



**Optimasi Propilen Glikol dan Karbopol terhadap Laju Penetrasi Gel  
Dispersi Padat Ibuprofen-Polietilen Glikol**

**SKRIPSI**

Oleh :

**Ifa Rosi Mahrifah**

**NIM 122210101068**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2016**



**Optimasi Propilen Glikol dan Karbopol terhadap Laju Penetrasi Gel  
Dispersi Padat Ibuprofen-Polietilen Glikol**

**SKRIPSI**

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat  
untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi (S1)  
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh

**Ifa Rosi Mahrifah**

**NIM 122210101068**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2016**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat dan hidayah-Nya kepada setiap hamba-Nya yang berjuang di jalan-Nya dan Nabi Muhammad SAW sebagai teladan dalam menuju kebaikan;
2. Orang tua penulis, Ayahanda Mohamad Zuhri, Ibunda Dwi Kurniawati, Saudaraku Libri Wira Indra Janu dan keluarga tercinta yang senantiasa memberikan doa, nasehat, dukungan, bimbingan, kasih sayang tiada henti serta pengorbanan yang telah dilakukan setiap waktu;
3. Guru-guru penulis dari TK sampai SMA dan dosen di perguruan tinggi yang telah memberikan ilmu dan mendidik penulis dengan penuh kesabaran untuk menjadikan penulis manusia yang berilmu dan bertakwa;
4. Teman-teman seperjuangan dan almamater yang penulis banggakan, Fakultas Farmasi Universitas Jember.

**MOTO**

Bersabarlah dan kuatkanlah kesabaranmu  
(terjemahan Q.S. Ali-Imron ayat 200)<sup>\*)</sup>

Lakukan yang terbaik, bersikaplah yang baik maka kau akan menjadi orang yang  
terbaik  
(Anonim)

---

<sup>\*)</sup> Terjemahan Al-Quran surat Ali-Imron Ayat 200.

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ifa Rosi Mahrifah

NIM : 122210101068

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Propilen Glikol dan Karbopol terhadap Laju Penetrasi Gel Dispersi Padat Ibuprofen-Polietilen Glikol” 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, Desember 2016

Yang menyatakan,

Ifa Rosi Mahrifah  
NIM. 122210101068

**SKRIPSI**

**Optimasi Propilen Glikol dan Karbopol terhadap Laju Penetrasi Gel  
Dispersi Padat Ibuprofen-Polietilen Glikol**

Oleh

Ifa Rosi Mahrifah

NIM 122210101068

Pembimbing

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

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul "Optimasi Propilen Glikol dan Karbopol terhadap Laju Penetrasi Gel Dispersi Padat Ibuprofen-Polietilen Glikol" telah diuji dan disahkan pada:

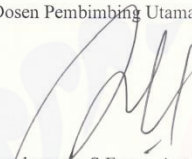
Hari, tanggal : Rabu, 14 Desember 2016

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,


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

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

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

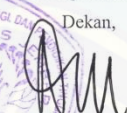
Dosen Penguji II,

  
Eka Dedy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt  
NIP.197503092001121001

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

Mengesahkan

Dekan,

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

## RINGKASAN

**Optimasi Propilen Glikol dan Karbopol terhadap Laju Penetrasi Gel Dispersi Padat Ibuprofen-Polietilen Glikol**; Ifa Rosi Mahrifah, 122210101068; 2016: 125 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Ibuprofen merupakan golongan *Non-steroid anti-inflammatory drug* (NSAID) yang digunakan sebagai pengobatan nyeri dan inflamasi yang disebabkan beberapa kondisi yaitu *rheumatoid arthritis dan osteoarthritis*. Mekanisme kerja ibuprofen dengan menghambat enzim *cyclooxygenase-1* (COX-1) dan *cyclooxygenase-2* (COX-2) sehingga mengganggu sintesis prostaglandin. Pada penggunaan oral, ibuprofen menimbulkan efek samping pada gangguan gastrointestinal, dispepsia, diare, infeksi saluran cerna atas, mual dan kembung (Rainsford *et al.*, 2003).

Untuk mengurangi efek samping yang ditimbulkan maka ibuprofen dibuat sediaan melalui rute transdermal. Rute transdermal memiliki keuntungan menghindari kontak secara langsung dengan mukosa lambung dan menghindari *first pass metabolism* di hati. Salah satu sediaan yang diberikan melalui rute transdermal adalah gel. Gel adalah sediaan semipadat berupa suspensi dari partikel anorganik kecil atau molekul organik besar yang terpenetrasi di dalam suatu cairan (Escobar *et.al.*, 2006).

Salah satu masalah dalam formulasi sediaan gel adalah kelarutan bahan aktif. Ibuprofen termasuk dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II dengan ciri sifat yang praktis tidak larut dalam air. Diperlukan suatu metode untuk meningkatkan kelarutan ibuprofen sehingga dapat memperbaiki sifat pelepasan dan penetrasi yaitu dengan cara dispersi padat ibuprofen dan polielilenglikol (PEG) 6000 dengan perbandingan 1:1,5 menggunakan metode pelepasan.

Faktor lain yang mempengaruhi efektifitas sediaan gel yaitu penetrasi dan viskositas. Penetrasi ibuprofen dan viskositas gel dipengaruhi oleh pemilihan *penetration enhancer* dan *gelling agent* yang tepat. *Penetration enhancer* yang



digunakan harus mampu menembus struktur stratum korneum sehingga bahan aktif obat mampu mencapai lokasi targetnya. Pemberian *gelling agent* dimaksudkan agar sediaan gel memenuhi rentang viskositas yang diharapkan. Pada penelitian ini digunakan kombinasi propilen glikol dan karbopol terhadap laju penetrasi dan viskositas sediaan gel ibuprofen. Evaluasi yang dilakukan meliputi pengujian organoleptis, viskositas, pH, daya sebar dan laju penetrasi.

Hasil pengujian laju penetrasi menunjukkan bahwa fluks  $F_a > F_b > F_1 > F_2$  dengan nilai fluks berturut-turut sebesar 1,5383  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$ ; 1,2613  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$ ; 0,5988  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$  dan 0,5404  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$ . Hasil pengujian viskositas menunjukkan bahwa nilai viskositas  $F_b > F_a > F_1 > F_2$  dengan nilai viskositas berturut-turut 163,33 dPa.s; 151,67 dPa.s; 141,67 dPa.s dan 133,33 dPa.s. Hasil pengujian laju penetrasi dan nilai viskositas kemudian dianalisis menggunakan *design expert* versi 10.0.3. Hasil yang ditunjukkan dari analisis menggunakan *software design expert* versi 10.0.3 yaitu terdapat 9 solusi dengan formula terpilih  $F_a$  sebagai formula optimum karena memiliki laju penetrasi yang paling tinggi dan nilai viskositas yang sesuai dengan persyaratan.

## PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT. atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Propilen Glikol dan Karbopol terhadap Laju Penetrasi Gel Dispersi Padat Ibuprofen-Polietilen Glikol”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Ayahanda Mohamad Zuhri dan Ibunda Dwi Kurniawati yang selalu berdoa untuk kebaikanku, memberikan kasih sayang, pengorbanan yang besar dan semangat untuk tidak menyerah dalam menghadapi situasi apapun. Karena beliaulah menjadi motivasi bagi penulis untuk terus mengejar cita-cita dan memberikan yang terbaik;
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
3. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., Apt., M.sc. dan Bapak Viddy Agustian R., S.Farm., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga, dan perhatian beliau selama penyusunan skripsi ini sehingga dapat terlaksana dengan baik;
4. Ibu Indah Purnama Sary, S.Si., M.Farm., Apt. dan Ibu Siti Muslichah, S.Si., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing selama penulis menjadi mahasiswa;
5. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. dan Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Penguji yang banyak memberikan kritik, saran, dan masukan yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, pengorbanan, saran, dan kritik kepada penulis;

7. Seluruh staf dan karyawan Fakultas Farmasi Universitas Jember atas bimbingan serta bantuannya selama ini;
8. Laboran Laboratorium Farmasetika, Biomedik, dan Kimia Ibu Itus, Mbak Titin, Mbak Indri, Mbak Dini, Ibu Wayan, dan Mbak Hani yang telah memberikan bimbingan dalam penelitian ini;
9. Adik Libri Wira Indra Janu yang telah memberikan kasih sayang, dukungan, nasihat, semangat, dan doa yang senantiasa mengiringi setiap langkah bagi perjuangan dan keberhasilan selama penyusunan skripsi ini;
10. Erdito Muro Suyono yang telah memberikan semangat, motivasi, bantuan dan dukungan yang tidak pernah putus selama ini;
11. Rekan kerja, sahabat dan saudara seperjuangan skripsi Rani Firda N.I.A., Maharani Dwi Pratiwi dan Baiq Wahyudyati yang telah membantu, memotivasi dan memberi saran penulis, terimakasih atas kerja sama dan kebersamaan menjalani suka duka selama penelitian ini;
12. Sahabat dan saudara Citra, Sarah, Arimbi, Dhani, Umam, Aulia, Yayan, Juwita, Dea, Farida yang telah memberikan keceriaan, kebersamaan, semangat dan dukungan selama ini;
13. Sahabat dan saudara perjuangan yang tidak bisa saya sebutkan namanya disini yang telah memberikan motivasi yang tiada hentinya;
14. Keluarga Besar Petruk Rolas FF UNEJ 2012 yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga;
15. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu, terima kasih atas segala bantuan dan kerjasamanya.

