

SKRIPSI

**PENGARUH RASIO POLIMER KARBOKSIMETIL
KITOSAN, POLIVINIL PIROLIDON K-30, DAN ETIL
SELULOSA N-22 TERHADAP KARAKTERISTIK FISIKO-
KIMIA DAN PELEPASAN KALIUM DIKLOFENAK
DALAM SEDIAAN *PATCH* TIPE MATRIKS**



ESTI RAHAYUNINGTYAS

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN

SURABAYA

2022

SKRIPSI

**PENGARUH RASIO POLIMER KARBOKSIMETIL
KITOSAN, POLIVINIL PIROLIDON K-30, DAN ETIL
SELULOSA N-22 TERHADAP KARAKTERISTIK FISIKO-
KIMIA DAN PELEPASAN KALIUM DIKLOFENAK
DALAM SEDIAAN *PATCH* TIPE MATRIKS**



ESTI RAHAYUNINGTYAS

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN

SURABAYA

2022

Lembar Pengesahan

**PENGARUH RASIO POLIMER KARBOKSIMETIL
KITOSAN, POLIVINIL PIROLIDON K-30, DAN ETIL
SELULOSA N-22 TERHADAP KARAKTERISTIK FISIKO-
KIMIA DAN PELEPASAN KALIUM DIKLOFENAK
DALAM SEDIAAN *PATCH* TIPE MATRIKS**

SKRIPSI

Dibuat Untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2022

Oleh:

Esti Rahayuningtyas
NIM: 051811133064

Skripsi ini telah disetujui
tanggal 14 Agustus 2022 oleh:

Pembimbing Utama



Prof. apt. Esti Hendradi, M.Si, Ph.D.
NIP. 195711141987032001

Pembimbing Serta



Prof. Dr. apt. Tristiana Erawati M., M.Si.
NIP. 195805181987012001

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Esti Rahayuningtyas

NIM : 051811133064

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Naskah Tugas Akhir/Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Pengaruh Rasio Polimer Karboksimetil Kitosan, Polivinil Prolidon K-30, dan Etil Selulosa N-22 Terhadap Karakteristik Fisiko-Kimia Dan Pelepasan Kalium Diklofenak dalam Sediaan *Patch* Tipe Matriks

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 14 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,

Esti Rahayuningtyas

NIM 051811133064

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Esti Rahayuningtyas

NIM : 051811133064

menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Pengaruh Rasio Polimer Karboksimetil Kitosan, Polivinil Prolidon K-30, dan Etil Selulosa N-22 Terhadap Karakteristik Fisiko-Kimia Dan Pelepasan Kalium Diklofenak dalam Sediaan *Patch* Tipe Matriks

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang-undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 14 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,

A handwritten signature in black ink is written over two official stamps. The first is a red circular stamp with a Garuda emblem and the text 'METERAL TEMPEL' and '051811133064'. The second is a yellow rectangular stamp with the text '051811133064'.

Esti Rahayuningtyas

NIM 051811133064

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puja dan puji syukur kepada Allah SWT yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang atas limpahan rahmat, ridho, dan kasih sayang-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi yang berjudul **“PENGARUH RASIO POLIMER KARBOKSIMETIL KITOSAN, POLIVINIL PIROLIDON K-30, DAN ETIL SELULOSA N-22 TERHADAP KARAKTERISTIK FISIKO-KIMIA DAN PELEPASAN KALIUM DIKLOFENAK DALAM SEDIAAN *PATCH* TIPE MATRIKS”** dengan baik sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada prodi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Penulis sepenuhnya menyadari bahwa penelitian ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya rahmat dari Allah SWT, serta semua dukungan, bimbingan, doa, dan bantuan dari berbagai pihak. Maka dari itu melalui kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terima kasih dengan setulus hati kepada:

1. Prof. apt. Esti Hendradi, M.Si, Ph.D. selaku dosen pembimbing utama yang dengan penuh kesabaran memberikan bimbingan, arahan, bantuan, nasihat, waktu, dan saran kepada penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
2. Prof. Dr. apt. Tristiana Erawati M., M.Si. selaku dosen pembimbing serta yang juga telah membantu memberikan nasihat dan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan skripsi.
3. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak selaku rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk dapat menyelesaikan studi Sarjana Farmasi di Universitas Airlangga.
4. Prof. apt. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D. selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan dukungan penuh berupa fasilitas kepada penulis dalam menyelesaikan pendidikan Sarjana (S1) Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
5. Prof. Dr. apt. Widji Soeratri, DEA dan apt. Andang Miatmoko, M.Pharm.Sci. selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan demi mencapai kesempurnaan skripsi ini.

