerja

4.3.2 Identifikasi Bahan

4.3.2.1 Identifikasi Ketoprofen

a. Identifikasi Suhu Lebur

Pemeriksaan suhu lebur dilakukan dengan menggunakan alat *Differential Thermal Analysis (DTA) Mettler Toledo*. Cara kerja dari pemeriksaan ini adalah ketoprofen ditimbang sebanyak 5 mg dan dimasukkan ke dalam *sample pan*, lalu ditutup. *Sample pan* dimasukkan ke dalam *sample holder* atau matriks. Sebagai *sample pan* digunakan Aluminium *crucible* dengan suhu maksimum 200°C. Program pemanasan *up* (50–200°C) dengan laju pemanasan 5°C/menit berlangsung hingga waktu kesetimbangan setelah suhu awal melebur tercapai (sekitar 120 detik). Setelah itu, termogram yang diperoleh dibandingkan dengan pustaka (Depkes RI, 1995).

b. Identifikasi Spektrum Serapan Infra Merah Ketoprofen

Pemeriksaan spektrum serapan inframerah dari ketoprofen dilakukan dengan cara membuat *pellet* KBr, yaitu sebanyak 1 mg ketoprofen digerus bersama 100 mg serbuk KBr kering, dan kemudian ditekan atau dikompresi dengan penekan hidrofilik yang dilengkapi dengan alat penarik uap air, sehingga diperoleh lempeng tipis yang tembus cahaya. Setelah itu, dilakukan pengamatan spektrum serapan inframerah pada bilangan gelombang 450-4500 cm^{-1} dan spektrogram yang diperoleh dibandingkan dengan pustaka (AIST, 2006).

4.3.2.2 Identifikasi Minyak Kedelai

a. Identifikasi Viskositas (dengan viskosimeter metode cup and bob)

Sejumlah 130 mL minyak kedelai dimasukkan ke dalam cup. Bob dipasang sampai tercelup pada batas tanda. Alat dijalankan, viskositas yang terbaca dicatat.

b. Identifikasi Indeks Refraksi

Identifikasi indeks refraksi dilakukan pada Refraktometer Bausch & Lomb. Sejumlah 1 mL minyak kedelai dimasukkan dalam sel uji. Sumber cahaya dinyalakan. Dicari daerah dengan perbedaan area gelap-terang yang jelas. Nilai indeks refraksi dicatat.

4.3.3 Pelaksanaan Uji Pelepasan

4.3.3.1 Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen

a. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH $6,0 \pm 0,05$

Pembuatan larutan dapar fosfat 0,01 M pH $6,0 \pm 0,05$ dibuat dengan cara sebagai berikut: sebanyak 1,563 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ dimasukkan ke dalam gelas beker lalu dilarutkan dengan air bebas CO_2 ad 1 liter. Pada wadah lain 0,902 g Na_2HPO_4 dilarutkan dalam air bebas CO_2 ad 250 mL. Campurkan 831,947 mL larutan $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ dengan 168,053 mL larutan Na_2HPO_4 ke dalam gelas beker. Larutan yang diperoleh diukur pHnya dengan pH meter. Bila pH yang diperoleh lebih kecil dari $6,0 \pm 0,05$ maka larutan tersebut ditambah dengan larutan Na_2HPO_4 dengan kadar 0,01 M, jika pH yang diperoleh lebih besar dari $6,0 \pm 0,05$ maka larutan ditambah dengan larutan $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ dengan kadar 0,01 M sampai larutan mencapai pH $6,0 \pm 0,05$.

b. Pembuatan Larutan Baku Induk Ketoprofen 105 $\mu\text{g}/\text{mL}$

Larutan baku induk dibuat dengan cara ketoprofen ditimbang 12,50 mg, kemudian ditambah 0,5 mL metanol sampai larut. Setelah itu, ditambahkan sedikit larutan dapar fosfat 0,01 M pH $6,0 \pm 0,05$, diaduk dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 mL. Selanjutnya, ditambahkan larutan dapar fosfat 0,01 M pH $6,0 \pm 0,05$ sampai garis tanda. Kadar ketoprofen yang diperoleh adalah 105 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

c. Pembuatan Larutan Baku Kerja Ketoprofen

Dari larutan baku induk dibuat larutan baku kerja ketoprofen dengan kadar 3,03; 5,05; 8,08; 10,10; dan 15,15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dengan cara :

- Larutan baku induk dipipet sebanyak 1,5 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 50,0 mL. Kemudian ditambahkan larutan dapar fosfat pH $6,0 \pm 0,05$ sampai tanda, sehingga diperoleh kadar 3,03 $\mu\text{g}/\text{mL}$.
- Larutan baku induk dipipet sebanyak 2,5 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 50,0 mL. Kemudian ditambahkan larutan dapar fosfat pH $6,0 \pm 0,05$ sampai tanda, sehingga diperoleh kadar 5,05 $\mu\text{g}/\text{mL}$.
- Larutan baku induk dipipet sebanyak 4,0 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 50,0 mL. Kemudian ditambahkan larutan dapar fosfat pH $6,0 \pm 0,05$ sampai tanda, sehingga diperoleh kadar 8,08 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

d. Larutan baku induk dipipet sebanyak 5,0 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 50,0 mL. Kemudian ditambahkan larutan dapar fosfat pH $6,0 \pm 0,05$ sampai tanda, sehingga diperoleh kadar 10,10 $\mu\text{g/mL}$.

e. Larutan baku induk dipipet sebanyak 7,5 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 50,0 mL. Kemudian ditambahkan larutan dapar fosfat pH $6,0 \pm 0,05$ sampai tanda, sehingga diperoleh kadar 15,15 $\mu\text{g/mL}$.

d. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum (260 nm)

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan menggunakan tiga kadar larutan baku kerja ketoprofen yang sudah dibuat (3,03; 5,05; dan 10,10 $\mu\text{g/mL}$). Nilai serapan masing-masing kadar diamati dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada rentang panjang gelombang 200-400 nm. Larutan blanko yang digunakan adalah larutan dapar fosfat 0,01 M pH $6,0 \pm 0,05$. Panjang gelombang maksimum merupakan panjang gelombang dengan serapan maksimum yaitu pada 260 nm.

e. Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen

Kurva baku ketoprofen dibuat dengan mengamati serapan larutan baku kerja ketoprofen dengan konsentrasi 3,03; 5,05; 8,08; 10,10; dan 15,15 $\mu\text{g/mL}$ pada panjang gelombang maksimal. Larutan blanko yang digunakan adalah larutan dapar fosfat pH $6,0 \pm 0,05$. Dari kurva baku yang diperoleh, dibuat persamaan regresi linear dan dihitung harga koefisien korelasi (r) dari persamaan tersebut. Suatu garis dinyatakan linear bila harga r yang diperoleh lebih besar daripada r tabel.

