

SKRIPSI

OPTIMASI KONSENTRASI PROPILEN GLIKOL DAN ETANOL TERHADAP RESPON PELEPASAN KETOPROFEN DARI SEDIAAN GEL DENGAN METODE *RESPONSE SURFACE*

OPTIMIZATION OF PROPYLENE GLYCOL AND ETHANOL CONCENTRATION ON THE RELEASE RESPONSE OF KETOPROFEN IN GEL PREPARATION USING RESPONSE SURFACE METHODOLOGY

Disusun dan diajukan oleh

USWATI NISWAH

N011 17 1502



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**OPTIMASI KONSENTRASI PROPILEN GLIKOL DAN ETANOL
TERHADAP RESPON PELEPASAN KETOPROFEN DARI SEDIAAN
GEL DENGAN METODE *RESPONSE SURFACE***

**OPTIMIZATION OF PROPYLENE GLYCOL AND ETHANOL
CONCENTRATION ON THE RELEASE RESPONSE OF KETOPROFEN
IN GEL PREPARATION USING RESPONSE SURFACE
METHODOLOGY**

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

USWATI NISWAH

N011 17 1502

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

OPTIMASI KONSENTRASI PROPILLEN GLIKOL DAN ETANOL
TERHADAP RESPON PELEPASAN KETOPROFEN DARI SEDIAAN GEL
DENGAN METODE *RESPONSE SURFACE*

USWATI NISWAH

N011 17 1502



Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Achmad Himawan'.

Achmad Himawan, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19891207 201504 1 002

Pembimbing Pendamping

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Siswanto'.

Siswanto, S.Si., M.Si.
NIP. 19920107 201903 1 012

Pada tanggal: 26 Februari 2021

LEMBAR PENGESAHAN

OPTIMASI KONSENTRASI PROPILEN GLIKOL DAN ETANOL TERHADAP RESPON PELEPASAN KETOPROFEN DARI SEDIAAN GEL DENGAN METODE *RESPONSE SURFACE*

Disusun dan diajukan oleh:

USWATI NISWAH
N011 17 1502

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas
Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 26 Februari 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



Achmad Himawan, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19891207 201504 1 002

Pembimbing Pendamping



Siswanto, S.Si., M.Si.
NIP. 19920107 201903 1 012

Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19820610 200801 1 012

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Uswati Niswah

NIM : N011171502

Program Studi : Farmasi

Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul Optimasi Konsentrasi Propilen Glikol dan Etanol terhadap Respon Pelepasan Ketoprofen dari Sediaan Gel dengan Metode *Respon Surface* adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 26 Februari 2021

Yang Menyatakan



Uswati Niswah

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur kepada kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini, yang merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan studi dan mendapatkan gelar sarjana pada program studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Dalam penyusunan skripsi ini sangat banyak kendala yang penulis hadapi, namun karena pertolongan Allah SWT dan dukungan, serta bantuan dari beberapa pihak, sehingga penulis dapat mengatasi dan melalui berbagai kendala-kendala tersebut. Oleh karena itu, perkenankan penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang tulus kepada:

1. Bapak Achmad Himawan, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing utama dan Bapak Siswanto, S.Si., M.Si. selaku pembimbing pendamping yang dengan ikhlas membimbing, meluangkan waktu, kesabaran dan kepedulian dalam memberikan arahan selama penelitian dan penyusunan skripsi hingga selesai.
2. Ibu Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt. dan Bapak Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku penguji yang telah meluangkan waktu, memberikan kritik, saran, dan masukan-masukan yang sangat berguna selama penyusunan skripsi ini.
3. Bapak Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran untuk memberikan ilmu dan semangat dalam pengerjaan penelitian ini.

4. Dekan, Wakil Dekan, serta staf dosen dan segenap pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas bantuan dan dukungan yang diberikan dalam menyelesaikan pendidikan.
5. Ibu Sumarheni, S.Si., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing akademik yang senantiasa memberikan dukungan, arahan, masukan, konseling, dan membantu saya selama menjalani studi di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
6. Kepada kedua orang tua saya yaitu ayahanda Tibe Dg. Maserang, S.E dan ibunda Nurjannah, S.KM yang saya sayangi dan hormati telah senantiasa memberikan doa, nasehat, dukungan, kasih sayang, motivasi, dan semangat dari awal hingga menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
7. Kepada kedua kakak saya yaitu Ismawati, S.Si., M.Si., Apt. dan almarhum Muh. Idham yang selalu mendampingi dan tidak bosannya memberikan semangat untuk menyelesaikan pendidikan program sarjana ini dengan baik.
8. Kepada Ibu Sumiati, S.Si. selaku laboran Lab Farmasetika yang selalu memberikan semangat dan menemani penulis di laboratorium selama penelitian.
9. Kepada K.A.L Farmasetika FF UH yang telah menjadi tempat belajar dan mengembangkan diri penulis serta teman-teman asisten seperjuangan yang selalu membantu dan memberi semangat dalam pengerjaan penelitian ini.

