



**OPTIMASI PROPILEN GLIKOL DAN ETANOL SEBAGAI PENINGKAT  
PENETRASI IBUPROFEN DALAM SEDIAAN GEL DENGAN METODE  
*SIMPLEX LATTICE DESIGN***

**SKRIPSI**

Oleh :

**Baiq Wahyudyati Karnia Qisti  
NIM 122210101114**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2016**



**OPTIMASI PROPILEN GLIKOL DAN ETANOL SEBAGAI PENINGKAT  
PENETRASI IBUPROFEN DALAM SEDIAAN GEL DENGAN METODE  
*SIMPLEX LATTICE DESIGN***

**SKRIPSI**

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat  
untuk menyelesaikan Pendidikan Strata Satu Fakultas Farmasi  
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh :

**Baiq Wahyudyati Karnia Qisti  
NIM 122210101114**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2016**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat, nikmat, dan anugerah-Nya kepada semua hamba-Nya yang berjuang di jalan-Nya dalam kebaikan.
2. Bapak Djoko Winoto, Ibunda Pipik Nurpitowati, Kakak Abi Hanif Dzulquarnain dan Adik Rani Assyifa Fairuz Bintamur yang tercinta di rumah, terima kasih atas kasih sayang, jerih payah, dukungan, nasihat, pengorbanan, dorongan, semangat, dan do'a yang senantiasa mengiringi setiap langkah bagi perjuangan dan keberhasilan penulis.
3. Guru-guru penulis sejak SD sampai SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi terhormat, yang telah menjadi tempat menimba ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran.
4. Teman-teman seperjuangan dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

**MOTTO**

The world is 3 days: As for yesterday, it has vanished along with all that was in it.  
As for tomorrow, you may never see it. As for today, it is yours, so work on it.

(Hasan al-Bashri)

It is impossible to live without failing at something, unless you live so cautiously  
that you might as well not have lived at all - in which case, you fail by default.

(J.K. Rowling)

You can go higher you can go deeper there are no boundaries above and beneath  
you break every rules because there's nothing between you and your dreams.

(Kris Allen)

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Baiq Wahyudyati Karnia Qisti

NIM : 122210101114

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Propilen Glikol Dan Etanol Sebagai Peningkat Penetrasi Ibuprofen Dalam Sediaan Gel Dengan Metode *Simplex Lattice Design*” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, 23 Desember 2016

Yang menyatakan,

Baiq Wahyudyati KQ  
NIM. 122210101114

**SKRIPSI**

**OPTIMASI PROPILEN GLIKOL DAN ETANOL SEBAGAI PENINGKAT  
PENETRASI IBUPROFEN DALAM SEDIAAN GEL DENGAN METODE  
*SIMPLEX LATTICE DESIGN***

Oleh

Baiq Wahyudyati Karnia Qisti  
NIM. 122210101114

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing Anggota : Viddy Agustian R., S.Farm., M.Sc, Apt.

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Optimasi Propilen Glikol Dan Etanol Sebagai Peningkat Penetrasi Ibuprofen Dalam Sediaan Gel Dengan Metode *Simplex Lattice Design*” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Jumat, 23 Desember 2016

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

**Tim Pembimbing:**

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt.  
NIP. 198204062006042001

Viddy Agustian R., S.Farm., M.Sc. Apt.  
NIP. 198608302009121007

**Tim Penguji:**

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

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

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

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

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

## RINGKASAN

**Optimasi Propilen Glikol dan Etanol Sebagai Peningkat Penetrasi Ibuprofen Dalam Sediaan Gel dengan Metode *Simplex Lattice Design*; Baiq Wahyudyati Karnia Qisti; 122210101114; 2016; 53 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.**

Ibuprofen adalah obat turunan asam propionat dengan aktivitas anti inflamasi, analgesik, dan antipiretik. Secara umum AINS memiliki mekanisme aksi dengan menghambat sintesis asam arakidonat menjadi prostaglandin melalui enzim ciklooksigenase (COX) (Morse *et al.*, 2006). Apabila diminum secara oral, NSAID memiliki beberapa efek samping yang yaitu gangguan saluran *gastrointestinal* diantaranya ulserasi dan hemoragi, toksisitas renal, inhibisi pembentukan platelet sehingga dapat menimbulkan kelainan koagulasi (Moreno *et al.*, 2009), tetapi ibuprofen memiliki efek samping lebih kecil dibandingkan dengan obat antiinflamasi non steroid lainnya (BNF, 2009). Maka dari itu, pengembangan bentuk sediaan topikal perlu dilakukan untuk menghindari efek samping yang mungkin terjadi dengan penggunaan obat peroral.

Salah satu sediaan topikal yang paling banyak digunakan adalah *gel*. Gel didefinisikan sebagai sistem semi padat dimana pergerakan media pendispersi dibatasi oleh sebuah ikatan kuat dari partikel atau makromolekul terlarut pada fase terdispersi (Rathod dan Mehta, 2015). Secara umum sediaan semi padat memiliki keuntungan yaitu *first-pass metabolism* dapat dihindari dan dosis pemberiannya tidak terlalu sering (Hamman *et al.*, 2011).

Ibuprofen merupakan obat yang tergolong dalam BCS II (*Biopharaceutics Classification Class II*) dimana obat tersebut kelarutannya rendah tetapi memiliki permeabilitas membran yang baik (Alvarez *et al.*, 2011). Dispersi padat dapat digunakan sebagai teknik untuk meningkatkan kelarutan bahan yang memiliki kelarutan rendah seperti ibuprofen. Beberapa polimer seperti polivinilpirolidon (PVP), HPMC, etilselulosa, dan propiletilen glikol (PEG) adalah polimer yang paling sering digunakan untuk sistem ini (Dabbagh dan Taghipour, 2007). Menurut penelitian milik Dabbagh dan Taghipour pada tahun 2007, perbandingan



ibuprofen : PEG 6000 yang menunjukkan hasil karakter fisika kimia dan kelarutan terbaik adalah 1:1,5.

Selain faktor kelarutan yang mempengaruhi laju penetrasi sebuah obat, kemampuan obat untuk menembus kulit (*stratum corneum*) juga sangat mempengaruhi. *Stratum corneum* adalah lapisan kulit paling luar yang berfungsi sebagai *barrier* utama terhadap semua zat yang kontak langsung dengan kulit. Propilen glikol dan etanol tergolong dalam alkohol yang dapat berfungsi sebagai pembawa, pelarut, dan bahkan peningkat penetrasi bahan obat ke dalam kulit (*stratum corneum*) pada sediaan transdermal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi propilen glikol dan etanol terhadap laju penetrasi ibuprofen dalam sediaan gel dispersi padat ibuprofen : PEG 6000 dengan basis gel karbopol secara *in vitro* dan mengoptimasi komposisi propilen glikol dan etanol agar didapatkan formula optimum dengan nilai fluks maksimum menggunakan metode *simplex lattice design*. Berdasarkan hasil orientasi dan studi pustaka yang telah dilakukan, maka dibuat formula berdasarkan metode *simplex lattice design* yaitu F1: propilen glikol 30% dan etanol 0%; F2: propilen glikol 15% dan etanol 15%; dan F3: propilen glikol 0% dan etanol 30%.

Pengujian terhadap gel meliputi evaluasi sediaan yaitu pegujian organoleptis, pengujian pH, pengujian daya sebar, pengujian viskositas, pengujian kadar bahan aktif dalam sediaan, pengujian laju penetrasi, dan penentuan formula optimum dengan *design expert trial* versi 10. Berdasarkan evaluasi sediaan yang telah dilakukan seluruh formula telah memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan dan setelah dilakukan analisis data dengan SPSS 17.0 dinyatakan bahwa adanya perbedaan pada tiap formula. Hasil pengujian laju penetrasi dengan menggunakan alat uji disolusi tipe dayung yang telah dilakukan menunjukkan bahwa penetrasi gel  $F2 > F1 > F3$  dengan nilai fluks masing masing  $1,945 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$ ;  $1,508 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$ ; dan  $1,165 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$ . Komposisi optimum campuran propilen glikol dan etanol yang dapat meningkatkan laju penetrasi ibuprofen paling baik menurut metode *simplex lattice design* dari *software design expert trial* versi 10.0.0 adalah 18,000% propilen glikol dan 12,000% etanol dengan fluks  $2,043 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  dan *desirability* 1.

## PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Propilen Glikol Dan Etanol Sebagai Peningkat Penetrasi Ibuprofen Dalam Sediaan Gel Dengan Metode *Simplex Lattice Design*”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
2. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Viddy Agustian Rosyidi S.Farm., Apt., Msc. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberi bimbingan, dorongan, meluangkan waktu, pikiran, perhatian dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik;
3. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Penguji I dan Bapak Ibu Lusia Oktora R.K.S., S. F., M. Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II, terima kasih atas saran dan kritik yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini;
4. Ibu Nia Kristiningrum S.Farm., Apt., M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memberikan arahan selama penulis menjadi mahasiswa;
5. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, pengorbanan, saran, dan kritik kepada penulis;
6. Ibu Solihatus Sallamah, A. Md. dan Ibu Titin Nur Farida, S.Farm., Apt. selaku teknisi Laboratorium Farmasetika dan Mbak Indri serta Mbak Dini selaku teknisi Laboratorium Biomedik Fakultas Farmasi terima kasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini;

7. Bapak Djoko Winoto, Ibu Pipik Nurpitowati, Kakak Abi Hanif Dzulquarnain, Adik Rani Assyifa Fairuz Bintamur, dan saudara sepupu Enno Indi dan Dio Bakti yang tercinta di rumah, terima kasih atas kasih sayang, jerih payah, dukungan, nasihat, pengorbanan, dorongan, do'a, dan semangat yang besar pada penulis terutama selama perjuangan dalam penyusunan skripsi ini;
8. Keluarga besar di Surabaya, Malang, Tulungagung, dan Jember yang telah memberi dukungan, semangat, perhatian, dan do'a kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
9. Sahabat dan *soulsisters* Graheta Rara, Nadia Makhya, Ameilia, Rachmaputri, Haqqyana, Naufanisa, dan Annisa Aditya Asa terima kasih atas persahabatan selama 8 tahunnya (dan masih berlanjut), meskipun kita terpisah jauh di seluruh penjuru Indonesia dan luar Indonesia, *we still keep going strong*;
10. Rekan, saudara dan kawan seperjuangan skripsi Rani Firda, Ifa Rosi, dan Maharani Dwi terima kasih atas kerja sama, motivasi, semangat dan kebersamaan menjalani suka duka selama penelitian ini;
11. Teman karib sejak maba Novia Hilma, Wilda Zidni Ilma, Hidayah Dwi Renggani, Anandini Aulia Safiera, Vinastika Gita Yualanda, Mia Riswani, dan Galuh Sinoarsih terima kasih atas keceriaan, kebersamaan, semangat, tawa, do'a, dukungan selama ini, baik saat di atas dan bahkan ketika sedang jatuh. Terima kasih karena kalian selalu ada untuk memberikan senyuman terhangat yang tidak akan pernah penulis lupakan;
12. Putri Kartika Ningsih, teman ajaib dan istimewa yang selalu dapat diandalkan dalam setiap kesempatan, terima kasih atas kebersamaan dan semangat yang selalu diberikan;
13. Teman-teman skripsi "Pharmaceutical Engineering Squad" Choirul Umam, Haris Raudhatuzakinah Dwi Putri, Lisa Ayu Wardani, Nur Fatjria Susilowati, Amalia Fadila, Ninda Sukmaningrum, Christyn Novyta S., Trias Alfiliatiningsih, Nurul Qomariyah, Zarin Ilafah, Tuhfatul Ulya, Fitria Mayangsari, Adquinta W. P., Dessy Dwi Risky Ayuningtias, Bannan Muthi Atul A., Siti Uswatun Hasanah, Herlita Putri Silalahi, Sendy Puspitosary, dan

Novia Kristanti, yang selalu siap memberi bantuan tenaga dan pikiran, terimakasih kawan;

14. Teman-teman seperjuangan angkatan 2012 Petrok Rolass yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga;
15. Bapak dan ibu kos serta teman seataap Kos Blambangan 2 Mbak Inge, Mbak Ika, Ema, Retno, Nia, Zia, Mbak Indra, Mbak Peni, Mbak Lia, Amel, Mbak Nur, Eca, Ute, Andri, dan Reta terima kasih sudah mau berbagi keluh kesah, senang, canda, tawa, dan nasib sebagai anak rantau;
16. Teman-teman sekolah dari TK Al Hikmah, SD Al Hikmah, SMP Al Hikmah, SMA Muhammadiyah 2 Surabaya, BEM Fakultas Farmasi Univ. Jember 2013-2014, UKSM Essensi, Tim Paduan Suara spesial sumpah apoteker dan KKN 25 Jigo terima kasih atas pengalaman yang luar biasa;
17. Guru-guru sejak bersekolah di SD Al Hikmah, SMP Al Hikmah dan SMA Muhammadiyah 2 Surabaya. Terima kasih atas segala ilmu yang kalian ajarkan pada penulis;
18. PT. Indofarma yang telah menyediakan bahan obat kepada penulis;
19. Karyawan umum, akademik, kemahasiswaan, teknisi laboratorium dan satpam Fakultas Farmasi;
20. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan pada skripsi ini sehingga penulis juga menerima kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, Desember 2016

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	iii
<b>HALAMAN MOTTO</b> .....	iv
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	v
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN</b> .....	vi
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	vii
<b>RINGKASAN</b> .....	viii
<b>PRAKATA</b> .....	x
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xiii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xvii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xviii
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	3
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	3
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	4
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
<b>2.1 Tinjauan Tentang Kulit</b> .....	5
2.1.1 Definisi Kulit.....	5
2.1.2 Anatomi Kulit .....	5
<b>2.2 Tinjauan Tentang Dispersi Padat</b> .....	6
2.2.1 Definisi Dispersi Padat.....	6
2.2.2 Metode Pembuatan Dispersi Padat .....	7
2.2.3 Keuntungan Dispersi Padat .....	8

<b>2.3</b>	<b>Tinjauan Tentang Gel</b> .....	9
<b>2.4</b>	<b>Tinjauan Penetrasi Melalui Kulit</b> .....	9
	2.4.1 Rute Penetrasi.....	9
	2.4.2 Agen Peningkat Penetrasi .....	10
<b>2.5</b>	<b>Tinjauan Tentang Bahan Penelitian</b> .....	11
	2.5.1 Ibuprofen.....	11
	2.5.2 Polietilen Glikol (PEG 6000).....	13
	2.5.3 <i>Carbopol</i> .....	13
	2.5.4 Trietanolamin.....	14
	2.5.5 Propilen Glikol.....	15
	2.5.6 Etanol .....	16
	<b>2.6 Tinjauan Tentang Simplex Lattice Design</b> .....	16
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN</b> .....		18
<b>3.1</b>	<b>Rancangan Penelitian</b> .....	18
<b>3.2</b>	<b>Alat dan Bahan Penelitian</b> .....	18
	3.2.1 Alat.....	18
	3.2.2 Bahan.....	18
<b>3.3</b>	<b>Lokasi dan Waktu Penelitian</b> .....	20
<b>3.4</b>	<b>Prosedur Penelitian</b> .....	20
	3.4.1 Pembuatan Dispersi Padat Ibuprofen : PEG 6000 .....	20
	3.4.2 Penetapan persen <i>recovery</i> dalam Dispersi Padat Ibuprofen : PEG 6000 .....	20
	3.4.3 Rancangan Formula Gel Dispersi Padat Ibuprofen : PEG 6000.....	21
	3.4.4 Pembuatan Gel Dispersi Padat Ibuprofen : PEG 6000.....	23
	3.4.5 Evaluasi Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000...	23
	3.4.6 Uji Pengujian Laju Penetrasi Menggunakan Alat Uji Disolusi Tipe Dayung.....	26
<b>3.5</b>	<b>Analisis Data</b> .....	27
	3.5.1 Analisis Laju Penetrasi Ibuprofen.....	27
	3.5.2 Analisa Optimasi <i>Simplex Lattice Design</i> .....	27

<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	29
<b>4.1 Pembuatan Dispersi Solida Ibuprofen : PEG 6000</b> .....	29
<b>4.2 Penetapan persen <i>recovery</i> Ibuprofen dalam Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000</b> .....	30
4.2.1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen dalam larutan NaOH 0,1 N.....	30
4.2.2 Hasil Pembuatan Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan NaOH 0,1 N.....	31
4.2.3. Hasil persen <i>recovery</i> Ibuprofen dalam Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000.....	31
<b>4.3 Pembuatan Gel Dispersi Padat Ibuprofen : PEG 6000</b> .....	32
<b>4.4 Hasil Evaluasi Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen : PEG 6000</b> .....	33
4.4.1 Pengujian Organoleptis.....	33
4.4.2 Pengujian pH.....	34
4.4.3 Pengujian Viskositas.....	35
4.4.4 Pengujian Daya Sebar.....	36
4.4.5 Pengujian Kadar Ibuprofen dalam Gel Dispersi Padat Ibuprofen : PEG 6000.....	37
4.4.6 Pengujian Laju Penetrasi Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen : PEG 6000.....	40
<b>4.5 Penentuan Formula Optimum Dengan <i>Design Expert</i> versi 10.0.0</b> .....	44
<b>BAB 5. PENUTUP</b> .....	47
<b>5.1 Kesimpulan</b> .....	47
<b>5.2 Saran</b> .....	47
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	48
<b>DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN</b> .....	54
<b>LAMPIRAN</b> .....	56

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Struktur Kulit .....	6
2.2 Rute Penetrasi Obat Ke dalam Kulit.....	10
2.3 Struktur Ibuprofen.....	12
2.5 Struktur Polietilen Glikol 6000 (PEG 6000).....	13
2.6 Struktur <i>Carbopol</i> .....	14
2.7 Stuktur Trietanolamin .....	15
2.8 Struktur Propilen Glikol .....	15
2.9 Struktur Etanol .....	16
3.1 Skema Penelitian.....	19
4.1 Serbuk Dispersi Padat Ibuprofen : PEG 6000.....	30
4.2 Kurva Serapan Ibuprofen dalam Larutan NaOH 0,1 N.....	30
4.3 Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan NaOH 0,1 N.....	31
4.4 Hasil Pembuatan Gel Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000.....	33
4.5 Kurva Serapan Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4.....	38
4.6 Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 .....	39
4.7 Kurva Serapan Basis Gel Dispersi Padat Ibuprofen : PEG 6000.....	39
4.8 Profil Laju Penetrasi Ketiga Formula Sediaan Gel Ibuprofen.....	41
4.9 <i>Contour Plot</i> Respon Fluks.....	44
4.10 Kurva Hubungan Antara Komposisi dengan <i>Diserability</i> .....	45
4.11 Kurva Prediksi Formula Optimum dengan Nilai Fluks Maksimal .....	45



DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Rancangan Formula Berdasarkan <i>Simplex Lattice Design</i> .....	22
3.2 Jumlah Faktor Berdasarkan Metode <i>Simplex Lattice Design</i> .....	22
3.3 Susunan Formula Gel Dispersi Padat Ibuprofen .....	22
4.1 Persen Recovery Ibuprofen Dalam Dispersi Padat Ibuprofen : PEG 6000.....	32
4.2 Hasil Pengujian Organoleptis Gel Dispersi Padat Ibuprofen : PEG 6000.....	33
4.3 Hasil Uji pH Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen : PEG 6000.....	34
4.4 Hasil Analisa Uji Ph Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen : PEG 6000	35
4.5 Hasil Uji Viskositas Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen : PEG 6000.	35
4.6 Hasil Analisa <i>Mann-Whitney</i> Uji Viskositas .....	36
4.7 Hasil Uji Viskositas Daya Sebar Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen : PEG 6000.....	36
4.8 Hasil Analisa Uji Daya Sebar Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen : PEG 6000 .....	37
4.9 Hasil Uji Kadar Ibuprofen dalam Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen : PEG 6000 .....	40
4.10 Hasil Fluks Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen : PEG 6000 .....	42
4.11 Nilai Efek Faktor Terhadap Fluks Penetrasi Ibuprofen Dalam Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen : PEG 6000 .....	43
4.12 Prediksi Formula Optimum .....	46