Penulis juga sangat menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan penulisan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, Desember 2016

Penulis

**DAFTAR ISI**

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN.....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN MOTTO .....</b>	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN.....</b>	<b>v</b>
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN.....</b>	<b>vi</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>vii</b>
<b>RINGKASAN .....</b>	<b>viii</b>
<b>PRAKATA .....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>xvi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xvii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xviii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN DAN NOTASI.....</b>	<b>xxi</b>
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
<b>1.1 Latar Belakang .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 Tujuan Penelitian .....</b>	<b>4</b>
<b>1.4 Manfaat Penelitian.....</b>	<b>5</b>
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
<b>2.1 Tinjauan Kulit .....</b>	<b>6</b>
2.1.1 Definisi Kulit .....	6
2.1.2 Anatomi Kulit .....	7
2.1.3 Fungsi Kulit .....	8
<b>2.2 Tinjauan Dispersi Padat .....</b>	<b>8</b>
2.2.1 Definisi Dispersi Padat .....	8

2.2.2 Metode Pembuatan Dispersi Padat .....	9
1. Metode Pelelehan ( <i>melting method</i> ).....	9
2. Metode Pelarutan ( <i>solvent method</i> ).....	9
3. Metode Campuran ( <i>melting-solvent method</i> ).....	10
2.2.3 Kelebihan Dispersi Padat.....	10
<b>2.3 Tinjauan Gel.....</b>	<b>10</b>
2.3.1 Definisi Gel.....	10
2.3.2 Klasifikasi Gel .....	11
2.3.3 Keuntungan Gel .....	11
<b>2.4 Tinjauan Rute Penetrasi.....</b>	<b>11</b>
2.4.1 Rute <i>Transepidermal</i> .....	12
2.4.2 Rute <i>Transappendageal</i> .....	12
<b>2.5 Tinjauan <i>Penetration Enhancer</i> .....</b>	<b>13</b>
<b>2.6 Tinjauan Laju Penetrasi <i>In Vitro</i>.....</b>	<b>13</b>
<b>2.7 Tinjauan Bahan Penelitian .....</b>	<b>14</b>
2.7.1 Ibuprofen.....	14
2.7.2 Polietilen Glikol (PEG 6000).....	15
2.7.3 Propilen Glikol (PG) .....	16
2.7.4 Karbopol .....	17
2.7.5 Trietanolamin (TEA) .....	18
<b>2.8 Tinjauan tentang Desain Faktorial .....</b>	<b>18</b>
<b>BAB III. METODE PENELITIAN</b>	
<b>3.1 Rancangan Penelitian .....</b>	<b>20</b>
<b>3.2 Alat dan Bahan Penelitian.....</b>	<b>20</b>
3.2.1 Alat.....	20
3.2.2 Bahan .....	20
<b>3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian.....</b>	<b>21</b>
<b>3.4 Prosedur Penelitian.....</b>	<b>22</b>
3.4.1 Preparasi Sampel Dispersi Padat .....	22
3.4.2 Penetapan % <i>Recovery</i> Ibuprofen dalam Dispersi Padat	
Ibuprofen-PEG 6000 .....	22

1. Pembuatan Pelarut NaOH 0,1 N.....	22
2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen .....	22
3. Pembuatan Kurva Baku Ibuprofen .....	23
4. Penetapan % <i>Recovery</i> Ibuprofen dalam Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000 .....	23
3.4.3 Rancangan Formula Gel Dispersi Padat Ibuprofen- PEG 6000.....	24
3.4.4 Pembuatan Gel Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000 .....	25
1. Pembuatan Basis Gel.....	25
2. Pembuatan Larutan Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000 ....	26
3. Pencampuran Larutan Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000 dalam Basis Gel .....	26
3.4.5 Evaluasi Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000 .....	26
1. Pengujian Organoleptis .....	26
2. Pengujian Viskositas .....	26
3. Pengujian pH .....	27
4. Pengujian Daya Sebar.....	27
5. Pengujian Kadar Sediaan Gel.....	27
3.4.6 Pengujian Laju Penetrasi <i>In Vitro</i> .....	29
1. Persiapan Kulit Tikus .....	29
2. Persiapan Media Kompartemen Reseptor .....	29
3. Penyiapan Alat Uji Penetrasi.....	29
4. Penyiapan Sel Difusi .....	29
5. Uji Penetrasi <i>In Vitro</i> Gel Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ .....	30
3.4.7 Penentuan Laju Penetrasi Ibuprofen .....	30
<b>3.5 Analisa Data.....</b>	<b>31</b>
<b>BAB 1V. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
<b>4.1 Pembuatan Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000.....</b>	<b>32</b>
<b>4.2 Penetapan % <i>Recovery</i> Ibuprofen dalam Dispersi Padat     Ibuprofen-PEG 6000 .....</b>	<b>33</b>

4.2.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen ...	33
4.2.2 Hasil Pembuatan Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan NaOH 0,1 N .....	33
4.2.3 Hasil % <i>Recovery</i> Ibuprofen dalam Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000 .....	34
<b>4.3 Pembuatan Gel Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000.....</b>	<b>35</b>
<b>4.4 Hasil Evaluasi Sediaan Gel Dispersi Padat</b>	
<b>Ibuprofen-PEG 6000 .....</b>	<b>36</b>
4.4.1 Pengujian Organoleptis .....	36
4.4.2 Pengujian Viskositas .....	37
4.4.3 Pengujian pH.....	38
4.4.4 Pengujian Daya Sebar .....	39
4.4.5 Pengujian Kadar Sediaan Gel .....	41
1. Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ ....	41
2. Hasil Pembuatan Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ .....	41
3. Pengaruh Basis terhadap Serapan Ibuprofen dalam Gel .....	42
4. Pengujian Kadar Ibuprofen dalam Sediaan Gel .....	43
5. Uji Penetrasi <i>In Vitro</i> .....	43
<b>4.5 Hasil Analisis Desain Faktorial dan Daerah Optimum.....</b>	<b>45</b>
<b>BAB V. PENUTUP</b>	
<b>5.1 Kesimpulan.....</b>	<b>53</b>
<b>5.2 Saran .....</b>	<b>53</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>54</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>59</b>

**DAFTAR TABEL**

	Halaman
3.1 Susunan <i>Level</i> Faktor berdasarkan Desain Faktorial.....	24
3.2 Rancangan Desain Faktorial.....	25
3.3 Rancangan Formula Gel Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000 ....	25
4.1 Hasil Penetapan % <i>Recovery</i> Ibuprofen dalam Dispersi Padat ....	34
4.2 Konsentrasi Propilen Glikol dan Karbopol pada Formula .....	35
4.3 Hasil Pengujian Organoleptis Sediaan Gel.....	36
4.4 Hasil Pengujian Viskositas Sediaan Gel.....	37
4.5 Hasil Pengujian pH Sediaan Gel .....	38
4.6 Hasil Analisis <i>One Way ANOVA</i> pH.....	39
4.7 Pengujian Daya Sebar Sediaan Gel .....	39
4.8 Hasil Analisis <i>One Way ANOVA</i> Daya Sebar.....	40
4.9 Kadar Ibuprofen dalam Sediaan Gel.....	43
4.10 Hasil Perhitungan Fluks Penetrasi Formula .....	45
4.11 Hasil Respon Fluks dan Viskositas Keempat Formula .....	46
4.12 Nilai Efek Faktor Propilen Glikol dan Karbopol serta Interaksi Keduanya terhadap Respon Fluks.....	47
4.13 Nilai Efek Faktor Propilen Glikol .....	48
4.14 Solusi yang Ditawarkan Desain Faktorial .....	52



**DAFTAR GAMBAR**

	Halaman
2.1 Anatomi Kulit .....	6
2.2 Jalur Penetrasi Obat Melalui Stratum Korneum .....	12
2.3 Struktur Kimia Ibuprofen .....	14
2.4 Struktur Kimia Polietilen Glikol (PEG 6000) .....	16
2.5 Struktur Kimia Propilen Glikol (PG).....	17
2.6 Struktur Kimia Karbopol .....	17
2.7 Struktur Kimia Trietanolamin (TEA) .....	18
3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian .....	21
3.2 Skema Pembuatan Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000.....	22
4.1 Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000 .....	32
4.2 Kurva Serapan Ibuprofen dalam NaOH .....	33
4.3 Kurva Baku Ibuprofen dalam NaOH 0,1N .....	34
4.4 Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen.....	36
4.5 Kurva Serapan Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05 .....	41
4.6 Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05 .....	42
4.7 Pengaruh Basis terhadap Serapan Ibuprofen .....	43
4.8 Profil Penetrasi Empat Formula terhadap Menit .....	44
4.9 <i>Contour plot</i> 2D Respon Fluks .....	47
4.10 <i>Contour plot</i> 2D Respon Viskositas .....	49
4.11 <i>Overlay plot</i> Daerah Optimum .....	51