10. Kepada sahabat-sahabat saya, Qurata ayun, Anjeli Febriani Mahdang, Dyah Wahyunisfa, Sri Resky Handayani, Farhan Zulfadly, Anisah, Mega Tri Satria, dan Nursyahputri Nasution yang selalu memberikan dukungan, doa, semangat, dan motivasi kepada saya sehingga dapat menyelesaikan skripsi dan studi difarmasi.
11. Kepada Hardiana Lestari yang sudah memberikan tumpangan dari makan sampai tidur dirumahnya selama saya mengerjakan skripsi ini.
12. Kepada Muhammad Fuad dan Ayu Sri Mulyani yang telah memberikan semangat, dukungan, dan doa kepada saya dari awal hingga menyelesaikan pendidikan program sarjana ini dengan baik.
13. Kepada Vidyakhanti Wiryady yang telah menemani selama penelitian, memberikan semangat dan dukungan kepada saya dari awal hingga menyelesaikan skripsi ini.

Permohonan maaf penulis sampaikan yang sebesar-besarnya kepada seluruh pihak yang mungkin pernah merasa dirugikan atau disakiti oleh penulis baik sengaja maupun tidak disengaja. Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan yang telah diberikan dan semoga karya ini dapat memberikan manfaat bagi pertumbuhan dan perkembangan ilmu pengetahuan dalam bidang kesehatan, Aamiin.

Makassar, 26 Februari 2021

Uswati Niswah

ABSTRAK

USWATI NISWAH. Optimasi Konsentrasi Propilen Glikol dan Etanol terhadap Respon Pelepasan Ketoprofen dari Sediaan Gel dengan Metode *Response Surface*. (dibimbing oleh Achmad Himawan dan Siswanto).

Stratum korneum merupakan lapisan kulit terluar yang tidak semua obat dapat menembus kulit dengan mudah disebabkan struktur kulit yang sangat kompleks. Maka laju penetrasi obat melalui stratum korneum dapat ditingkatkan dengan penggunaan bahan peningkat penetrasi dan kosolven yaitu propilen glikol dan etanol yang meningkatkan kelarutan obat dan mengganggu susunan lemak pada stratum korneum sehingga kedua bahan tersebut dapat memfasilitasi obat untuk menembus kulit dan meningkatkan jumlah obat yang terpenetrasi ke dalam kulit. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk analisis terhadap karakteristik fisik dari sediaan gel ketoprofen dan melakukan optimasi konsentrasi propilen glikol sebagai peningkat penetrasi dan etanol sebagai kosolven dengan metode *response surface* berdasarkan respon pelepasan ketoprofen dari sediaan gel. Hasil analisis menunjukkan karakteristik fisik dari sediaan gel ketoprofen yaitu menghasilkan sediaan yang keruh, berbentuk gel, dan berbau khas, memiliki pH 7,75 dan viskositas 26533 cPs, dan tipe alirannya pseudoplastis. Berdasarkan hasil analisis tersebut maka konsentrasi optimal dari propilen glikol dan etanol adalah 17,17% dan 40% dan menghasilkan permeat kumulatif pada jam ke-24 sebesar 1,147 mg/cm².

Kata kunci: Stratum korneum, ketoprofen, propilen glikol, etanol, metode *response surface*.

ABSTRACT

USWATI NISWAH. Optimization of The Concentration of Propylene Glycol and Ethanol on The Response to The Release of Ketoprofen From The Gel Preparation Using The Response Surface Method. (Supervised by Achmad Himawan and Siswanto).

The stratum corneum is the outermost layer of the skin where not all drugs can penetrate the skin easily due to the very complex structure of the skin. Then the rate of drug penetration through the stratum corneum can be increased by the use of penetration enhancing agents and cosolvents, namely propylene glycol and ethanol which increase drug solubility and interfere with the composition of fat in the stratum corneum so that these two materials can facilitate the drug to penetrate the skin and increase the amount of drug penetrated into skin. Therefore, this study was conducted to analyze the physical characteristics of ketoprofen gel preparations and to optimize the concentration of propylene glycol as a penetration enhancer and ethanol as a cosolvent with the response surface method based on the response of the release of ketoprofen from the gel preparation. The analysis showed that the physical characteristics of the ketoprofen gel preparation were cloudy, gel-shaped, and had a distinctive odor, had a pH of 7,75 and a viscosity of 26533 cPs, and the flow type was pseudoplastic. Based on the results of the analysis, the optimal concentrations of propylene glycol and ethanol were 17.17% and 40% and resulted in a cumulative permeate at 24 hours of 1.147 mg/cm².

Keywords: Stratum corneum, ketoprofen, propylene glycol, ethanol, response surface methodology

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Penggunaan AINS topikal	5
II.2 Ketoprofen	6
II.3 Sistem Penghantaran Obat Transdermal	8
II.4 <i>Enhancer</i> Kimia	11
II.5 Pengaruh Pelarut atau Kosolven dalam Penetrasi Obat	12
II.6 Gel	13
II.7 Desain Eksperimen	14
II.8 Uraian Bahan	15