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
<b>A. Hasil Penetapan Kadar Ibuprofen dalam</b>	
<b>Dispersi Padat Ibuprofen : PEG 6000</b> .....	56
A.1 Tabulasi Hasil Serapan Ibuprofen	
dalam Larutan NaOH 0,1 N pada Panjang Gelombang Maksimum .....	56
A.2 Gambar Kurva Baku Ibuprofen dalam Pelarut NaOH 0,1 N.....	56
A.3 Contoh Perhitungan Persen <i>Recovery</i> Dispersi Padat	
Ibuprofen : PEG 6000 .....	57
<b>B. Perhitungan Penggunaan Ibuprofen dalam Formula Gel</b> .....	58
<b>C. Hasil Uji Viskositas Sediaan Gel</b> .....	59
C.1 Tabulasi Hasil Pengukuran Viskositas pada Sediaan Gel .....	59
C.2 Hasil Uji Statistik Viskositas Sediaan Gel.....	59
<b>D. Hasil Uji pH Sediaan Gel</b> .....	63
D.1 Tabulasi Hasil Pengukuran pH pada Sediaan Gel .....	63
D.2 Hasil Uji Statistik pH Sediaan Gel .....	64
<b>E. Hasil Uji Daya Sebar Sediaan Gel</b> .....	65
E.1 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada	
Pengujian Daya Sebar Gel F1 .....	65
E.2 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada	
Pengujian Daya Sebar Gel F2.....	66
E.3 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada	
Pengujian Daya Sebar Gel F3.....	66
E.4 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada	
Pengujian Daya Sebar Gel F1, F2, dan F3 .....	66
E.5 Hasil Uji Statistik Daya Sebar Sediaan Gel .....	67
<b>F. Hasil Uji Kadar Ibuprofen dalam Sediaan Gel</b> .....	68
F. 1 Gambar Serapan Penentuan Panjang Gelombang	

Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 .....	68
F.2 Tabulasi Hasil Serapan Ibuprofen dalam Larutan	
Dapar Fosfat Salin pH 7,4 pada Panjang Gelombang Maksimum .....	69
F.3 Gambar Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan	
Dapar Fosfat Salin pH 7,4 .....	69
F.4 Gambar Kurva Pengaruh Basis pada Sediaan Gel .....	70
F.5 Tabulasi Hasil Serapan Basis dalam Larutan	
Dapar Fosfat Salin pH 7,4 pada Panjang Gelombang Maksimum .....	70
F.6 Tabulasi Hasil Serapan Ibuprofen pada	
Penentuan Uji Kadar Ibuprofen .....	71
F.7 Contoh Perhitungan Uji Kadar Ibuprofen dalam Sediaan Gel .....	71
<b>G. Hasil Uji Penetrasi Ibuprofen</b> .....	<b>73</b>
G.1 Tabulasi Hasil dan Profil Jumlah Ibuprofen Tertransportor	
pada Pengujian Penetrasi Sediaan Gel F1, F2, dan F3 .....	73
G.2 Contoh Perhitungan Jumlah Ibuprofen Tertransportor	
Melalui Kulit Tikus Menggunakan Alat Uji Disolusi .....	82
G.3 Perhitungan Fluks .....	83
G.4 Kurva Profil Jumlah Ibuprofen Tertransportor pada Pengujian Penetrasi	
Sediaan Gel F1 .....	85
G.5 Kurva Hasil Penentuan Nilai Fluks Ibuprofen F1 .....	85
G.6 Kurva Profil Jumlah Ibuprofen Tertransportor pada Pengujian Penetrasi	
Sediaan Gel F2 .....	86
G.7 Kurva Hasil Penentuan Nilai Fluks Ibuprofen F2 .....	86
G.8 Kurva Hasil Dan Profil Jumlah Ibuprofen Tertransportor pada Pengujian	
Penetrasi Sediaan Gel F3 .....	87
G.9 Kurva Hasil Penentuan nilai Fluks Ibuprofen F3 .....	87
<b>H. Hasil Optimasi Dengan <i>DesignExpert trial</i> versi 10.0.0</b> .....	<b>88</b>
<b>I. Sertifikat Analisis Ibuprofen</b> .....	<b>94</b>

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Ibuprofen merupakan obat antiinflamasi non steroid (AINS) yang biasa digunakan untuk terapi *rheumatoid arthritis* akut dan kronis (Rasool *et al.*, 2010). Ibuprofen adalah obat turunan asam propionat dengan aktivitas antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik. Dosis untuk terapi *rheumatoid arthritis* adalah 1,6 sampai dengan 2,4 gram per hari (BNF, 2009). Secara umum AINS memiliki mekanisme aksi dengan menghambat sintesis asam arakidonat menjadi prostaglandin melalui enzim siklooksigenase (COX) (Morse *et al.*, 2006). AINS memiliki beberapa efek samping yaitu gangguan saluran gastrointestinal diantaranya ulserasi dan hemoragi, toksisitas renal, inhibisi pembentukan platelet sehingga dapat menimbulkan kelainan koagulasi apabila diminum secara oral (Moreno *et al.*, 2009), tetapi ibuprofen memiliki efek samping lebih kecil dibandingkan dengan obat antiinflamasi non steroid lainnya (BNF, 2009). Efek samping tersebut menjadi alasan pengembangan bentuk sediaan transdermal perlu dilakukan.

Salah satu sediaan transdermal yang paling banyak digunakan adalah gel. Gel merupakan sistem semi padat di mana fase cairnya terikat didalam matriks polimer sintesis maupun bahan alam yang memiliki struktur kompleks ikatan silang (Bharadwaj *et al.*, 2012). Sistem penghantaran obat secara transdermal memiliki keuntungan yaitu *first-pass metabolism* dapat dihindari dan dosis pemberiannya tidak terlalu sering (Hamman *et al.*, 2011). Gel sendiri memiliki beberapa keuntungan diantaranya dapat diabsorpsi kulit lebih baik dibanding sediaan semi padat lainnya, dapat ditargetkan langsung ke kulit yang ingin diterapi, memberi efek dingin pada kulit, dan mudah dicuci dengan air karena polimer pembawanya yang cenderung larut air (Rathod dan Mehta, 2015). Polimer pada sediaan transdermal telah dikenal sebagai sistem pembawa bahan aktif obat. Polimer dapat berupa *gelling agent* pada gel, pengatur konsistensi pada krim dan emulsi, dan matriks dalam sediaan *patch* (Valenta dan Auner, 2004).

Ibuprofen merupakan obat yang tergolong dalam BCS kelas II (*Biopharmaceutics Classification System Class II*) di mana obat tersebut kelarutannya rendah tetapi memiliki permeabilitas membran yang baik (Alvarez *et al.*, 2011). Agar dapat berpenetrasi dengan baik ke dalam kulit, perlu dilakukan sebuah metode untuk meningkatkan kelarutan ibuprofen dalam pelarutnya. Beberapa metode yang dapat dilakukan untuk meningkatkan kelarutan obat dengan kelarutan rendah diantaranya pengecilan ukuran partikel, pembentukan kompleks antara obat dengan pembawa, hidrotrofi, dan dispersi padat (Bajaj *et al.*, 2011).

Dispersi padat dapat digunakan sebagai teknik untuk meningkatkan kelarutan bahan yang memiliki kelarutan rendah seperti ibuprofen. Beberapa polimer seperti polivinilpirolidon (PVP), HPMC, etilselulosa, dan polietilen glikol (PEG) adalah polimer yang paling sering digunakan untuk sistem ini (Dabbagh dan Taghipour, 2007). Menurut Dabbagh dan Taghipour (2007), perbandingan ibuprofen : PEG 6000 yang menunjukkan hasil karakter fisika kimia dan kelarutan terbaik adalah 1:1,5.

Selain faktor kelarutan yang mempengaruhi laju penetrasi sebuah obat, kemampuan obat untuk menembus kulit (*stratum korneum*) juga sangat mempengaruhi. *Stratum korneum* adalah lapisan kulit paling luar yang berfungsi sebagai penghalang utama terhadap semua zat yang kontak langsung dengan kulit. Lapisan ini memiliki tebal 10-20 lapisan diseluruh permukaan tubuh (Pathan dan Setty, 2009). Propilen glikol dan etanol tergolong dalam alkohol yang dapat berfungsi sebagai pembawa, pelarut, dan bahkan peningkat penetrasi bahan obat ke dalam kulit (*stratum korneum*) pada sistem penghantaran transdermal. Propilen glikol dan etanol dapat meningkatkan permeasi ke dalam kulit dengan mekanisme ekstraksi lemak dan protein, *swelling* pada *stratum korneum* atau meningkatkan koefisien partisi dan kelarutan obat dalam formulasi (Karande dan Mitragotri, 2009). Menurut Park *et al.* (2008), diantara tiga konsentrasi etanol yaitu 10%, 20%, dan 30% yang dapat memberikan laju penetrasi paling baik terhadap ibuprofen dalam sediaan gel adalah konsentrasi 30%. Menurut Mehsen (2011), diantara tiga konsentrasi propilen glikol yang digunakan yaitu 10%, 30%, dan

40% yang memberikan laju penetrasi paling baik terhadap ibuprofen dalam sediaan gel adalah konsentrasi 40% dan konsentrasi terbaik kedua adalah 30%. Menurut Panchagnula *et al.*, (2001), kombinasi antara propilen glikol dan etanol dapat memberikan laju penetrasi *naloxone* melalui kulit tikus lebih baik dibandingkan apabila digunakan secara tunggal.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh kombinasi propilen glikol dan etanol terhadap laju penetrasi ibuprofen dalam sediaan gel dispersi padat ibuprofen : PEG 6000 1:1,5 dengan menggunakan kulit tikus sebagai media penetrasi. Penelitian ini juga dilakukan untuk menentukan formula optimum menggunakan metode *simplex lattice design* dengan *software design expert trial* versi 10.0.0.

### 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah pengaruh pemberian kombinasi propilen glikol dan etanol terhadap laju penetrasi ibuprofen dalam gel dispersi padat ibuprofen : PEG 6000 (1:1,5) secara *in vitro*?
2. Berapakah komposisi optimum propilen glikol dan etanol yang dapat memberikan laju penetrasi ibuprofen dalam sediaan gel ibuprofen : PEG 6000 (1:1,5) paling baik dengan metode *simplex lattice design*?

### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi propilen glikol dan etanol terhadap laju penetrasi ibuprofen dalam gel dispersi padat ibuprofen : PEG 6000 (1:1,5) secara *in vitro*.
2. Mengetahui Berapakah komposisi optimum propilen glikol dan etanol yang dapat memberikan laju penetrasi ibuprofen dalam sediaan gel ibuprofen : PEG 6000 (1:1,5) paling baik dengan metode *simplex lattice design*.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi tentang laju penetrasi gel dispersi padat ibuprofen : PEG 6000 yang paling baik dengan peningkat penetrasi propilen glikol dan etanol dan bermanfaat untuk pengembangan formulasi gel dispersi padat ibuprofen : PEG 6000 selanjutnya.



## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Tinjauan Tentang Kulit

#### 2.1.1 Definisi dan Fungsi Kulit

Kulit merupakan organ tubuh manusia yang paling luas, menutupi 1,7 m<sup>2</sup> area tubuh dengan berat mencapai 15% dari total berat badan (Zaidi dan Lanigan, 2010). Kulit memiliki fungsi utama sebagai pelindung tubuh dari lingkungan luar seperti udara, rangsangan, bakteri, alergen, dan gangguan lainnya. Selain itu, kulit juga memiliki fungsi sebagai penjaga homeostasis tubuh dan *sensing* (perasa). Kulit dikatakan sebagai penjaga homeostasis karena kemampuannya sebagai pertahanan terhadap suhu dan kelembaban udara diluar tubuh, sebagai pengatur suhu tubuh, dan organ ekskresi zat metabolisme tubuh seperti keringat (Walters dan Roberts, 2002).

#### 2.1.2 Anatomi Kulit

Kulit manusia terdiri dari beberapa lapisan yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis. Epidermis merupakan lapisan kulit terluar yang memiliki tebal sekitar 10 sampai 20 µm. Lapisan ini terdiri dari 15-25 lapisan pipih berbentuk heksagonal yang disatukan oleh lemak interselular. Masing-masing sel memiliki diameter sekitar 40 µm dan tebal 0,5 µm. Ketebalan lapisan epidermis ini tergantung dari luas area kulit pada bagian tertentu seperti kulit pada siku-siku dan tumit (Walters dan Roberts, 2002). Epidermis terdiri dari keratinosit, melanosit, sel langerhaens, dan sel merkel (Freinkel dan Woodley, 2000). Epidermis memiliki 5 lapisan diurutkan dari lapisan paling atas sampai bawah yaitu stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum basal atau stratum germinativum.

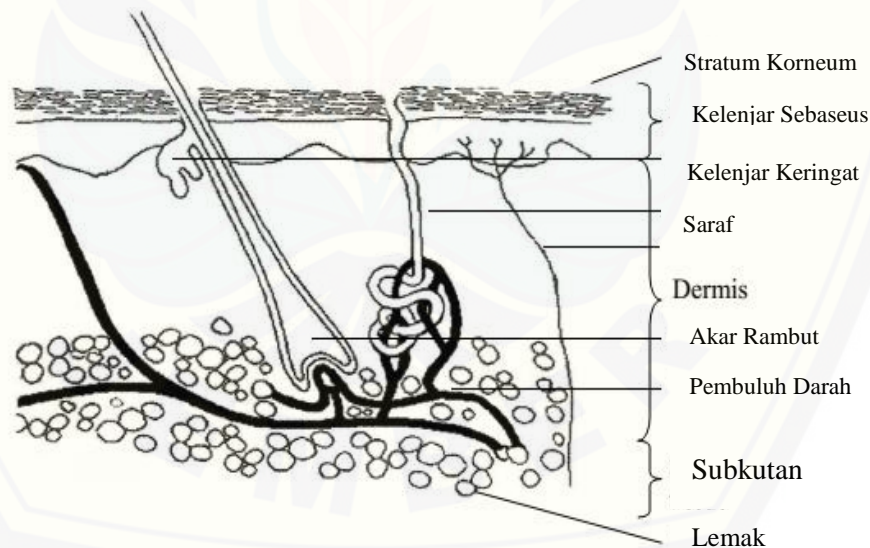
Stratum korneum merupakan lapisan pada epidermis yang paling atas yang bertugas sebagai *barrier* hilangnya air dalam tubuh dan penetrasi bahan-bahan asing serta memberikan proteksi mekanis. Stratum korneum akan mengalami regenerasi sel apabila sel dari stratum germinativum (lapisan paling bawah) sudah mencapai lapisan paling atas (Freinkel dan Woodley, 2000). Regenerasi sel ini



menyebabkan lapisan epidermis kulit selalu melakukan pergantian yang cepat yaitu tiap sekitar 52-75 hari sehingga akan terbentuk kulit mati (Zaidi dan Lanigan, 2010).

Lapisan bawah epidermis kulit adalah lapisan dermis. Lapisan dermis adalah lapisan kuat yang terdiri dari serat kolagen, serat elastis, *ground substance*, fibroblas, sel dendrit, sel mast, histiosit, pembuluh darah, saraf, dan limfatik. Bagian atas dermis disebut dermis papilar memiliki struktur yang cukup tipis dibandingkan bagian bawah dermis yaitu dermis retikular yang lebih tebal. Pembuluh darah pada dermis membantu menyalurkan nutrisi yang dibutuhkan oleh kulit serta menjaga suhu tubuh (Zaidi dan Lanigan, 2010).

Lapisan terdalam dari kulit adalah lapisan subkutan atau hipodermis. Lapisan hipodermis berfungsi sebagai insulator panas dan penyimpanan energi karena adanya lemak. Fungsi hipodermis yang lain adalah sebagai pembawa sistem neural dan vaskular untuk kulit (Walters dan Roberts, 2002). Struktur kulit dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Struktur Kulit (Songkro, 2009)

## 2.2 Tinjauan Tentang Dispersi Padat

### 2.2.1 Definisi Dispersi Padat

Dispersi padat didefinisikan sebagai dispersi satu bahan aktif atau lebih di dalam pembawa inert atau matriks pada keadaan padat dengan cara peleburan,

pelarutan, atau kombinasi pelarutan-peleburan. Klasifikasi dispersi padat dibagi menjadi lima yaitu: 1) campuran eutektik sederhana; 2) dispersi padat berbentuk kristal; 3) dispersi padat berbentuk amorf; 4) larutan padat; dan 5) kombinasi kelompok 1-4 (Chiou dan Riegelman, 1971).

### 2.2.2 Metode Pembuatan Dispersi Padat

#### a. Metode Peleburan

Secara umum, memanaskan semua bahan (bahan aktif dan pembawa) di atas sebuah alat pemanas pada temperatur lebur bahan kemudian mendinginkan dengan segera disebut dengan metode peleburan. Hasil dispersi yang sudah dipanaskan segera didinginkan menggunakan wadah berisi es batu sehingga akan terbentuk massa padat. Masa padat yang didapatkan dikeringkan, digerus, dan diayak menjadi serbuk halus. Keuntungan metode ini adalah ekonomis dan praktis dilakukan. Kelemahan dari metode ini adanya kemungkinan bahan terdekomposisi karena penggunaan suhu yang relatif tinggi.

Metode ini pertama kali dilakukan oleh Sekiguchi dan Obi yang membuat dispersi padat eutektik sederhana sulfatiazol-urea. Hasil dispersi sulfatiazol-urea yang dihasilkan menunjukkan pelepasan yang lebih tinggi dibandingkan apabila dilakukan formulasi konvensional (Janssens dan Mooter, 2009).

#### b. Metode Pelarutan

Metode ini dilakukan dengan cara melarutkan bahan aktif ke dalam pelarut yang sesuai kemudian menguapkan pelarut yang digunakan sehingga akan didapatkan massa dispersi. Keuntungan metode ini adalah kemungkinan bahan yang terdekomposisi kecil karena suhu pemanasan tidak terlalu tinggi. Sedangkan kelemahannya berhubungan dengan pemilihan pelarut yang benar-benar tepat agar dapat melarutkan bahan tetapi juga mudah diuapkan tanpa meninggalkan residu. Selain itu metode ini membutuhkan biaya operasional yang cukup tinggi (Chiou dan Riegelman, 1971).

### c. Metode Pelarutan-Peleburan

Metode peleburan-pelarutan merupakan metode campuran yaitu dengan melarutkan bahan aktif dalam pelarut yang sesuai kemudian memasukkan bahan aktif yang sudah larut ke dalam pembawa yang sudah dileburkan. Hasil campuran didinginkan hingga membentuk padatan (Choiu dan Riegelman, 1971).