4.3.3.2 Pembuatan Patch dengan Bahan Aktif Ketoprofen

a. Formula

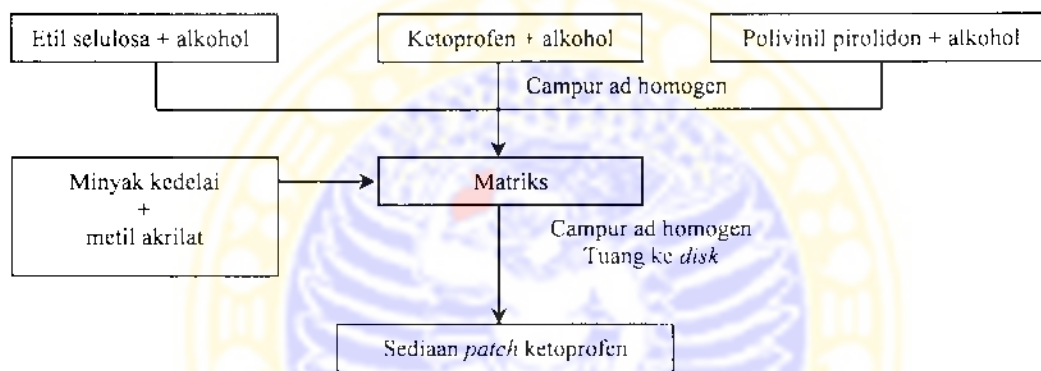
Rancangan formula sediaan patch ketoprofen dapat dilihat pada Tabel IV.1

b. Cara Pembuatan

Sediaan *patch* ketoprofen pada masing-masing formula dibuat replikasi tiga kali untuk masing-masing uji (penentuan laju pelepasan dan MC).

Cara pembuatan:

Disiapkan etil selulosa, polivinil pirolidon dan ketoprofen dalam cawan porselen yang berbeda. Ketoprofen dilarutkan dengan alkohol sampai tepat larut (± 1 mL). Larutan ketoprofen dimasukkan ke cawan berisi polivinil pirolidon dan diaduk sampai homogen dengan bantuan alkohol. Campuran ini lalu dimasukkan ke cawan berisi etil selulosa dan diaduk sampai homogen dengan bantuan alkohol. Selanjutnya ditambahkan minyak kedelai yang telah dicampur dengan metil akrilat, diaduk sampai homogen. Sediaan dituang pada *disk* dengan diameter 5 cm dan tebal 2 mm. Kemudian sediaan dikeringkan dalam lemari asam sampai berat konstan (± 18 jam).



Gambar 4.2 Skema Pembuatan *Patch* Ketoprofen

Tabel IV.1 Formula sediaan

Bahan	Fungsi	Konsentrasi (%) Bahan dalam Formula			
		Kontrol	Formula I	Formula II	Formula III
Ketoprofen	Bahan aktif	2	2	2	2
Metil akrilat	Adesif	47,75	47,75	47,75	47,75
Etil selulosa	Matriks	30,05	28,25	27,05	25,85
PVP	Matriks	20,2	19,0	18,2	17,4
Minyak kedelai	<i>Enhancer</i>	0	3,0	5,0	7,0
Metanol	Pelarut	4 mL	4 mL	4 mL	4 mL

4.4 Evaluasi

4.4.1 Evaluasi Fisik Sediaan

a. Penentuan *Moisture Content*

Sediaan *patch* pada cawan petri yang sudah dikeringkan selama 18 jam ditimbang, lalu disimpan dalam desikator yang mengandung silika pada temperatur kamar selama 24 jam, dan ditimbang lagi. Sediaan dimasukkan lagi ke dalam desikator selama 1 jam kemudian ditimbang, diulangi beberapa kali sampai didapatkan berat yang konstan. Persen *moisture content* dihitung dengan:

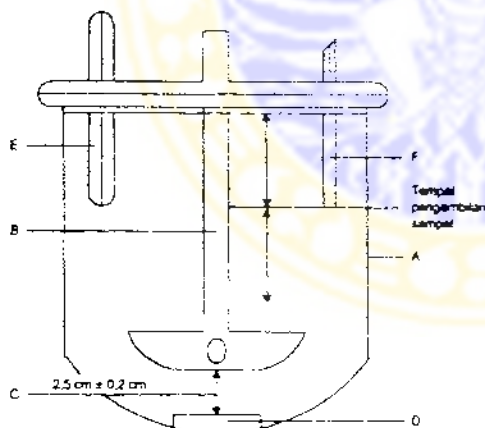
$$\text{Persen } moisture \text{ content} = \frac{(\text{Berat awal} - \text{berat akhir}) \times 100}{\text{Berat akhir}}$$

4.4.2. Evaluasi Efektivitas Sediaan

4.4.2.1 Uji Pelepasan Ketoprofen dari Sediaan *Patch*

a. Persiapan Uji Pelepasan

Alat dan perlengkapan pengujian laju pelepasan USP XXIV. Alat yang digunakan adalah *apparatus 5-paddle over disk*. Untuk uji pelepasan ini digunakan *disk stainless steel* dengan diameter 5 cm dan tebal 2 mm.



Keterangan gambar :

- a. Bejana yang berisi larutan media
- b. Dayung yang diatur kecepatannya
- c. Jarak antara ujung dayung dengan membran difusi
- d. Sediaan pada *disk stainless steel*
- e. Termometer
- f. Tabung untuk mengambil cuplikan

Gambar 4.3 Rangkaian alat uji pelepasan (The Departement of Health, 2002)

b. Pembuatan Media Pelepasan

Larutan dapar fosfat pH 6,0±0,05 sebagai media pelepasan dibuat dengan cara yang sama dengan pembuatan larutan dapar fosfat pH 6.0±0,05 pada bagian 4.3.3 a.

c. Uji Pelepasan Ketoprofen dari Sediaan *Patch* pada Suhu $37\pm 0,5$ °C.

Metode uji pelepasan yaitu bejana uji diisi dengan media disolusi sebanyak 900 mL yang terlebih dahulu dipanaskan sampai mencapai suhu $37\pm 0,5$ °C. Sediaan uji yang sudah dipreparasi sesuai dengan poin 4.3.4 b diletakkan di dasar bejana uji, kemudian dayung diputar dengan kecepatan 25 rpm, 2,5 cm diatas sediaan, dan segera diambil sampel untuk dicatat sebagai menit ke nol. Pada tiap menit ke 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360 diambil cuplikan sebanyak 5,0 mL Setiap pengambilan cuplikan, pada bejana uji ditambah larutan dapar fosfat pH $6,0\pm 0,05$ dengan jumlah yang sama dengan pengambilan cuplikan dan suhu yang sama pula. Tiap cuplikan diukur serapannya menggunakan Spektrofotometer UV Vis pada panjang gelombang maksimum.