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
<b>A. Hasil Penetapan Kadar Ibuprofen dalam Dispersi Padat</b>	
<b>Ibuprofen-PEG 6000.....</b>	<b>59</b>
A.1 Kurva Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen dalam Larutan NaOH 0,1 N .....	59
A.2 Tabulasi Hasil Absorbansi Ibuprofen dalam Larutan NaOH 0,1 N pada Panjang Gelombang Maksimum .....	59
A.3 Serapan Kurva Baku Ibuprofen dalam Pelarut NaOH 0,1 N .....	61
A.4 Tabulasi % <i>Recovery</i> Ibuprofen dalam Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000 .....	62
A.5 Perhitungan Penetapan % <i>Recovery</i> Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000 .....	62
<b>B. Perhitungan Penggunaan Ibuprofen dalam Formula Gel .....</b>	<b>64</b>
<b>C. Tabulasi Hasil Pengujian Viskositas Sediaan Gel.....</b>	<b>65</b>
<b>D. Tabulasi Hasil Pengujian pH Sediaan Gel.....</b>	<b>66</b>
<b>E. Hasil Pengujian Daya Sebar Sediaan Gel.....</b>	<b>66</b>
E.1 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel Formula 1 .....	66
E.2 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel Formula a .....	66
E.3 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel Formula b .....	66
E.4 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel Formula ab .....	67
E.5 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel Formula 1, Formula a, Formula b, dan Formula ab .....	67

<b>F. Hasil Pengujian Kadar Sediaan Gel.....</b>	<b>67</b>
F.1 Serapan Penentuan Panjang Gelombang Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ .....	67
F.2 Tabulasi Hasil Absorbansi Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ pada Panjang Gelombang Maksimum .....	68
F.3 Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ .....	69
F.4 Hasil Serapan Larutan Standar Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ .....	71
F.5 Kurva Pengaruh Basis pada Sediaan Gel .....	71
F.6 Tabulasi Hasil Absorbansi Basis dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ pada Panjang Gelombang Maksimum .....	72
F.7 Tabulasi Hasil Absorbansi Ibuprofen pada Penentuan % <i>Recovery</i> Ibuprofen (Pengujian Kadar Ibuprofen).....	72
F.8 Contoh Perhitungan Pengujian Kadar .....	73
<b>G. Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ibuprofen .....</b>	<b>74</b>
G.1 Tabulasi Hasil Kadar Ibuprofen Tertranspor pada Pengujian Penetrasi pada Sediaan Gel Formula 1 .....	74
G.2 Tabulasi Hasil Kadar Ibuprofen Tertranspor pada Pengujian Penetrasi pada Sediaan Gel Formula a.....	76
G.3 Tabulasi Hasil Kadar Ibuprofen Tertranspor pada Pengujian Penetrasi pada Sediaan Gel Formula b .....	78
G.4 Tabulasi Hasil Kadar Ibuprofen Tertranspor pada Pengujian Penetrasi pada Sediaan Gel Formula ab.....	80
G.5 Contoh Perhitungan Massa Ibuprofen Tertranspor Melalui Membran	83
G.6 Grafik Penentuan Nilai Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula 1 .....	84
G.7 Grafik Penentuan Nilai Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula a .....	84
G.8 Grafik Penentuan Nilai Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula b.....	85
G.9 Grafik Penentuan Nilai Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula ab .....	85
<b>H. Grafik Fluks Penetrasi Sediaan Gel .....</b>	<b>86</b>
H.1 Grafik Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula 1 .....	86

H.2	Grafik Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula a.....	86
H.3	Grafik Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula b.....	87
H.4	Grafik Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula ab.....	87
<b>I.</b>	<b>Uji Statistik Sediaan Gel Ibuprofen .....</b>	<b>88</b>
I.1	Uji Statistik pH Sediaan Gel Ibuprofen .....	88
I.2	Uji Statistik Daya Sebar Sediaan Gel Ibuprofen.....	90
<b>J.</b>	<b>Hasil Pengujian dengan <i>Design Expert</i> .....</b>	<b>93</b>
J.1	Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya terhadap Nilai Fluks .....	93
J.2	Hasil Pengujian Respon Fluks .....	93
J.3	Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya terhadap Viskositas .....	96
J.4	Hasil Pengujian Respon Viskositas.....	96
<b>K.</b>	<b>Analisa Data Menggunakan <i>Design Expert</i> versi 10.0.3.....</b>	<b>99</b>
<b>L.</b>	<b>Dokumentasi Alat dan Pengujian.....</b>	<b>100</b>
L.1	<i>Waterbath</i> .....	100
L.2	Pengujian Viskositas menggunakan <i>Viscotester</i> .....	100
L.3	Pengujian pH menggunakan pH meter .....	101
L.4	Pengujian Penetrasi menggunakan <i>Dissolution tester</i> .....	101
L.5	Spektrofotometer <i>Genesys 10S Uv-Vis</i> .....	101
L.6	Pengujian Daya Sebar menggunakan Ekstensometer .....	102
L.7	Desikator .....	102

**DAFTAR SINGKATAN DAN NOTASI**

**C**

- C : Celcius  
cm : Centimeter  
CO<sub>2</sub> : Karbondioksida  
CV : *Coefficient variation*

**D**

- dPa.s : *DeciPascal.second*

**F**

- F : Formula

**G**

- g : Gram

**J**

- J : *Flux*

**K**

- K : Koefisien partisi

**L**

- L : Liter

**M**

- M : Jumlah senyawa yang melewati barrier  
mg : Miligram  
mL : Mililiter

**N**

nm : Nanometer

**P**

pH : *Power of hydrogen*

ppm : *Part per million*

PT : Perseroan Terbatas

**Q**

Q : Jumlah obat yang terlepas pada waktu t per satuan luas

**R**

r : Koefisien korelasi

**S**

SD : Standar deviasi

**T**

t : Waktu

TEA : Trietanolamin

**U**

UV-Vis : Ultraviolet-visibel

µg : Mikrogram

**Y**

Y : Respon hasil atau sifat

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Ibuprofen merupakan golongan *Non Steroid Anti-Inflammatory Drug* (NSAID) tidak selektif turunan asam propionat, salah satu fungsinya sebagai pengobatan nyeri dan inflamasi yang disebabkan beberapa kondisi yaitu *Rheumatoid Arthritis* dan *Osteoarthritis* (Garzon dan Martinez, 2004). Ibuprofen memiliki efek samping reaksi alergi paling rendah yang berkaitan dengan intoleransi obat NSAID, sehingga ibuprofen menjadi alternatif yang baik untuk pasien yang tidak toleran terhadap obat NSAID lainnya. Ibuprofen memiliki efek samping yang lebih rendah dibandingkan aspirin dan indometasin (Jorge *et al.*, 2011). Ibuprofen memiliki profil keamanan yang baik pada jaringan (Braund, 2007). Ibuprofen memiliki mekanisme kerja dengan cara menghambat enzim *cyclooxygenase-1* (COX-1) dan *cyclooxygenase-2* (COX-2) sehingga mengganggu sintesis prostaglandin (Rainsford, 2009). Penghambatan enzim COX-1 menyebabkan ibuprofen pada penggunaan oral dapat menimbulkan efek samping yaitu gangguan gastrointestinal, dispepsia, diare, infeksi saluran cerna atas, mual dan kembung (Rainsford *et al.*, 2003), sehingga dibuat rute lain untuk mengurangi efek samping yang ditimbulkan.

Rute melalui transdermal dapat dijadikan sebagai rute alternatif untuk mengurangi efek yang ditimbulkan agar obat tidak kontak secara langsung dengan mukosa lambung dan dapat menghindari *first pass metabolism* di hati (Saroja *et al.*, 2013; Prausnitz dan Langer, 2008). Salah satu sediaan yang diberikan melalui rute transdermal adalah gel. Gel adalah sediaan semipadat berupa suspensi dari partikel anorganik kecil atau molekul organik besar yang terpenetrasi di dalam suatu cairan (Escobar *et.al.*, 2006). Penyusun sebagian besar gel berupa air, sehingga penyerapan pada kulit lebih baik dibandingkan sediaan krim dan salep, memberikan rasa dingin pada kulit, lebih cepat mengering sehingga mudah dicuci, memiliki penetrasi yang baik pada kulit dengan mekanisme menghidrasi stratum

korneum, mudah dioleskan, lembut, dan tidak lengket pada kulit (Voight, 1995; Saroha *et al.*, 2013).

Pelepasan dan penetrasi bahan aktif obat pada sediaan gel dipengaruhi oleh sifat fisika kimia bahan aktif diantaranya kelarutan (Williams dan Barry, 2004). Ibuprofen memiliki permasalahan dalam formulasi karena ibuprofen termasuk dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II dengan ciri sifat permeabilitas ke dalam membran tinggi tetapi kelarutan dalam air rendah (Alvarez *et al.*, 2010). Dalam mengatasi permasalahan formulasi, diperlukan upaya agar kelarutan bahan obat dapat ditingkatkan salah satunya dengan metode dispersi padat. Permasalahan kelarutan ini perlu diperhatikan karena dapat berpengaruh dalam profil pelepasan bahan aktif (Williams dan Barry, 2004).