BAB III METODE PENELITIAN	18
III.1 Alat dan Bahan	18
III.2 Cara Kerja	18
III.2.1 Formula Dasar	18
III.2.2 Evaluasi Formula Dasar	19
III.2.2.1 Evaluasi Organoleptis	19
III.2.2.2 Evaluasi pH	19
III.2.2.3 Evaluasi Viskositas	20
III.2.2.4 Evaluasi Reologi	20
III.2.3 Desain Eksperimen Optimasi	21
III.2.4 Pembuatan Kurva Baku	21
III.2.4.1 Pembuatan <i>Phosphate Buffered Saline</i> (PBS) pH 7,4	21
III.2.4.2 Pembuatan Larutan Stok Ketoprofen	22
III.2.4.3 Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum	22
III.2.4.4 Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen	22
III.2.4.5 Evaluasi Respon Pelepasan Ketoprofen Secara <i>In-Vitro</i>	23
III.2.5 Evaluasi Karakteristik Fisik Formula Hasil Optimasi dan Formula Pembanding	24
III.2.5.1 Evaluasi Organoleptis	24
III.2.5.2 Evaluasi pH	24
III.2.5.3 Evaluasi Viskositas	24
III.2.5.4 Evaluasi Reologi	24
III.2.5.5 Uji Permeasi <i>In-Vitro</i>	24
III.2.6 Analisis data	24

III.2.7 Penarikan Kesimpulan	24
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	25
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	43
V.1 Kesimpulan	43
V.2 Saran	43
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN	49

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Rancangan formula dasar	19
2. Desain eksperimen optimasi	21
3. Hasil evaluasi organoleptis formula dasar	26
4. Respon optimasi	36
5. Hasil evaluasi organoleptis formula hasil optimasi dan sediaan x	37
6. Rancangan formula optimasi	51
7. Hasil evaluasi pH formula dasar	55
8. Hasil evaluasi pH optimasi	56
9. Hasil evaluasi pH formula hasil optimasi dan sediaan x	56
10. Hasil evaluasi viskositas formula dasar	56
11. Hasil evaluasi viskositas optimasi	56
12. Hasil evaluasi viskositas formula hasil optimasi dan sediaan x	57
13. Hasil evaluasi reologi formula dasar	57
14. Hasil evaluasi reologi formula hasil optimasi dan sediaan x	57
15. Hasil uji permeasi formula hasil optimasi	58
16. Hasil uji permeasi sediaan x	59
17. Hasil uji permeasi optimasi (OF1)	60
18. Hasil uji permeasi optimasi (OF2)	61
19. Hasil uji permeasi optimasi (OF3)	62

20. Hasil uji permeasi optimasi (OF4)	63
21. Hasil uji permeasi optimasi (OF5)	64
22. Hasil uji permeasi optimasi (OF6)	65
23. Hasil uji permeasi optimasi (OF7)	66
24. Hasil uji permeasi optimasi (OF8)	67
25. Hasil uji permeasi optimasi (OF9)	68

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Rumus struktur ketoprofen	6
2. Rute penetrasi obat transdermal	10
3. Diagram batang evaluasi pH formula dasar	27
4. Diagram batang evaluasi viskositas formula dasar	28
5. Kurva profil reologi formula dasar	30
6. Kurva aliran	31
7. Plot efek utama pada permeasi 24 jam dari propilen glikol dan etanol	32
8. Plot interaksi pada permeasi 24 jam dari propilen glikol dan etanol	33
9. Plot kontur dari (a) permeasi 24 jam; (b) viskositas; (c) pH	35
10. Diagram batang hasil evaluasi pH formula hasil optimasi dan sediaan x	38
11. Diagram batang hasil evaluasi viskositas formula hasil optimasi dan sediaan x	39
12. Kurva profil reologi formula hasil optimasi dan sediaan x	40
13. Kurva profil permeasi ketoprofen dari sediaan gel	40
14. Panjang gelombang ketoprofen	52
15. Persamaan kurva baku ketoprofen	52
16. Hasil evaluasi organoleptis pada (a) F1; (b) F2; (c) F3; (d) F4	53
17. Hasil evaluasi organoleptis pada (a) formula hasil optimasi; (b) sediaan x	53

18. Plot interaksi pada pH dari propilen glikol dan etanol	69
19. Plot interaksi pada viskositas dari propilen glikol dan etanol	69
20. Plot efek utama pada pH	70
21. Plot efek utama pada viskositas	70
22. Plot optimasi	71

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Pembuatan gel ketoprofen	49
2. Alur kerja penelitian	50
3. Tabel rancangan formula optimasi	51
4. Panjang gelombang maksimum dan kurva baku	52
5. Gambar hasil penelitian	53
6. Perhitungan uji permeasi gel ketoprofen	54
7. Tabel hasil evaluasi	55
8. Tabel hasil uji permeasi <i>in vitro</i>	58
9. Plot Interaksi	69
10. Plot efek utama	70
11. Plot optimasi	71
12. Hasil analisis statistika	72

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Ketoprofen merupakan obat golongan anti-inflamasi non-steroid yang memiliki efek anti-inflamasi dan analgesik, dan sering digunakan pada pengobatan simtomatik dari *rheumatoid arthritis* akut dan kronis, serta *osteoarthritis* (Ambala dan Vemula, 2015). Ketoprofen merupakan salah satu turunan asam propionat yang bekerja dengan menghambat pembentukan prostaglandin di jalur asam arakidonat yang merupakan jalur sintesis yang berperan dalam melindungi mukosa saluran cerna. Berdasarkan mekanisme tersebut maka penggunaan ketoprofen secara oral dalam dosis tinggi (>300 mg) dapat menimbulkan efek yang tidak diinginkan yaitu mengiritasi lambung dan mengakibatkan perdarahan akibat penghambatan sintesis mukosa lambung (Samosir dkk., 2019). Salah satu cara mengatasi masalah tersebut adalah dengan memformulasikan ketoprofen ke dalam bentuk sediaan topikal.