Konsentrasi ketoprofen dalam cuplikan dihitung dengan menggunakan persamaan regresi kurva baku ketoprofen dalam larutan dapar fosfat pH $6,0\pm 0,05$.

d. Penentuan Jumlah Kumulatif Ketoprofen per Satuan Luas Membran

Penentuan jumlah kumulatif ketoprofen yang terlepas dari basis per satuan luas membran setiap waktu ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), dihitung dari konsentrasi yang diperoleh setiap waktu ($\mu\text{g}/\text{mL}$) dikalikan dengan jumlah media (900 mL) dan dibagi luas permukaan membran.

e. Penentuan Kecepatan Pelepasan (Fluks) Ketoprofen dari Basis *Patch*

Dibuat kurva hubungan antar jumlah kumulatif ketoprofen yang lepas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap akar waktu ($t^{1/2}$). Fluks (J) merupakan *slope* dari persamaan garis regresi linier yaitu plot antara jumlah kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) Ketoprofen yang dilepas dari matriks sel difusi dengan waktu $t^{1/2}$.

4.5 Analisa Data

Data yang diperoleh dari penentuan MC dan fluks ketoprofen dianalisa statistika dengan uji Anova satu arah dengan jenis rancangan *Completely Randomized Design* (CRD) dengan batas kepercayaan $\alpha = 0,05$. Jika diperoleh hasil F hitung lebih besar dari F tabel, maka dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan bermakna antar formula. Perhitungan dilanjutkan dengan uji *Honestly Significant Difference* (HSD) menggunakan *software* SPSS® untuk mengetahui perlakuan mana saja yang berbeda.

BAB V

HASIL PENELITIAN

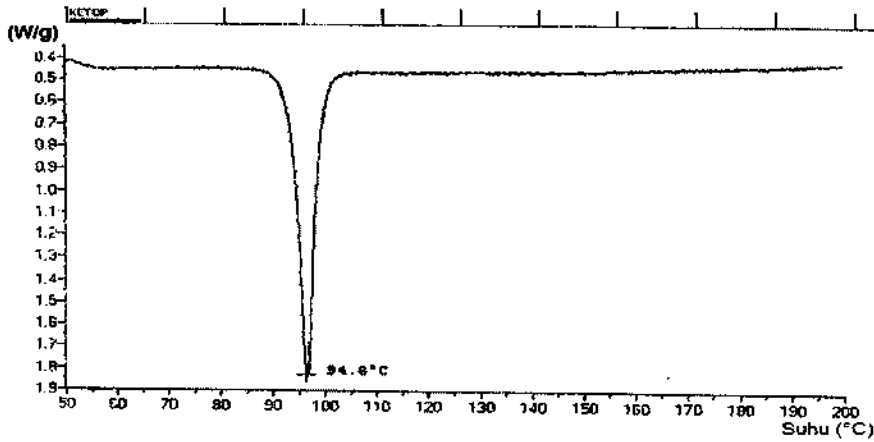
5.1. Uji Kualitatif Ketoprofen dengan *Differential Thermal Analysis* (DTA) dan Spektrofotometer Inframerah

Ketoprofen yang digunakan dalam penelitian ini telah diidentifikasi secara kualitatif dengan menggunakan alat DTA dan spektrofotometer inframerah. Hasil pemeriksaan suhu lebur dan identifikasi spektrum inframerah ketoprofen dapat dilihat pada Tabel V.1. Termogram hasil pemeriksaan dengan menggunakan alat DTA dapat dilihat pada Gambar 5. 1. Sedangkan profil spektrum ketoprofen yang diperoleh dari uji kualitatif dan pustaka dapat dilihat pada Gambar 5.2. dan Gambar 5. 3.

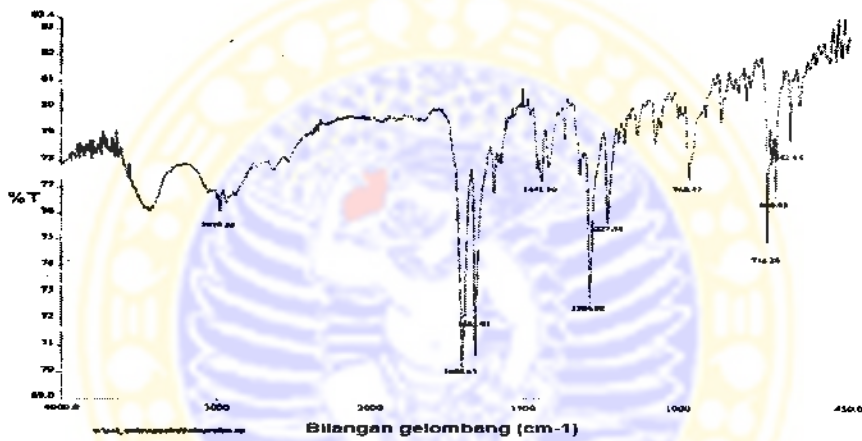
Tabel V. 1 Hasil pemeriksaan suhu lebur ketoprofen

Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka
Suhu lebur	94,8 °C	93 °C – 96°C (Depkes RI, 1995)
Identifikasi spektrum inframerah		
Gugus	Bilangan gelombang (cm ⁻¹)	Bilangan gelombang (cm ⁻¹)
C – H	2979,28	2925,40
C = O	1698,63	1698,15
C = C	1655,01	1658,16
C – C	1441,50	1446,34
C – O	1227,54	1229,34 (AIST)

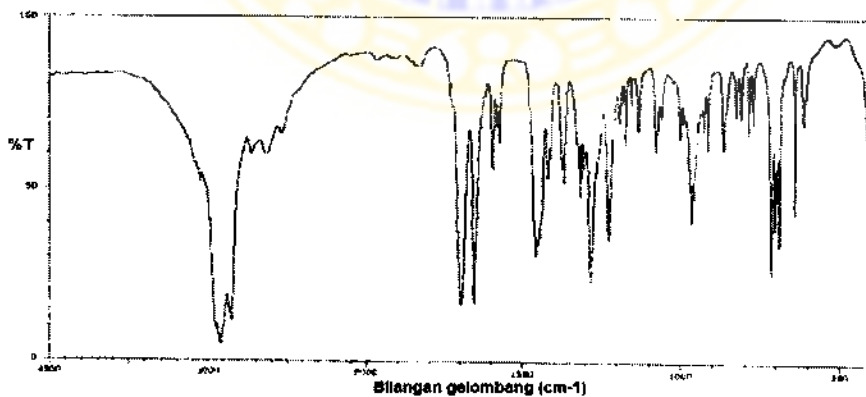
Suhu lebur ketoprofen dari hasil pemeriksaan sama dengan suhu lebur ketoprofen pada pustaka dan bilangan gelombang spesifik ketoprofen dari hasil pengamatan menyerupai bilangan gelombang spesifik ketoprofen yang diperoleh dari pustaka. Karenanya, dapat diketahui bahwa ketoprofen yang digunakan pada penelitian ini memiliki karakteristik yang sama dengan ketoprofen pada pustaka.