6. Dr. Tutiek Purwanti, M.Si., Apt. selaku dosen wali yang telah memberikan banyak motivasi dan arahan selama menjalani pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
7. Kedua orang tua penulis, Sony Sunaryo dan Santi Susilowati, atas segala doa yang senantiasa mengalir dan kasih sayang yang mengiringi setiap langkah penulis.
8. Saudara-saudara kandung penulis, Rahmat Gunawan, Chandra Posma, Budi Nurul M., dan Puspita Sari Hanifah yang tidak kenal lelah dalam memberikan semangat, motivasi, bantuan, dan nasihat yang tulus kepada penulis dalam menyelesaikan proses studi Sarjana Farmasi.
9. Para pejuang skripsi *patch*, Jenni Marlina dan Rio Eradianto, yang telah menjadi tim skripsi yang sangat menyenangkan, solid, dan mampu bekerja sama dengan sangat baik. Juga senantiasa membersamai penulis disetiap suka dan duka mengerjakan skripsi ini. Menjadi penghibur, dan penyemangat dalam melalui proses yang tidak mudah bagi penulis.
10. Sahabat-sahabat farmasi, Tasya Sherina, Hanie Salim, dan Elsa Ananda, yang selalu bersabar dalam menghadapi lika-liku pendidikan bersama, memberikan semangat, mendengarkan keluh kesah, menjadi teman belajar dan bersenang-senang, sehingga 4 tahun belajar di farmasi menjadi hal yang indah untuk dikenang.
11. Sahabat-sahabat dekat penulis lainnya, Naura Anindina, Aaliyah Laksita, Sahnaz, dan Novyyandari, yang tidak pernah bosan mendengarkan segala keluh kesah dan selalu memberikan semangat dalam proses menyelesaikan studi Sarjana (S1) di Fakultas Farmasi.
12. Seluruh dosen dan staf pengajar di lingkungan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang tidak pernah lelah untuk mendidik, membimbing, dan memberikan banyak ilmu baru selama 4 tahun masa perkuliahan.
13. Seluruh laboran di laboratorium Fakultas Farmasi Unair, Bapak Dwi Laksono A., Ibu Dyah Nawang W., Bapak Kustiawan, Bapak Sunar, Bapak M. Mursid, dan lainnya, yang telah banyak memberikan bantuan dalam melancarkan aktivitas perkuliahan dan pengerjaan skripsi ini.

14. Kakak-kakak pendamping di MPL Farmasetika, Mbak Ade, Mbak Orchid, Mas Wahdah, Mbak Novy dan lainnya, yang telah banyak membantu penulis selama proses penelitian di laboratorium.
15. Teman-teman kelas D angkatan 2018 yang sudah memberikan kehangatan dan kerjasama yang baik dalam menjalani hari-hari perkuliahan selama 4 tahun
16. Seluruh teman-teman Flakka angkatan 2018 yang menciptakan kebersamaan dan sudah berproses bersama dalam menyelesaikan studi Sarjana farmasi.
17. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah menyematkan doa, memberikan bantuan, dan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, maka dari itu segala bentuk kritik dan saran diterima sepenuh hati demi memberikan hasil yang lebih baik dalam kontribusi untuk mengembangkan ilmu pengetahuan. Penulis juga berharap semoga skripsi ini dapat memberikan banyak manfaat bagi pembaca dan mendukung perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya dibidang kefarmasian.

Penulis

RINGKASAN

**PENGARUH RASIO POLIMER KARBOKSIMETIL KITOSAN,
POLIVINIL PIROLIDON K-30, DAN ETIL SELULOSA N-22
TERHADAP KARAKTERISTIK FISIKO-KIMIA DAN PELEPASAN
KALIUM DIKLOFENAK DALAM SEDIAAN *PATCH* TIPE
MATRIKS**

Esti Rahayuningtyas

Kalium diklofenak termasuk dalam obat golongan antiinflamasi non steroid yang digunakan dalam terapi nyeri ringan hingga sedang. Kalium diklofenak memiliki keterbatasan pada penggunaan sediaan konvensional peroral yaitu mengalami metabolisme lintas pertama yang besar (sekitar 50%), memiliki waktu paruh singkat (1-3 jam) dan efek samping yang besar pada *gastrointestinal*. Sehingga dikembangkan bentuk sediaan lain yang mampu menghindari keterbatasan tersebut. *Patch* merupakan salah satu bentuk sediaan dengan penghantaran *Transdermal Drug Delivery System* melalui kulit yang menawarkan keunggulan seperti menghindari metabolisme lintas pertama, meminimalkan efek samping pada pencernaan, dan mampu melepaskan obat secara terkontrol dan berkepanjangan (Nalamachu and Gudin, 2020). Pada penelitian ini dibuat sediaan *patch* kalium diklofenak tipe matriks dengan menggunakan tiga kombinasi polimer yaitu karboksimetil kitosan (KMK), polivinil pirolidon (PVP) K-30, dan etil selulosa (EC) N-22 pada perbandingan 2:3:7 (formula 1) dan 3:2:7 (formula 2).

Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengevaluasi pengaruh rasio polimer kombinasi karboksimetil kitosan (KMK), polivinil pirolidon (PVP) K-30, dan etil selulosa (EC) N22 terhadap karakteristik fisiko-kimia (organoleptis, keseragaman bobot, *moisture content*, kerataan, dan ketebalan, kadar bahan aktif dan homogenitas), serta pelepasan bahan aktif dari sediaan secara *in vitro*.

Hasil evaluasi organoleptis menunjukkan bahwa formula 1 dan formula 2 memiliki kesamaan penampakan visual *patch* yaitu berdiameter 4 cm, berwarna putih, berbau metil metakrilat dengan permukaan halus dan tidak mudah rapuh. Peningkatan jumlah KMK tidak berpengaruh terhadap hasil organoleptis sediaan *patch* yang dihasilkan.

Pada uji keseragaman bobot sediaan memberikan hasil rata-rata bobot dari 3 kali replikasi $\pm$ SD pada formula 1 yaitu $2,3110 \pm 0,008$ gram, sedangkan formula 2 yaitu

$2,3308 \pm 0,021$. Kedua formula telah memenuhi syarat keseragaman yang dinyatakan dengan $\% KV \leq 6\%$ ($\% KV$ formula 1 = 0,33 % ; formula 2 = 0,91 %). Hasil analisis statistik *independent t-test* menghasilkan nilai $\text{sig} = 0,202$. Nilai $\text{sig} > 0,05$ yang menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna dari bobot antar formula.

Pengujian *moisture content* menghasilkan nilai rata-rata dari 3 replikasi $\pm$ SD (dengan $\% KV$) pada formula 1 yaitu $4,53 \pm 0,12$ % (2,69 %) sedangkan pada formula 2 sebesar $4,68 \pm 0,11$ % (2,36 %). Parameter keseragaman yang dinyatakan dengan $\%KV \leq 6\%$ juga sudah terpenuhi pada kedua formula. Hasil analisis statistik *independent t-test* menunjukkan tidak ada perbedaan $\%MC$ yang bermakna pada kedua formula yang dinyatakan dengan nilai $\text{sig} > 0,05$.

Hasil uji kerataan sediaan *patch* pada formula 1 dan formula 2 telah memenuhi persyaratan yaitu sediaan tidak mengalami kontriksi. Hal tersebut menunjukkan bahwa kerataan *patch* pada formula 1 dan formula 2 mencapai nilai 100 %.

Pada uji ketebalan memberikan hasil ketebalan rata-rata $\pm$ SD dari 3 replikasi pada formula 1 yaitu $0,245 \pm 0,004$ cm dan pada formula 2 bernilai $0,247 \pm 0,001$ cm. Kedua formula telah menunjukkan keseragaman ketebalan antar replikasinya yang ditandai dengan nilai $\% KV \leq 6\%$ ($\% KV$ formula 1 = 1,79 % dan $\% KV$ formula 2 = 0,39 %) . Hasil analisis statistik *independent t-test* menunjukkan bahwa kedua formula tidak memiliki perbedaan ketebalan yang bermakna dan dinyatakan dengan nilai $\text{sig} > 0,05$.

Uji penetapan kadar bahan aktif dalam sediaan memberikan hasil bahwa kedua formula telah memenuhi persyaratan kadar obat dalam sediaan yang harus berada dalam rentang 85-115 % dan menunjukkan keseragaman yang ditandai dengan $\% KV \leq 6\%$. Hasil rata-rata kadar kalium diklofenak dari 3 kali replikasi $\pm$ SD pada formula 1 yaitu $91,18 \pm 0,99$ % sedangkan pada formula 2 sebesar $92,92 \pm 0,57$ %, dengan $\% KV$ pada formula 1 bernilai 1,08 % dan formula 2 bernilai 0,61 %. Hasil analisis statistik *independent t-test* menunjukkan nilai $\text{sig} > 0,05$ yang artinya tidak adanya perbedaan kadar obat yang bermakna pada kedua formula.

Hasil uji homogenitas sediaan menunjukkan bahwa kadar obat dalam setiap replikasi telah homogen yang dinyatakan dengan nilai $\% KV \leq 6\%$ pada setiap replikasi kedua formula. Kadar kalium diklofenak di setiap bagian *patch* juga telah memenuhi persyaratan yaitu berada pada rentang 85-115 %. Hasil analisis statistik *independent t-*

test menunjukkan nilai $\text{sig} > 0,05$ yang artinya tidak ada perbedaan rata-rata kadar kalium diklofenak dalam sediaan *patch* yang bermakna antara kedua formula.