Dispersi padat merupakan suatu metode untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut. Dispersi padat terdiri dari satu atau lebih bahan aktif yang tercampur secara homogen dalam matriks yang inert (Serajuddin, 1999). Konsep dispersi padat pertama kali dikemukakan oleh Sekiguchi dan Obi pada tahun 1961 (Chiou dan Riegelman, 1971). Dispersi padat dapat memperkecil ukuran partikel bahan obat dengan membentuk suatu campuran eutektik dari bahan obat yang sukar larut dengan pembawa yang mudah larut dalam air (Serajuddin, 1999). Beberapa metode untuk pembuatan dispersi padat antara lain: metode peleburan (*melting method*), metode pelarutan (*solvent method*), dan metode campuran (*melting-solvent method*) (Chiou dan Riegelman, 1971). Dalam penelitian sebelumnya dispersi padat ibuprofen – PEG 6000 dengan suhu 80°C memiliki profil pelepasan yang baik dan dipreparasi dengan metode peleburan (Erizal dan Salman, 2007; Alishlah *et al.*, 2014). Berdasarkan penelitian tersebut dibuat sebagai acuan untuk menentukan perbandingan dispersi padat ibuprofen – PEG 6000 (1:1,5) pada penelitian ini. Metode peleburan dipilih karena memiliki keuntungan lebih mudah dalam preparasi, lebih cepat dan lebih murah (Chiou dan Riegelman, 1971). Pembuatan dispersi padat diharapkan mampu meningkatkan kelarutan bahan aktif sehingga memiliki profil pelepasan dan penetrasi yang baik.

Faktor yang dapat meningkatkan masuknya obat melalui kulit adalah difusi obat melalui stratum korneum, tebal lapisan membran dan koefisien partisi



antara obat dengan stratum korneum (Williams dan Barry, 2004). Stratum korneum merupakan penghalang terpenetrasinya obat masuk melalui kulit karena memiliki struktur yang sulit ditembus (Kesarwani et al., 2013). Salah satu cara agar obat dapat menembus struktur kulit diperlukan suatu *penetration enhancer* (Williams dan Barry, 2004). Penambahan *penetration enhancer* juga diperlukan sebagai komponen hidrofilik untuk meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit, karena ibuprofen memiliki koefisien partisi oktanol/air ( $\log P$  oktanol/air) 3,60 yang cenderung bersifat hidrofob (Machatha dan Yalkowsky, 2005). *Penetration enhancer* memiliki mekanisme yang dapat meningkatkan difusi obat dengan cara mengubah sifat stratum korneum sehingga terjadi *swelling* kemudian hidrasi dapat meningkat dan memperbaiki partisi obat ke dalam stratum korneum (Williams dan Barry, 2004). Salah satu *penetration enhancer* yang digunakan untuk meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit yaitu propilen glikol. Propilen glikol merupakan *penetration enhancer* hidrofilik yang memiliki dua mekanisme yaitu meningkatkan kelarutan obat sehingga dapat berdifusi menembus membran sel dan memberikan efek hidrasi pada kulit sehingga lapisan keratin pada stratum korneum dapat mengalami *swelling* (Williams dan Barry, 2004). Pemilihan propilen glikol sebagai *penetration enhancer* karena memiliki tingkat iritasi yang lebih ringan dibandingkan gliserin dan juga dapat bertindak sebagai kosolven (Rowe et al., 2009).

Komponen penting dalam pembuatan sediaan gel adalah bahan pembentuk gel (*Gelling agent*). *Gelling agent* yang digunakan dalam penelitian ini adalah karbopol. Karbopol adalah salah satu kelompok polimer akrilat yang berikatan silang dengan polialkenil eter (Rowe et al., 2009). Keuntungan penggunaan basis karbopol yaitu kompatibel dengan beberapa bahan aktif, interval viskositas yang lebar, mempunyai viskositas yang tinggi pada konsentrasi rendah, mempunyai karakteristik organoleptis yang baik (Islam et al., 2004). Semakin besar konsentrasi karbopol yang digunakan maka difusi semakin kecil sehingga obat semakin sulit terlepas dari basis, yang dapat menyebabkan laju penetrasi semakin kecil (Ahad et al., 2014). Karbopol dapat membentuk konsistensi gel ketika digunakan pada konsentrasi 0,5%-2% (Rowe et al., 2009).

Penelitian ini dilakukan untuk merancang dan mencari komposisi optimum kombinasi propilen glikol dan karbopol yang dapat memberikan penetrasi yang optimum secara *in vitro* menggunakan desain faktorial. Data masing-masing respon kemudian di analisis dengan menggunakan *software Design Expert 10.0.3*.

### **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimanakah pengaruh komposisi propilen glikol, karbopol serta interaksi antara propilen glikol dan karbopol terhadap laju penetrasi sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 secara *in vitro*?
2. Bagaimanakah pengaruh komposisi propilen glikol, karbopol serta interaksi antara propilen glikol dan karbopol terhadap viskositas sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 secara *in vitro*?
3. Berapakah komposisi optimum kombinasi propilen glikol dan karbopol terhadap viskositas dan laju penetrasi yang memberikan hasil maksimal pada sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 secara *in vitro*?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui pengaruh komposisi propilen glikol, karbopol serta interaksi antara propilen glikol dan karbopol terhadap laju penetrasi sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 secara *in vitro*.
2. Mengetahui pengaruh komposisi propilen glikol, karbopol serta interaksi antara propilen glikol dan karbopol terhadap viskositas sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 secara *in vitro*.
3. Mengetahui komposisi optimum kombinasi propilen glikol dan karbopol terhadap viskositas dan laju penetrasi yang memberikan hasil maksimal pada sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 secara *in vitro*.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Dari penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi ilmiah mengenai perbandingan komposisi propilen glikol dan karbopol dengan rancangan formula desain faktorial yang mampu meningkatkan laju penetrasi sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 dan bermanfaat untuk pengembangan formula gel ibuprofen selanjutnya.

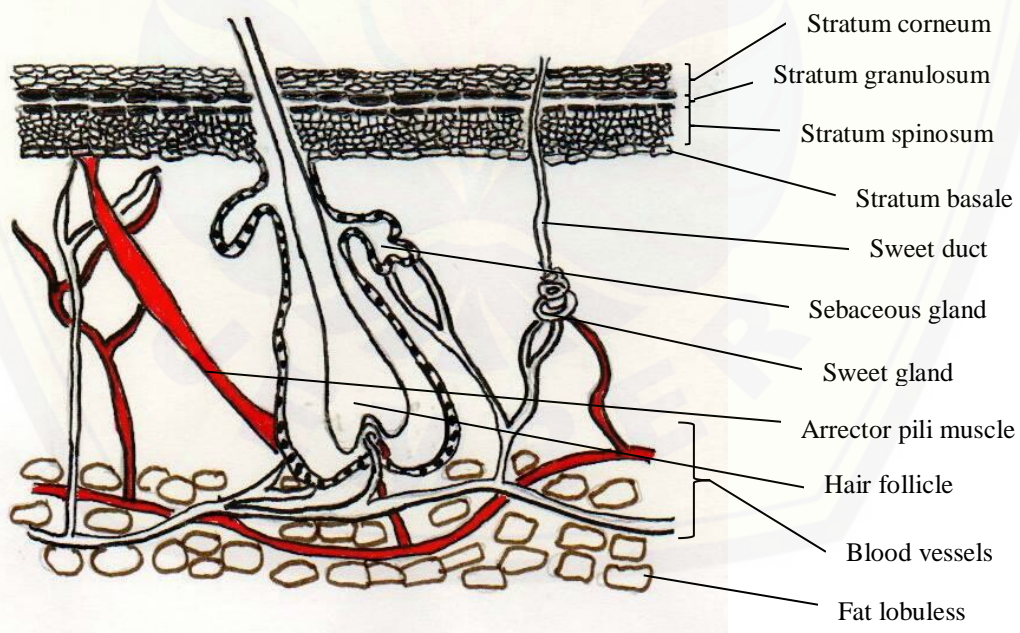


## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Tinjauan Kulit

#### 2.1.1 Definisi Kulit

Tubuh manusia dilengkapi oleh suatu sistem pertahanan eksternal yang dinamakan kulit. Kulit merupakan organ tubuh terbesar yang terletak paling luar tubuh manusia (Sherwood, 1976). Kulit orang dewasa memiliki berat sekitar 15% dari berat badan (Wasitaatmadja, 2011). Kulit berfungsi tidak hanya sebagai sawar mekanis antara lingkungan dan jaringan tubuh manusia tetapi kulit juga memiliki peranan untuk melindungi gangguan dari luar seperti gangguan infeksi mikroorganisme, zat-zat kimia, radiasi, sengatan sinar ultraviolet, gesekan dan tekanan dari luar (Sherwood, 1976; Wasitaatmadja, 2011). Anatomi kulit dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Anatomi Kulit (Gaikwad, 2013)

### 2.1.2 Anatomi Kulit

Kulit manusia terdiri dari dua lapisan yaitu bagian epidermis berkeratin di sebelah luar dan jaringan ikat dermis yang kaya pembuluh darah di sebelah dalam.