Gambar 5.1 Hasil pemeriksaan suhu lebur ketoprofen dengan menggunakan *Differential Thermal Analysis (DTA)*



Gambar 5.2 Profil spektrum inframerah hasil identifikasi ketoprofen pada bilangan gelombang 450 – 4000 cm-1

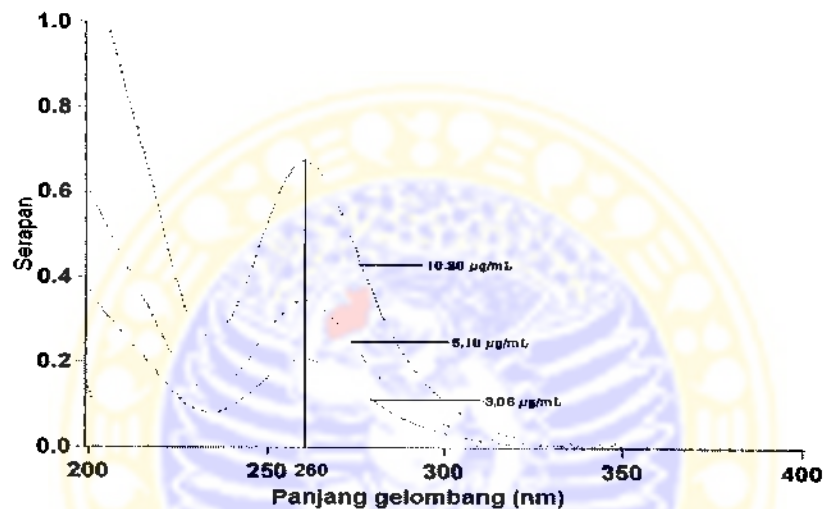


Gambar 5. 3 Profil spektrum inframerah ketoprofen pada pustaka (AIST, 9 Juni 2006) pada bilangan gelombang 500 – 4000 cm-1

5. 2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam larutan dapar fosfat 0,01 M pH $6,0 \pm 0,05$ ditentukan dengan menggunakan larutan baku kerja dengan kadar 3,03; 5,05; 10,10 $\mu\text{g/mL}$ pada panjang gelombang 200-400 nm dengan menggunakan alat spektrofotometer UV Vis.

Dari hasil pengamatan diperoleh absorbansi terbesar pada panjang gelombang 260 nm. Panjang gelombang maksimum terpilih adalah 260 nm. Hasil pengamatan panjang gelombang maksimal dapat dilihat pada Gambar 5.4



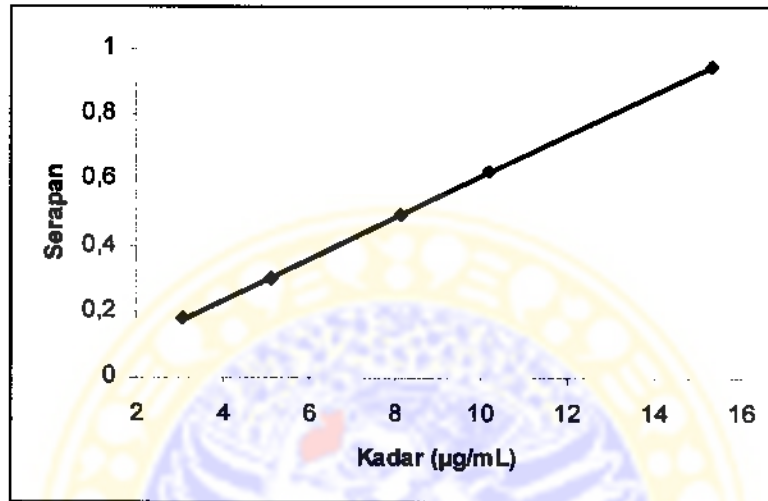
Gambar 5.4 Kurva serapan larutan baku kerja ketoprofen 3,03;5,05;10,10 $\mu\text{g/mL}$ dalam larutan dapar fosfat pH $6,0 \pm 0,05$

5. 3. Hasil Penentuan Kurva Baku Ketoprofen

Pembuatan kurva baku ketoprofen dilakukan dengan cara mengamati serapan ketoprofen dalam larutan dapar fosfat 0,01 M pH $6,0 \pm 0,05$ dengan kadar 3,03; 5,05; 8,08; 10,10; dan 15,15 $\mu\text{g/mL}$ pada panjang gelombang 260 nm. Hasilnya dapat dilihat pada Tabel V.3 dan Gambar 5.5. Dari kurva baku tersebut diperoleh persamaan garis regresi $Y = 0,07109 X + 0,00980$ dengan koefisien korelasi (r) = 0,99979. Dengan demikian kurva baku antara serapan dan kadar ketoprofen adalah linier.

Tabel V.2 Serapan ketoprofen dalam larutan dapar fosfat 0,01 M pH 6,0 ± 0,05

Kadar ($\mu\text{g/mL}$) (X)	Serapan (Y)
3,03	0,2253
5,05	0,3708
8,08	0,5868
10,10	0,7207
15,15	1.0881



Gambar 5. 5 Kurva baku Ketoprofen dalam larutan dapar fosfat 0,01 M pH 6,0 ± 0,05 pada panjang gelombang 260 nm

5.4 Identifikasi Minyak Kedelai

Tabel V.3 Hasil Uji Kualitatif Minyak Kedelai

	Identifikasi	Hasil identifikasi	Pustaka
1	Organoleptis	Warna kuning emas, bau khas	Warna kuning pucat sampai kuning kecoklatan. Bau dan rasa khas
2	Viskositas	0,4967±0,0115 (25 ⁰ C)	0,5009 (25 ⁰ C)
3	Indeks bias	1,4673±0,0021	1,465-1,425

(Budavari, 2001 & United States Pharmacopoeia Convention, 2005)

5.5 Penentuan MC

Nilai MC patch ketoprofen dari keempat formula bisa dilihat pada Tabel V.4

Tabel V.4 Nilai MC *Patch* Ketoprofen

Sediaan	Replikasi	MC (%)	Rerata+SD
Kontrol	1	2,26	2,59±0,29
	2	2,73	
	3	2,78	
Formula 1	1	3,69	3,93±0,22
	2	4,13	
	3	3,98	
Formula 2	1	3,59	3,78±0,20
	2	3,98	
	3	3,77	
Formula 3	1	6,31	6,01±0,28
	2	5,97	
	3	5,76	

5.6 Uji Pelepasan dari Sediaan Ketoprofen *Patch*

5.6.1 Hasil Uji Pelepasan Ketoprofen

Hasil uji pelepasan Ketoprofen dari sediaan pada suhu $37 \pm 0,5$ °C dapat dilihat pada Lampiran 1.

5.6.2 Penentuan Fluks Ketoprofen Pada Proses Pelepasan Sediaan *Patch*

Fluks (J) ketoprofen yang lepas dari matriks diperoleh dari harga *slope* persamaan garis regresi linier yaitu plot antara jumlah kumulatif Ketoprofen per satuan luas permukaan sel difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap waktu^{1/2} (menit) pada masing-masing formula pada suhu $37 \pm 0,5$ °C dengan satuan ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$). Hasil perhitungan fluks *patch* ketoprofen dapat dilihat pada Tabel V.5.