Evaluasi pelepasan kalium diklofenak dari sediaan *patch* dilakukan selama 7 jam. Hasilnya menunjukkan bahwa jumlah kumulatif rata-rata kalium diklofenak yang terlepas dari sediaan (data dari 3 replikasi $\pm$ SD) pada formula 2 sebesar $6,38 \pm 0,12 \%$, yang nilainya lebih besar dibandingkan formula 1 yang menghasilkan nilai $4,61 \pm 0,25 \%$. Pada formula 2 diketahui memiliki jumlah polimer KMK yang lebih tinggi sehingga mampu meningkatkan pelepasan obat yang terkandung dalam sediaan.

Laju pelepasan (fluks) kalium diklofenak pada formula 2 memberikan hasil yang lebih besar dari formula 1. Secara berurut fluks rata-rata pada formula 1 yang mengikuti orde nol, model Higuchi, dan model Korsmeyer-Peppas yaitu $0,0086 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$, $0,2242 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$, dan $0,5319 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$. Sedangkan pada formula 2 yaitu $0,0119 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$, $0,3314 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$, dan $0,5798 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$. Hasil analisis statistik *independent t-test* menunjukkan nilai $\text{sig} < 0,05$ yang artinya terdapat perbedaan laju pelepasan obat yang bermakna antara kedua formula. Peningkatan jumlah KMK menyebabkan laju pelepasan obat dari sediaan meningkat. Pelepasan kalium diklofenak dari sediaan *patch* menghasilkan pelepasan terkontrol mulai waktu ke-150 menit sesuai dengan kinetika model Higuchi. Hal tersebut karena adanya kombinasi polimer hidrofilik dan hidrofobik yang mampu mengontrol pelepasan obat dalam waktu yang lama.

Berdasarkan hasil penelitian ini, diketahui bahwa kombinasi antara polimer KMK, PVP K-30, dan EC N-22 pada perbandingan 2:3:7 dan 3:2:7, menghasilkan *patch* yang memiliki karakteristik fisiko-kimia yang memenuhi persyaratan. Perbedaan jumlah perbandingan polimer antara kedua formula tidak memberikan pengaruh yang bermakna terhadap karakteristik fisiko-kimia sediaan *patch* yang dihasilkan. Namun, dengan meningkatnya jumlah polimer KMK menyebabkan peningkatan laju pelepasan obat dari sediaan. Pelepasan obat pada kedua formula terjadi secara terkontrol dalam waktu lama dengan kinetika pelepasan yang mengikuti model Higuchi. Diprediksi bahwa kombinasi polimer KMK, PVP K-30, EC N-22 dengan perbandingan 2:3:7 dan 3:2:7 belum mampu memberikan efek terapeutik yang diharapkan. Sehingga diperlukan modifikasi seperti meningkatkan kadar obat, jumlah perbandingan polimer hidrofilik, atau jumlah *enhancer* dalam sediaan, sebelum dilanjutkan uji penetrasi secara *in vivo* untuk mengetahui kemampuan sediaan berpenetrasi kedalam kulit.

ABSTRACT

The Effect of Polymers Ratio Carboxymethyl Chitosan, Polyvinyl Pyrrolidone K-30, and Ethyl Cellulose N22 on Physico-Chemical Characteristics and Drug Release from Matrix Type Diclofenac Potassium Patch

Esti Rahayuningtyas

Diclofenac potassium is an NSAID drug that is used in the treatment of mild to moderate pain. The use of this drug orally can cause side effects in the gastrointestinal tract and the drug will undergo quite extensive first-pass metabolism in the liver. Patch, one of the dosage forms for transdermal drug delivery, is able to minimize side effects in the digestive tract, avoid first-pass metabolism, and provide controlled drug release in a long time. In this study, a matrix type diclofenac potassium patch was made using a combination of carboxymethyl chitosan (KMK) polymer, polyvinyl pyrrolidone (PVP) K-30, and ethyl cellulose (EC) N-22 in a ratio of 2:3:7 and 3:2:7. Patches are made by mixing the entire polymer matrix and diclofenac potassium together to be then evaporated and dried. The results showed that the different polymer compositions of KMK, PVP K-30, and EC N-22 resulted in patches with physicochemical characteristics that were not significantly different. The combination of these polymers is able to control the release of the drug from patch in a long time. It was also found that increasing the concentration of KMK was able to increase the rate of release of diclofenac potassium. However, the combination of KMK polymer, PVP K-30, EC N-22 with a ratio of 2:3:7 and 3:2:7 is predicted to not be able to provide a therapeutic effect so it is necessary to modify the formula such as increasing drug levels, hydrophilic polymer ratios, or number of enhancers. In addition, further studies are needed, such as drug penetration tests into the skin.