Pemberian obat secara topikal dapat memfasilitasi penghantaran molekul obat yang aman dan efektif dengan dosis yang lebih rendah jika dibandingkan dengan bentuk sediaan oral. Keuntungan lainnya dari bentuk sediaan topikal adalah optimalisasi konsentrasi obat di tempat yang diinginkan dan mengurangi kemungkinan efek samping seperti iritasi pada saluran cerna. Salah satu contoh sediaan topikal yang telah

berkembang baik dalam kosmetik maupun sediaan farmasi adalah gel (Ambala dan Vemula, 2015).

Gel merupakan sistem semipadat yang terdiri dari dispersi molekul kecil atau besar dalam pembawa cairan berair yang telah dikentalkan dengan zat pembentuk gel (Allen dan Ansel, 2014). Gel memiliki beberapa keuntungan yaitu lebih mudah digunakan, memiliki penyebaran yang lebih baik di kulit, tidak meninggalkan lemak sehingga mudah dicuci dan akan memberikan efek pendinginan akibat penguapan pelarutnya (Jones, 2008; Nurdianti, 2015).

Dalam praktek farmasi modern, senyawa terapeutik yang dioleskan pada kulit untuk penghantaran transdermal, harus melintasi lapisan kulit terluar yaitu stratum korneum. Seperti yang kita ketahui, tidak semua obat dapat menembus kulit dengan mudah disebabkan struktur kulit yang sangat kompleks. Untuk mengatasi masalah ini, laju penetrasi obat melalui stratum korneum dapat ditingkatkan dengan penggunaan bahan peningkat penetrasi (Prakash dkk., 2016). Salah satu contoh peningkat penetrasi yang paling efektif digunakan adalah propilen glikol (Lachman dkk., 1994) yang memiliki mekanisme melalui peningkatan kelarutan bahan obat sehingga meningkatkan difusi obat menembus membran sel serta memberikan efek hidrasi pada kulit yang berujung pada meningkatnya jumlah obat yang berpenetrasi melalui kulit (Ameliana dkk., 2018). Menurut penelitian Yen dkk (2015), propilen glikol memiliki aktivitas

peningkat penetrasi yang tinggi dan dianggap paling aman karena efek iritasi yang rendah pada kulit.

Selain propilen glikol, etanol juga digunakan sebagai kosolven yang dapat membantu penetrasi obat dengan meningkatkan kelarutan formula dan mengubah parameter kelarutan dari stratum korneum. Aktivitas termodinamika dari obat yang terlarut dalam etanol akan mendorong obat ke dalam stratum korneum sehingga mempercepat penetrasi obat ke stratum korneum (Annisa, 2020). Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh dua faktor (jumlah propilen glikol dan etanol) pada permeasi kulit dan untuk mengetahui hubungan sebab akibat antara output (variabel respon) dan faktor-faktor yang mempengaruhinya menggunakan *design of experiment* (DoE).

Design of Experiment (DoE) merupakan suatu teknik statistik yang digunakan di dalam kajian eksperimen dalam rangka peningkatan kualitas produk dan proses. DoE tidak hanya melihat pengaruh faktor dari suatu eksperimen, namun juga dapat digunakan untuk menentukan titik optimal dari eksperimen yang multifaktor, yakni dikenal sebagai *Response Surface Methodology* (RSM) (Hadiyat, 2012)

Response surface methodology (RSM) adalah metode statistika yang berguna untuk mengembangkan, meningkatkan, dan mengoptimalkan proses, suatu respon dipengaruhi oleh beberapa faktor (variabel independen). Gagasan utama dari metode ini adalah mengetahui pengaruh variabel bebas terhadap respon, mendapatkan model hubungan

antara variabel bebas dan respon serta mendapatkan kondisi proses yang menghasilkan respon terbaik. Di samping itu, metode RSM ini memiliki keunggulan yang diantaranya tidak memerlukan data-data percobaan dalam jumlah yang besar dan tidak membutuhkan waktu lama (Prabudi dkk., 2018).

Sejauh ini, belum ada penelitian yang dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh dua faktor yaitu jumlah pelarut etanol dan propilen glikol terhadap permeasi obat dengan ketoprofen sebagai model dalam suatu sediaan gel dengan metode *response surface*. Oleh karena itu, peneliti ingin mengoptimalkan kedua faktor tersebut menggunakan *response surface methodology* untuk mendapatkan profil permeasi kulit yang ditargetkan (permeasi tinggi) dalam sediaan gel ketoprofen.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas, maka permasalahan yang timbul adalah bagaimana respon pelepasan ketoprofen dari sediaan gel topikal akibat variasi jumlah peningkat penetrasi dan kosolven dalam formula jika dianalisis dengan metode *response surface*.