BAB VI

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh perbedaan konsentrasi *enhancer* minyak kedelai 3, 5 dan 7% (b/b) terhadap pelepasan ketoprofen (3% b/b) dari sediaan *patch* sistem matriks dengan basis EC, PVP dan metil akrilat secara *in vitro*. Didalam penelitian ini dibuat sediaan *patch* sistem matriks kemudian dilakukan uji pelepasan untuk membandingkan antara Formula 1, 2, dan 3 dengan kontrol.

Tahap awal pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan kualitatif terhadap ketoprofen dan minyak kedelai. Berdasarkan hasil pemeriksaan kualitatif ketoprofen yang meliputi pemeriksaan titik lebur dengan DTA (Tabel V.1, Gambar 5.1) dan spektrofotometer FT-IR (Tabel V.1, Gambar 5.2, Gambar 5.3), dapat disimpulkan ketoprofen yang digunakan dalam penelitian identik dengan yang tercantum pada pustaka Farmakope Indonesia IV. Dari pemeriksaan kualitatif minyak kedelai yang meliputi pemeriksaan organoleptis (Tabel V.3), viskositas dengan viskosimeter (Tabel V.3) dan indeks bias dengan refraktometer (Tabel V.3), dapat disimpulkan bahwa minyak kedelai yang digunakan identik dengan yang tercantum dalam pustaka USP 25.

Penentuan panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam larutan dapar fosfat 0,01 M pH 6,0 \pm 0,05 ditentukan dengan menggunakan larutan baku kerja dengan kadar 3,03; 5,05; 10,10 μ g/mL pada panjang gelombang 200-400 nm dengan menggunakan alat spektrofotometer UV Vis.

Dari hasil pengamatan diperoleh absorbansi terbesar pada panjang gelombang 260 nm (Gambar 5.4). Panjang gelombang maksimum terpilih adalah 260 nm.

Pembuatan kurva baku ketoprofen dilakukan dengan cara mengamati serapan ketoprofen dalam larutan dapar fosfat 0,01 M pH 6,0 \pm 0,05 dengan kadar 3,03; 5,05; 8,08; 10,10; dan 15,15 μ g/mL pada panjang gelombang 260 nm. Hasilnya dapat dilihat pada Tabel V.2 dan Gambar 5.5. Dari kurva baku tersebut diperoleh persamaan garis regresi $Y = 0,07109 X + 0,00980$ dengan koefisien

korelasi (r) = 0,99979. Dengan demikian kurva baku antara serapan dan kadar ketoprofen adalah linier, sehingga dapat digunakan untuk menghitung kadar ketoprofen pada uji pelepasan.

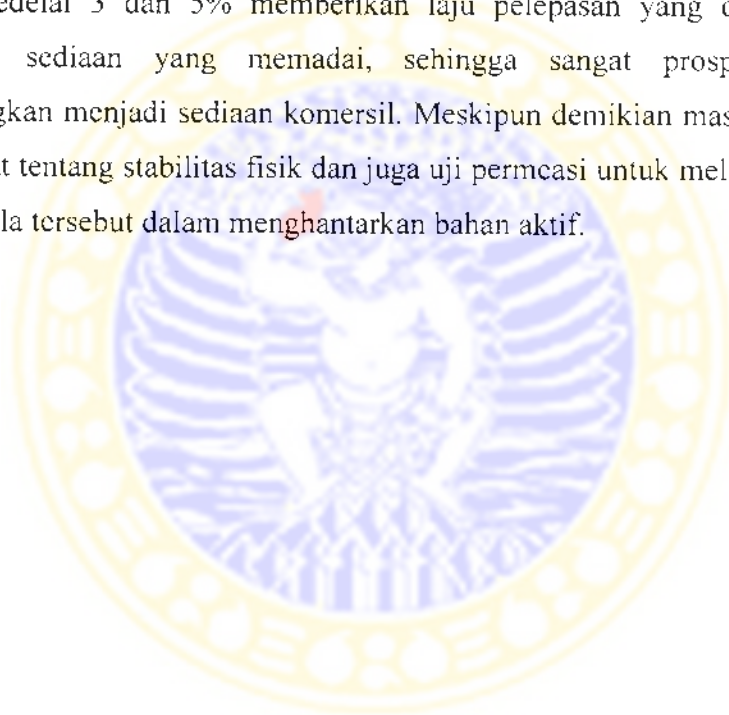
Pembuatan sediaan *patch* ketoprofen diperlukan waktu sekitar 18 jam untuk mencapai berat yang konstan.

Dari hasil uji MC (Tabel V.4) terlihat bahwa penambahan *enhancer* minyak kedelai ke dalam sediaan meningkatkan nilai MC sediaan, semakin tinggi kadar minyak kedelai nilai MC semakin tinggi. Terlihat adanya perbedaan bermakna antara rerata kelompok uji (Lampiran 2, Tabel 1) yaitu nilai F hitung lebih besar dari nilai F tabel ($98,104 > 4,00618$). Untuk melihat perbedaan antara kelompok uji dilakukan uji *post hoc multiple comparison Tukey HSD* (Lampiran 2, Tabel 2). Terlihat pada tabel bahwa terdapat perbedaan bermakna antar semua kelompok uji, kecuali antara Formula 1 dan Formula 2. Dari tabel bisa dilihat bahwa nilai MC kontrol < Formula 1 < Formula 2 < Formula 3. Nilai MC yang rendah diinginkan untuk menjaga kestabilan pelepasan ketoprofen dari sediaan, karena kandungan air yang tinggi cenderung menyebabkan pelepasan menjadi tidak terkendali pada uji *in vitro*. Sebaliknya, kandungan air yang tinggi diperkirakan bisa membantu proses permeasi jika dilakukan uji *in vivo*, meski diperlukan uji tambahan untuk menentukan kandungan air yang optimal. Dari ketiga formula yang diujikan, Formula 1 dan 2 mempunyai nilai MC yang lebih rendah dari Formula 3. Perlu dilakukan uji tambahan untuk menentukan berapa nilai MC yang optimal untuk memberikan sediaan yang stabil.