Keywords: transdermal patch, diclofenac potassium, carboxymethyl chitosan, polyvinyl pyrrolidone K-30, and ethyl cellulose N-22

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	iv
SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI	v
SURAT PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
RINGKASAN.....	x
ABSTRACT.....	xiii
DAFTAR ISI.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xix
DAFTAR GAMBAR.....	xx
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxiii
DAFTAR SINGKATAN	xxiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Tinjauan Tentang Kulit	7
2.1.1 Anatomi Kulit	7
2.1.2 Fisiologi Kulit	10
2.1.3 Rute penetrasi.....	11
2.2 Tinjauan Tentang Sitem Penghantaran Obat secara Transdermal	13
2.2.1 Tinjauan umum	13
2.2.2 Keuntungan dan Kerugian	13

2.2.3 Faktor yang Mempengaruhi Penghantaran Obat Transdermal	14
2.3 Tinjauan Tentang <i>Patch</i>	15
2.3.1 Tipe <i>Patch</i>	16
2.3.2 Komponen Dasar <i>Patch</i>	17
2.3.3 Karakteristik Obat	18
2.4 Tinjauan Tentang Kalium Diklofenak	18
2.5 Tinjauan Tentang Formulasi <i>Patch</i>	19
2.5.1 Polimer	19
2.5.1.1 Polivinil pirolidon	20
2.5.1.2 Etil Selulosa	21
2.5.1.3 Karboksimetil Kitosan	23
2.5.2 <i>Enhancer</i>	24
2.5.2.1 Mentol	24
2.5.3 Polietilen Glikol	25
2.5.4 Metil Metakrilat	26
2.6 Tinjauan Kinetika Pelepasan	27
2.6.1 Model Orde Nol	28
2.6.2 Model Higuchi	28
2.6.3 Model Korsmeyer-Peppas	28
2.7 Tinjauan Evaluasi	29
2.7.1 Uji fisik	29
2.7.2 Uji pelepasan	30
BAB III KERANGKA KONSEP	32
3.1 Uraian Konseptual	32
3.2 Kerangka Konseptual	34
3.3 Hipotesis	35

BAB IV METODE PENELITIAN	36
4.1 Bahan Penelitian	36
4.2 Alat Penelitian.....	36
4.3 Variabel Penelitian	36
4.4 Definisi Operasional	36
4.5 Tahapan Penelitian.....	37
4.5.1 Skema Kerja.....	37
4.6 Identifikasi Kualitatif Bahan.....	38
4.6.1 Identifikasi kualitatif kalium diklofenak.....	38
4.6.2 Identifikasi kualitatif KMK.....	39
4.6.3 Identifikasi kualitatif PVP K-30	39
4.6.4 Identifikasi kualitatif EC N-22.....	40
4.6.5 Identifikasi kualitatif PEG 400	40
4.7 Pembuatan Kurva Baku Kalium Diklofenak	41
4.7.1 Pembuatan larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$	41
4.7.2 Pembuatan larutan baku induk kalium diklofenak.....	41
4.7.3 Pembuatan larutan baku kerja kalium diklofenak.....	41
4.7.4 Penentuan panjang gelombang maksimum kalium diklofenak	41
4.7.5 Pembuatan kurva baku kalium diklofenak.....	42
4.8 Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Kalium Diklofenak.....	42
4.8.1 Formula	42
4.8.2 Cara Pembuatan	42
4.9 Penentuan Karakteristik Fisiko-Kimia.....	45
4.9.1 Organoleptis	45
4.9.2 Uji keseragaman bobot (<i>weight variation</i>)	45
4.9.3 Persentase kandungan lengas (<i>moisture content</i>)	45

4.9.4 Uji kerataan (<i>flatness</i>)	45
4.9.5 Uji ketebalan (<i>thickness</i>).....	46
4.9.6 Uji penetapan kadar bahan aktif (<i>Drug content</i>).....	46
4.9.7 Uji homogenitas (<i>Homogeneity</i>)	46
4.10 Penentuan Pelepasan Obat dari Sediaan	46
4.10.1 Persiapan alat dan media uji pelepasan.....	46
4.10.2 Uji pelepasan kalium diklofenak	46
4.10.3 Penentuan jumlah kumulatif kalium diklofenak	47
4.10.4 Penentuan profil pelepasan kalium diklofenak	47
4.10.5 Penentuan laju pelepasan kalium diklofenak	47
4.11 Analisis Data	48
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	49
5.1 Identifikasi Kualitatif Bahan	49
5.1.1 Identifikasi kualitatif kalium diklofenak.....	49
5.1.2 Identifikasi kualitatif KMK.....	51
5.1.3 Identifikasi kualitatif PVP K-30	53
5.1.4 Identifikasi kualitatif EC N-22.....	55
5.1.5 Identifikasi kualitatif PEG 400	57
5.2 Pembuatan Kurva Baku Kalium Diklofenak	57
5.2.1 Penentuan panjang gelombang maksimum kalium diklofenak	57
5.2.2 Pembuatan kurva baku kalium diklofenak.....	58
5.3 Penentuan Karakteristik Fisika Sediaan <i>Patch</i> Kalium Diklofenak	59
5.3.1 Organoleptis	59
5.3.2 Uji keseragaman bobot (<i>weight variation</i>)	60
5.3.3 Persentase kandungan lengas (<i>moisture content</i>)	61
5.3.4 Uji kerataan (<i>flatness</i>)	62