Epidermis terdiri dari banyak lapisan sel epitel. Pada lapisan epidermis bagian dalam terdiri dari sel-sel berbentuk kubus yang hidup dan cepat membelah, sedangkan sel-sel pada lapisan luar berbentuk pipih dan mati. Epidermis tidak memiliki aliran darah secara langsung. Epidermis mengandung empat jenis sel yaitu sel langerhans, keratinosit, market sel dan melanosit (Sherwood, 1976). Epidermis terdiri atas lima lapisan dari yang paling luar hingga lapisan paling dalam:

a. Stratum Korneum

Stratum korneum merupakan lapisan kulit paling luar, bentuk selnya pipih dan mati. Lapisan ini membentuk lapisan tanduk (berkeratin) yang kuat (Sherwood, 1976).

b. Stratum Lusidum

Stratum lusidum merupakan lapisan paling tipis, tidak semua kulit terdapat stratum lusidum. Lapisan ini terlihat jelas pada bagian telapak tangan dan kaki. Karakteristik stratum lusidum yaitu pipih, jernih dan mati (Wasitaatmadja, 2011).

c. Stratum Granulosum

Stratum granulosum merupakan lapisan yang terdapat 2 – 3 lapisan sel pipih dan terdapat inti di dalamnya. Lapisan ini dapat mencegah masuknya dan pengeluaran air secara berlebihan (Wasitaatmadja, 2011).

d. Stratum Spinosum

Di dalam stratum spinosum terdapat sel-sel langerhans dimana pada lapisan ini banyak mengandung glikogen (Wasitaatmadja, 2011).

e. Stratum Basal ( Stratum Germinativum)

Pada lapisan ini terdiri dari sel-sel berbentuk kubus dan vertikal. Lapisan ini terdapat melanosit yang memberikan warna pada kulit (Wasitaatmadja, 2011).

Dermis mengandung banyak serat elastin dan serat kolagen. Dermis juga terdapat banyak pembuluh darah dan ujung saraf. Lapisan ini juga terdapat kelenjar keringat, kelenjar sebacea dan folikel rambut (Sherwood, 1976).

Hipodermis disebut juga sebagai jaringan subkutis. Lapisan ini terdiri dari jaringan ikat longgar yang didalamnya berisi lapisan lemak (Sherwood, 1976). Lapisan ini juga terdapat pembuluh darah, ujung-ujung saraf tepi, dan getah bening (Wasitaatmadja, 2011).

### 2.1.3 Fungsi Kulit

Kulit memiliki fungsi utama sebagai proteksi, absorpsi, ekskresi, pengatur suhu tubuh, pembentukan pigmen, pembentukan vitamin D, dan keratinisasi (Wasitaatmadja, 2011). Fungsi proteksi kulit yaitu melindungi dari sinar ultraviolet, bahan kimia yang toksik, dan infeksi mikroorganisme (Sherwood, 1976). Fungsi absorpsi yaitu kulit tidak mudah menyerap air, larutan, dan benda padat, tetapi kulit lebih mudah menyerap cairan yang mudah menguap dan larut lemak. Fungsi ekskresi yaitu kulit dapat mengeluarkan zat-zat tidak berguna seperti Natrium klorida, urea, dan amonia. Fungsi persepsi yaitu kulit dapat berfungsi sebagai pengenal rangsangan. Fungsi pengaturan suhu tubuh (termoregulasi) dimana kulit dapat mengeluarkan keringat dan adanya banyak pembuluh darah sehingga kulit mendapatkan nutrisi. Fungsi kulit sebagai pembentukan pigmen yang terletak pada stratum basal. Fungsi keratinisasi yaitu kulit secara terus-menerus melakukan pembelahan dan semakin ke atas maka permukaan kulit semakin memipih dan menjadi lapisan kulit mati (Wasitaatmadja, 2011).

## 2.2 Tinjauan Dispersi Padat

### 2.2.1 Definisi Dispersi Padat

Dispersi padat adalah dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam eksipien inert atau matriks dalam fase padat yang dapat dibuat dengan metode pelelehan, metode pelarutan atau metode campuran dari pelelehan dan pelarutan (Chiou dan Riegelman, 1971). Dalam pembuatan dispersi padat, pembawa yang biasa

digunakan adalah polietilen glikol (PEG); polivinilpirolidon (PVP); poliakrilat dan polimetakrilat; urea; gula; turunan selulosa; poliol; dan polimernya serta emulsifier (Leuner dan Dressman, 2000).

### 2.2.2 Metode Pembuatan Dispersi Padat

#### 1. Metode Pelelehan (*Melting Method*)

Metode ini dilakukan dengan cara mencampurkan bahan obat dan pembawa yang larut air kemudian dilebur hingga meleleh. Campuran tersebut kemudian langsung didinginkan dan dibekukan ke dalam penangas yang berisi es (*ice bath*). Campuran tersebut kemudian disimpan dalam waktu satu hari atau lebih pada suhu kamar agar terjadi pengerasan. Massa padat yang diperoleh kemudian digerus dan diserbuk setelah itu diayak pada ayakan nomer tertentu (Chiou dan Riegelman, 1971).

Keuntungan metode pelelehan yaitu mudah dalam preparasi, murah dan dapat mengkristalkan lelehan langsung secara cepat dari temperatur tinggi kemudian di letakkan pada temperatur rendah. Kelemahan metode ini adalah kemungkinan banyak obat yang menguap karena dilebur pada suhu tinggi (Chiou dan Riegelman, 1971).

#### 2. Metode Pelarutan (*Solvent Method*)

Metode pelarutan dibuat dengan mencampurkan obat dan pembawa yang dilarutkan pada pelarut yang sesuai kemudian dilakukan penguapan pelarut. Syarat utama metode ini yaitu suatu pelarut harus mampu melarutkan obat dan pembawa (Chiou dan Rigelman, 1971).

Keuntungan metode ini adalah karena suhu yang digunakan untuk penguapan relatif rendah sehingga dapat mengurangi atau menghindari obat dan pembawa terdekomposisi. Kekurangan metode ini yaitu biaya yang mahal, pelarut sulit diuapkan secara sempurna, dan kesulitan untuk memilih pelarut yang dapat melarutkan kedua komponen (Chiou dan Riegelman, 1971).

### 3. Metode Campuran (Pelelehan dan Pelarutan)

Pembuatan dispersi padat dilakukan dengan melarutkan obat ke dalam pelarut yang sesuai kemudian dicampurkan kedalam pembawa yang sudah dilebur, dilakukan pendinginan sehingga diperoleh padatan (Chiou dan Riegelman, 1971).

#### 2.2.3 Kelebihan Dispersi Padat

Kelebihan digunakannya metode dispersi padat dalam meningkatkan kelarutan obat antara lain dengan memperkecil ukuran partikel, meningkatkan keterbasahan, dan dapat membentuk obat dalam bentuk amorf.

Mekanisme dispersi padat dengan memperkecil ukuran partikel sehingga dapat meningkatkan luas permukaan partikel obat. Ketika luas permukaan partikel obat meningkat maka kelarutan akan meningkat sehingga dapat meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitas obat (Prabhu *et al.*, 2005).

Partikel obat bercampur dengan bahan pembawa yang bersifat hidrofil akan menyebabkan meningkatnya keterbasahan suatu obat dalam sistem dispersi padat, sehingga mampu mengurangi tegangan antar muka partikel obat akibatnya obat lebih mudah larut (Karavas *et al.*, 2006).

Membentuk suatu senyawa dalam bentuk amorf. Suatu senyawa obat dalam bentuk amorf maka cenderung memiliki kelarutan yang lebih tinggi karena tidak ada energi yang dibutuhkan untuk memecah kisi-kisi kristal selama proses disolusi (Taylor dan Zografi, 1997).

## 2.3 Tinjauan Gel

### 2.3.1 Definisi Gel

Gel adalah sediaan semipadat berupa suspensi dari partikel anorganik kecil atau molekul organik besar yang terpenetrasi di dalam suatu cairan (Escobar *et.al.*, 2006). Definisi lain menyebutkan bahwa gel adalah sediaan semipadat yang jernih, tembus cahaya, dan mengandung zat aktif yang merupakan dispersi koloid karena mengandung partikel berukuran koloid (Ansel *et al.*, 1989). Polimer-polimer yang dapat digunakan untuk pembuatan gel antara lain makromolekul



sintetis misalnya karbomer 940, turunan selulosa misalnya *carboxymethylcellulose* (CMC) dan *hydroxypropylmethylcellulose* (HPMC), dan gom alam misalnya gom tragakan dan gom arab (Ansel *et al.*, 1989).

### 2.3.2 Klasifikasi Gel

Berdasarkan jumlah fasenya gel dibedakan menjadi gel fase tunggal dan gel fase ganda. Gel fase tunggal terdiri dari makromolekul organik yang tersebar merata dalam suatu cairan hingga tidak terlihat ada ikatan antara molekul makro yang terdispersi dalam cairan. Gel fase ganda atau gel dua fase yaitu massa gel terdiri dari kelompok-kelompok partikel kecil yang berbeda sehingga dikelompokkan sebagai sistem dua fase yang sering disebut susu atau magma (Ansel *et al.*, 1989).