Dari uji pelepasan (Tabel V.5) terlihat bahwa penambahan *enhancer* minyak kedelai menurunkan nilai fluks *patch* ketoprofen. Diperkirakan penambahan minyak kedelai pada sediaan membuat struktur sediaan menjadi lebih rapat sehingga pelepasan ketoprofen menjadi lebih rendah. Minyak kedelai sendiri tidak melarutkan ketoprofen, melainkan hanya membasahi ketoprofen, sehingga pengaruh langsungnya pada pelepasan ketoprofen tidak bisa ditentukan. Terlihat adanya perbedaan bermakna antara rerata kelompok uji (Lampiran 2, Tabel 3) dimana nilai F hitung lebih besar dari nilai F tabel ($45,880 > 4,00618$). Untuk melihat perbedaan antara kelompok uji dilakukan uji *post hoc multiple comparison Tukey HSD* (Lampiran 2, Tabel 4). Terlihat pada tabel bahwa terdapat

perbedaan bermakna antar semua kelompok uji, kecuali antara Formula 2 dan Formula 3. Nilai pelepasan tertinggi dari kelompok uji diperoleh pada Formula 1. Jika melihat nilai MC Formula 1, dan setelah membandingkannya dengan nilai MC Formula 2, Formula 1 merupakan formula terbaik dengan laju pelepasan dan stabilitas fisik terbaik. Sedangkan untuk uji permeasi, Formula 2 diperkirakan bisa memberikan hasil yang optimal. Jumlah ketoprofen yang terlepas pada Formula 1 memang lebih besar dari Formula 2. tetapi dengan jumlah *enhancer* yang besar pada Formula 2, kemungkinan jumlah ketoprofen yang bisa menembus kulit menjadi lebih besar. Perlu dilakukan uji *in vivo* untuk memastikannya.

Hasil penelitian menunjukkan sediaan *patch* ketoprofen dengan *enhancer* minyak kedelai 3 dan 5% memberikan laju pelepasan yang optimal dengan kestabilan sediaan yang memadai, sehingga sangat prospektif untuk dikembangkan menjadi sediaan komersil. Meskipun demikian masih perlu diteliti lebih lanjut tentang stabilitas fisik dan juga uji permeasi untuk melihat keefektifan dari formula tersebut dalam menghantarkan bahan aktif.



BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa:

1. a. *Enhancer* minyak kedelai menurunkan laju pelepasan ketoprofen pada sediaan *patch* ketoprofen matriks EC:PVP (3:2) dan adesif metil akrilat.
b. Laju pelepasan ketoprofen pada sediaan *patch* menurun dengan urutan sebagai berikut: Kontrol > Formula 1 > Formula 2 = Formula 3.
c. Nilai MC sediaan *patch* ketoprofen meningkat dengan urutan sebagai berikut: Kontrol < Formula 1 = Formula 2 < Formula 3
2. Berdasarkan nilai MC dan hasil uji pelepasan maka formula yang memberikan hasil terbaik adalah formula 1.

7.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian disarankan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang stabilitas fisik serta uji permeasi dari sediaan *patch* ketoprofen dari matriks EC:PVP (3:2) dan adesif metil akrilat dengan *enhancer* minyak kedelai 3 dan 5%.

DAFTAR PUSTAKA

- Assmus, M., Beckert, T., Bergmann, G., Kaehler, S., Petereit, H.U., 2000. Adhesive binders for dermal or transdermal therapy systems. **US Patent**, patent no. 6,063,399
- Audett, J & Bailey, S.E.,1999. Transdermal delivery of basic drugs using nonpolar adhesive systems and acidic solubilizing agents. **US Patent**, patent no. 5,879,701.
- Aulton, M.E., 1988. **Pharmaceutic the Science of Dosage Form Design**. Churchill Livingstone, Edinburgh, p. 524-527.
- Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1972. **Farmakologi dan Terapi**, Edisi ke-3, Balai penerbit FKUI, Jakarta, hal. 183,194.
- Barry, B.W., 2004. Breaching the skin's barrier to drugs. **Nat. Biotech.**, Vol. 22 no. 2.
- Barry, B.W. & Williams, A.C., 1998. Chemical Penetration Enhancement: Possibilities and Problems. *In*: Roberts, M.S & Walters, K.A., **Dermal Absorption and Toxicity Assesment**. Marcell Dekker, New York, p. 298, 303.
- Block. L.H., 2000. Medicated Topical. *In*: Gennaro, A.R. **Remington: The Science and Practice of Pharmacy**, 20th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, p. 836-837.
- Budavari, S., 2001. **The Merck Index** thirteenth edition. Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ, p. 1075, 1556.
- Burke, A., Smyth, E., & Fitzgerald, G.A., 2006. Analgetic-Antipyretic Agents; Pharmacotherapy of Gout. *In*: Brunton, L.L. **Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics**, 11th ed. McGraw-Hill, New York.
- Chiang, C. M. & Cleary, G. W.,1991. Skin permeation enhancer compositions, and methods and transdermal systems associated therewith. **US Patent**, patent no. 537080.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979. **Farmakope Indonesia.**, edisi ke-3. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia, hal. 510
- Fischer, W., Huber, P., Mason, P., 2004. Intradermal-penetration agents for topical local anesthetic administration. **US Patent**, patent no. 6,746,689
- Florence, A.T., and Attwood, D., 1988. **Physicochemical Principles of Pharmacy**, 2nd ed, London: Macmillan Press Ltd.,p. 281-333.

Husam, D.A., 2000. Patient Compliance. *In: Gennaro, A.R. Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, p. 1970-1971.

Jung, S. Novel Compounds For Skin Penetration Enhancement. **The UCI Undergraduate Research J.**

Karim, A., 1983. Transdermal Delivery System. *In: McCloskey, J. Drug Delivery System*. Aster Publishing Corporation, Oregon, USA, p. 28.

Kibbe, A.H., 2000, **Handbook of Pharmaceutical Exipients**, Third edition, Washington DC : American Pharmaceutical Association, p. 195, 433.

Kristensen, H.G., 1988. Binder, *In: Swarbrick, J., Boylan, J.C. (Eds.), Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol 1, New York : Marcel Dekker, Inc., p. 451-465

Lanna, A.C, José, I.C., Oliveira, M.G.A., Barros, E.G., Moreira, M.A., 2005. Effect of temperature on polyunsaturated fatty acid accumulation in soybean seeds. **Braz. J. Plant Physiol.** Vol.17 no.2.

Lee, T.W.Y & Robinson, J.R., 2000. Controlled-Release Drug-Delivery System. *In: Gennaro, A.R. Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, p. 917-918.

Martin, A.N., 1993. **Physical Pharmacy** fourth edition. Lippincott Williams and Wilkins, Maryland, p.325-328, 335-336.

McEvoy, G.K., 2004. **AHFS Drug Information**. American Society of Health System Pharmacist, Inc. Bethesda, USA.

Mukherjee, B., Sushmita M., Surajit D., Balaram P., 2005. Sorbitan Monolaurate 20 as a Potential Skin Permeation Enhancer in Transdermal Patches. **J. Appl. Res.**, Vol. 5, No. 1.

Muller, W., 2004. Topical plaster with non-steroidal antirheumatic agents with an acid group. **US Patent**, patent no. 6,676,962.

Park, C.K., Choi, J.K., Lee, K.H., Hyun, B.C., Ha, Y.D., 2001. Sustained/immediated acting ketoprofen patch and process for manufacturing the same. **US Patent**, patent no. 6,190,690

Radloff, D. & Wasner, M., 2003. Active substance patch, kind to the skin, for transdermal administration of nonsteroidal antirheumatics. **US Patent**, patent no. 6,652,876.