### 2.2.3. Keuntungan Dispersi Padat

#### a. Mengecilkan ukuran partikel

Dispersi molekular seperti dispersi padat menunjukkan kondisi di mana ukuran partikel akan mengecil setelah bahan obat dicampur dengan pembawa atau dilarutkan dengan pelarutnya. Dispersi padat mengaplikasikan prinsip pelepasan obat dengan membentuk campuran dari obat dengan kelarutan rendah dan pembawa yang mudah larut dalam pembawa. Area permukaan akan semakin luas sehingga menghasilkan kelarutan obat yang meningkat dan akan meningkatkan bioavailabilitas obat (Vasconcelos *et al.*, 2007).

#### b. Meningkatkan keterbasahan

Keuntungan lain dispersi padat adalah kemampuan untuk meningkatkan keterbasahan suatu bahan obat. Bahan pembawa dalam sistem dispersi padat dengan atau tanpa aktivitas permukaan dapat mempengaruhi kelarutan obat dengan efek sebagai pelarut langsung atau sebagai kosolven (Vasconcelos *et al.*, 2007).

#### c. Obat berbentuk kristal amorf

Dispersi padat membuat obat menjadi bentuk amorfnya. Obat yang berbentuk amorf cenderung memiliki kelarutan yang lebih tinggi karena tidak dibutuhkan energi lebih untuk memecah kisi kristal pada saat proses melarutkan obat (Vasconcelos *et al.*, 2007).

#### d. Meningkatnya porositas obat

Partikel dalam sistem dispersi padat diketahui memiliki derajat porositas yang lebih tinggi. Peningkatan porositas ini tergantung pada karakteristik dari

pembawa. Pembawa yang memiliki karakteristik molekul rantai lurus memproduksi partikel yang lebih berpori dibandingkan dengan polimer yang memiliki rantai cincin, sehingga meningkatnya porositas partikel juga dapat meningkatkan profil pelepasan obat (Vasconcelos *et al.*, 2007).

### 2.3 Tinjauan Tentang Gel

Gel diperkenalkan pertama kali pada tahun 1800 sebagai bahan semi padat dilihat dari karakteristik fisiknya. Gel merupakan sistem semi padat di mana fase cairnya terikat didalam matriks polimer sintesis maupun bahan alam yang memiliki struktur kompleks ikatan silang (Bharadwaj *et al.*, 2012).

Biasanya gel dibuat dengan basis polimer organik seperti karbomer yang memiliki karakteristik bening, mudah diaplikasikan pada kulit, dan mudah apabila dicuci dengan air. Tipe basis yang digunakan untuk pembuatan gel sangat berpengaruh pada efektivitas gel itu sendiri. Gel yang mengandung basis minyak akan memberikan efek lembab pada kulit terutama kulit kering dan iritasi. Basis tipe hidrokarbon akan membentuk penghalang pada kulit untuk mencegah hilangnya kelembaban dari kulit (Bharadwaj *et al.*, 2012).

Klasifikasi gel menurut World Health Organization (2015), terbagi menjadi dua yaitu gel hidrofobik dan gel hidrofilik. Gel hidrofobik (oleogel) adalah gel yang basis gelnya mengandung minyak seperti parafin. Gel hidrofilik adalah gel yang basisnya terdiri atas air seperti tragakan, amilum, turunan selulosa, dan polimer karboksivinil. Pembuatan gel yang paling umum dibuat adalah gel berbasis air karena mudah dicuci dan tidak lengket.

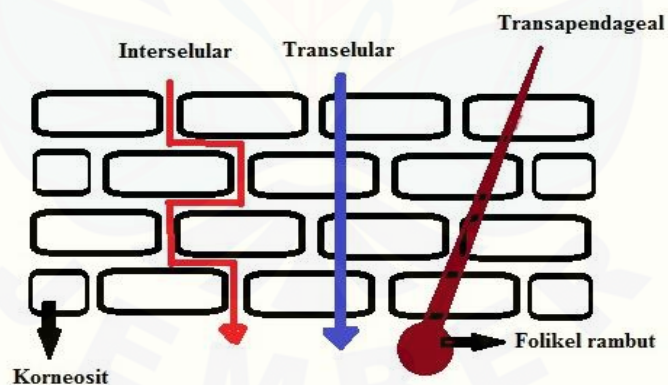
### 2.4 Tinjauan Tentang Penetrasi Kulit

#### 2.4.1 Rute Penetrasi

Obat berdifusi ke dalam kulit melalui kontak langsung dengan kulit menuju ke dalam epidermis maupun dermis sebagai situs target obat (Moser, 2001). Menurut Neubert dan Trommer (2006), rute penetrasi terbagi atas dua yaitu rute penetrasi *transepidermal* dan *transapendageal*.

Rute penetrasi *transepidermal* terbagi lagi menjadi dua yaitu interselular dan transelular. Rute transelular merupakan rute langsung di mana obat akan menembus ke dalam kulit dengan melewati lapisan lemak di stratum korneum dan sitoplasma dari keratinosit yang sudah mati. Rute transelular adalah rute yang pendek tetapi rentan terjadi resistensi permeasi karena obat harus melewati struktur hidofilik dan lipofilik. Rute yang lebih umum bagi obat agar dapat berpenetrasi ke dalam stratum korneum adalah jalur interselular karena obat akan melewati ruang antar korneosit (Neubert dan Trommer, 2006).

Rute *transapendageal* mentranspor obat melalui kelenjar keringat dan rambut-rambut pada kulit (Devraj *et al.*, 2010). Kulit memiliki banyak kelenjar keringat, folikel rambut, dan pori-pori pada permukaan. Kelenjar-kelenjar ini yang akan membantu transpor obat menuju stratum korneum tetapi adanya sekresi pada kulit juga dapat mempengaruhi transpor obat melalui rute ini. Rute transapendageal hanya memiliki pori 0,1% dari seluruh permukaan kulit sehingga kontribusinya juga kecil (Kamboj *et al.*, 2013). Ilustrasi rute penetrasi obat ke dalam kulit dapat dilihat pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Rute penetrasi obat ke dalam kulit (Lane, 2013)

#### 2.4.2 Agen Peningkat Penetrasi

Salah satu upaya agar obat dapat terpenetrasi secara maksimal kedalam kulit adalah dengan agen peningkat penetrasi kimia maupun fisika (Pathan dan Setty, 2009). Mekanisme aksi peningkat penetrasi secara umum adalah dengan mengubah struktur dari stratum korneum dan meningkatkan koefisien partisi obat

pada kulit. Peningkat penetrasi harus tidak toksik, tidak menyebabkan alergi, dan kompatibel dengan bahan aktif maupun tambahan yang ada di formula (Wairkar *et al.*, 2015).

Menurut Wairkar *et al.* (2015), fungsi utama peningkat penetrasi berdasarkan mekanisme aksinya dibedakan menjadi tiga yaitu:

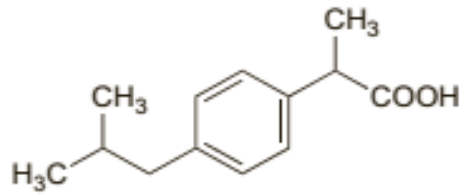
- a) Memecahkan lemak: agen peningkat penetrasi akan merusak susunan lemak yang ada di stratum korneum sehingga memudahkan obat untuk berpenetrasi ke dalam kulit. Contoh peningkat penetrasi dengan fungsi ini adalah azon, terpen, DMSO, dan alkohol.
- b) Memodifikasi protein: peningkat penetrasi seperti ion surfaktan, desilmetilsulfoksida, dan DMSO akan berinteraksi dengan keratin pada korneosit untuk membuka susunan protein sehingga mengakibatkan permeabilitas meningkat.
- c) Meningkatkan partisi obat: beberapa agen peningkat penetrasi akan mengubah karakteristik kelarutan lapisan tanduk sehingga meningkatkan partisi obat, *co-enhancer*, dan kosolven.

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

## 2.5 Tinjauan Tentang Bahan Penelitian

### 2.5.1 Ibuprofen

Ibuprofen atau asam 2-(4-isobutilfenil) propionat memiliki berat molekul sebesar 206,3 dengan rumus molekul  $C_{13}H_{18}O_2$  memiliki struktur seperti pada gambar 2.3.



Gambar 2.3 Struktur Ibuprofen (Sweetman, 2009)

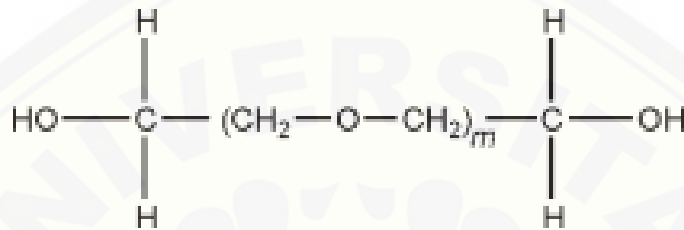
Ibuprofen memiliki pemerian kristal serbuk putih dengan bau lemah. Kelarutan ibuprofen praktis tidak larut dalam air, sangat larut dalam aseton, kloroform, dan metanol. Titik leleh ibuprofen sekitar 75<sup>0</sup>-78<sup>0</sup>C (Sweetman, 2009). Ibuprofen memiliki stabilitas termal sampai suhu 79<sup>0</sup>C di mana pada suhu tersebut ibuprofen akan mencapai titik lelehnya dan setelah itu akan diikuti dengan dekomposisi obat, namun dekomposisi ibuprofen akan terjadi pada rentang suhu 180-300<sup>0</sup>C (Tita *et al.*, 2011). Harga pKa dari ibuprofen sebesar 5.3 (Bushra dan Aslam, 2010).

Ibuprofen merupakan obat antiinflamasi non steroid (AINS) yang biasa digunakan untuk terapi *rheumatoid arthritis* akut dan kronis (Rasool *et al.*, 2010). Ibuprofen adalah obat turunan asam propionat dengan aktivitas antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik. Obat ini memiliki efek samping lebih kecil dibandingkan dengan obat antiinflamasi non-steroid lainnya (BNF, 2009). Ibuprofen adalah obat AINS yang memiliki mekanisme kerja menghambat enzim COX 1 dan COX 2 sehingga prostaglandin sebagai mediator inflamasi tidak terbentuk. Ibuprofen cocok untuk swamedikasi karena indikasinya yang luas serta keamanannya lebih baik dibanding obat AINS lainnya (Bushra dan Aslam, 2010).

Bioavalabilitas ibuprofen pada sediaan peroral akan terikat dengan protein plasma sekitar 90-99% setelah diabsorpsi dan memiliki *half-life* sekitar 2 jam. (Sweetman, 2009). Menurut Park *et al.*, (2008), setelah diaplikasikan dikulit, jumlah ibuprofen dalam plasma akan meningkat sampai pada level yang dapat dideteksi namun akan segera turun setelah mencapai level plasma terapi.

### 2.5.2 Polietilen Glikol (PEG 6000)

Polietilen glikol 6000 (PEG 6000) merupakan polimer dari golongan polietilen glikol. Nama lain dari PEG 6000 adalah *macrogol* 6000, *carbowax*, *carbowax sentry*, lutrol E, dan lipoksol. Rumus molekul dari polietilen glikol adalah  $C_2H_6O_2(CH_2OCH_2)_m$  (Rowe *et al.*, 2009). Struktur polietilen glikol ditunjukkan oleh gambar 2.4.



Gambar 2.4 Struktur Polietilen Glikol (PEG 6000) (Rowe *et al.*, 2009)

Polietilen glikol secara luas digunakan sebagai eksipien pada formulasi sediaan farmasetik termasuk sediaan parenteral, topikal, optalmik, dan rektal. Polietilen glikol terbukti ramah lingkungan karena mudah terdegradasi. Polietilen glikol memiliki karakteristik stabil, hidrofilik sehingga tidak mengiritasi kulit. Polietilen glikol juga dapat digunakan sebagai peningkat kelarutan suatu obat yang sukar larut air dengan cara pembuatan dispersi padat (Rowe *et al.*, 2009).

PEG umumnya memiliki rentang bobot molekul yang sangat luas mulai 200-35000 bahkan lebih dari 35000. Rentang bobot molekul ini menunjukkan nama dari polietilen glikol. PEG dengan bobot molekul 200-600 memiliki wujud cair, PEG bobot di atas 1000 namun di bawah 6000 memiliki wujud semi padat, dan PEG dengan bobot di atas 6000 berbentuk padat dalam suhu kamar (Rowe *et al.*, 2009).

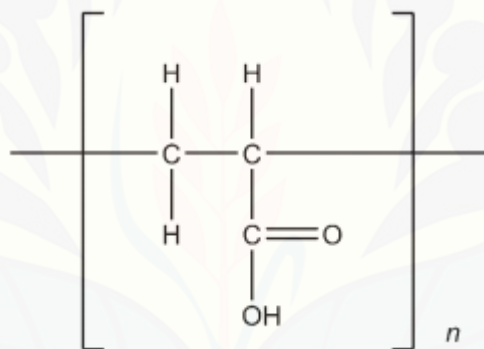
### 2.5.3. Carbopol

*Carbopol* atau disebut juga *carbomer* adalah polimer asam akrilat sintetis berbobot molekul tinggi yang berikatan dengan alil sukrosa atau alil eter dari pentaeritriol. *Carbopol* dideskripsikan sebagai polimer yang bervariasi viskositas, bobot molekul, tipe, dan pelarutnya. Bobot molekul *carbopol* secara teoritis



adalah  $7 \times 10^5$  sampai  $4 \times 10^9$ . Beberapa peneliti telah meneliti bobot molekul pada beberapa *carbopol* yang berbeda diantaranya nilai bobot molekul antara ikatan silang (Mc) untuk *carbopol* 941 dan karbopol 940 berturut-turut adalah 237600 g/mol dan 104400 g/mol.

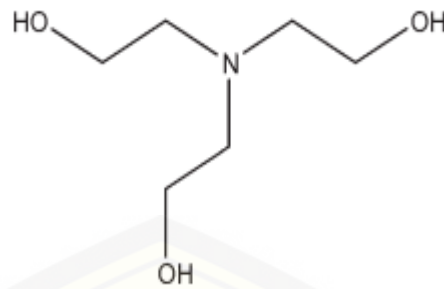
Dalam dunia kefarmasian, karbopol sangat umum digunakan sebagai polimer pada sebuah formulasi obat karena kemampuannya untuk *swelling* dan mudah larut dalam air. Kelas *carbopol* yang digunakan sebagai polimer juga berbeda-beda. Salah satu kelas *carbopol* yang paling sering digunakan sebagai polimer pada sediaan kerfarmasian adalah karbopol 971P NF, karbopol 940, dan karbopol 974P NF. Konsentrasi karbopol sendiri sebagai *gelling agent* adalah 0,5-2,0% (Rowe *et al.*, 2009). Struktur *carbopol* ditunjukkan oleh gambar 2.5.



Gambar 2.5 Struktur Karbopol (Rowe *et al.*, 2009)

#### 2.5.4 Trietanolamin

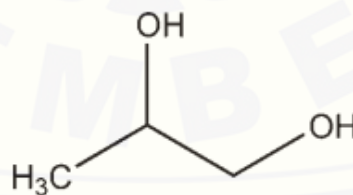
Trietanolamin secara umum digunakan dalam dunia kefarmasian untuk membuat sebuah sediaan terutama sebagai pengemulsi. Selain pengemulsi, trietanolamin dapat digunakan sebagai agen pembasa. Ketika trietanolamin dicampur dengan asam lemak seperti asam stearat, maka akan terbentuk sabun anionik dengan pH sekitar 8 (Rowe *et al.*, 2009). Struktur trietanolamin ditunjukkan oleh gambar 2.6.



Gambar 2.6 Struktur Trietanolamin (Rowe *et al.*, 2009)

#### 2.5.5. Propilen Glikol

Propilen glikol secara umum digunakan sebagai pelarut dan pengawet untuk berbagai sediaan kefarmasian termasuk sebagai bahan pada pembuatan kosmetik. Propilen glikol memiliki kemampuan melarutkan berbagai material lainnya lebih baik dibandingkan dengan gliserin. Propilen glikol juga memiliki kemampuan sebagai pengawet tetapi tidak sebaik etanol (Rowe *et al.*, 2009). Selain itu propilen glikol memiliki kemampuan sebagai peningkat penetrasi obat. Mekanisme propilen sebagai peningkat penetarasi adalah dengan melembutkan penghalang pada kulit sehingga obat dapat terpenetrasi ke dalam kulit. Kulit yang terpapar propilen glikol selama 48 jam tidak menunjukkan adanya iritasi maupun bahaya bagi kulit (Lane, 2013). Konsentrasi propilen glikol untuk sediaan topikal adalah 5-80%, sedangkan konsentrasi propilen glikol sebagai pelarut saja adalah 1-10% (Rowe *et al.*, 2009; Williams dan Barry, 2013). Struktur propilen glikol ditunjukkan oleh gambar 2.7.



Gambar 2.7 Struktur Propilen Glikol (Rowe *et al.*, 2009)

### 2.5.6 Etanol

Etanol biasa digunakan pada formulasi sediaan farmasetik dan kosmetik. Umumnya etanol digunakan sebagai pelarut, tetapi etanol juga dapat digunakan sebagai desinfektan dan pengawet. Selain itu etanol dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi pada sediaan transdermal.

Etanol bekerja sebagai peningkat penetrasi dengan beberapa mekanisme seperti ekstraksi lemak, mengubah struktur stratum korneum, meningkatkan koefisien partisi obat, dan dengan meningkatkan kelarutan obat (Karande dan Mitragotri, 2009). Konsentrasi etanol di bawah 50% dapat meningkatkan aktivitas membran (koefisien difusi meningkat) dan konsentrasi di atas 50% dapat menurunkan aktivitas membran (Lane, 2013). Menurut Park *et al.*, (2008), etanol dan eter oleil dapat meningkatkan fluks penetrasi gel ibuprofen dengan konsentrasi etanol terbaik adalah 30% dan tidak dilaporkan adanya efek samping terhadap kulit.

Etanol dapat dikatakan aman bagi kulit. Menurut Miller (2006), etanol dengan konsentrasi 62% dalam produk *hand-sanitizer* yang dioleskan di telapak dan punggung tangan sebanyak 5 mL dan diulang sebanyak 50 kali dalam waktu 4 jam di tangan probandus tidak menyebabkan adanya efek samping maupun kenaikan konsentrasi alkohol dalam sampel darah probandus. Struktur etanol dirunjukkan oleh gambar 2.8.



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

## 2.6 Tinjauan Tentang *Simplex Lattice Design*

*Simplex lattice design* adalah teknik aplikasi persamaan regresi yang digunakan untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. Pada *simplex lattice design* dengan dua faktor berarti digunakan dua faktor misal A dan B yang masing-masing faktor diuji pada level

yang berbeda yaitu 100% A 0% B, 0% A 100% B, dan 50% A 50% B. Respon merupakan hasil yang percobaan yang diamati dan harus dikuantifikasikan. Proporsi A dan B dalam desain ini harus dievaluasi dengan mengubah masing-masing konsentrasi dan menjaga jumlah total konsentrasi tetap konstan. Alasan pemilihan metode ini adalah sederhana, dapat digunakan untuk mengetahui faktor yang lebih dominan dan berpengaruh secara signifikan terhadap suatu respon (Bolton, 1997).