I.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis respon pelepasan ketoprofen dari sediaan gel topikal akibat variasi jumlah peningkat penetrasi dan kosolven dalam formula jika dianalisis dengan metode *response surface*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Penggunaan AINS Topikal

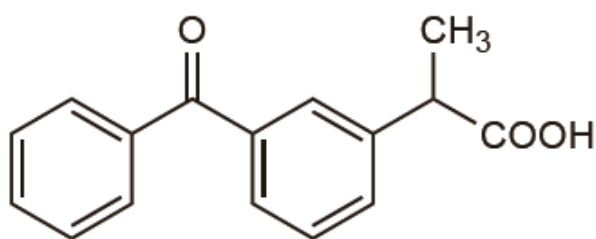
Obat anti-inflamasi (anti radang) non steroid, atau yang lebih dikenal dengan sebutan NSAID (*Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs*)/AINS adalah suatu golongan obat yang memiliki khasiat analgesik (peredam nyeri), anti piretik (penurun panas), dan anti inflamasi (anti radang). Inflamasi adalah salah satu respon utama dari sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi atau iritasi (Wahyuni dkk., 2019).

AINS bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase 1 dan 2 (COX-1 dan COX-2) sehingga menurunkan produksi prostaglandin (PGE₂) dan prostasiklin (PGI₂) yang merupakan mediator inflamasi sehingga mengakibatkan terjadinya vasokonstriksi. Selain mengakibatkan vasokonstriksi, penghambatan produksi prostaglandin ini berefek pada meningkatnya retensi natrium. Penggunaan AINS ini dapat berdampak pada timbulnya beberapa efek samping dan komplikasi seperti gangguan fungsi ginjal, edema, hipertensi, dan pendarahan di gastrointestinal (Lovell dan Ernst, 2017). Berdasarkan efek samping yang ditimbulkan, perlu dilakukan penggantian rute pemberian melalui topikal (Octasari dan Ayuningtyas, 2016).

Pemberian obat secara topikal dapat meningkatkan bioavailabilitas, menghindari *first-pass metabolism* di hati, dan mengurangi efek samping

lainnya yang terkait dengan terapi sistemik (Mcpherson dan Cimino, 2013; Octasari dan Ayuningtyas, 2016). Obat yang dioleskan secara topikal (misalnya *patches*, krim, gel, salep, larutan, dan lain-lain) ditujukan untuk tindakan lokal atau efek sistemik. Keefektifan obat secara sistemik dari pengobatan topikal bergantung pada kemampuan penetrasi obat ke dalam kulit serta kemampuan memasuki sirkulasi atau diabsorpsi ke dalam jaringan yang lebih dalam untuk menghambat siklooksigenase (Octasari dan Ayuningtyas, 2016).

II.2 Ketoprofen



Gambar 1. Rumus struktur ketoprofen (Sweetman, 2009)

Ketoprofen merupakan golongan obat anti inflamasi non-steroid (AINS) turunan asam propionat yang digunakan secara luas untuk mengurangi rasa nyeri dan inflamasi seperti, *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis*. Dosis ketoprofen untuk pengobatan reumatik adalah 100-200 mg dalam 2 hingga 4 dosis terbagi. Ketoprofen juga dapat digunakan sebagai gel untuk menghilangkan rasa sakit lokal sebesar 2.5% yang dioleskan 2 hingga 4 kali sehari sampai 10 hari (Sweetman, 2009).

Efek antiinflamasi dari ketoprofen berasal dari penghambatan cyclooxygenase-2 (COX-2), enzim yang terlibat dalam sintesis

prostaglandin melalui jalur asam arakidonat. Hal ini menyebabkan penurunan kadar prostaglandin yang merupakan mediator nyeri, demam, dan peradangan. Ketoprofen adalah inhibitor siklooksigenase non-selektif (Vyas dkk., 2014). Penghambatan cyclooxygenase-1 (COX-1) dapat memberikan beberapa efek samping yaitu dengan gangguan gastrointestinal, dispepsia, mual, ulserasi dan pendarahan pada lambung ketika diberikan secara peroral (Rhee dkk., 2001).

Ketoprofen merupakan bubuk berwarna putih atau hampir putih, praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam etanol, diklorometan dan aseton (Sweetman, 2009). Ketoprofen termasuk obat golongan BCS kelas II yang memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi (Shohin dkk., 2011). Ketoprofen menunjukkan absorpsi yang baik serta merupakan salah satu obat golongan AINS terbaik yang digunakan secara *transdermal*, dibandingkan dengan diklofenak dan indometasin (Adachi dkk., 2011). Penggunaan ketoprofen secara *transdermal* dapat mengurangi efek samping pemberian secara peroral dan menjaga konsistensi obat dalam plasma sehingga dapat digunakan untuk terapi dosis tunggal dalam waktu yang lama (Vyas dkk., 2014).

Ketoprofen memiliki data fisikokimia yaitu memiliki logaritma yang hampir optimal untuk koefisien distribusi ($\log D$) dalam n-oktanol / air yaitu 2,94 (Adachi dkk., 2011) dan koefisien partisi ($\log P$) bernilai 3,2. Nilai pKa ketoprofen pada suhu 25°C yaitu 4,45 (Shohin dkk., 2012).

II.3 Sistem Penghantaran Obat Transdermal

Sistem penghantaran obat secara transdermal dalam penggunaan pengobatan melalui kulit memiliki tujuan untuk efek terapi lokal serta untuk efek terapi sistemik (Nurahmanto, 2016). Penghantaran obat secara transdermal dapat dirancang dalam bentuk sediaan topikal seperti salep, krim, gel, dan lain-lain (Allen dan Ansel, 2014). Aplikasi topikal memungkinkan penghantaran langsung zat aktif ke area target sambil meminimalkan risiko efek samping sistemik (Rafanan dkk., 2018).