Reed, B.L., Morgan, T. M., Finnin, B. C., 2004. Dermal penetration enhancers and drug delivery systems involving same. **US Patent**, patent no. 6,818,226

Roberts, M.S. & Walters, K.A., 1998. The Relationship Between Structure and Barrier Function of Skin. *In: Roberts, M.S & Walters, K.A., Dermal Absorption and Toxicity Assesment*. Marcell Dekker, New York, p. 1-6.

Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Weller, P.J., 2003. **Handbook of Pharmaceutical Excipient**, 4th Ed., London : The Pharmaceutical Press and The American Pharmaceutical Association, p. 373-376, 512, 581-583.

Roy, S.D., Gutierrez, Flynn, G.L., and Cleary, G.W., 1996. Controlled Transdermal Delivery of Fentanyl: Characterizations of Pressure Adhesives for Matrix Patch Design, *J. Pharm Sci*, Vol 85, No.5, p.491-95.

Sharma, K, Roos, E.J., Dunbar, D.M., 1993. Vegetable oil-based skin permeation enhancer compositions, and associated methods and systems. **US Patent**, patent no. 5,229,130

The Departement of Health, 2002, **British Pharmacopoeia**, Vol 2, London : The Stationery Office, p. 1003, A241-3.

United States Pharmacopoeia Convention, 2005, **The United State Pharmacopoeia 25 and The National Formulary 20**, The United State Pharmacopoeia Convention Inc.: Philadelphia, p. 1595

Utami, A.W., 2006. **Pengaruh kadar metilselulosa 4000 cps terhadap pelepasan Na Diklofenak dalam sediaan lepas lambat dengan matriks etiliselulosa 10 cps**, Skripsi, Surabaya

Venkatraman, S., Duvar, N., Chester, A. Kleibner, L., 2002. An Overview of Controlled Release System. *In: Wise, D.L. Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. Marcel Dekker, Inc. New York.

Washington, N., Washington, C., Wilson, C.G., 2001. **Physiological Pharmaceutics Barriers to Drug Absorption** second edition. Taylor & Francis, New York

Williams, A.C. & Barry, B.W., 2003. Penetration enhancer. **Adv. Drug Delivery Rev.** Vol. 56 p. 603-618.

Lampiran 1 Perhitungan Pelepasan Ketoprofen dari Sediaan Patch**Tabel 1 Hasil Pengukuran Kadar Ketoprofen pada Sediaan Patch Ketoprofen Formula 1 Replikasi 1**

Menit Ke	R1			
	Serapan	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah Ketoprofen ($\mu\text{g}/900\text{ml}$)	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
30	-0,0051	0,19	171	8,709
60	0,0167	0,53	477	24,293
90	0,0310	0,76	684	34,836
120	0,0561	1,16	1044	53,170
150	0,0784	1,51	1359	69,213
180	0,0787	1,52	1368	69,672
210	0,0823	1,58	1422	72,422
240	0,0884	1,67	1503	76,547
270	0,0996	1,85	1665	84,798
300	0,1082	1,99	1791	91,215
330	0,1340	2,40	2160	110,008
360	0,1303	2,34	2106	107,257

Tabel 2 Hasil Pengukuran Kadar Ketoprofen pada Sediaan Patch Ketoprofen Formula 1 Replikasi 2

Menit Ke	R2			
	Serapan	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah Ketoprofen ($\mu\text{g}/900\text{ml}$)	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
30	0,0160	0,52	468	23,835
60	0,0451	0,98	882	44,920
90	0,0483	1,04	936	47,670
120	0,0683	1,35	1215	61,879
150	0,0719	1,41	1269	64,629
180	0,0747	1,45	1305	66,463
210	0,0955	1,79	1611	82,047
240	0,1288	2,32	2088	106,341
270	0,1368	2,44	2196	111,841
300	0,1626	2,85	2565	130,634
330	0,1750	3,05	2745	139,801
360	0,1820	3,16	2844	144,843

Tabel 3 Hasil Pengukuran Kadar Ketoprofen pada Sediaan *Patch* Ketoprofen Formula 1 Replikasi 3

Menit Ke	R3			
	Serapan	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah Ketoprofen ($\mu\text{g}/900\text{ml}$)	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
30	0,0605	1,23	1107	56,379
60	0,0804	1,55	1395	71,047
90	0,1003	1,86	1674	85,256
120	0,1150	2,09	1881	95,798
150	0,1293	2,32	2088	106,341
180	0,1387	2,47	2223	113,216
210	0,1577	2,77	2493	126,967
240	0,1642	2,88	2592	132,009
270	0,1704	2,98	2682	136,593
300	0,1809	3,14	2826	143,927
330	0,1908	3,30	2970	151,261
360	0,1999	3,44	3096	157,678

Tabel 4 Hasil Pengukuran Kadar Ketoprofen pada Sediaan *Patch* Ketoprofen Formula 2 Replikasi 1

Menit Ke	R1			
	Serapan	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah Ketoprofen ($\mu\text{g}/900\text{ml}$)	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
30	0,0832	1,59	1431	72,880
60	0,0885	1,67	1503	76,547
90	0,1002	1,86	1674	85,256
120	0,1185	2,15	1935	98,549
150	0,1208	2,19	1971	100,382
180	0,1359	2,43	2187	111,383
210	0,1330	2,38	2142	109,091
240	0,1374	2,45	2205	112,299
270	0,1346	2,41	2169	110,466
300	0,1500	2,65	2385	121,467
330	0,1615	2,83	2547	129,717
360				

Tabel 5 Hasil Pengukuran Kadar Ketoprofen pada Sediaan *Patch* Ketoprofen Formula 2 Replikasi 2

Menit Ke	R2			
	Serapan	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah Ketoprofen ($\mu\text{g}/900\text{ml}$)	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
30	0,0930	1,75	1575	80,214
60	0,1154	2,10	1890	96,256
90	0,1204	2,18	1962	99,924
120	0,1249	2,25	2025	103,132
150	0,1366	2,44	2196	111,841
180	0,1429	2,54	2286	116,425
210	0,1562	2,75	2475	126,050
240	0,1614	2,83	2547	129,727
270	0,1734	3,02	2718	138,426
300	0,1776	3,09	2781	141,635
330	0,1878	3,25	2925	148,969
360	0,1949	3,36	3024	154,011

Tabel 6 Hasil Pengukuran Kadar Ketoprofen pada Sediaan *Patch* Ketoprofen Formula 2 Replikasi 3

Menit Ke	R3			
	Serapan	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah Ketoprofen ($\mu\text{g}/900\text{ml}$)	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
30	0,4194	6,93	6237	317,647
60	0,4409	7,40	6660	339,190
90	0,4267	7,62	6858	349,274
120	0,4671	7,69	6921	352,483
150	0,4788	7,88	7092	361,192
180	0,4799	7,89	7101	361,650
210	0,4801	7,90	7110	362,108
240	0,4874	8,01	7209	367,150
270	0,4628	7,62	6858	349,274
300	0,4798	7,89	7101	361,650
330	0,6652	10,84	9756	496,868
360	0,6646	10,83	9747	496,409