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

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

Keterangan:

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

## BAB 3. METODE PENELITIAN

### 3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan secara eksperimental di laboratorium farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember. Variabel bebas yang digunakan adalah konsentrasi propilen glikol dan etanol sebagai peningkat penetrasi, variabel terikatnya adalah fluks penetrasi ibuprofen melalui kulit tikus, dan variabel kontrolnya adalah suhu, kecepatan putar dayung, dan waktu pada saat uji penetrasi. Tahapan penelitian ini adalah sebagai berikut: 1) pembuatan dispersi padat ibuprofen : PEG 6000 (1:1.5); 2) formulasi gel dengan menggunakan metode optimasi *simplex lattice design*; 3) pembuatan gel dispersi padat; 4) pengujian fisika kimia gel dispersi padat ibuprofen; 5) pengujian penetrasi dengan alat disolusi tipe *paddle over disc*; 6) analisis data. Skema dapat dilihat pada gambar 3.1.

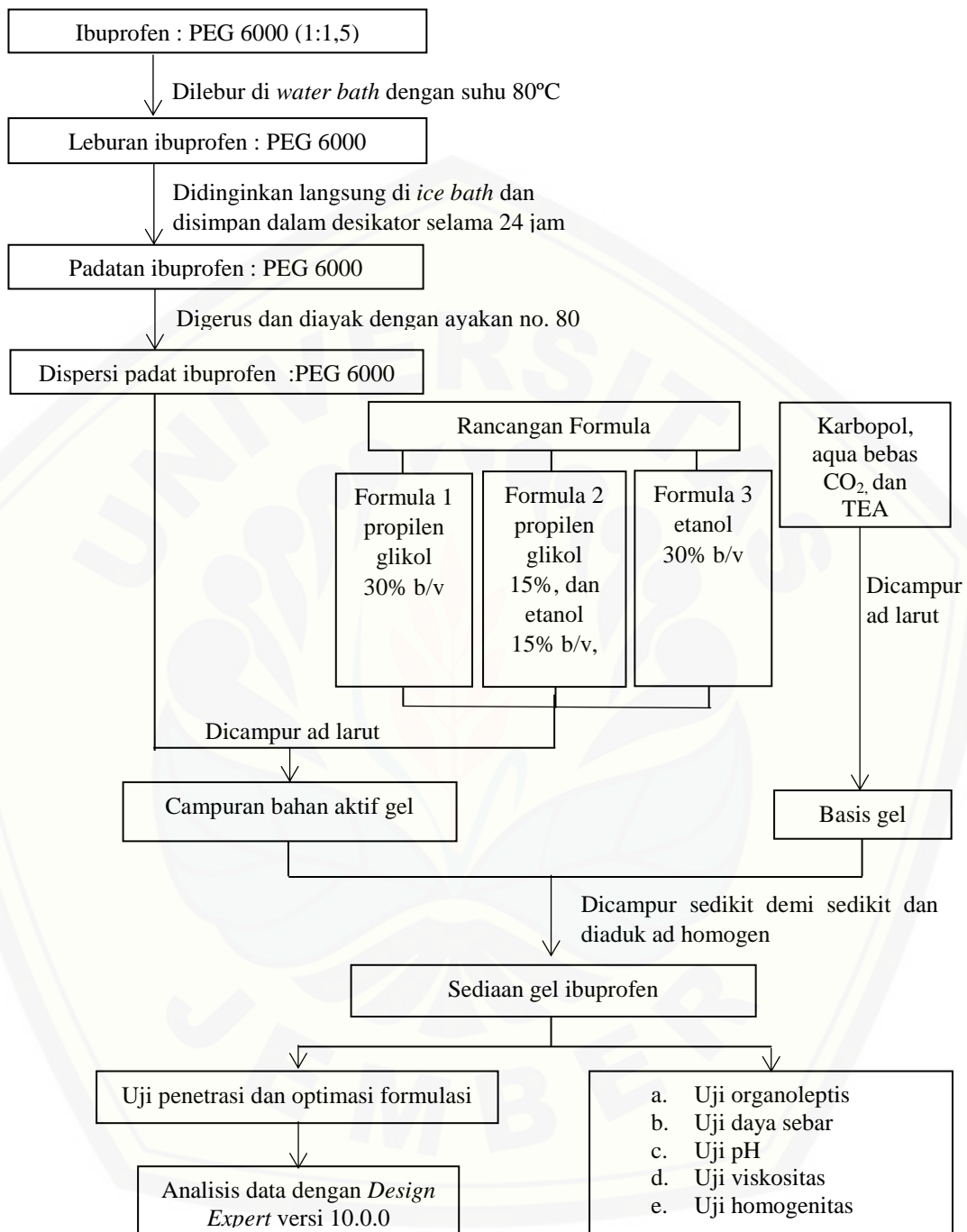
### 3.2 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.2.1 Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah timbangan analitik (*Centarus Scale*), ultrasonic (*Elmasonic E 30H*), alat uji viskositas (*Viscometer Rion VT-04*), alat uji penetrasi *paddle over disc* (*Logan*), spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10S*), alat uji daya sebar, oven (*Memmert*), pH meter (*Elmetron*), *water bath* (*Memmert*), *water heater*, desikator, mortir, stamper, dan alat-alat gelas.

#### 3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ibuprofen (didapat dari PT. Indofarma), propilen glikol (PT. Bratachem), etanol 96% (PT. Bratachem), trietanolamin (PT. Tristarchem), karbopol 940 (PT. Tristarchem), natrium hidroksida (NaOH) (PT. Bratachem), natrium fosfat dibasik ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) (PT. Bratachem), kalium fosfat dibasik ( $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ) (PT. Bratachem), natrium klorida (NaCl) (PT. Bratachem), kalium klorida (KCl) (PT. Bratachem), asam klorida (HCl) (PT. Bratachem), dan akuadestilata.



Gambar 3.1 Skema Penelitian

### 3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Maret – September 2016.

### 3.4 Prosedur Penelitian

#### 3.4.1 Pembuatan dispersi padat Ibuprofen : PEG 6000

Pada penelitian ini dibuat dispersi padat ibuprofen dengan PEG 6000 sebagai pembawa. Metode pembuatan dispersi padat ini adalah metode peleburan. Pembuatan dispersi padat disiapkan dengan menimbang sejumlah ibuprofen dan PEG 6000 dengan perbandingan 1:1,5. Ibuprofen dicampur dengan PEG 6000 di dalam cawan porselen kemudian dipanaskan di atas *water bath* suhu 80°C sampai campuran ibuprofen dan PEG 6000 lebur sempurna sambil diaduk. Selanjutnya campuran ibuprofen dan PEG 6000 langsung dimasukkan dalam *ice bath* selama 60 menit dan dimasukkan ke dalam desikator hingga kering. Hasil dispersi padat yang telah kering dihaluskan menggunakan mortir dan stamper kemudian diayak dengan ayakan no.80 (Dabbagh dan Taghipour, 2006; Rajitha *et al.*, 2014).

#### 3.4.2 Penetapan persen *recovery* ibuprofen dalam dispersi padat ibuprofen : PEG 6000

##### a. Pembuatan larutan NaOH 0.1 N

Ditimbang NaOH sebanyak 4 gram kemudian dilarutkan dalam akuades bebas CO<sub>2</sub> hingga terlarut dan dimasukkan kedalam labu ukur 1 L lalu ditambah akuades bebas CO<sub>2</sub> sampai tanda batas.

##### b. Penentuan panjang gelombang maksimum ibuprofen

Ditimbang sebanyak 20 mg ibuprofen, dimasukkan kedalam labu ukur 100 ml, ditambahkan larutan NaOH 0,1 N hingga tanda batas (larutan baku 200 ppm). Kemudian larutan baku 200 ppm dipipet sebanyak 4 ml, dimasukkan kedalam labu ukur 100 ml, ditambahkan larutan NaOH 0,1 N hingga tanda batas, dan didapatkan konsentrasi 8 ppm. Kadar 8 ppm diamati serapannya dengan

spektrofotometer UV pada panjang gelombang 200-400 nm dan ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

c. Pembuatan kurva baku ibuprofen

Ditimbang ibuprofen sejumlah 20 mg dan 30 mg, masing-masing dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml, ditambahkan larutan NaOH 0,1 N sampai tanda batas sehingga didapatkan larutan baku induk ibuprofen 200 ppm dan 300 ppm. Larutan baku induk 200 ppm diencerkan sehingga dihasilkan larutan konsentrasi 2, 8, 16, dan 20 ppm. Larutan baku induk 300 ppm diencerkan sehingga dihasilkan larutan konsentrasi 5 dan 12 ppm. Larutan standar yang telah dibuat diamati serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva baku dan persamaan dari hasil pengukuran.

d. Penetapan kadar ibuprofen dalam dispersi padat Ibuprofen : PEG 6000

Penetapan kadar ibuprofen dalam dispersi padat ibuprofen : PEG 6000 ditentukan dengan metode spektrofotometer UV. Ditimbang sejumlah 25 mg dispersi padat ibuprofen : PEG 6000, dimasukkan dalam labu ukur 25 ml, dan ditambahkan larutan NaOH 0,1 N sampai tanda batas. Kemudian dilakukan pengenceran dengan dipipet 1 ml, dimasukkan labu ukur 25 ml, dan ditambahkan NaOH 0,1 N sampai tanda batas. Larutan diamati serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum terpilih. Kadar yang didapat kemudian dibandingkan dengan kadar teoritis untuk mengetahui persen *recovery* ibuprofen dalam sediaan dispersi padat ibuprofen : PEG 6000. Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali kemudian dihitung koefisien variasi (CV) dari hasil pengukuran tersebut.

### 3.4.3 Rancangan formula gel dispersi padat ibuprofen : PEG 6000

a. Rancangan formula gel dispersi padat ibuprofen : PEG 6000 dengan *simplex lattice design*

Formula yang akan dibuat pada penelitian ini berdasarkan rancangan menggunakan *simplex lattice design*. Formula dibuat sebanyak 3 formula dengan komposisi kombinasi etanol (E) dan propilen glikol (PG) sebagai peningkat



penetrasi gel. Variabel bebas (faktor) berupa konsentrasi etanol (E) dan propilen glikol (PG), variabel tergantung (respon) berupa nilai fluks penetrasi ( $Y_1$ ), dan kandungan ibuprofen dibuat sama yaitu 1%. Penentuan konsentrasi ibuprofen pada formula gel ibuprofen berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Lakshmi *et al.*, (2011), dengan penggunaan 1% ibuprofen telah dapat memberikan hasil fluks penetrasi yang baik yaitu 2,5 mcg/cm<sup>2</sup>/jam. Konsentrasi etanol yang digunakan adalah 30% karena pada konsentrasi tersebut sudah dapat memberikan laju penetrasi ibuprofen yang paling baik (Park *et al.*, 2008), sedangkan menurut Mehsen (2011) konsentrasi propilen glikol sebesar 30% sudah dapat memberikan laju penetrasi ibuprofen yang baik. Konsentrasi tersebut disadur dari penelitian yang sudah pernah dilakukan sebelumnya dan hasil orientasi yang telah dilakukan. Jumlah faktor berdasarkan metode optimasi *simplex lattice design* ditunjukkan pada tabel 3.1. Jumlah konsentrasi faktor yang akan digunakan dapat dilihat pada tabel 3.2 dan susunan formula dapat dilihat pada tabel 3.3.

Tabel 3.1 Rancangan formula berdasarkan *simplex lattice design*

Formula	F1	F2	F3
Propilen Glikol	1	0,5	0
Etanol	0	0,5	1

Tabel 3.2 Jumlah faktor berdasarkan metode *simplex lattice design*

Formula	F1(%)	F2(%)	F3(%)
Propilen Glikol	30	15	0
Etanol	0	15	30

Tabel 3.3 Susunan formulasi gel dispersi padat ibuprofen

Bahan	Fungsi	F1(%)	F2(%)	F3(%)
Dispersi padat Ibuprofen : PEG 6000	Bahan aktif	2,77*	2,77*	2,77*
Karbopol 940	<i>Gelling agent</i>	1	1	1
Propilen glikol	<i>Penetration enhancer</i>	30	15	0
Etanol	<i>Penetration Enhancer</i>	0	15	30
Trietanolamin (TEA)	<i>Alkazing agent</i>	2	2	2
Akuades bebas CO <sub>2</sub>	Pelarut	ad 100	ad 100	ad 100
<b>Berat Total</b>		100	100	100

\*Dispersi padat ibuprofen : PEG 6000 setara dengan 1% ibuprofen sesuai hasil penetapan %recovery

#### 3.4.4 Pembuatan gel dispersi padat ibuprofen : PEG 6000

##### a. Pembuatan basis gel

Pada penelitian digunakan basis gel yaitu karbopol 940 dengan konsentrasi 1%. Karbopol 940 ditimbang sejumlah 1 gram kemudian didispersikan di dalam akuades bebas CO<sub>2</sub> dan ditambah trietanolamin lalu diaduk hingga warna basis bening.

##### b. Pembuatan larutan dispersi padat ibuprofen : PEG 6000

Serbuk dispersi padat ibuprofen : PEG 6000 ditimbang sebanyak 2,77 gram setara dengan 1% ibuprofen, dilarutkan dalam etanol dan propilen glikol kemudian diaduk hingga homogen.

##### c. Pencampuran larutan dispersi padat ibuprofen : PEG 6000 ke dalam basis gel

Larutan dispersi padat ibuprofen : PEG 6000 dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam basis gel sambil diaduk sampai homogen. Kemudian sisa akuades dimasukkan sedikit demi sedikit dan diaduk hingga homogen.

#### 3.4.5 Evaluasi sediaan gel dispersi padat ibuprofen : PEG 6000

Sediaan gel yang sudah jadi kemudian dievaluasi melalui beberapa uji yaitu uji organoleptis, uji viskositas, uji pH, uji daya sebar, uji kadar gel, dan uji penetrasi menggunakan alat uji disolusi tipe *paddle over disc*

##### a. Uji Organoleptis

Uji organoleptis berupa pengamatan terhadap warna, bau, bentuk, dan kejernihan gel. Sediaan gel yang baik memiliki kriteria fisik yaitu warna bening, tidak berbau atau bau lemah, dan bentuk berupa gel.

##### b. Uji pH

Pengujian pH dilakukan dengan cara ditimbang gel dispersi padat ibuprofen sebanyak 1 gram dari masing-masing formulasi kemudian dilarutkan dalam akuades. Larutan dispersi gel diukur pHnya dengan alat pengukur pH atau pH

meter (Rasool *et al.*, 2010). Persyaratan pH yang aman dan tidak mengiritasi kulit yaitu 6-7,5 (Najmuddin *et al.*, 2010).

#### c. Uji Viskositas

Viskositas gel dispersi padat ibuprofen ditentukan dengan alat *Viscotester* VT-04. Gel ditimbang sebanyak 50 gram di dalam gelas beker, setelah alat penguji viskositas dipasang dan ditentukan spindelnya, viskositas gel diukur. Hasil viskositas gel dapat dibaca dari skala pada rotor. Viskositas gel yang baik adalah di bawah 150 dPa.s karena berhubungan dengan kemampuan sebar gel apabila diaplikasikan dikulit (Dow *et al.*, 2002).

#### d. Uji Daya Sebar

Gel sebanyak 1 gram ditimbang. Gel diletakkan diantara plat kaca dengan skala dan plat kaca dibagian atas. Di atas plat kaca diletakkan beban seberat 5 gram dan ditunggu selama 1 menit. Diamati diameter sampel. Beban ditambah secara bertahap sampai diameter sampel konstan. Hasil diameter gel akibat penambahan beban di atas kaca dikatakan sebagai daya sebar. Menurut Garg *et al.*, (2002), sebaran gel yang untuk diaplikasikan kulit adalah 5-7 cm.

#### e. Uji Kadar Gel

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

Larutan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,5$  dibuat dengan cara menimbang 1,44g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  ; 0,27g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ; 8g NaCl dan 0,2g KCl kemudian dilarutkan dalam akuades ad 1L. Jika pH larutan dapar fosfat salin yang terbentuk tidak tepat  $7,4 \pm 0,05$  maka ditambah dengan HCl atau NaOH sampai diperoleh pH  $7,4 \pm 0,05$ . (Depkes RI, 1995).

##### 2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen

Ditimbang ibuprofen 50 mg, dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml, ditambahkan 50 ml larutan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$ , kemudian dilarutkan dengan *ultrasonic*. Setelah dilakukan *ultrasonic* ditambahkan larutan dapar fosfat salin sampai tepat tanda 100 ml. Larutan dipipet sebanyak 1,5 ml, dimasukkan ke

dalam labu ukur 50 ml, ditambahkan larutan dapar fosfat salin sampai tepat tanda sehingga didapat kadar 15 ppm. Larutan konsentrasi 15 ppm diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm kemudian ditentukan panjang gelombang maksimalnya.

### 3. Pembuatan Kurva Baku Ibuprofen Dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$

Dibuat larutan baku induk ibuprofen 200 ppm dan 500 ppm dalam larutan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  dan dilakukan pengenceran sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 0,5 ppm; 1 ppm; 2 ppm; 5 ppm; 10 ppm; 15 ppm; dan 20 ppm. Masing-masing larutan standar ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva baku dari hasil pengukuran tersebut.

### 4. Pemeriksaan Pengaruh Basis terhadap Serapan Ibuprofen dalam Gel

Gel tanpa dispersi ibuprofen ditimbang sebanyak 122 mg dimasukkan dalam labu ukur 100 mL, ditambah larutan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  sampai tanda batas, kemudian di *ultrasonic* selama 30 menit agar ibuprofen larut. Diamati profil serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm.

### 5. Uji Penetapan Kadar Ibuprofen dalam Gel

Kadar ibuprofen dalam gel diukur dengan spektrofotometer UV-Vis. Sejumlah tertentu gel ditimbang sehingga mengandung ibuprofen dengan konsentrasi 15 ppm. Sampel gel yang telah ditimbang dilarutkan dengan dapar fosfat salin dalam gelas beker, dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml, dilakukan ultrasonic selama 30 menit, ditambah larutan dapar fosfat salin sampai tanda, dihomogenkan kemudian disaring. Filtrat kemudian diamati serapannya pada panjang gelombang terpilih. Replikasi dilakukan 3 kali kemudian dihitung besar koefisien variasi dari hasil pengukuran tersebut. Menurut AOAC *Guidelines* (2011), suatu sediaan dikatakan memenuhi persyaratan repetabilitas kadar apabila

jumlah analit 1% memiliki rata-rata persen *recovery* bahan aktif tidak kurang dari 97% dan tidak lebih dari 103% dan nilai CV tidak melebihi 2,7%.

#### 3.4.6. Uji Penetrasi Gel Menggunakan Alat Uji Disolusi Tipe *Paddle Over Disc*

##### a. Preparasi membran kulit tikus

Kulit tikus diambil dari tikus putih galur Wistar jantan usia 8-12 minggu bagian abdomen dengan berat 130-150 gram (Lakshmi *et al.*, 2011). Membran diukur dan dipotong sesuai dengan diameter sel difusi kurang lebih 3 cm. Selanjutnya membran direndam didalam larutan dapar fosfat pH  $7,4 \pm 0.05$  salin selama 60 menit.

##### b. Preparasi alat uji penetrasi

Uji penetrasi ibuprofen dalam sediaan gel dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe *paddle over disc* yang dilengkapi dengan sel difusi. *Chamber* disolusi diisi dengan larutan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0.05$  sebanyak 500 mL dan diatur suhunya sekitar  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

##### c. Preparasi sel difusi

Sediaan gel dimasukkan di bagian dalam cakram sampai terisi penuh kemudian diratakan. Kulit tikus diletakkan di atas bagian tengah cakram dengan posisi stratum korneum kontak langsung dengan sediaan gel dan epidermis kontak dengan larutan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0.05$ . Kemudian karet hitam sel difusi dipasang di atas kulit tikus agar kulit tikus tidak mudah lepas dari cakram. Cakram atas dan cakram bawah kemudian disatukan dengan menggunakan baut sampai rapat.