Dalam sebuah penelitian yang mengamati difusi dan kinetika pelepasan sediaan AINS topikal melalui jalur perkutan, gel ketoprofen memiliki kapasitas penetrasi *in vitro* sebesar 21,9%, sedangkan emulsi diklofenak, gel asam niflumik dan gel piroksikam melepaskan zat aktifnya pada tingkat yang jauh lebih rendah yaitu masing-masing 11,2, 4,4, dan 0,5% (Rafanan dkk., 2018).

Umumnya, ketoprofen topikal mencapai konsentrasi obat tinggi di jaringan sendi sedangkan pada kadar plasma tetap rendah. Konsentrasi ketoprofen menurun dengan cepat di plasma dan jaringan lemak sinovial, tetapi lebih bertahan dalam kapsul sendi dan cairan sinovial. Peningkatan waktu tinggal ketoprofen dalam cairan sinovial dapat mengatasi suatu nyeri sendi dan peradangan (Rafanan dkk., 2018).

Rute pemberian obat transdermal memiliki keterbatasan, yakni sulitnya penetrasi ke dalam kulit. Hal ini disebabkan oleh adanya stratum korneum yang menjadi barier utama masuknya obat ke dalam kulit.

Penetrasi obat transdermal dapat mempengaruhi bioavailabilitasnya. Semakin sedikit obat yang berhasil penetrasi ke dalam kulit, maka bioavailabilitasnya menjadi lebih rendah. Struktur stratum korneum berupa “bata” dan “semen”. Bata diidentifikasi sebagai korneosit sedangkan semen diidentifikasi sebagai matriks interselular lipid. Korneosit mengandung keratin yang saling cross-linked sedangkan interselular lipid mengandung ceramid, asam lemak, kolesterol yang tersusun membentuk kristalin lamellar bilayer (Annisa, 2020).

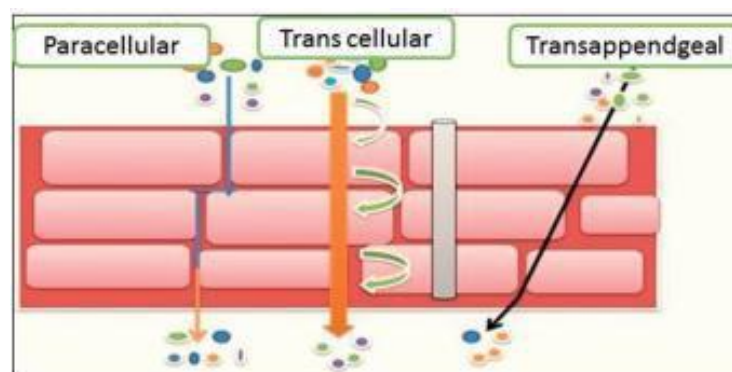
Penetrasi obat ke dalam kulit dapat melalui rute trans-epidermal (trans-selular dan paraselular) dan rute trans-appendegeal, (Annisa, 2020)

II.3.1 Rute Trans-epidermal

Rute trans-epidermal dibagi menjadi 2, yakni rute trans-selular dan paraselular. Pada rute trans-selular, molekul obat melewati korneosit dan interselular lipid secara lurus menembus epidermis. Sedangkan pada rute paraselular, obat hanya melewati interselular lipid tanpa melewati keratinosit. Sebagian besar rute penetrasi transdermal melalui rute paraselular. Molekul polar dan non-polar berdifusi melalui rute trans-selular dan paraselular dengan mekanisme yang berbeda. Molekul polar sebagian besar berdifusi melalui jalur polar dengan mengikat air pada stratum korneum yang terhidrasi, biasanya lebih disukai melalui rute trans-selular. Sedangkan molekul non-polar ($\log P > 2$) akan terlarut dan terdifusi melalui matriks lipid dari stratum korneum, biasanya lebih disukai melalui rute paraselular.

II.3.2 Rute Trans-appendegal

Rute trans-appendegal adalah rute penetrasi obat melalui kanal/pori yang berasal dari folikel rambut atau kelenjar keringat. Meskipun rute ini memiliki permeabilitas yang tinggi, namun peranannya tidak terlalu besar karena luas area rambut di permukaan kulit hanya 0.1% dari total keseluruhan kulit. Rute ini biasanya untuk molekul ion dan molekul yang sangat polar sehingga sulit permeasi melalui stratum korneum.



Gambar 2. Rute penetrasi obat transdermal (Annisa, 2020)

Sifat fisik-kimia dari molekul obat dapat menyebabkan terjadinya variasi kemampuan penetrasi obat ke dalam kulit. Sifat fisik-kimia obat dipengaruhi oleh koefisien partisi, ukuran molekul, kelarutan, titik leleh, kemampuan ionisasi, serta koefisien difusi. Selain itu, kemampuan penetrasi ke dalam kulit juga dipengaruhi oleh sistem penghantaran obatnya, seperti kemampuan permeasi transdermal. Secara umum permeasi transdermal dapat ditingkatkan melalui 3 mekanisme, yaitu merusak atau mengubah sifat fisik-kimia stratum korneum, interaksi dengan interselular dalam stratum korneum, serta meningkatkan partisi

obat dalam stratum korneum. Untuk meningkatkan kemampuan permeasi transdermal dapat menggunakan enhancer kimia maupun enhancer fisik.