5.3.5 Uji ketebalan (<i>thickness</i>).....	63
5.4 Penentuan Karakteristik Kimia Sediaan <i>Patch</i> Kalium Diklofenak	64
5.4.1 Hasil uji penetapan kadar bahan aktif (<i>drug content</i>).....	64
5.4.2 Hasil uji homogenitas (<i>homogeneity</i>)	65
5.5 Uji Pelepasan.....	66
5.5.1 Profil pelepasan kalium diklofenak dari sediaan <i>patch</i>	66
5.5.2 Laju pelepasan (Fluks) kalium diklofenak dari sediaan <i>patch</i>	69
5.5.3 Penentuan kinetika pelepasan kalium diklofenak dari sediaan <i>patch</i> . 73	
5.6 PEMBAHASAN	75
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	85
6.1 Kesimpulan	85
6.2 Saran.....	85
DAFTAR PUSTAKA	86
LAMPIRAN.....	92

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel II. 1 Berat molekul PVP.....	21
Tabel II. 2 Grade EC dengan nilai viskositas dan ukuran partikel rata-rata	22
Tabel II. 3 Berat molekul rata-rata dan viskositas dari polietilen glikol	26
Tabel IV. 1 Rancangan formula sediaan <i>patch</i> kalium diklofenak tipe matriks.....	42
Tabel V. 1 Hasil identifikasi kualitatif kalium diklofenak.	49
Tabel V. 2 Hasil identifikasi kualitatif karboksimetil kitosan (KMK).	51
Tabel V. 3 Hasil identifikasi kualitatif polivinil pirolidon (PVP) K-30.	53
Tabel V. 4 Hasil identifikasi kualitatif etil selulosa (EC) N-22.....	55
Tabel V. 5 Hasil identifikasi kualitatif polietilen glikol (PEG) 400.	57
Tabel V. 6 Serapan larutan baku kerja kalium diklofenak pada panjang gelombang maksimum.	58
Tabel V. 7 Serapan larutan baku kerja kalium diklofenak pada panjang gelombang maksimum.	58
Tabel V. 8 Hasil pengamatan organoleptis sediaan <i>patch</i> kalium diklofenak.....	59
Tabel V. 9 Hasil uji keseragaman bobot sediaan <i>patch</i> kalium diklofenak.....	60
Tabel V. 10 Hasil uji % <i>Moisture Content</i> (MC) sediaan <i>patch</i> kalium diklofenak.	61
Tabel V. 11 Hasil uji kerataan sediaan <i>patch</i> kalium diklofenak.	62
Tabel V. 12 Hasil uji ketebalan sediaan <i>patch</i> kalium diklofenak.	63
Tabel V. 13 Nilai serapan tiap replikasi kedua formula pada uji penetapan kadar.	64
Tabel V. 14 Hasil uji penetapan kadar kalium diklofenak dalam sediaan <i>patch</i>	64
Tabel V. 15 Hasil uji homogenitas sediaan <i>patch</i> kalium diklofenak.	65
Tabel V. 16 Hasil persen kumulatif kalium diklofenak yang terlepas.....	67
Tabel V. 17 Nilai fluks kalium diklofenak berdasarkan orde nol.....	69
Tabel V. 18 Nilai fluks kalium diklofenak berdasarkan model Higuchi.	70
Tabel V. 19 Nilai fluks kalium diklofenak berdasarkan model Korsmeyer-Peppas	71
Tabel V. 20 Nilai fluks kalium diklofenak pada setiap waktu mengikuti pelepasan terkontrol.	72
Tabel V. 21 Persamaan regresi dan nilai koefisien korelasi tiap model kinetika pelepasan kalium diklofenak.	74