##### d. Uji penetrasi

Cakram dimasukkan ke dalam alat uji disolusi. Menurut USP, *paddle* dipasang hingga jarak ujung *paddle* dengan bagian atas cakram yakni  $25 \pm 2$  mm. Kecepatan putar *paddle* diatur 50 rpm. *Running* alat diatur sampai 8 jam yang berarti penetrasi akan berlangsung selama 8 jam. Tombol *start* ditekan untuk memulai kerja alat apabila suhu sudah mencapai  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Sampel diambil dari

kompartemen reseptor (*chamber*) sebanyak 5,0 mL pada menit ke- 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240 300, 360 dan 480. Setiap kali selesai *sampling*, dilakukan penambahan 5,0 mL larutan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  yang baru.

Sampel yang telah diambil kemudian diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Nilai serapan yang didapat kemudian dimasukkan ke persamaan regresi kurva baku sehingga didapatkan kadar ibuprofen dalam sampel dan dibuat profil pelepasan ibuprofen dari sediaan gel antara jumlah kumulatif ibuprofen yang terlepas tiap waktu tertentu.

### 3.5 Analisis Data

#### 3.5.1 Analisis Laju Penetrasi Gel Ibuprofen

Penentuan laju penetrasi ibuprofen dalam sediaan gel dilakukan dengan metode spektrofotometri. Masing-masing sampel yang diambil dalam interval waktu tertentu diamati serapannya dengan panjang gelombang maksimum terpilih. Konsentrasi ibuprofen tertransport dimasukkan ke dalam sebuah persamaan yaitu:

$$J = \frac{Q}{Axt}$$

Di mana Q adalah jumlah ibuprofen tertransport pada waktu t, dan A adalah luas area membran dalam  $\text{cm}^2$  (Shinde *et al.*, 2014).

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

#### 3.5.2 Analisis Optimasi *Simplex Lattice Design*

Dari data pengujian penetrasi sediaan gel dispersi padat ibuprofen akan didapatkan nilai untuk respon. Persamaan umum  $Y = B_a(A) + B_b(B) + B_{ab}(A)(B)$  dapat dilengkapi sehingga didapatkan persamaan umum hubungan antara

faktor dan respon (fluks penetrasi). Berdasarkan persamaan yang didapat, dapat dihitung harga  $B_a$ ,  $B_b$ , dan  $B_{ab}$  sehingga dapat diketahui efek faktor terhadap respon serta kombinasi faktor terhadap respon. Metode *simplex lattice design* akan menghasilkan persamaan untuk masing-masing parameter dan *contour plot* dengan *software Design Expert trial version 10.0.0*. Formula optimum didapat dari *contour plot* respon. Formula optimum adalah formula yang memiliki flux penetrasi paling maksimal.



## BAB 5. PENUTUP

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

1. Penambahan agen peningkat penetrasi campuran yaitu propilen glikol dan etanol dapat meningkatkan laju penetrasi ibuprofen lebih baik dibanding penggunaan agen peningkat penetrasi tunggal. Urutan formula dengan laju penetrasi tertinggi adalah F2>F1>F3 dengan nilai fluks masing masing 1,945  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$ ; 1,508  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$ ; dan 1,165  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$ .
2. Komposisi optimum campuran propilen glikol dan etanol yang dapat meningkatkan laju penetrasi ibuprofen paling baik menurut metode *simplex lattice design* dari *software design expert trial* versi 10.0.0 adalah 18,000% propilen glikol dan 12,000% etanol dengan fluks 1,957  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$  dan *desirability* 1,000.

### 5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka dapat disarankan :

1. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui pengaruh lama penyimpanan dan suhu terhadap stabilitas fisik dan kimia dispersi padat dan sediaan gel ibuprofen : PEG 6000.
2. Perlu dilakukan penelitian mengenai uji iritasi sediaan gel dispersi padat ibuprofen : PEG 6000 karena sediaan mengandung etanol dalam jumlah yang cukup banyak.



**DAFTAR PUSTAKA**

- Alvarez, C., Nunez, I., Torrado, J.J., Gordon, J., Potthast, H., dan Garcia-Arieta, A. 2011. Investigation on the Possibility of Biowaivers for Ibuprofen. *J. Pharm. Sci.* Vol. 100 No. 6.
- AOAC International. 2011. Standard Method Performance Requirement (SMPR). *Draft Documents.* Ver. 13.
- Bajaj, H., Bisht, S., Yadav, M., dan Singh, V. 2011. Bioavailability Enhancement: A Review. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* Vol. 2 Issue.2.
- Berner, G., Engels, B., dan Vögtle-Junkert, U. 2008. "Percutaneous Ibuprofen Therapy With Trauma-Dolgit Gel: Bioequivalence Studies". Dalam Park, E.S., Rhee, Y.S., Chang, S.Y., Park, C.W., dan Chi, S.C. Optimization of Ibuprofen Gel Formulations Using Experimental Design Technique for Enhanced Transdermal Penetration. *Int. J. Pharm.* 364: 14-20.
- Bharadwaj, S., Gupta, G.D., dan Sharma, V.K. 2012. Topical gel: A Novel Approach For Drug Delivery. *J. Chem. Bio. Physic Sci.* Vol. 2 Issue.2 : 856-867.
- Bolton, S. 1997. *Pharmaceutical Statistic Pratical and Clinical Application*, 3 ed. Marcel Dekker inc, New York.
- British National Formulary. 2009. *British National Formulary 58*. London : BMJ Group dan RPS Publishing.
- Bushra, R, dan Aslam, N. 2010. An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen : review article. *Oman Medical Journal.* Vol.25 Issue.3 : 155 – 161.
- Chiou, W. L. dan Reigelman, S. 1971. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems. *J. Pharm. Sci.* 60(9): 1281-1302.
- Dabbagh, M.A., dan Taghipour, B. 2007. Investigation of Solid Dispersion Technique in Improvement of Physicochemical Characteristics of Ibuprofen Powder. *Iranian J. Pharm. Sci.* 3(2) : 69-76.

- Devraj, Bhatti, D.C., Aqil, Mohd. 2010. A Review: Different Generation Approaches of Transdermal Drug Delivery System. *J. Chem. Pharm. Res.* 2(4):184-193.
- Ditjen POM. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta : Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dow, G.J., Lathrop, R.W., dan Dow, A.D. 2002. Topical Low-Viscosity Gel Composition. *United State Patents*.
- Erizal dan Salman. 2007. *Karakterisasi Fisikokimia dan Laju Disolusi Dispersi Padat Ibuprofen dengan Pembawa Polietilenglikol 6000*. Padang : Jurusan Farmasi FMIPA, Universitas Andalas.
- Freinkel, R.K. dan Woodley, D.T. 2000. *The Biology of the Skin*. US: The Parthenon Publishing Group Inc.
- Fu, Y. dan Kao, W.J., 2010. Drug Release Kinetics and Transpot Mechanism of Non-Degradable and Degradable Polymeric Delivery Systems. *Expert Opin Drug Deliv.* 7(4): 429-444.
- Garg, A., Aggarwal, D., Garg, Sanjay., Singla, A.K. 2002. Spreading of Semisolid Formulations: An Update. *Pharm. Tech.*
- Hamman, J.H., Fox, L.T., Gerber, M., dan Du Plessis, J. 2011. Transdermal Drug Delivery Enhancement by Compounds of Natural Origin. *Molecules.* 16: 10507-10540
- Jain, D. dan Pathak, K. 2010. Design, Characterization, and Evaluation of Meloxicam Gel Prepared by Suspension and Solution Polymerization Using Solubility Parameter as the Basis for Development. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* Vol. 11 No. 1.
- Janssens, S., dan Mooter, G.V.D. 2009. Review: Physical Chemistry Of Solid Dispersions. *J. Pharm. Pharmacol.* 16: 1571-1586.
- Joshi, R.S., Pawar, N.S., Katiyar, S.S., Zope, D.B., dan Shinde, A.T. 2011. Development And Validation Of UV Spectrophotometric Methods For Simultaneous Estimation Of Paracetamol And Ibuprofen In Pure And Tablet Dosage Form. *Der Pharmacia Sinica.* 2 (3): 164-171.

- Kamboj, S., Jhawat, V.C., dan Saini, V. 2013. Transdermal Drug Delivery Systems: Approaches And Advancements In Drug Absorption Through Skin. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 20(1): 47-56.
- Karande, P., dan Mitragotri, S. 2009. Enhancement of Transdermal Drug Delivery Via Sinergistic Action of Chemicals. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1788 : 2362-2373.
- Kurniawan, A. 2014. "Pengaruh Konsentrasi Gliserin Terhadap Laju Penetrasi Ibuprofen Dalam Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000 (1:1,5)". *Skripsi.* Jember : Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J.L. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri II.* Edisi ketiga. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Lakshmi, P.K., Kumar, M.K., Shidaran, A dan Bhaskaran, A. 2011. Formulation And Evaluation Of Ibuprofen Topical Gel: A Novel Approach For Penetration Enhancement. *Int. J. Applied Pharm,* Vol 3.Issue 3. pp 25-30.
- Lane, M.E. 2013. Skin Penetration Enhancer. *Int J Pharm.* 447: 12-21.
- McGrath, J.A., Eady, R.A.J., dan Pope, F.M. 2004. *Rook's Textbook of Dermatology Seventh Edition: Chapter 3 Anatomy and Organization of Human Skin.* UK: Blackwell Science. p. 1-80.
- Mehsen, M.B. 2011. Effect Of Propylene Glycol, Poly Ethylene Glycol 400 And Ph On The Release And Diffusion Of Ibuprofen From Different Topical Bases. *AJPS.* Vol. 9 No.1.
- Mehta, T., Jogia,. H., dan Patel, M. 2009. Evaluation Of Dissolution Media Containing A Novel Synthetic Surfactant By In Vitro Testing Of BCS Class II Drugs. *Dissolution Technologies.*
- Miller, A.M., Rosin, A., Levsky, M.E., Patel, M.M., Gregory, T.J.D., dan Crystal, C.S. 2006. Does the clinical use of ethanol-based hand sanitizer elevate blood alcohol levels? A prospective study. *Am J Emerg Med.* 24: 815-817.
- Moreno, M.M., Garidel. P., Suwalsky, M., Howe, J., dan Bradenburg, K. 2009. The Membrane Activity of Ibuprofen, Diclofenac, and Naproxene: A

- Physico-Chemical Study Within Lecithin Phospholipid. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1788: 1296-1303.
- Morse, Z., Tump, A., dan Kevelham, E. 2006. Ibuprofen As A Pre-Emptive Analgesic Is As Effective As Rofecoxib For Mandibular Third Molar Surgery. *Odontology*. 94: 59-63.
- Moser, K., Kriwet, K., Naik, A., Kalia, Y.N., dan Guy, R.H. 2001. Passive Skin Penetration Enhancement and Its Quantification In Vitro. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 52: 103-112.
- Murahata, R.I., dan Aronson, P.M. 1994. The Relationship Between Solution pH and Clinical Irritancy for Carboxylic Acid-based Personal Washing Products. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 45: 239-246.
- Najmuddin, N., Mohsin, A.A., Khan T., Patel, V., dan Shelar, S. 2010. Formulation and evaluation of solid dispersion incorporated gel of ketoconazole. *Res J Pharm Bio Chem Sci*. Vol. 1 Issue 2.
- Park, E.S., Rhee, Y.S., Chang, S.Y., Park, C.W., dan Chi, S.C. 2008. Optimization of Ibuprofen Gel Formulations Using Experimental Design Technique for Enhanced Transdermal Penetration. *Int. J. Pharm.* 364: 14-20.
- Pathan, I.B., dan Setty, C.M. 2009. Chemical Penetration Enhancer for Transdermal Drug Delivery Systems. *Tropical J. Pharm. Res.* 8(2): 173-179.
- Rajitha, K., Lakshmi, P.K., Pranitha, A., dan Prasanthi, D. 2014. Transdermal Permeation Enhancement of Ibuprofen And Its Solid Dispersions. *Int. J. Res. Ayurveda Pharm.* 5(4).
- Rasool, B.K.A., Abu-Gharbieh, E.F., Fahmy, S.A., Saad, H.S., dan Khan, S.A. 2010. Development and Evaluation of Ibuprofen Transdermal Gel Formulations. *Tropical. J. Pharm. Res.* 9 (4): 355-363.
- Rathod, H.J. dan Mehta, D.P. 2015. A Review On Pharmaceutical Gel. *Acta Scientifica Int. J. Pharm. Sci.* Vol. 1 Issue 1.
- Rowe, R. C., Paul, J. S., dan Marian, E. Q. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*. United State: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.

- Panchagnula, R., Salve, P.S., Thomas, N.S., Jain, A.K., dan Ramaro, P. 2001. Transdermal Delivery Of Naloxone: Effect Of Water, Propylene Glycol, Ethanol And Their Binary Combinations On Permeation Through Rat Skin. *Intl. J. Pharm.* 219: 95-105.
- Pharmacopeial Forum. 2009. *Topical and Transdermal Delivery Product*. United State: The United States Pharmacopeial Convention.
- Shinde, M., Gharge, V., Pimple, S., Gurjar, M., dan Shah, M. 2014. Effect Of Penetration Enhancer On The *In Vitro Ex Vivo* Permeation Of Diclofenac Gel. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* Vol. 7 Issue 4.
- Shukr, M., dan Shalaby, S. 2011. The Influence of the Type and Concentration of Alcohol on the Rheological and Mucoadhesive Properties of Carbopol 940 Hydroalcoholic Gels. *Der Pharmacia Sinica.* 2(6): 161-171.
- Sinko, P. J. 2011. *Martin Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika Edisi 5*. Jakarta: EGC Kedokteran
- Songkro, S. 2009. An Overview Of Skin Penetration Enhancers: Penetration Enhancing Activity, Skin Irritation Potential And Mechanism Of Action. *Songklanakarin J. Sci. Technol.* 31 (3): 299-321.
- Sweetman, S. C., Paul, S. B., Alison, B., Julie, M. M., Gail, C. N., dan Anne, V. P. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*, Thirty-sixth edition. London: Pharmaceutical Press.
- Tita, B., Fuias, A., Stefanescu, M., Marian, E., dan Tita, D. 2011. Kinetic Study of Decomposition of Ibuprofen under Isothermal Condition. *Rev. Chim. (Bucharest).* 62: 2.
- Trommer, H., dan Neubert, R.H.H. 2006. Overcoming The Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration. *Skin Pharmacology and Physiology.* 19: 106-121.
- Valenta, C., dan Auner, B.G. 2004. The Use of Polymers for Dermal and Transdermal Delivery. *European J. Pharm. Biopharm.* 58: 279-289.
- Vasconcelos, T., Sarmiento, B. dan Costa, P. 2007. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discov. Today*, Vol. 12 Issues 23-24: 1068-1075.

- Wairkar, S., Patel, V., dan Raghavan, A. 2015. Effect of Natural Penetration Enhancers on Formulation of Ibuprofen Topical Gel. *J. Sci. Res. Pharm.*
- Walters, K.A dan Roberts, M.S. 2002. *Dermatological and Transdermal Formulations*. United State: CRC Press.
- Watkinson, R.M., Guy R.H., Hadgraft, J., Lane, M.E. 2009. Optimisation of Cosolvent Concentration for Topical Drug Delivery – II: Influence of Propylene Glycol on Ibuprofen Permeation. *Skin Pharmacol Physiol.* 22: 225–230
- Williams, A.C., dan Barry, B.W. 2012. Penetration Enhancer. *Advance Drug Delivery Review.* 64: 128-137.
- WHO. 2015. *The International Pharmacopoeia Fifth Edition*. United State : World Health Organization.
- Zaidi, S., dan Lanigan, S.W. 2010. *Dermatology in Clinical Practice Chapter 1 Skin: Structure and Function*. UK: Springer-Verlag.

**DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN**

**A**

Abs : absorbansi

ANOVA : *analysis of varians*

**C**

C : celcius

CV : *coefficient variation*

cm : centimeter

**D**

dPa.s. : *deciPascal.second*

**F**

F : formula

**G**

g : gram

**J**

j : fluks

**L**

l : liter

**M**

M : massa

mg : milligram

mL : milliliter

**N**

nm : nanometer

**P**

pH : *power of hydrogen*

ppm : *part per million*

**R**

r : koefisien korelasi

rpm : rotasi per menit

**S**

SD : standar deviasi

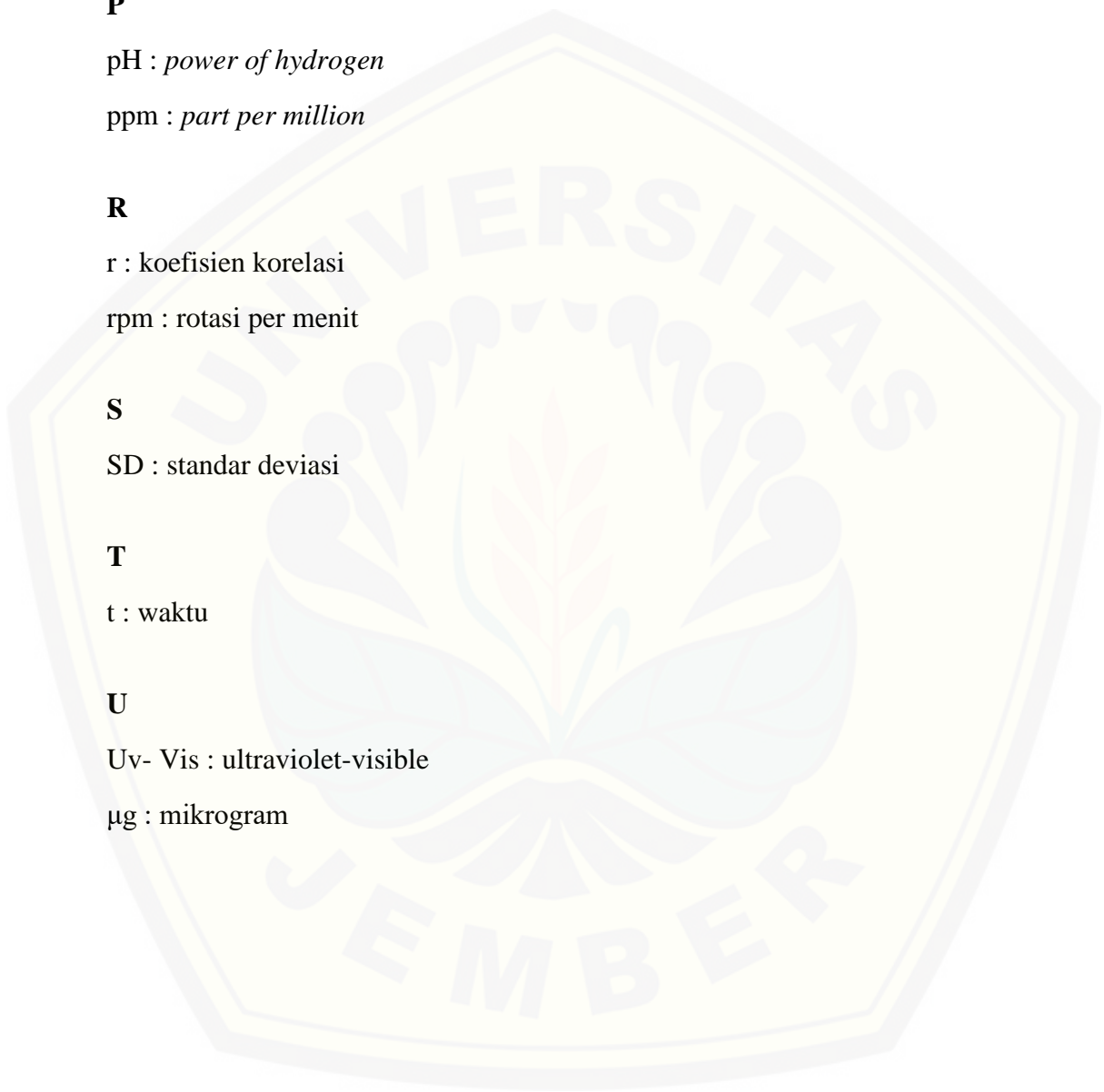
**T**

t : waktu

**U**

Uv- Vis : ultraviolet-visible

µg : mikrogram





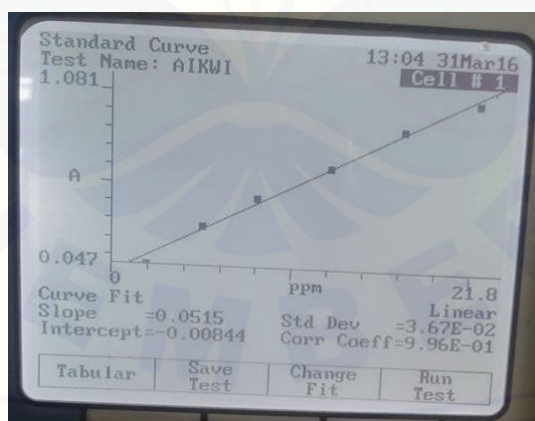
LAMPIRAN

**A. Hasil Penetapan Kadar Ibuprofen dalam Dispersi Padat Ibuprofen : PEG 6000**

A.1 Tabulasi Hasil Serapan Ibuprofen dalam Larutan NaOH 0,1 N pada Panjang Gelombang Maksimum