Berdasarkan sifat pelarutnya gel dibedakan menjadi hidrogel, organogel, dan xerogel. Hidrogel adalah jenis gel yang penyusunnya sebagian besar air. Organogel adalah jenis gel yang penyusunnya sebagian besar adalah pelarut lemak. Xerogel adalah gel padat yang konsentrasi pelarutnya rendah yang dihasilkan dengan cara menguapkan pelarut (Agoes dan Darijanto., 1993).

### 2.3.3 Keuntungan Gel

Keuntungan sediaan gel adalah memiliki kemampuan penyebaran yang baik pada kulit, memberikan efek dingin karena ada penguapan lambat dari kulit, mudah dicuci dengan air, dan memiliki pelepasan obat yang baik (Voight., 1995). Komponen air yang besar pada sediaan gel memungkinkan disolusi obat menjadi lebih besar sehingga obat terpenetrasi menembus kulit juga lebih besar dibandingkan sediaan krim dan salep (Rawat *et al.*, 2011).

## 2.4 Tinjauan Rute Penetrasi

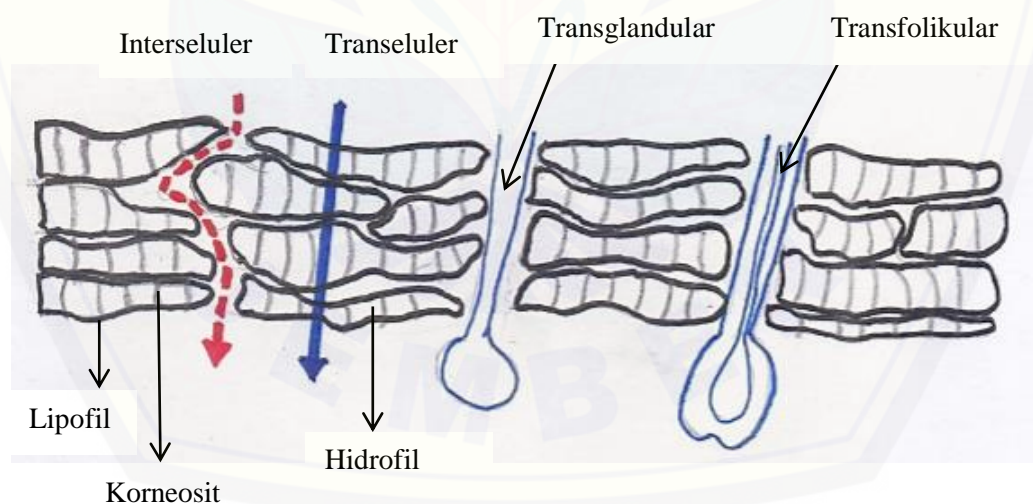
Penetrasi obat ke dalam kulit dengan cara difusi melalui 3 jalur, yaitu penetrasi transeluler (menyebrangi sel), penetrasi interseluler (antar sel), dan penetrasi transappendageal (Ansel *et al.*, 1989). Jalur penetrasi obat ke dalam kulit dapat dilihat pada Gambar 2.2

### 2.4.1 Jalur Transepidermal

Jalur transepidermal dibagi lagi menjadi jalur transeuler dan jalur interseluler. Jalur transeuler obat melewati kulit dengan langsung menembus struktur lipid pada stratum korneum dan sitoplasma dari keratinosit yang mati. Jalur ini merupakan jalur yang pendek, tetapi obat harus mampu menembus pertahanan stratum korneum secara signifikan karena melalui struktur lipofilik dan hidrofilik. Sedangkan jalur interseluler obat dapat berpenetrasi melalui ruang antar korneosit (Trommer dan Neubert, 2006).

### 2.4.2 Jalur Transappendageal

Jalur transappendageal merupakan jalur penetrasi obat melalui kelenjar dan folikel rambut pada kulit. Senyawa obat akan melalui pori-pori pada kelenjar rambut dan kelenjar keringat. Rute transglandular (transecrine) melibatkan difusi melalui saluran keringat. Rute transfolikular melibatkan difusi melalui sebum (lemak) yang ada dalam kelenjar sebum, kemudian masuk ke pembuluh darah. Rute ini lebih banyak dilalui daripada rute transecrine (Flynn dan Stewart, 1988).



Gambar 2.2 Jalur Penetrasi Obat Melalui Stratum Korneum (Trommer dan Neubert, 2006)

## 2.5 Tinjauan *Penetration Enhancer*

Kulit adalah organ tubuh yang terletak paling luar dan berfungsi untuk menjaga organ kita dari pengaruh luar. Kulit merupakan barier yang sangat kompleks sehingga kulit menjadi penghalang untuk masuknya obat melalui rute ini (Williams dan Barry, 2004). Kulit memiliki permeabilitas yang sangat rendah untuk penetrasi suatu senyawa obat. Stratum korneum merupakan penghalang utama masuknya obat melalui kulit. Pada lapisan ini terdiri dari keratinosit yang telah berdeferensiasi menjadi keratin yang pipih dan susah ditembus. Agar obat mampu menembus stratum korneum maka obat harus melewati jalur lipid pada lapisan ini.

Pemberian *penetration enhancer* dimaksudkan agar senyawa obat dapat menembus barier kulit. Syarat yang harus diperhatikan dalam pemilihan *penetration enhancer* adalah tidak toksik; tidak mengiritasi kulit dan tidak menimbulkan alergi; tidak memberikan aktifitas farmakologi dan tidak berikatan dengan reseptor; mampu membawa bahan aktif mencapai tempat targetnya; kompatibel dengan bahan obat dan bahan tambahan lain (Williams dan Barry, 2004). Mekanisme *penetration enhancer* yaitu dengan mempengaruhi struktur stratum korneum sehingga menyebabkan *swelling* kemudian hidrasi dapat meningkat, berinteraksi dengan protein interseluler dan partisi obat, mengubah sifat kelarutan di dalam stratum korneum (Williams dan Barry, 2004).

Beberapa *penetration enhancer* yang dapat digunakan untuk sediaan topikal yaitu air, sulfoksida dan turunannya, *azone*, pirolidon, asam lemak, alkohol, glikol, surfaktan, urea, minyak esensial, terpena, terpenoid, dan fosfolipid (Williams dan Barry, 2004).

## 2.6 Tinjauan Laju Penetrasi *In vitro*

Pada proses absorpsi obat topikal pada sediaan transdermal, obat harus terdisolusi dalam pembawa kemudian terjadi difusi obat terlarut dari pembawa ke permukaan kulit dan terpenetrasinya obat melalui lapisan kulit (Martin *et al.*, 1993). Obat dapat terlepas dari pembawa bergantung pada afinitas bahan pembawa dan obat, sifat fisika kimia pembawa dan obat serta koefisien partisi

pembawa ke stratum korneum. Semakin kuat ikatan bahan aktif dengan pembawa maka akan menghasilkan koefisien aktifitas yang rendah yang dapat mengakibatkan laju pelepasan dari kombinasi bahan aktif dan pembawa rendah. Apabila semakin rendah ikatan bahan aktif dengan pembawa maka akan menghasilkan koefisien aktifitas yang tinggi yang dapat mengakibatkan laju pelepasan menjadi cepat (Idson dan Lazarus, 1994).

Kecepatan penetrasi obat menembus epidermis untuk mencapai lapisan papilar di dermis dapat dinyatakan dengan hukum Fick's I dengan persamaan berikut:

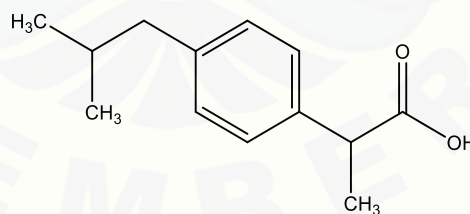
$$J = \frac{dM}{(S.dt)}$$

dimana J adalah fluks, M adalah jumlah bahan aktif yang tertransportasi, S adalah luas kulit dan t = waktu (Sinko, 2011).

## 2.7 Tinjauan Bahan Penelitian

### 2.7.1 Ibuprofen

Ibuprofen atau asam 2-(4-Isobutilfenil) propionat memiliki rumus molekul  $C_{13}H_{18}O_2$  dan bobot molekul 206,3. Struktur kimia ibuprofen dapat dilihat pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3 Struktur Kimia Ibuprofen (Sweetman,2009)

Pemerian ibuprofen berupa serbuk hablur, putih hingga hampir putih, berbau khas lemah. Kelarutan praktis tidak larut dalam air, sangat mudah larut dalam etanol, metanol, aseton, dan kloroform, sukar larut dalam etil asetat (Depkes RI, 1995), sangat mudah larut dalam alkali hidroksida, dan karbonat. Ibuprofen memiliki titik lebur  $75^{\circ} - 78^{\circ}C$  (Sweetman, 2009).

Ibuprofen merupakan obat analgesik golongan *Non-Steroid Anti-Inflammatory drug* (NSAID) yang merupakan turunan dari asam propionat. Ibuprofen digunakan untuk pengobatan nyeri ringan dan inflamasi seperti dismenorea, sakit kepala ringan sampai sedang termasuk migrain. Ibuprofen juga dapat digunakan untuk pengobatan gangguan sendi seperti *osteoarthritis*, *rheumatoid arthritis*, keseleo, dan *strain*. Ibuprofen memiliki efek samping pada saluran cerna. Efek samping yang terjadi adalah dispepsia, mual, muntah dan iritasi pada saluran cerna. Ibuprofen diserap cepat pada saluran cerna dan mencapai puncak plasma 1 – 2 jam setelah pemberian obat secara oral, waktu paruh 2 jam (Sweetman, 2009).