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2. 1 Penampang kulit.....	7
Gambar 2. 2 Rute penetrasi obat.....	12
Gambar 2. 3 Komponen penyusun <i>patch</i> tipe matriks.....	16
Gambar 2. 4 Komponen penyusun <i>patch</i> tipe membran	16
Gambar 2. 5 Struktur kimia kalium diklofenak	19
Gambar 2. 6 Struktur kimia polivinilpirolidon	20
Gambar 2. 7 Struktur kimia etil selulosa	22
Gambar 2. 8 Struktur kimia karboksimetil kitosan.....	23
Gambar 2. 9 Struktur kimia mentol	25
Gambar 2. 10 Struktur kimia polietilen glikol.....	26
Gambar 2. 11 Struktur kimia metil metakrilat	27
Gambar 2. 12 <i>Paddle over Disc</i> (USP apparatus V).....	31
Gambar 3. 1 Kerangka konseptual penelitian.....	34
Gambar 4. 1 Skema kerja penelitian	38
Gambar 4. 2 Bagan alir pembuatan sediaan <i>patch</i> kalium diklofenak	44
Gambar 5. 1 Suhu lebur kalium diklofenak yang teramati menggunakan alat <i>Differential Thermal Analysis</i> (DTA).	49
Gambar 5. 2 Spektra inframerah sampel kalium diklofenak pada bilangan gelombang 400-4000 cm^{-1}	50
Gambar 5. 3 Spektra inframerah kalium diklofenak pada pustaka.....	50
Gambar 5. 4 Suhu lebur karboksimetil kitosan (KMK) yang teramati menggunakan alat <i>Differential Thermal Analysis</i> (DTA).	51
Gambar 5. 5 Spektra inframerah sampel karboksimetil kitosan (KMK) pada bilangan gelombang 400-4000 cm^{-1}	52
Gambar 5. 6 Spektra inframerah karboksimetil kitosan (KMK) pada pustaka	52
Gambar 5. 7 Suhu lebur polivinil pirolidon (PVP) K-30 yang teramati menggunakan alat <i>Differential Thermal Analysis</i> (DTA).	53
Gambar 5. 8 Spektra inframerah sampel polivinil pirolidon (PVP) K-30 pada bilangan gelombang 400-4000 cm^{-1}	54
Gambar 5. 9 Spektra inframerah polivinil pirolidon (PVP) K-30 pada pustaka.....	54

Gambar 5. 10 Suhu lebur etil selulosa (EC) N-22 yang teramati menggunakan alat <i>Differential Thermal Analysis (DTA)</i>	55
Gambar 5. 11 Spektra inframerah sampel etil selulosa (EC) N-22 pada bilangan gelombang 400-4000 cm^{-1}	56
Gambar 5. 12 Spektra inframerah etil selulosa (EC) N-22 pada pustaka	56
Gambar 5. 13 Panjang gelombang maksimum kalium diklofenak pada λ 277 nm.	58
Gambar 5. 14 Kurva baku kalium diklofenak dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 $\pm$ 0,05.	59
Gambar 5. 15 Penampakan visual <i>patch</i> kalium diklofenak pada formula 1 dan 2 disertai pengukuran diameter kedua formula <i>patch</i> sebesar 4 cm.	60
Gambar 5. 16 Histogram keseragaman bobot sediaan <i>patch</i> kalium diklofenak rerata 3 replikasi $\pm$ SD dengan perbandingan polimer KMK : PVP K-30 : EC N-22 (F1= 2:3:7 ; F2 = 3:2:7).	61
Gambar 5. 17 Histogram % <i>Moisture Content</i> (MC) sediaan <i>patch</i> kalium diklofenak rerata 3 replikasi $\pm$ SD dengan perbandingan polimer KMK : PVP K-30 : EC N-22 (F1= 2:3:7 ; F2 = 3:2:7).	62
Gambar 5. 18 Histogram ketebalan sediaan <i>patch</i> kalium diklofenak rerata 3 replikasi $\pm$ SD dengan perbandingan polimer KMK : PVP K-30 : EC N-22 (F1= 2:3:7 ; F2 = 3:2:7).	63
Gambar 5. 19 Histogram kadar kalium diklofenak (%) dalam sediaan <i>patch</i> dari rerata 3 replikasi $\pm$ SD dengan perbandingan polimer KMK : PVP K-30 : EC N-22 (F1= 2:3:7 ; F2 = 3:2:7).	64
Gambar 5. 20 Histogram homogenitas kadar kalium diklofenak dalam sediaan <i>patch</i> dari rerata 3 replikasi $\pm$ SD dengan perbandingan polimer KMK : PVP K-30 : EC N-22 (F1= 2:3:7 ; F2 = 3:2:7).	66
Gambar 5. 21 Profil pelepasan orde nol kalium diklofenak dari sediaan <i>patch</i> (rerata 3 replikasi $\pm$ SD) dengan perbandingan polimer KMK : PVP K-30 : EC N-22 (F1= 2:3:7 ; F2 = 3:2:7).	68
Gambar 5. 22 Profil pelepasan model Higuchi kalium diklofenak dari sediaan <i>patch</i> (rerata 3 replikasi $\pm$ SD) dengan perbandingan polimer KMK : PVP K-30 : EC N-22 (F1= 2:3:7 ; F2 = 3:2:7).	68