No	Panjang Gelombang	Serapan	No	Panjang Gelombang	Serapan
1.	220	0,427	6.	225	0,437
2.	221	0,439	7.	226	0,417
3.	222	0,444	8.	227	0,386
4.	223	0,443	9.	228	0,337
<b>5.</b>	<b>224</b>	<b>0,445</b>	10.	229	0,288

A.2 Gambar Kurva Baku Ibuprofen dalam Pelarut NaOH 0,1 N



Konsentrasi (ppm)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
2	0,047	12	0,620
5	0,272	16	0,836
8	0,433	20	0,987

### A.3. Contoh Perhitungan Penetapan persen *Recovery* Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000

Total dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 = 100 g

Total ibuprofen = 40 g

- Penetapan % *recovery* ibuprofen dalam sediaan dispersi padat replikasi 1

Dispersi padat ibuprofen yang ditimbang = 25,3 mg

- Dalam 25,3 mg dispersi padat mengandung ibuprofen sebanyak :

$$\frac{100 \text{ gram dispersi padat}}{40 \text{ gram ibuprofen}} = \frac{25,3 \text{ mg dispersi padat}}{x \text{ mg ibuprofen}}$$

$$X = 10,12 \text{ mg ibuprofen}$$

- Kadar 10,12 mg ibuprofen yaitu :

$$\frac{10,12 \text{ mg ibuprofen}}{25 \text{ ml lar. NaOH } 0,1 \text{ N}} \times 1000 \text{ ppm} = 404,8 \text{ ppm}$$

- Kadar percobaan dengan spektrofotometer Uv-Vis = 14,51 ppm

- Perhitungan sampel :

14,51 ppm dalam 25 ml

$$\frac{14,51 \text{ ppm}}{1 \text{ ml}} \times 25 \text{ ml} = 362,75 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ recovery (R1)} = \frac{362,75 \text{ ppm}}{404,8 \text{ ppm}} \times 100\% = 89,612\%$$

- Penetapan % *recovery* ibuprofen dalam sediaan dispersi padat replikasi

Dispersi padat ibuprofen yang ditimbang = 25,2 mg

- Dalam 25,2 mg dispersi padat mengandung ibuprofen sebanyak :

$$\frac{100 \text{ gram dispersi padat}}{40 \text{ gram ibuprofen}} = \frac{25,2 \text{ mg dispersi padat}}{x \text{ mg ibuprofen}}$$

$$X = 10,08 \text{ mg ibuprofen}$$

- Kadar 10,12 mg ibuprofen yaitu :

$$\frac{10,08 \text{ mg ibuprofen}}{25 \text{ ml lar. NaOH } 0,1 \text{ N}} \times 1000 \text{ ppm} = 403,2 \text{ ppm}$$

- Kadar percobaan dengan spektrofotometer Uv-Vis = 14,84 ppm

- Perhitungan sampel :

14,84 ppm dalam 25 ml

$$\frac{14,84 \text{ ppm}}{1 \text{ ml}} \times 25 \text{ ml} = 371 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ recovery (R2)} = \frac{371 \text{ ppm}}{403,2 \text{ ppm}} \times 100\% = 89,612\%$$

- Penetapan % recovery ibuprofen dalam sediaan dispersi padat replikasi 3

Dispersi padat ibuprofen yang ditimbang = 25 mg

- Dalam 25,3 mg dispersi padat mengandung ibuprofen sebanyak :

$$\frac{100 \text{ gram dispersi padat}}{40 \text{ gram ibuprofen}} = \frac{25 \text{ mg dispersi padat}}{x \text{ mg ibuprofen}}$$

$$X = 10 \text{ mg ibuprofen}$$

- Kadar 10,12 mg ibuprofen yaitu :

$$\frac{10 \text{ mg ibuprofen}}{25 \text{ ml lar. NaOH } 0,1 \text{ N}} \times 1000 \text{ ppm} = 400 \text{ ppm}$$

- Kadar percobaan dengan spektrofotometer Uv-Vis = 14,22 ppm

- Perhitungan sampel :

14,22 ppm dalam 25 ml

$$\frac{14,22 \text{ ppm}}{1 \text{ ml}} \times 25 \text{ ml} = 355,50 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ recovery (R3)} = \frac{355,50 \text{ ppm}}{400 \text{ ppm}} \times 100\% = 89,612\%$$

$$\text{Rata-rata } \% \text{ recovery} = \frac{89,612+92,014+88,875}{3} = 90,167\%$$

$$\text{SD} = \sqrt{\frac{(89,612-90,167)^2 + (92,014-90,167)^2 + (88,875-90,167)^2}{2}} = 1,641$$

$$\text{CV} = \frac{1,641}{90,167} \times 100\% = 1,82\%$$

## B. Perhitungan Penggunaan Ibuprofen dalam Formula Gel

Perbandingan ibuprofen : PEG 6000 = 1 : 1,5

Dalam 100 gram sediaan gel mengandung 2,5 gram dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 terdiri atas 1 gram ibuprofen dan 1,5 gram PEG 6000. Kadar ibuprofen dalam dispersi padat 90,167%, sehingga dalam 2,5 gram dispersi padat mengandung 0,90167 gram ibuprofen.

- Pada formulasi 100 gram sediaan gel diinginkan mengandung 1gram ibuprofen.

$$\frac{2,5 \text{ gram dispersi padat}}{x \text{ gram dispersi padat}} = \frac{0,90167 \text{ gram ibuprofen}}{1 \text{ gram ibuprofen}}$$

$$X = 2,77 \text{ gram dispersi padat}$$

$$\frac{2,77 \text{ gram}}{100 \text{ gram}} \times 100\% = 2,77\%$$

- Sehingga dapat disimpulkan bahwa dalam formulasi 100 gram sediaan gel mengandung 2,77% dispersi padat ibuprofen yang setara dengan 1% ibuprofen.

### C. Hasil Uji Viskositas Sediaan Gel

#### C.1 Tabulasi Hasil Pengukuran Viskositas pada Sediaan Gel

Replikasi	Viskositas (dPa.s)		
	F1	F2	F3
1	105	100	100
2	110	100	100
3	105	100	100
<b>Rata-rata ± SD</b>	106,67 ± 2,89	100,00 ± 0,00	100,00 ± 0,00
<b>CV</b>	2,71%	0%	0%

#### C.2 Hasil Uji Statistik Viskositas Sediaan Gel

Uji normalitas

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Viskositas	,396	9	,000	,684	9	,001

## Uji Kruskal Wallis

**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

	Viskositas
Chi-Square	7,714
Df	2
Asymp. Sig.	,021

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Formula

## Uji Mann Whitney

**Ranks**

	Formula	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Viskositas	Formula 1	3	5,00	15,00
	Formula 3	3	2,00	6,00
	Total	6		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Viskositas
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-2,121
Asymp. Sig. (2-tailed)	,034
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Formula

**Ranks**

	Formula	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Viskositas	Formula 1	3	5,00	15,00
	Formula 2	3	2,00	6,00
	Total	6		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Viskositas
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-2,121
Asymp. Sig. (2-tailed)	,034
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Formula

**Ranks**

	Formula	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Viskositas	Formula 2	3	3,50	10,50
	Formula 3	3	3,50	10,50
	Total	6		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Viskositas
Mann-Whitney U	4,500
Wilcoxon W	10,500
Z	,000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1,000 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Formula

**D. Hasil Uji pH Sediaan Gel****D.1 Tabulasi Hasil Pengukuran pH pada Sediaan Gel**

Replikasi	pH		
	F1	F2	F3
1	6,40	6,88	6,65
2	6,49	6,83	6,63
3	6,47	6,89	6,67
Rata-rata ± SD	6,45 ± 0,047	6,87 ± 0,032	6,65 ± 0,020
CV	0,73%	0,47%	0,30%



## D.2 Hasil Uji Statistik pH Sediaan Gel

## Uji normalitas

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
pH	,163	9	,200*	,920	9	,390

## Uji homogenitas

**Test of Homogeneity of Variances**

pH

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,829	2	6	,240

Uji *One Way* ANOVA**ANOVA**

pH

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,256	2	,128	104,918	,000
Within Groups	,007	6	,001		
Total	,264	8			

Uji LSD

**Multiple Comparisons**

pH

LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	-,41333*	,02854	,000	-,4832	-,3435
	Formula 3	-,19667*	,02854	,000	-,2665	-,1268
Formula 2	Formula 1	,41333*	,02854	,000	,3435	,4832
	Formula 3	,21667*	,02854	,000	,1468	,2865
Formula 3	Formula 1	,19667*	,02854	,000	,1268	,2665
	Formula 2	-,21667*	,02854	,000	-,2865	-,1468

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

**E. Hasil Uji Daya Sebar Sediaan Gel****E.1 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel F1**

Beban yang diberikan (g)	Daya Sebar (cm)		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
0	4,5	4,5	4,6
5	4,6	4,8	4,7
10	4,7	4,9	4,8
15	4,8	5,1	4,9
20	4,8	5,1	4,9

## E.2 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel F2

Beban yang diberikan (g)	Daya Sebar (cm)		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
0	4,9	4,9	4,5
5	5,0	5,0	4,8
10	5,1	5,2	5,1
15	5,3	5,3	5,2
20	5,3	5,3	5,2

## E.3 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel F3

Beban yang diberikan (g)	Daya Sebar (cm)		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
0	4,8	4,5	4,6
5	4,9	4,7	4,8
10	5,0	4,8	4,85
15	5,1	4,9	5,0
20	5,1	4,9	5,0

## E.4 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel F1, F2, dan F3

Formula	Daya sebar (cm) $\pm$ SD	CV
F1	4,93 $\pm$ 0,15	3,04%
F2	5,27 $\pm$ 0,06	1,14%
F3	5,00 $\pm$ 0,01	2,00%

## E.5 Hasil Uji Statistik Daya Sebar Sediaan Gel

## Uji normalitas

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
DayaSebar	,156	9	,200*	,935	9	,529

## Uji homogenitas

**Test of Homogeneity of Variances**

## DayaSebar

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,217	2	6	,360

Uji *One Way Anova***ANOVA**

## DayaSebar

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,187	2	,093	7,636	,022
Within Groups	,073	6	,012		
Total	,260	8			

## Uji LSD

## Multiple Comparisons

DayaSebar

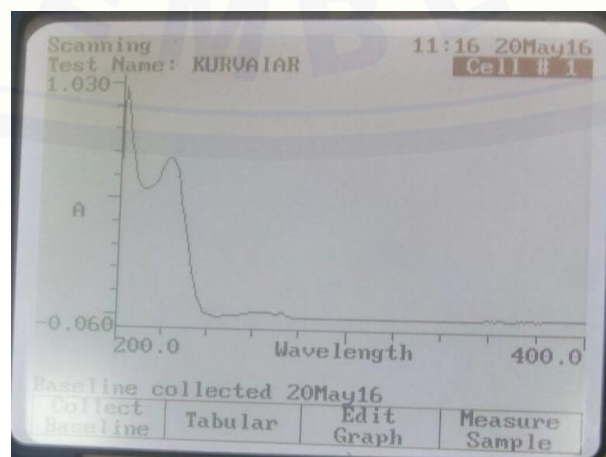
LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I- J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1,000	2,000	-,333333*	,090267	,010	-,55421	-,11246
	3,000	-,066667	,090267	,488	-,28754	,15421
2,000	1,000	,333333*	,090267	,010	,11246	,55421
	3,000	,266667*	,090267	,025	,04579	,48754
3,000	1,000	,066667	,090267	,488	-,15421	,28754
	2,000	-,266667*	,090267	,025	-,48754	-,04579

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

## F. Hasil Uji Kadar Ibuprofen dalam Sediaan Gel

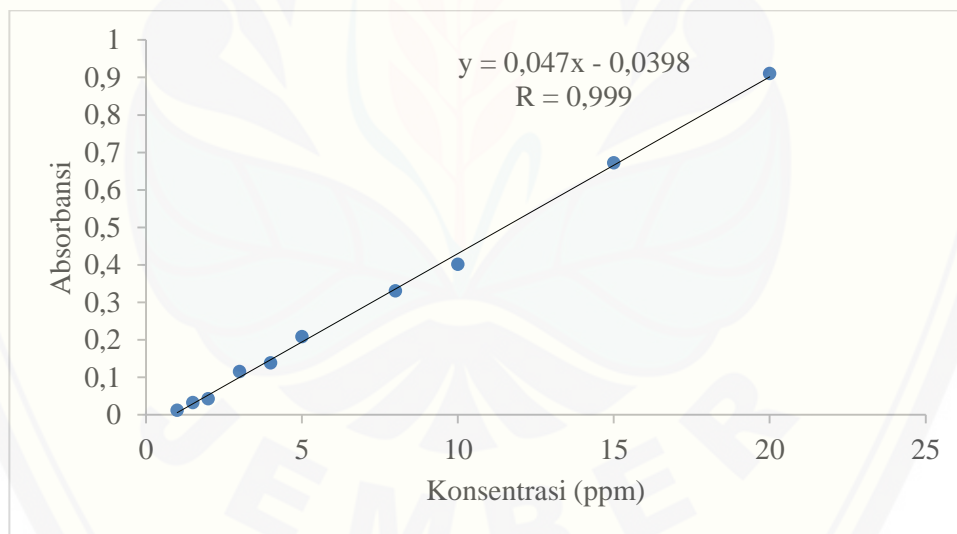
F.1 Gambar Serapan Penentuan Panjang Gelombang Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4



F.2 Tabulasi Hasil Serapan Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 pada Panjang Gelombang Maksimum

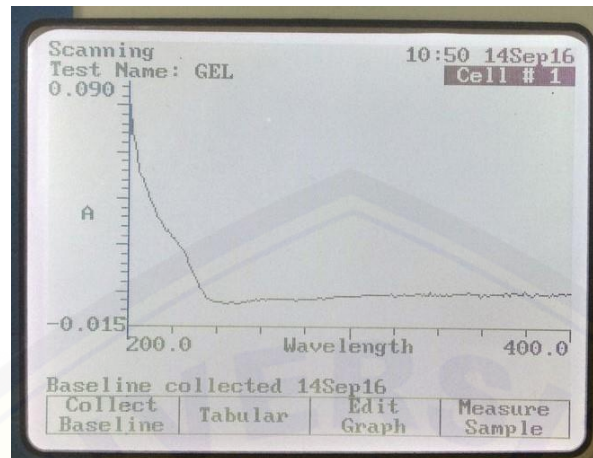
No	Panjang Gelombang	Serapan	No	Panjang Gelombang	Serapan
1.	220	0,650	6.	225	0,648
2.	221	0,667	7.	226	0,610
3.	<b>222</b>	<b>0,673</b>	8.	227	0,552
4.	223	0,670	9.	228	0,478
5.	224	0,663	10.	229	0,413

F.3 Gambar Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4



Konsentrasi (ppm)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
1	0,011	5	0,208
1,5	0,032	8	0,330
2	0,042	10	0,401
3	0,115	15	0,672
4	0,138	20	0,910

## F.4 Gambar Kurva Pengaruh Basis pada Sediaan Gel



## F.5 Tabulasi Hasil Serapan Basis dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 pada Panjang Gelombang Maksimum

No	Panjang Gelombang	Serapan	No	Panjang Gelombang	Serapan
1.	220	0,023	6.	225	0,018
2.	221	0,023	7.	226	0,016
<b>3.</b>	<b>222</b>	<b>0,021</b>	8.	227	0,014
4.	223	0,020	9.	228	0,011
5.	224	0,019	10.	229	0,009

F.6 Tabulasi Hasil Serapan Ibuprofen pada Penentuan persen *Recovery* Ibuprofen (Uji Kadar Ibuprofen)

F	R	Berat sampel (mg)	Abs	Kadar Ibuprofen Teoritis (ppm)	Kadar Ibuprofen Penelitian (ppm)	% <i>Recovery</i>	CV
1	1	135,12	0,657	15,013	14,826	98,749%	1,146%
	2	135,5	0,668	15,056	15,060	100,027%	
	3	134,91	0,649	14,990	14,655	97,767%	
Rata-rata % <i>recovery</i> ± SD					98,848% ± 1,133		
2	1	135,22	0,655	15,024	14,783	98,393%	1,080%
	2	135,26	0,659	15,029	14,868	98,930%	
	3	134,9	0,640	14,989	14,464	96,497%	
Rata-rata % <i>recovery</i> ± SD					97,940% ± 1,050		
3	1	135,53	0,671	15,059	15,123	100,428%	1,704%
	2	135,12	0,647	15,013	14,613	97,332%	
	3	135,32	0,651	15,036	14,698	97,754%	
Rata-rata % <i>recovery</i> ± SD					98,505% ± 1,679		

F.7 Contoh Perhitungan Uji Kadar Ibuprofen dalam Sediaan Gel

- Penimbangan ibuprofen untuk mendapatkan konsentrasi 15 ppm

$$\frac{x}{100 \text{ ml}} \times 1000 \text{ ml/l} = 15 \text{ mg/l}$$

$$x = 1,5 \text{ mg ibuprofen}$$

- Penimbangan dispersi padat ibuprofen-PEG 6000

$$\frac{1 \text{ mg}}{2,5 \text{ mg}} \times x = 1,5 \text{ mg ibuprofen}$$

$$x = 3,75 \text{ mg dispersi padat ibuprofen-PEG 6000}$$

- Dalam 100 gram gel



$$\frac{2,77g}{100g} \times x = 3,75 \text{ mg dispersi padat}$$

$x = 135 \text{ mg}$  atau  $0,135 \text{ g}$  dispersi padat ibuprofen-PEG 6000

#### F1R1

Jika  $135 \text{ mg}$  sampel setara dengan  $15 \text{ ppm}$ , maka dalam  $135,1 \text{ mg}$  gel mengandung ibuprofen sebesar :

$$\frac{135 \text{ mg}}{15 \text{ ppm}} = \frac{135,12 \text{ mg}}{x}$$

$x = 15,013 \text{ ppm}$  (teoritis)

Hasil penetapan kadar ibuprofen menggunakan spektrofotometer UV-Vis didapatkan hasil absorbansi sebesar  $0,657$  kemudian dimasukkan ke dalam persamaan kurva baku  $y = 0,047x - 0,0398$ , maka didapatkan konsentrasi hasil penelitiann sebesar  $14,826 \text{ ppm}$ .