II.4 Enhancer Kimia

Senyawa kimia diketahui dapat berinteraksi dengan kulit dan dapat menembus struktur lipid bilayer (Annisa, 2020). Lebih dari 275 senyawa kimia yang dapat digunakan sebagai penambah penetrasi kulit seperti aseton, azon, dimethylacetamide, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, etanol, asam oleat, polietilen glikol, propilen glikol, dan natrium lauril sulfat (Allen dan Ansel, 2014). Enhancer kimia dapat meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit dengan cara mengekstraksi lipid dari kulit sehingga merusak lipid lamella dan menyebabkan fluidisasi serta membentuk jalur difusi atau melakukan partisi senyawa kimia ke dalam lipid bilayer. Enhancer kimia idealnya memiliki sifat sebagai berikut: tidak toksik, tidak mengiritasi, tidak menimbulkan alergi, bekerja cepat, aktivitasnya dapat diprediksi dan reproduibel, tidak menimbulkan efek farmakologi (inert), cepat pemulihan, dapat kompatibel dengan obat dan eksipien, serta idelanya tidak berbau dan tidak berwarna (Annisa, 2020).

Propilen glikol merupakan salah satu enhancer kimia yang dapat meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit. Mekanisme propilen glikol sebagai peningkat penetrasi yaitu meningkatkan kelarutan bahan obat sehingga dapat meningkatkan difusi obat menembus membran sel dan memberikan efek hidrasi pada kulit yaitu melunakkan lapisan keratin pada stratum korneum sehingga meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi

lewat kulit (Ameliana dkk., 2018). Propilen glikol memiliki aktivitas peningkat penetrasi yang tinggi dan dianggap paling aman karena efek iritasi yang rendah pada kulit (Yen dkk., 2015).

II.5 Pengaruh Pelarut atau Kosolven dalam Penetrasi Obat

Kelarutan obat yang sulit larut dalam air dapat sering ditingkatkan dengan penambahan pelarut larut air disebut kosolven (Vemula dkk., 2010). Kosolven telah banyak digunakan sebagai pelarut serta digunakan sebagai peningkat penetrasi dalam formulasi untuk sediaan topikal (HO dkk., 1994). Contoh pelarut yang digunakan sebagai kosolven yaitu PEG 300, propilen glikol, dan etanol (Vemula dkk., 2010). Kosolven yang digunakan sebagai pelarut, memiliki pengaruh besar pada pengiriman perkutan dari sediaan topikal dan menyediakan cara untuk menyesuaikan tingkat penetrasi produk topikal dengan menyesuaikan rasio kosolven yang digunakan (HO dkk., 1994).

Etanol dengan berbagai konsentrasi banyak digunakan dalam formulasi farmasi dan kosmetik. Meskipun etanol terutama digunakan sebagai pelarut, ia juga digunakan sebagai disinfektan, dan dalam sediaan farmasi sebagai pengawet antimikroba. Etanol dalam sediaan topikal digunakan dalam pengembangan sistem pengiriman obat transdermal yaitu sebagai peningkat penetrasi. Etanol juga telah digunakan dalam pengembangan sediaan transdermal sebagai ko-surfaktan (Rowe dkk., 2009).

Etanol memiliki mekanisme yaitu dapat meningkatkan laju penetrasi bahan obat yang diantaranya sebagai kosolven untuk meningkatkan kelarutan obat, mengganggu susunan lemak pada stratum korneum, dan dapat mengubah aktivitas termodinamika pada stratum korneum sehingga etanol ini dapat memfasilitasi obat untuk menembus kulit dan meningkatkan jumlah obat yang terpenetrasi ke dalam kulit (Qisti dkk., 2018).

II.6 Gel

Gel merupakan sistem semipadat yang terdiri dari dispersi molekul kecil atau besar dalam pembawa cairan berair yang telah dikentalkan dengan zat pembentuk gel (Allen dan Ansel, 2014). Gel memiliki beberapa keuntungan yaitu lebih mudah digunakan, memiliki penyebaran yang lebih baik di kulit, tidak meninggalkan lemak sehingga mudah dicuci dan akan memberikan efek pendinginan akibat penguapan suatu pelarut (Jones, 2008; Nurdianti, 2015). Sedangkan kekurangan dari gel yaitu sediaan tidak dapat dipecah, sehingga obat akan terjerap di dalam matriks gel, reologi dari beberapa gel dapat berubah karena adanya pengaruh suhu, kelembaban, dan faktor lingkungan lainnya, kandungan air yang terdapat dalam sediaan gel dapat meningkatkan adanya pertumbuhan mikroba atau jamur, permeabilitas yang buruk dari beberapa obat melalui kulit, penetrasi yang buruk akibat adanya penghalang pada lapisan kulit, obat dengan ukuran partikel yang lebih besar tidak dapat dengan mudah

diserap melalui kulit dan memungkinkan reaksi alergi dan iritasi kulit (Ahmed dkk., 2016).