Gambar 5. 23 Profil pelepasan model Korsmeyer-Peppas kalium diklofenak dari sediaan <i>patch</i> (rerata 3 replikasi $\pm$ SD) dengan perbandingan polimer KMK : PVP K-30 : EC N-22 (F1= 2:3:7 ; F2 = 3:2:7).	69
Gambar 5. 24 Histogram laju pelepasan (fluks) orde nol kalium diklofenak dari sediaan <i>patch</i> (rerata 3 replikasi $\pm$ SD) dengan perbandingan polimer KMK : PVP K-30 : EC N-22 (F1= 2:3:7 ; F2 = 3:2:7).	70
Gambar 5. 25 Histogram laju pelepasan (fluks) model Higuchi kalium diklofenak dari sediaan <i>patch</i> (rerata 3 replikasi $\pm$ SD) dengan perbandingan polimer KMK : PVP K-30 : EC N-22 (F1= 2:3:7 ; F2 = 3:2:7).	70
Gambar 5. 26 Histogram laju pelepasan (fluks) model Korsmeyer-Peppas kalium diklofenak dari sediaan <i>patch</i> (rerata 3 replikasi $\pm$ SD) dengan perbandingan polimer KMK : PVP K-30 : EC N-22 (F1= 2:3:7 ; F2 = 3:2:7).	71
Gambar 5. 27 Kurva laju pelepasan (fluks) terkontrol kalium diklofenak dari sediaan <i>patch</i> (rerata 3 replikasi $\pm$ SD) dengan perbandingan polimer KMK : PVP K-30 : EC N-22 (F1= 2:3:7 ; F2 = 3:2:7).	72
Gambar 5. 28 Kurva kinetika pelepasan orde nol kalium diklofenak dari sediaan <i>patch</i> (rerata 3 replikasi $\pm$ SD) dengan perbandingan polimer KMK : PVP K-30 : EC N-22 (F1= 2:3:7 ; F2 = 3:2:7).	73
Gambar 5. 29 Kurva kinetika pelepasan model Higuchi kalium diklofenak dari sediaan <i>patch</i> (rerata 3 replikasi $\pm$ SD) dengan perbandingan polimer KMK : PVP K-30 : EC N-22 (F1= 2:3:7 ; F2 = 3:2:7).	74
Gambar 5. 30 Kurva kinetika pelepasan model Korsmeyer-Peppas kalium diklofenak dari sediaan <i>patch</i> (rerata 3 replikasi $\pm$ SD) dengan perbandingan polimer KMK : PVP K-30 : EC N-22 (F1= 2:3:7 ; F2 = 3:2:7).	74

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Sertifikat analisis kalium diklofenak.....	92
Lampiran 2 Sertifikat analisis karboksimetil kitosan (KMK)	93
Lampiran 3 Sertifikat analisis etil selulosa (EC) N-22	94
Lampiran 4 Sertifikat analisis polietilen glikol (PEG) 400	95
Lampiran 5 Sertifikat analisis metil metakrilat.....	96
Lampiran 6 Perhitungan bahan dalam formula <i>patch</i> kalium diklofenak	97
Lampiran 7 Hasil perhitungan uji % <i>moisture content</i> (MC)	99
Lampiran 8 Hasil perhitungan uji penetapan kadar kalium diklofenak dalam sediaan <i>patch</i>	100
Lampiran 9 Hasil perhitungan uji homogenitas kadar kalium diklofenak.....	101
Lampiran 10 Hasil perhitungan uji pelepasan kalium diklofenak dari sediaan <i>patch</i> ..	103
Lampiran 11 Analisis statistik <i>independent t-test</i> uji keseragaman bobot sediaan.....	106
Lampiran 12 Analisis statistik <i>independent t-test</i> uji % <i>moisture content</i> (MC).....	107
Lampiran 13 Analisis statistik <i>independent t-test</i> uji ketebalan	108
Lampiran 14 Analisis statistik <i>independent t-test</i> uji penetapan kadar bahan aktif.....	109
Lampiran 15 Analisis statistik <i>independent t-test</i> uji homogenitas	110
Lampiran 16 Analisis statistik <i>independent t-test</i> uji pelepasan.....	111

DAFTAR SINGKATAN

BCS	: <i>Biopharmaceutical Classification System</i>
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
DTA	: <i>Differential Thermal System</i>
EC	: <i>Ethyl Cellulose</i>
FTIR	: <i>Fourier Transform infrared</i>
IR	: <i>Infrared</i>
KBr	: Kalium bromida
KMK	: Karboksimetil kitosan
KV	: Koefisien variasi
NSAID	: <i>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug</i>
OA	: <i>Osteoarthritis</i>
PEG	: Polietilen glikol
PSA	: <i>Pressure sensitive adhesive</i>
PVP	: Polivinil pirolidon
pH	: <i>Potential hydrogen</i> (derajat keasaman)
pKa	: <i>Log of the acid dissociation constant</i> (derajat ionisasi asam)
ppm	: <i>part per million</i>
TDDS	: <i>Transdermal Drug Delivery System</i>
UV	: <i>Ultraviolet</i>