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,826}{15,013} \times 100\% = 98,749\%$$

$$\text{Rata-rata } \% \text{ recovery F1} = \frac{98,749\% + 100,027\% + 97,767\%}{3} = 98,848 \%$$

$$\text{SD} = \sqrt{\frac{(98,749-98,848)^2 + (100,027-98,848)^2 + (97,767-98,848)^2}{2}} = 1,133$$

$$\text{CV} = \frac{1,133}{98,848} = 1,146\%$$

## G. Hasil Uji Penetrasi Ibuprofen

### G.1 Tabulasi Hasil Dan Profil Jumlah Ibuprofen Tertransportasi pada Pengujian Penetrasi Sediaan Gel F1, F2, dan F3

- Formula 1 Replikasi 1 (F1R1)

t (menit)	Abs	Abs (t <sub>n</sub> - t <sub>0</sub> )	Kadar Ibuprofen (ppm)	Koreksi Wurster	Jumlah Ibuprofen dalam 500 ml ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,083	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,165	0,082	2,591	0,000	183,403
30	0,180	0,097	2,911	0,055	209,884
45	0,193	0,110	3,187	0,087	231,715
60	0,174	0,091	2,783	0,115	205,074
90	0,221	0,138	3,783	0,153	278,523
120	0,233	0,150	4,038	0,193	299,450
180	0,269	0,186	4,804	0,241	357,058
240	0,297	0,214	5,400	0,295	403,042
300	0,350	0,267	6,528	0,119	470,413
360	0,421	0,338	8,038	0,441	600,066
420	0,480	0,397	9,294	0,534	695,484
480	0,504	0,421	9,804	0,632	738,561

- Formula 1 Replikasi 2 (F1R2)

<b>t (menit)</b>	<b>Abs</b>	<b>Abs (tn- t0)</b>	<b>Kadar Ibuprofen (ppm)</b>	<b>Koreksi Wurster</b>	<b>Jumlah Ibuprofen dalam 500 ml (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b>
<b>0</b>	0,055	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>15</b>	0,131	0,076	2,464	0,000	174,369
<b>30</b>	0,139	0,084	2,634	0,051	190,023
<b>45</b>	0,146	0,091	2,783	0,079	202,533
<b>60</b>	0,168	0,113	3,251	0,111	237,961
<b>90</b>	0,184	0,129	3,591	0,147	264,595
<b>120</b>	0,199	0,144	3,911	0,186	289,949
<b>180</b>	0,230	0,175	4,570	0,232	339,862
<b>240</b>	0,267	0,212	5,357	0,286	399,368
<b>300</b>	0,320	0,265	6,485	0,350	483,763
<b>360</b>	0,389	0,334	7,953	0,430	593,290
<b>420</b>	0,452	0,397	9,294	0,523	694,731
<b>480</b>	0,516	0,461	10,655	0,629	798,642

- Formula 1 Replikasi 3 (F1R3)

<b>t (menit)</b>	<b>Abs</b>	<b>Abs (tn- t0)</b>	<b>Kadar Ibuprofen (ppm)</b>	<b>Koreksi Wurster</b>	<b>Jumlah Ibuprofen dalam 500 ml (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b>
<b>0</b>	0,069	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>15</b>	0,114	0,045	1,804	0,000	127,690
<b>30</b>	0,122	0,053	1,974	0,038	142,410
<b>45</b>	0,151	0,082	2,591	0,064	187,912
<b>60</b>	0,152	0,083	2,613	0,090	191,267
<b>90</b>	0,181	0,112	3,230	0,122	237,220
<b>120</b>	0,169	0,100	2,974	0,152	221,256
<b>180</b>	0,235	0,166	4,379	0,196	323,736
<b>240</b>	0,279	0,210	5,315	0,249	393,751
<b>300</b>	0,323	0,254	6,251	0,311	464,429
<b>360</b>	0,410	0,341	8,102	0,392	601,165
<b>420</b>	0,479	0,410	9,570	0,488	711,837
<b>480</b>	0,523	0,454	10,506	0,593	785,526

- Formula 2 Replikasi 1 (F2R1)

<b>t (menit)</b>	<b>Abs</b>	<b>Abs (tn- t0)</b>	<b>Kadar Ibuprofen (ppm)</b>	<b>Koreksi Wurster</b>	<b>Jumlah Ibuprofen dalam 500 ml (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b>
<b>0</b>	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>15</b>	0,060	0,057	2,060	0,000	145,759
<b>30</b>	0,172	0,169	4,443	0,065	319,007
<b>45</b>	0,187	0,184	4,762	0,113	344,964
<b>60</b>	0,217	0,214	5,400	0,167	393,959
<b>90</b>	0,268	0,265	6,485	0,231	475,343
<b>120</b>	0,304	0,301	7,251	0,304	534,683
<b>180</b>	0,388	0,385	9,038	0,394	667,564
<b>240</b>	0,444	0,441	10,230	0,497	759,127
<b>300</b>	0,512	0,509	11,677	0,613	869,784
<b>360</b>	0,590	0,587	13,336	0,747	996,672
<b>420</b>	0,672	0,669	15,081	0,898	1130,819
<b>480</b>	0,737	0,734	16,464	1,062	1240,346

- Formula 2 Replikasi 2 (F2R2)

<b>t (menit)</b>	<b>Abs</b>	<b>Abs (tn- t0)</b>	<b>Kadar Ibuprofen (ppm)</b>	<b>Koreksi Wurster</b>	<b>Jumlah Ibuprofen dalam 500 ml (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b>
<b>0</b>	0,009	0	0	0,000	0,000
<b>15</b>	0,114	0,105	3,081	0,000	218,036
<b>30</b>	0,134	0,125	3,506	0,066	252,814
<b>45</b>	0,161	0,152	4,081	0,107	296,358
<b>60</b>	0,206	0,197	5,038	0,157	367,683
<b>90</b>	0,234	0,225	5,634	0,213	413,832
<b>120</b>	0,328	0,319	7,634	0,290	560,778
<b>180</b>	0,376	0,367	8,655	0,376	639,180
<b>240</b>	0,436	0,427	9,932	0,476	736,556
<b>300</b>	0,500	0,491	11,294	0,589	840,918
<b>360</b>	0,575	0,566	12,889	0,717	962,973
<b>420</b>	0,667	0,658	14,847	0,866	1112,012
<b>480</b>	0,728	0,719	16,145	1,027	1215,290

- Formula 2 Replikasi 3 (F2R3)

<b>t (menit)</b>	<b>Abs</b>	<b>Abs (tn- t0)</b>	<b>Kadar Ibuprofen (ppm)</b>	<b>Koreksi Wurster</b>	<b>Jumlah Ibuprofen dalam 500 ml (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}</math>)</b>
<b>0</b>	0,044	0	0	0,000	0,000
<b>15</b>	0,112	0,068	2,294	0,000	162,323
<b>30</b>	0,136	0,092	2,804	0,051	202,069
<b>45</b>	0,161	0,117	3,336	0,084	242,074
<b>60</b>	0,204	0,160	4,251	0,127	309,831
<b>90</b>	0,210	0,166	4,379	0,171	321,965
<b>120</b>	0,262	0,218	5,485	0,225	404,147
<b>180</b>	0,381	0,337	8,017	0,306	589,008
<b>240</b>	0,496	0,452	10,464	0,410	769,577
<b>300</b>	0,552	0,508	11,655	0,527	862,149
<b>360</b>	0,611	0,567	12,911	0,656	960,127
<b>420</b>	0,683	0,639	14,443	0,800	1078,764
<b>480</b>	0,765	0,721	16,187	0,962	1213,694

- Formula 3 Replikasi 1 (F3R1)

<b>t (menit)</b>	<b>Abs</b>	<b>Abs (t<sub>n</sub>- t<sub>0</sub>)</b>	<b>Kadar Ibuprofen (ppm)</b>	<b>Koreksi Wurster</b>	<b>Jumlah Ibuprofen dalam 500 ml (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b>
<b>0</b>	0,051	0	0	0,000	0,000
<b>15</b>	0,119	0,068	2,294	0,000	162,323
<b>30</b>	0,122	0,071	2,357	0,047	170,131
<b>45</b>	0,125	0,074	2,421	0,071	176,362
<b>60</b>	0,132	0,081	2,570	0,096	188,722
<b>90</b>	0,152	0,101	2,996	0,126	220,957
<b>120</b>	0,172	0,121	3,421	0,161	253,494
<b>180</b>	0,209	0,158	4,209	0,203	312,186
<b>240</b>	0,248	0,197	5,038	0,253	374,477
<b>300</b>	0,301	0,250	6,166	0,315	458,647
<b>360</b>	0,331	0,280	6,804	0,383	508,636
<b>420</b>	0,355	0,304	7,315	0,456	549,951
<b>480</b>	0,380	0,329	7,847	0,534	593,149



- Formula 3 Replikasi 2 (F3R2)

<b>t</b> (menit)	<b>Abs</b>	<b>Abs</b> ( $t_n - t_0$ )	<b>Kadar</b> <b>Ibuprofen</b> (ppm)	<b>Koreksi</b> <b>Wurster</b>	<b>Jumlah</b> <b>Ibuprofen</b> <b>dalam 500 ml</b> ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
<b>0</b>	0,081	0	0	0,000	0,000
<b>15</b>	0,110	0,029	1,464	0,000	103,597
<b>30</b>	0,118	0,037	1,634	0,031	117,836
<b>45</b>	0,120	0,039	1,677	0,048	122,034
<b>60</b>	0,131	0,050	1,911	0,067	139,950
<b>90</b>	0,143	0,062	2,166	0,089	159,552
<b>120</b>	0,145	0,064	2,209	0,111	164,126
<b>180</b>	0,179	0,098	2,932	0,140	217,398
<b>240</b>	0,198	0,117	3,336	0,173	248,368
<b>300</b>	0,257	0,176	4,591	0,219	340,459
<b>360</b>	0,337	0,256	6,294	0,282	465,375
<b>420</b>	0,376	0,295	7,123	0,353	529,141
<b>480</b>	0,419	0,338	8,038	0,434	599,578

- Formula 3 Replikasi 3 (F3R3)

<b>t</b> (menit)	<b>Abs</b>	<b>Abs</b> (tn- t0)	<b>Kadar</b> <b>Ibuprofen</b> (ppm)	<b>Koreksi</b> <b>Wurster</b>	<b>Jumlah</b> <b>Ibuprofen</b> <b>dalam 500 ml</b> ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
<b>0</b>	0,064	0	0	0,000	0,000
<b>15</b>	0,107	0,043	1,762	0,000	124,678
<b>30</b>	0,116	0,052	1,953	0,037	140,859
<b>45</b>	0,128	0,064	2,209	0,059	160,491
<b>60</b>	0,137	0,073	2,400	0,083	175,742
<b>90</b>	0,148	0,084	2,634	0,110	194,170
<b>120</b>	0,162	0,098	2,932	0,139	217,325
<b>180</b>	0,191	0,127	3,549	0,174	263,505
<b>240</b>	0,222	0,158	4,209	0,216	313,162
<b>300</b>	0,273	0,209	5,294	0,269	393,703
<b>360</b>	0,318	0,254	6,251	0,332	465,887
<b>420</b>	0,376	0,312	7,485	0,407	558,519
<b>480</b>	0,405	0,341	8,102	0,488	607,920

## G.2 Contoh Perhitungan Massa Ibuprofen Tertransportasi Melalui Kulit Tikus Menggunakan Alat Uji Disolusi

Pengambilan sampel formula 1 replikasi 1 pada waktu 120 menit

Diketahui :

$$\text{Diameter sel difusi} = 3,0 \text{ cm}$$

$$\text{Jari-jari sel difusi} = 1,5 \text{ cm}$$

$$\begin{aligned} \text{Luas penampang membran} &= \pi r^2 \\ &= 3,14 \times (1,5)^2 \\ &= 7,065 \text{ cm}^2 \end{aligned}$$

$$\text{Serapan menit ke-120} = 0,233$$

$$\begin{aligned} t_{120}-t_0 &= 0,233-0,083 \\ &= 0,150 \end{aligned}$$

$$\text{Persamaan regresi } y = 0,047x - 0,0398$$

$$0,150 = 0,047x - 0,0398$$

$$0,1898 = 0,047x$$

$$\text{Kadar ibuprofen } x = 4,038 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

$$\begin{aligned} \text{Faktor koreksi wuster} &= \frac{5 \text{ mL}}{500 \text{ mL}} \times (Ct_0 - t_{120}) \\ &= \frac{5 \text{ mL}}{500 \text{ mL}} \times (15,255) \\ &= 0,153 \text{ } \mu\text{g/mL} \end{aligned}$$

Kadar ibuprofen dalam 500 mL PBS pH 7,4±0,5 per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )

$$\frac{\text{kadar ibuprofen} + \text{koreksi wurster}}{\text{luas permukaan}} \times 500 \text{ mL} =$$

$$\frac{4,038 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} + 0,153 \mu\text{g/mL}}{7,065 \text{ cm}^2} \times 500 \text{ mL} = 296,592 \text{ } \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

## G.3 Perhitungan Fluks

## F1

- R1 (menit 180-480)

$$y = bx + a$$

$$y = 1,367x + 90,707$$

$$r = 0,992$$

$$\text{Fluks} = 1,367 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- R2 (menit 180-480)

$$y = bx + a$$

$$y = 1,552x + 43,319$$

$$r = 0,996$$

$$\text{Fluks} = 1,552 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- R3 (menit 180-480)

$$y = bx + a$$

$$y = 1,604x - 12,292$$

$$r = 0,994$$

$$\text{Fluks} = 1,604 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- Fluks rata-rata  $= \frac{1,367+1,552+1,604}{3} = 1,508 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$

- $\text{SD} = \sqrt{\frac{(1,367-1,508)^2+(1,552-1,508)^2+(1,604-1,508)^2}{2}} = 0,124$

- $\text{CV} = \frac{0,124}{1,508} \times 100\% = 8,223 \%$

## F2

- R1 (menit 180-480)

$$y = bx + a$$

$$y = 1,937x + 295,832$$

$$r = 0,998$$

$$\text{Fluks} = 1,937 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- R2 (menit 180-480)

$$y = bx + a$$

$$y = 1,948x + 266,265$$

$$r = 0,997$$

$$\text{Fluks} = 1,948 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{Menit}$$

- R3 (menit 180-480)

$$y = bx + a$$

$$y = 1,957x + 257,559$$

$$r = 0,995$$

$$\text{Fluks} = 1,957 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{Menit}$$

- Fluks rata-rata  $= \frac{1,937+1,948+1,957}{3} = 1,945 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$

- $\text{SD} = \sqrt{\frac{(1,937-1,945)^2+(1,948-1,945)^2+(1,957-1,945)^2}{2}} = 0,0104$

- $\text{CV} = \frac{0,0104}{1,945} \times 100\% = 0,535\%$

F3

- R1 (menit 180-480)

$$y = bx + a$$

$$y = 0,943x + 153,284$$

$$r = 0,991$$

$$\text{Fluks} = 0,943 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- R2 (menit 180-480)

$$y = bx + a$$

$$y = 1,357x - 51,745$$

$$r = 0,990$$

$$\text{Fluks} = 1,357 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- R3 (menit 180-480)

$$y = bx + a$$

$$y = 1,194x + 35,775$$

$$r = 0,996$$

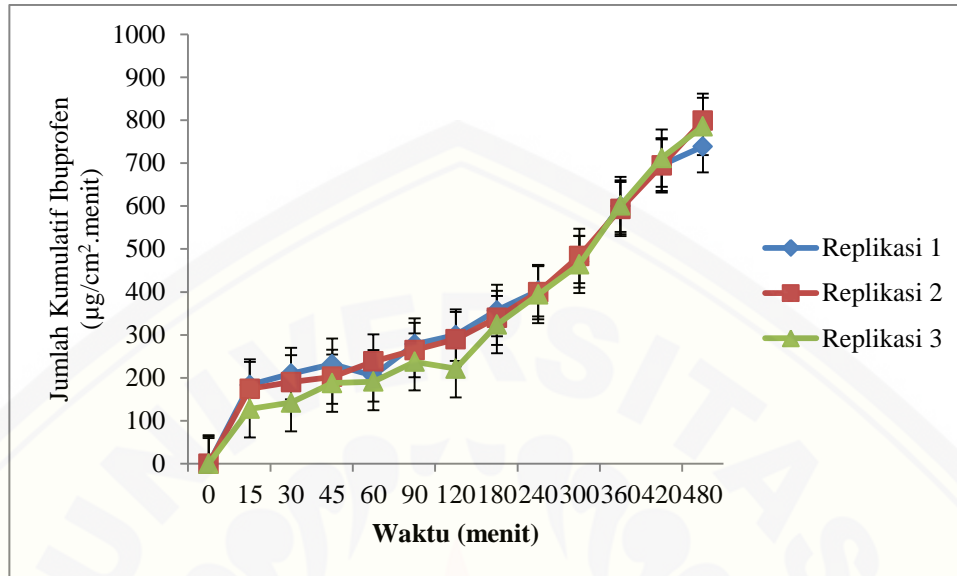
$$\text{Fluks} = 1,194 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{Menit}$$

- Fluks rata-rata  $= \frac{0,943+1,357+1,194}{3} = 1,165 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$

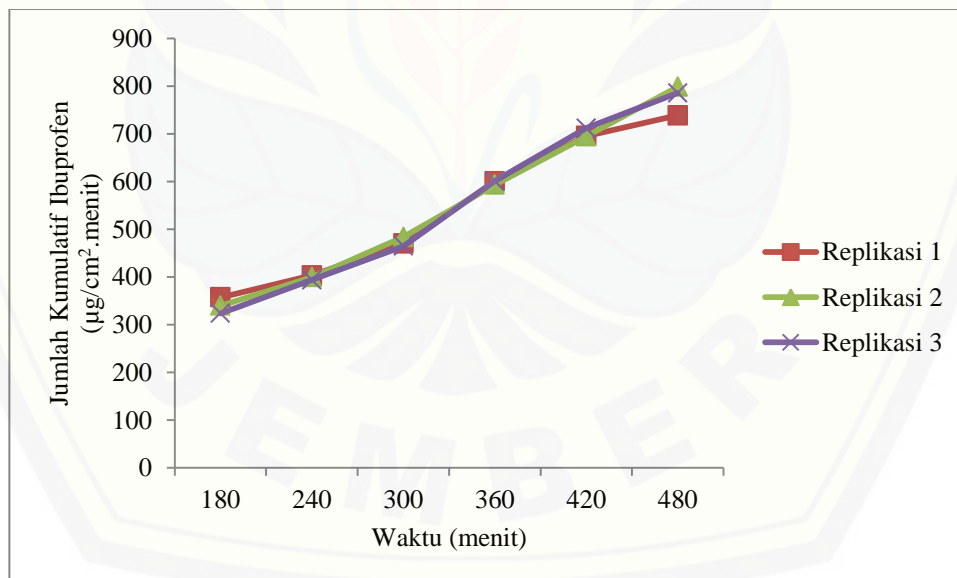
- $\text{SD} = \sqrt{\frac{(0,943-1,165)^2+(1,357-1,165)^2+(1,194-1,165)^2}{2}} = 0,213$