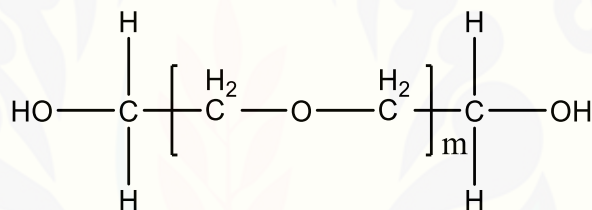
Ibuprofen menimbulkan efek analgesik dengan cara menghambat secara langsung dan selektif pada enzim-enzim yang terdapat pada sistem saraf pusat yang mengkatalis biosintesis prostaglandin misalnya siklooksigenase. Penghambatan tersebut menyebabkan pencegahan sensitasi reseptor rasa sakit seperti bradikinin, histamin, serotonin, prostasiklin, prostaglandin, ion hidrogen, dan kalium yang dapat merangsang rasa sakit secara mekanis atau kimiawi (Katzung, 2001; Siswandono dan Soekardjo, 2000). Pemberian dosis dispersi padat ibuprofen secara topikal setara dengan 1% ibuprofen. (Lakshmi *et al.*, 2011).

### 2.7.2 Polietilen Glikol (PEG 6000)

Polietilen glikol (PEG) disebut juga makrogol, yaitu polimer sintetik dari etilen oksida yang memiliki berat molekul antara 200-300.000 dan memiliki konsistensi yang sangat dipengaruhi oleh berat molekulnya. Rumus struktur PEG  $H(OCH_2CH_2)_nOH$ , n adalah jumlah rata-rata gugus oksietilen. Ketika BM semakin meningkat maka viskositasnya juga meningkat. PEG dengan bobot molekul 200-600 berbentuk cair, PEG dengan bobot molekul 800-1500 memiliki konsistensi seperti vaselin (semi padat), PEG dengan bobot molekul 2000-6000 menyerupai lilin dan PEG dengan bobot molekul diatas 20.000 berbentuk kristal keras dan kaku pada temperatur kamar. Keuntungan PEG sebagai polimer yaitu

memiliki kelarutan yang baik dalam pelarut organik, memiliki titik leleh yang rendah, dan memiliki toksistas rendah (Leuner dan Dressman, 2000).

Polietilen glikol (PEG) banyak digunakan dalam berbagai formulasi pada sediaan parenteral, topikal, okular, oral, dan vaginal. PEG mudah larut dalam air dan mudah dibersihkan dari kulit dengan pencucian (Rowe *et al.*, 2009). PEG yang biasa digunakan untuk pembuatan dispersi padat kebanyakan PEG 4000 dan 6000 dengan metode peleburan. Digunakan PEG 4000 dan 6000 karena memiliki kelarutan yang masih tinggi dan sifat higroskopisnya diatasi dengan meleburnya diatas suhu 50°C (Leuner dan Dressman, 2000). PEG 6000 dapat digunakan untuk meningkatkan laju disolusi bahan obat yang sukar larut dalam air dengan metode peleburan (Shailendra dan Trivedi, 2011). Struktur kimia PEG dapat dilihat pada Gambar 2.4.



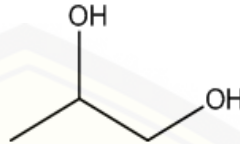
Gambar 2.4 Struktur Kimia PEG 6000 (Rowe *et al.*, 2009)

### 2.7.3 Propilen Glikol (PG)

Propilen glikol memiliki nama kimia 1,2-propanadiol dengan rumus molekul (C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>). Pemerian propilen glikol berupa cairan kental, jernih, tidak berwarna, praktis tidak berbau, memiliki rasa manis, larut dalam eter, dapat bercampur dengan air, aseton dan kloroform. Propilen glikol memiliki kemampuan untuk melarutkan bahan obat lebih baik dibandingkan dengan gliserin. Pada formulasi sediaan farmasi propilen glikol dapat digunakan sebagai pelarut, surfaktan, pengawet, dan plasticizer (Rowe *et al.*, 2009). Propilen glikol sebagai *penetration enhancer* pada sediaan topikal antara 5-50% (Trottet *et al.*, 2004). Struktur kimia ibuprofen dapat dilihat pada Gambar 2.5.

Propilen glikol secara umum digunakan sebagai *penetration enhancer* memiliki dua mekanisme. Mekanisme yang pertama yaitu meningkatkan kelarutan obat sehingga dapat berdifusi menembus membran sel dan mekanisme

kedua memberikan efek hidrasi pada kulit sehingga lapisan keratin pada stratum korneum dapat *swelling* sehingga obat yang terpenetrasi melewati kulit semakin meningkat (Williams dan Barry, 2004).

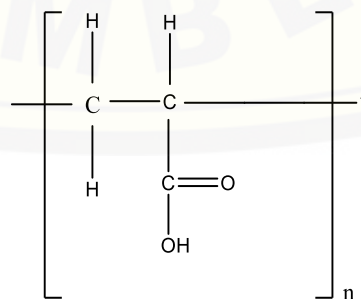


Gambar 2.5 Struktur Kimia Propilen Glikol (Rowe *et al.*, 2009)

#### 2.7.4 Karbopol

Karbopol memiliki nama lain carbomer adalah polimer sintetik yang memiliki berat molekul tinggi dari asam akrilat dan disambung pada ikatan silang dengan alil sukrosa atau alil eter dari pentaeritriol. Karbopol memiliki fungsi sebagai bioadhesif, agen pengemulsi, agen pensuspensi, pengikat pada tablet, dan peningkat viskositas sediaan. Pada formulasi sediaan semipadat karbopol digunakan untuk meningkatkan viskositas. Penggunaan karbopol sebagai *gelling agent* pada konsentrasi 0,5-2,0% (Rowe *et al.*, 2009). Struktur kimia karbopol dapat dilihat pada Gambar 2.6.

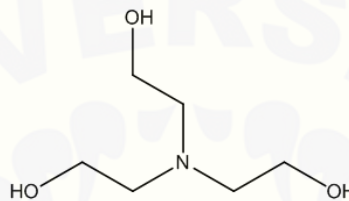
Formulasi dengan kandungan air atau pelarut polar, karbopol ditambah dengan penambahan basa organik, contohnya potasium atau sodium hidroksida. Sedangkan pada formulasi yang kurang polar atau nonpolar dinetralkan dengan penambahan golongan amina, seperti trietanolamin dan dietanolamin (Ansel *et al.*, 1989).



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

### 2.7.5 Trietanolamin (TEA)

Trietanolamin memiliki karakteristik berupa cairan kental, tidak berwarna hingga kuning pucat, bau lemah mirip amoniak, dan higroskopis. Trietanolamin banyak digunakan dalam formulasi pada sediaan topikal karena dapat membentuk emulsi. Trietanolamin dapat digunakan sebagai zat pembawa dan zat pengemulsi. Zat tambahan ini digunakan untuk menstabilkan pH (Rowe *et al.*, 2009). Struktur kimia trietanolamin dapat dilihat pada Gambar 2.7.



Gambar 2.7 Struktur Kimia TEA (Rowe *et al.*, 2009)

## 2.8 Tinjauan tentang Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan aplikasi persamaan regresi yaitu teknik untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. Metode ini digunakan dalam percobaan untuk menentukan secara simulasi efek dari beberapa faktor dan interaksinya yang signifikan (Kurniawan dan Sulaiman, 2009).

Kelebihan desain faktorial adalah (Voight, 1994) :

1. Menghemat waktu dan biaya apabila dibandingkan dengan percobaan tunggal untuk mencapai lingkup dan ketelitian yang sama
2. Diketahui adanya faktor dominan yang berpengaruh signifikan terhadap suatu respon
3. Diketahui adanya efek tiap faktor dan interaksi antar faktor dari dua faktor atau lebih

Desain faktorial memiliki beberapa pengertian yaitu faktor, aras, efek, dan respon. Faktor merupakan setiap besaran yang mempengaruhi respon, merupakan variabel yang ditetapkan dan bersifat kualitatif atau kuantitatif (Kurniawan dan Sulaiman, 2009; Voight, 1994). Aras merupakan nilai atau tetapan untuk faktor.



Pada percobaan menggunakan desain faktorial perlu ditetapkan aras yang diteliti yaitu aras rendah dan aras tinggi (Bolton, 1997). Efek adalah perubahan respon yang disebabkan variasi tingkat dari faktor. Efek faktor atau interaksi merupakan rata-rata respon pada aras tinggi dikurangi rata-rata respon pada aras rendah. Respon merupakan sifat atau hasil percobaan yang diamati. Respon yang diukur harus dikuantitatifkan (Bolton, 1997).

Salah satu desain faktorial yang sederhana adalah desain faktorial dengan dua faktor yang diuji pada dua aras, yaitu aras rendah dan aras tinggi.