II.7 Desain Eksperimen

Design of Experiment (DoE) merupakan suatu teknik statistik yang digunakan di dalam kajian eksperimen dalam rangka peningkatan kualitas produk dan proses. DoE digunakan untuk mengetahui hubungan sebab akibat antara output (variabel respon) dan faktor-faktor yang mempengaruhinya. Di dalam DoE terdapat dua jenis variabel utama, yaitu variabel independen (faktor) dan variabel dependen (respon) (Muttakin, 2006). DoE tidak hanya melihat pengaruh faktor dari suatu eksperimen, namun juga dapat digunakan untuk menentukan titik optimal dari eksperimen yang multifaktor, yakni yang dikenal sebagai *Response Surface Methodology* (RSM) (Hadiyat, 2012).

Response surface methodology (RSM) adalah metode statistika yang berguna untuk mengembangkan, meningkatkan, dan mengoptimalkan proses, dimana respon dipengaruhi oleh beberapa faktor (variabel independen). Gagasan utama dari metode ini adalah mengetahui pengaruh variabel bebas terhadap respon, mendapatkan model hubungan antara variabel bebas dan respon serta mendapatkan kondisi proses yang menghasilkan respon terbaik. Di samping itu, metode RSM ini memiliki keunggulan yang diantaranya tidak memerlukan data-data percobaan dalam jumlah yang besar dan tidak membutuhkan waktu lama (Prabudi dkk., 2018).

II.8 Uraian Bahan

II.8.1 Tween 80

Tween 80 merupakan surfaktan nonionik yang dapat meningkatkan kelarutan obat yang bersifat lipofil atau sukar larut dalam air dengan cara menurunkan tegangan antar muka suatu obat dengan medium. Tween 80 tidak hanya membantu meningkatkan kelarutan obat tetapi juga dapat meningkatkan kecepatan pelepasan obat. Kecepatan pelepasan obat dipengaruhi oleh penurunan viskositas sediaan akibat adanya penambahan surfaktan (Imami dkk., 2019).

II.8.2 Karbomer

Karbomer adalah polimer sintetik dengan bobot molekul yang tinggi dari asam akrilat yang dihubungkan silang dengan allil sukrosa atau eter allil dari *pentaerythritol*. Karbomer biasa digunakan sebagai bahan bioadhesif, agen pelepasan terkontrol, agen pengemulsi, penstabil emulsi, *rheology modifier*, zat penstabil, *suspending agent* atau zat pengikat tablet. Karbomer yang digunakan formulasi sediaan cair atau semi padat sebagai pengubah reologi seperti pada formulasi krim, gel, lotion dan salep untuk digunakan dalam *ophthalmic*, rektal, topikal dan preparat vaginal (Rowe dkk., 2009).

Karbomer menyebar dalam air untuk membentuk asam dispersi koloid yang ketika dinetralkan akan menghasilkan gel yang sangat kental. Serbuk karbomer harus didispersikan terlebih dahulu didalam air kemudian dinetralkan dengan penambahan basa. Agen yang dapat

digunakan untuk menetralkan karbomer polimer adalah asam amino, kalium hidroksida, natrium bikarbonat, natrium hidroksida, dan amina organik seperti *trietanolamin* (TEA). Karbomer akan membentuk gel yang sangat kental pada pH 6-11 dan viskositas gel akan sangat berkurang pada nilai pH <3 atau pH >12 atau dengan penambahan elektrolit yang kuat. Karbomer inkompabilitas dengan resorsinol, fenol, polimer kationik, asam kuat dan elektrolit kuat (Rowe dkk., 2009).

II.8.3 Trietanolamin (TEA)

Trietanolamin adalah cairan kental berwarna bening, tidak berwarna sampai pucat, dan memiliki sedikit bau amonia. Trietanolamin adalah campuran basa, terutama 2,2', 2"-nitrioltriethanol dan mengandung sejumlah kecil *diethanolamine* dan *monoethanolamine* dengan nilai pH 10,5. Trietanolamin biasa digunakan sebagai *alkalizing agent* atau *emulsifying agent* (Rowe dkk., 2009).

II.8.4 DMDM Hidantoin

DMDM Hidantoin memiliki rumus molekul $C_7H_{12}N_2O_4$ dan berat molekul 188,183 g/mol. DMDM Hidantoin merupakan formaldehyde releaser yang digunakan sebagai pengawet antimikroba yang larut dalam air dengan memiliki aktivitas spektrum luas untuk melawan mikroorganisme. DMDM Hidantoin mengandung formaldehida bebas 2% dan biasanya digunakan dalam konsentrasi 0,1-1%. DMDM Hidantoin juga memiliki keuntungan yaitu sangat rendah resiko terjadinya alergi dan stabil dalam larutan yang bersifat asam, netral, maupun alkali (Van Dam, 2003).

II.8.5 Air Suling

Air suling merupakan air murni yang diperoleh dengan penyulingan dan tidak mengandung zat tambahan lain. Air suling memiliki karakteristik fisik yaitu cairan jernih, tidak berwarna, dan tidak berbau (*Farmakope Indonesia*, 2014). Air suling banyak digunakan sebagai bahan baku dan pelarut dalam pengolahan, formulasi dan pembuatan produk farmasi. Air suling yang digunakan untuk aplikasi tertentu dalam konsentrasi hingga 100% (Swarbrick, 2007).