Tabel 7 Hasil Pengukuran Kadar Ketoprofen pada Sediaan *Patch* Ketoprofen Formula 3 Replikasi 1

Menit Ke	R1			
	Serapan	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah Ketoprofen ($\mu\text{g}/900\text{ml}$)	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
30	0,0766	1,49	1341	68,296
60	0,0920	1,73	1557	79,297
90	0,1018	1,88	1692	86,173
120	0,1180	2,14	1926	98,090
150	0,1209	2,19	1971	100,382
180	0,1245	2,25	2025	103,132
210	0,1315	2,36	2124	108,174
240	0,1372	2,45	2205	112,299
270	0,1415	2,52	2268	115,508
300	0,1553	2,73	2457	125,134
330	0,1592	2,80	2520	128,342
360	0,1675	2,93	2637	134,301

Tabel 8 Hasil Pengukuran Kadar Ketoprofen pada Sediaan *Patch* Ketoprofen Formula 3 Replikasi 2

Menit Ke	R2			
	Serapan	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah Ketoprofen ($\mu\text{g}/900\text{ml}$)	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
30	0,1155	2,10	1890	96,257
60	0,1255	2,26	2034	103,591
90	0,1361	2,43	2187	111,383
120	0,1424	2,53	2277	115,966
150	0,1515	2,67	2403	122,384
180	0,1619	2,84	2556	130,176
210	0,1671	2,92	2628	133,843
240	0,1725	3,01	2709	137,968
270	0,1829	3,17	2853	145,302
300	0,2023	3,48	3132	159,511
330	0,2089	3,59	3231	164,553
360	0,2277	3,89	3501	178,304

Tabel 9 Hasil Pengukuran Kadar Ketoprofen pada Sediaan *Patch* Ketoprofen Formula 3 Replikasi 3

Menit Ke	R3			
	Serapan	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah Ketoprofen ($\mu\text{g}/900\text{ml}$)	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
30	0,0738	1,44	1296	66,005
60	0,1011	1,87	1683	85,714
90	0,0970	1,81	1629	82,964
120	0,1102	2,02	1818	92,590
150	0,1151	2,10	1890	96,257
180	0,1189	2,16	1944	99,007
210	0,1292	2,32	2088	106,341
240	0,1405	2,50	2250	114,591
270	0,1482	2,62	2358	120,092
300	0,1493	2,64	2376	121,008
330	0,1506	2,66	2394	121,925
360	0,1713	2,99	2691	137,051



Lampiran 2 Analisa Statistik Hasil

Tabel 1 Analisa Anova Satu Arah dari MC Patch Ketoprofen

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	sig
Between Groups	18,208	3	6,069	98,104	,000
Within Groups	,495	8	,062		
Total	18,703	11			

Tabel 2 Uji Post Hoc Multiple Comparison Tukey HSD dari MC Patch Ketoprofen

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	Formula 1	-1,3433*	,20309	,001	-1,9937	-,6930
	Formula 2	-1,1900*	,20309	,002	-1,8404	-,5396
	Formula 3	-3,4233*	,20309	,000	-4,0737	-2,7730
Formula 1	Kontrol	1,3433*	,20309	,001	,6930	1,9937
	Formula 2	,1533	,20309	,872	-,4970	,8037
	Formula 3	-2,0800*	,20309	,000	-2,7304	-1,4296
Formula 2	Kontrol	1,1900*	,20309	,002	,5396	1,8404
	Formula 1	-,1533	,20309	,872	-,8037	,4970
	Formula 3	-2,2333*	,20309	,000	-2,8837	-1,5830
Formula 3	Kontrol	3,4233*	,20309	,000	2,7300	4,0737
	Formula 1	2,0800*	,20309	,000	1,4296	2,7304
	Formula 2	2,2333*	,20309	,000	1,5830	2,8837

* The mean difference is significant at the .05 level.

Tabel 3 Analisa Anova Satu Arah dari Fluks Patch Ketoprofen

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig
Between Groups	70,955	3	23,652	45,880	,000
Within Groups	4,124	8	,516		
Total	75,079	11			

Tabel 4 Uji Post Hoc Multiple Comparison Tukey HSD dari MC Patch Ketoprofen

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	Formula 1	2,8767*	,58624	,005	,9993	4,7540
	Formula 2	5,7167*	,58624	,000	3,8393	7,5940
	Formula 3	5,9867*	,58624	,000	4,1093	7,8640
Formula 1	Kontrol	-2,8767*	,58624	,005	-4,7540	-,9993
	Formula 2	2,8400*	,58624	,006	,9627	4,7173
	Formula 3	3,1100*	,58624	,003	1,2327	4,9873
Formula 2	Kontrol	-5,7167*	,58624	,000	-7,5940	-3,8393
	Formula 1	-2,8400*	,58624	,006	-4,7173	-,9627
	Formula 3	,2700	,58624	,966	-1,6073	2,1473
Formula 3	Kontrol	-5,9867*	,58624	,000	-7,8640	-4,1093
	Formula 1	-3,1100*	,58624	,003	-4,9873	-1,2327
	Formula 2	-,2700	,58624	,966	-2,1473	1,6073

* The mean difference is significant at the .05 level.

Lampiran 3 Sertifikat Analisa Ketoprofen

COMBIPHAR**LABORATORIUM QUALITY CONTROL****Factory :**

Jl. Raya Sorong 363, Padliwang 40553, Jember, Indonesia
 Phone (0321) 6601129 (Marketing), Fax (0321) 6601128, Email: combiphar@ahy.com

SERTIFIKAT ANALISA

NAMA BAHAN BAKU : KETOPROFEN
BATCH NO. : 02082912
NO. ANALISA COMBIPHAR : BV109201
TANGGAL UJI ULANG : Februari 2006

HASIL PEMERIKSAAN

TEST	SPEKIFIKASI	HASIL
Pelebaran	Serbuk hablur putih atau hampir putih, tidak atau hampir tidak berbau	Serbuk hablur putih, hampir tidak berbau
Identifikasi	Positif, Spektrofotometri Panjang gelombang maksimum sampel sama dengan panjang gelombang standar	Positif
Jarak titik	92.0 - 97.0 °C	92.0 - 97.0 °C
Sisa pengeringan	≤ 0.5 %	0.06 %
Sisa pemaparan	≤ 0.2 %	0.0 %
Logam berat	≤ 20 ppm	Memenuhi
Kadar Ketoprofen	Alkalimetri 98.5 - 101.0 %	98.58%

Bahan baku ini memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan.

Padliwang, 02 September 2008

[Signature]
 Drs. Ipek Zulkifri
 QA Manager

COMBIPHAR