- $\text{CV} = \frac{0,213}{1,165} \times 100\% = 18,283\%$

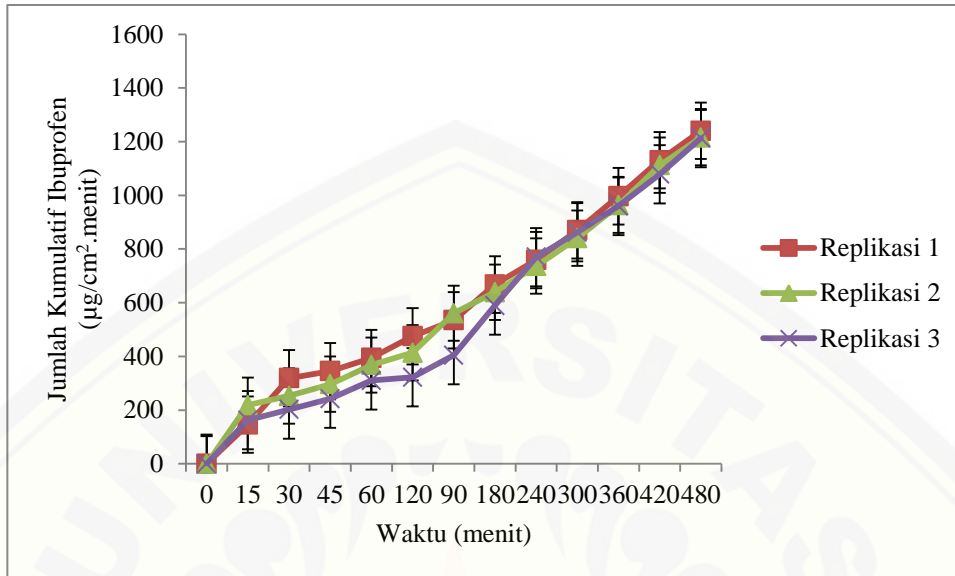
G.4. Kurva Profil Jumlah Ibuprofen Tertransport pada Pengujian Penetrasi Sediaan Gel F1



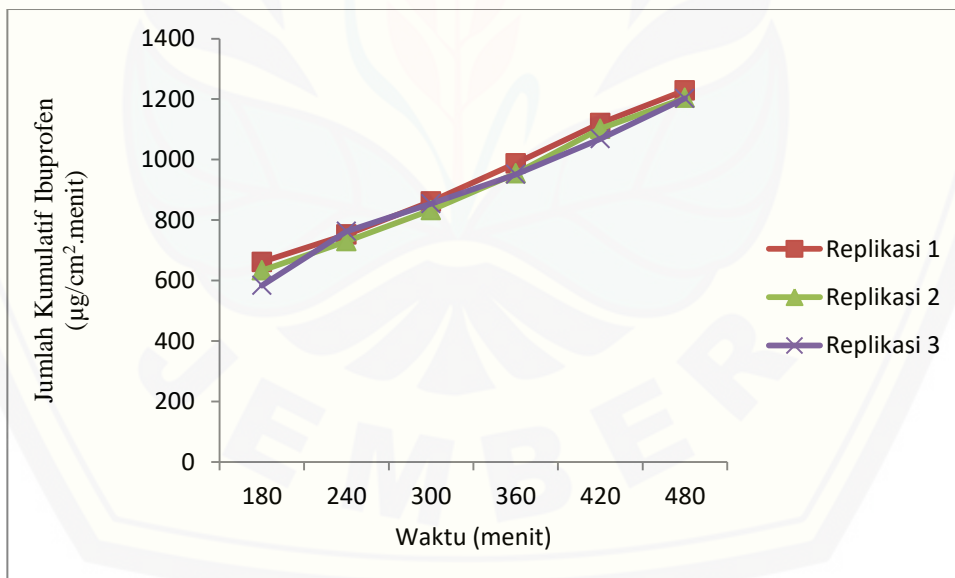
G.5. Kurva Hasil Penentuan nilai Fluks Ibuprofen F1



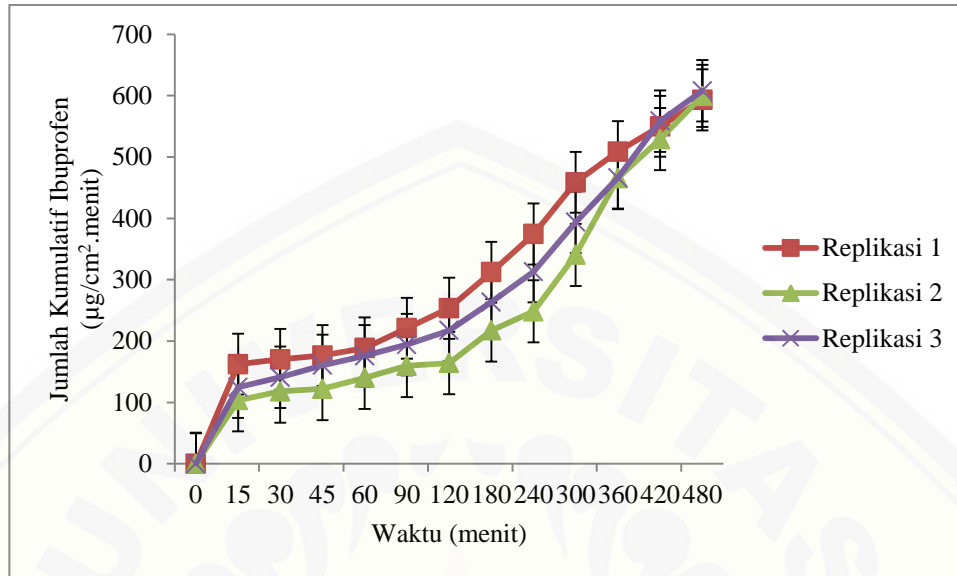
G.6. Kurva Profil Jumlah Ibuprofen Tertransportasi pada Pengujian Penetrasi Sediaan Gel F2



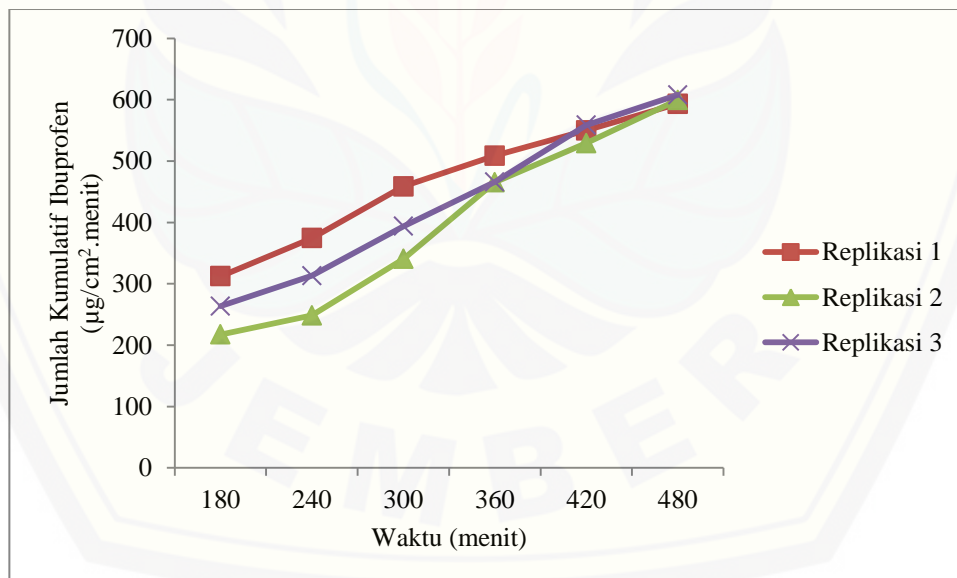
G.7. Kurva Hasil Penentuan nilai Fluks Ibuprofen F2



G.8. Kurva Hasil Dan Profil Jumlah Ibuprofen Tertranspor pada Pengujian Penetrasi Sediaan Gel F3



G.9. Kurva Hasil Penentuan nilai Fluks Ibuprofen F3





## H. Hasil Optimasi Dengan *Design Expert trial* versi 10.0.0

\*\*\* Mixture Component Coding is L\_Pseudo. \*\*\*

Summary (detailed tables shown below)					
	Sequential	Lack of Fit	Adjusted	Predicted	
Source	p-value	p-value	R-Squared	R-Squared	
Linear	0,3181	0,0006	0,0191	-0,3110	
<b>Quadratic</b>	<u>0,0006</u>		<u>0,8602</u>	<u>0,7641</u>	<u>Suggested</u>
Cubic					Aliased

Lack of Fit Tests					
	Sum of	Mean	F	p-value	
Source	Squares	df	Square	Value	Prob > F
Linear	0,98	1	0,98	43,12	0,0006
<b>Quadratic</b>	<u>0,000</u>	<u>0</u>			<u>Suggested</u>
Cubic	0,000	0			Aliased
Pure Error	0,14	6	0,023		

Model Summary Statistics						
	Std.		Adjusted	Predicted		
Source	Dev.	R-Squared	R-Squared	R-Squared	PRESS	
Linear	0,40	0,1417	0,0191	-0,3110	1,71	
<b>Quadratic</b>	<u>0,15</u>	<u>0,8952</u>	<u>0,8602</u>	<u>0,7641</u>	<u>0,31</u>	<u>Suggested</u>

### Response 1 Fluks

ANOVA for Quadratic Mixture model						
*** Mixture Component Coding is L_Pseudo. ***						
Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]						
	Sum of	Mean	F	p-value		
Source	Squares	df	Square	Value	Prob > F	
Model	1,17	2	0,58	25,61	0,0012	significant
<sup>1</sup> Linear Mixture	0,19	1	0,19	8,11	0,0293	
AB	0,98	1	0,98	43,12	0,0006	
Pure Error	0,14	6	0,023			
Cor Total	1,31	8				

The Model F-value of 25,61 implies the model is significant. There is only a 0,12% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB

are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

<b>Std. Dev.</b>	<b>0,15</b>	<b>R-Squared</b>	<b>0,8952</b>
<b>Mean</b>	1,58	Adj R-Squared	0,8602
<b>C.V. %</b>	9,55	Pred R-Squared	0,7641
<b>PRESS</b>	0,31	Adeq Precision	10,056
<b>-2 Log Likelihood</b>	-12,18	BIC	-7,78
		AICc	-6,18

The "Pred R-Squared" of 0,7641 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,8588; i.e. the difference is less than 0.2. "Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 10,056 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

#### **Final Equation in Terms of L\_Pseudo Components:**

$$\begin{aligned} \text{Fluks} = & \\ & +1,51 * A \\ & +1,16 * B \\ & +2,45 * AB \end{aligned}$$

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

#### **Final Equation in Terms of Real Components:**

$$\begin{aligned} \text{Fluks} = & \\ & +1,50767 * PG \\ & +1,16200 * E \\ & +2,45000 * PG * E \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in

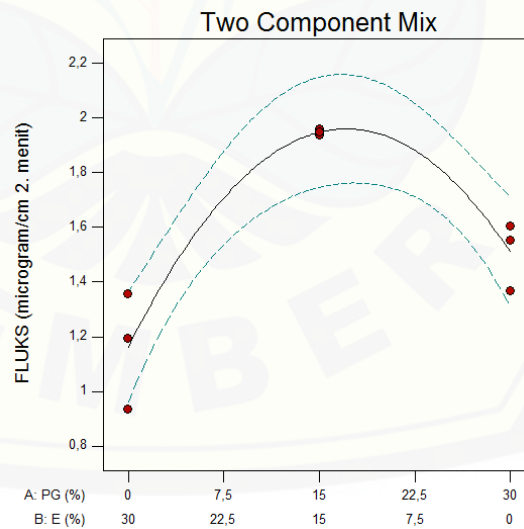
the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

### Final Equation in Terms of Actual Components:

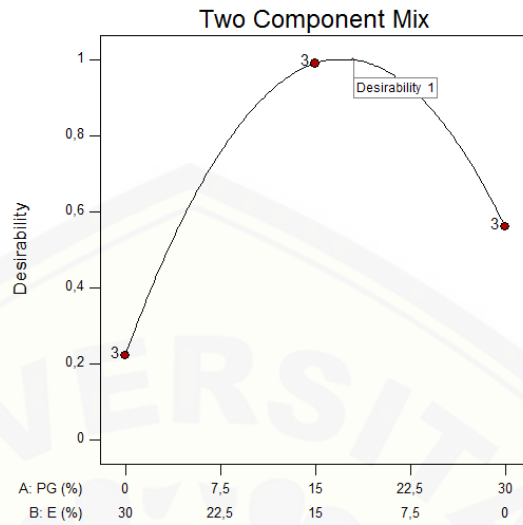
$$\begin{aligned}\text{Fluks} = & \\ & +0,050256 * \text{PG} \\ & +0,038733 * \text{E} \\ & +2,72222-003 * \text{PG} * \text{E}\end{aligned}$$

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

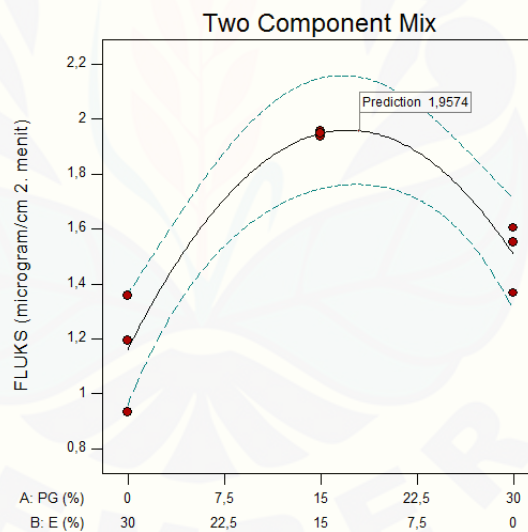
- Grafik 2 Komponen



- Grafik *Desirability*



- Grafik Prediksi



- Solusi


Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:PG	is in range	0	30	1	1	3
B:E	is in range	0	30	1	1	3
Fluks	maximize	0,935	1,957	1	1	5

<b>Solutions</b>					
<b>Number</b>	<b>PG</b>	<b>E</b>	<b>Fluks</b>	<b>Desirability</b>	
<b>1</b>	<u>18,000</u>	<u>12,000</u>	<u>1,957</u>	<u>1,000</u>	<u>Selected</u>

<b>Number of Starting Points: 103</b>			
<b>PG</b>	<b>E</b>	<b>PG</b>	<b>E</b>
0	30	17,5299	12,4701
15	15	20,8271	9,17286
30	0	5,70509	24,2949
18,5663	11,4337	2,15672	27,8433
12,9932	17,0068	25,5774	4,42255
28,2558	1,74423	24,9623	5,03774
2,32619	27,6738	23,5768	6,42318
21,7169	8,28311	4,16431	25,8357
2,39248	27,6075	13,3908	16,6092
18,8989	11,1011	21,4266	8,57343
27,1944	2,80559	18,5585	11,4415
8,46326	21,5367	8,1813	21,8187
28,3213	1,67867	23,0223	6,97768
15,6076	14,3924	20,6275	9,37249
11,3022	18,6978	1,62848	28,3715
11,4358	18,5642	2,01039	27,9896
0,340714	29,6593	4,61745	25,3826
14,4522	15,5478	2,47802	27,522
21,8588	8,1412	16,319	13,681
14,2866	15,7134	15,8291	14,1709
6,10968	23,8903	7,72714	22,2729
6,50178	23,4982	28,281	1,71902
10,2024	19,7976	11,0182	18,9818
26,6655	3,3345	5,34619	24,6538
0,697949	29,3021	14,4049	15,5951
27,6238	2,37615	26,577	3,42296
12,4693	17,5307	23,7061	6,2939
1,27917	28,7208	21,7378	8,26217
4,14435	25,8557	15,7935	14,2065
22,2191	7,78092	15,1542	14,8458
2,25767	27,7423	19,3173	10,6827
23,5834	6,41665	8,52328	21,4767
25,5998	4,40022	26,5003	3,4997

5,1887	24,8113	11,1906	18,8094
10,9016	19,0984	19	11
22,4771	7,52293	12,2189	17,7811
22,636	7,36396	26,561	3,43897
18,7097	11,2903	23,1213	6,87869
24,8013	5,1987	17,1094	12,8906
23,5479	6,45214	11,5995	18,4005
21,8274	8,17262	5,73174	24,2683
18,4367	11,5633	27,1435	2,85651
3,41573	26,5843	26,1058	3,89418
29,0871	0,912861	28,3119	1,68814
0,796876	29,2031	0,0462433	29,9538
19,8671	10,1329	23,8925	6,10747
27,0894	2,91061	28,7942	1,20584
9,38942	20,6106	2,54569	27,4543
15,222	14,778	29,9982	0,00181863
25,1873	4,81266	17,857	12,143
19,3549	10,6451	20,0364	9,96357
12,032	17,968		

I. Sertifikat Analisis Ibuprofen


**biocause**

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

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


Product: Ibuprofen (450grade)	Test Standard: BP
Batch#: C100-15061724	Quantity: 1100kg
Manufacturing Date: 2015.06.18	Testing Date: 2015.06.19
Expiry Date: 2020.06.17	

Items	Specifications	Results
Characteristics	White Crystalline Powder	Conforms
Solubility	Practically insoluble in water, freely soluble in acetone, in methanol and in methylene chloride. It dissolves in dilute solutions of alkali hydroxides and carbonates.	Conforms
Identification	A. Melting Point: 75.0—78.0°C	75.5—76.4°C
	C. IR Spectral Match	Conforms
Optical Rotation	-0.05°—+0.05°	0.00°
Appearance of Solution	Clear and Colorless	Conforms
Related Substances	2-[3-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid (impurity A): not more than 0.15%	0.02%
	2-[4-(2-methylpropoxy)phenyl]propanoic acid (impurity J): not more than 0.15%	Not detected
	2-(4-methylphenyl)propanoic acid (impurity D): not more than 0.05%	Not detected
	2-(4-ethylphenyl)propanoic acid (impurity N): not more than 0.15%	0.02%
	2-(4-propylphenyl)propanoic acid: not more than 0.05%	0.01%
	2-(4-butylphenyl)propanoic acid (impurity B): not more than 0.05%	Not detected
	Any unknown impurity: not more than 0.05%	0.03%
Heavy Metals	Not More Than 10ppm	<10ppm
Loss on Drying	Not More Than 0.5%	0.10%
Sulfined Ash	Not More Than 0.1%	0.01%
Assay (Dry Basis)	98.5 - 101.0%	99.9%
Residual solvents (Petroleum ether)	Not more than 250ppm	47ppm
<b>ADDITIONAL TESTS</b>		
Bulk Density	0.20-0.50g/ml	0.30g/ml
Tapped Density	0.40-0.70g/ml	0.50g/ml
Median Particle Size	30-60um	39.9um

Conclusion: The product meets BP specifications.  
 \*Note: The test for impurity F described in the monograph is not necessary since this impurity cannot be present with the route of synthesis used.

Qc supervisor: 官婧婧    Checked by: 钟琴    Analysis: 叶金红 于剑飞 高社玲 刘凡 耿苗 肖国梅  
 CREDIT NUMBER: H47TSY033025 DqTED150706  
 COMMERCIAL INVOICE NUMBER: GIB15032187 DATED: 150706

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



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