Percobaan A: kedua faktor pada aras rendah

Percobaan B: faktor pertama pada aras tinggi, faktor kedua pada aras rendah

Percobaan C: faktor pertama pada aras rendah, faktor kedua pada aras tinggi

Percobaan D: kedua faktor pada aras tinggi

Persamaan umum desain faktorial adalah sebagai berikut :

$$Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$$

Keterangan :

Y = respon hasil atau sifat yang diamati

$X_A$  = aras faktor 1

$X_B$  = aras faktor 2

$b_0, b_1, b_2, b_{12}$  = koefisien dapat dihitung dari percobaan

$b_0$  = rata-rata hasil percobaan

$b_1, b_2, b_{12}$  =  $\frac{\sum XY}{\text{Jumlah Percobaan}}$

Persamaan tersebut dibuat untuk setiap parameter yang digunakan. Selanjutnya dari *contour plot* yang didapatkan kemudian digabungkan menjadi *contour plot super imposed* untuk mendapatkan komposisi optimum dari kedua faktor tersebut (Amstrong dan James, 1996).

## BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

### 3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Dalam penelitian ini tahapan yang dilakukan diantaranya: 1) Pembuatan dispersi padat ibuprofen; 2) Pembuatan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000; 3) Pengamatan sifat fisika dan kimia gel; 4) Pengujian laju penetrasi *in vitro* 5) Analisis Data. Skema langkah kerja penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1.

### 3.2 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.2.1 Alat

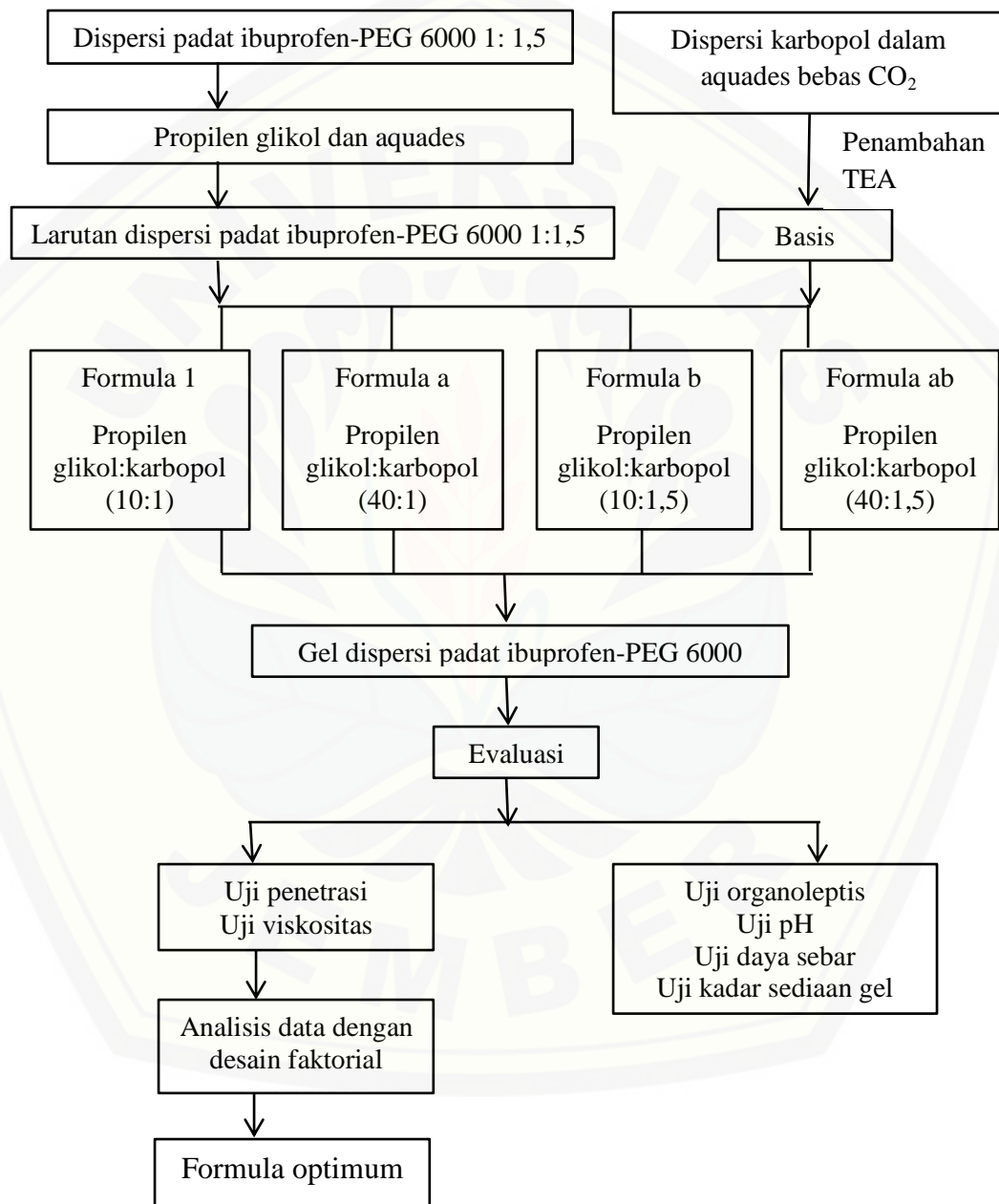
Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10S*), alat uji disolusi tipe dayung (*Logan UDT 804*), pH meter (*Elmetron*), alat uji viskositas (*Viskotester Rion VT 04*), alat penguji daya sebar (*ekstensometer*), *waterbath*, *ultrasonic* (*Elmasonic E 30H*), mortir, stamper, alat-alat gelas, desikator dan program *design expert 10.0.3*.

#### 3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan adalah Ibuprofen (Hubei Granules-Biocrine Pharmaceutical CO.,LTD), PEG 6000 (PT. Brataco Chemika), Propilen glikol (PT.Brataco Chemika), Karbopol 940 (PT. Brataco Chemika), Trietanolamin (PT. Brataco Chemika), Natrium Hidroksida (NaOH) (PT. Brataco Chemika), Kalium Fosfat Dibasik ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) (PT. Brataco Chemika), Natrium Fosfat Dibasik ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) (PT. Brataco Chemika), Natrium Klorida (NaCl) (PT. Brataco Chemika), Kalium Klorida (KCl) (PT. Brataco Chemika), Asam Klorida (HCl) (PT. Brataco Chemika), Aquadestilata.

### 3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika, Laboratorium Kimia Bagian Kimia Farmasi, dan Laboratorium Biomedik Farmasi Fakultas Farmasi pada bulan Februari 2016 – November 2016.

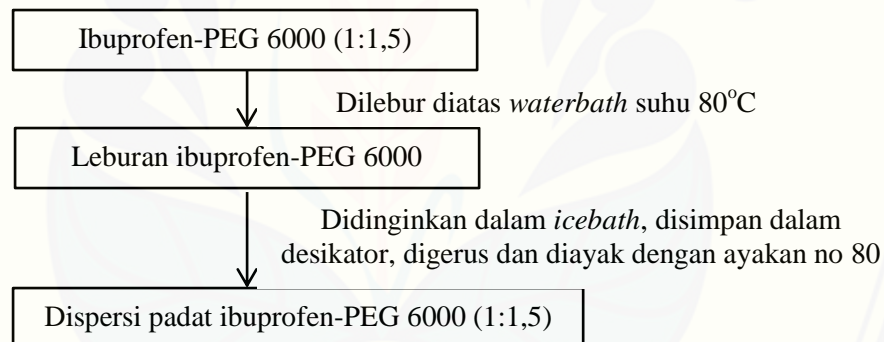


Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian

### 3.4 Prosedur Penelitian

#### 3.4.1 Preparasi Sampel Dispersi Padat

Studi pustaka digunakan untuk menentukan komposisi dispersi padat Ibuprofen-PEG 6000 1 : 1,5. Metode yang digunakan dalam pembuatan dispersi padat adalah metode fusi atau peleburan. Metode ini dibuat dengan menimbang sejumlah ibuprofen dan PEG 6000 sesuai komposisi. PEG 6000 sebagai pembawa dicampur dengan ibuprofen dan dilebur pada suhu 80°C di atas *waterbath*. Campuran segera didinginkan di *ice bath* kemudian disimpan dalam desikator selama 24 jam. Dispersi padat kemudian dihaluskan menggunakan mortir dan stamper. Dispersi padat diayak dengan ayakan no.80, kemudian dilakukan penetapan kadar ibuprofen dalam dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 (Erizal dan Salman, 2007; Kurniawan, A., 2014). Skema pembuatan dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 dapat dilihat pada Gambar 3.2.



Gambar 3.2 Skema Pembuatan Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000

#### 3.4.2 Penetapan % Recovery Ibuprofen dalam Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000

1. Pembuatan Pelarut NaOH 0,1 N

Larutan NaOH 0,1 N dibuat dengan menimbang NaOH sebanyak 4 g, kemudian dilarutkan kedalam labu ukur 1 liter menggunakan aquadest bebas CO<sub>2</sub> (Depkes RI, 1995).

2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen

Ditimbang 20 mg ibuprofen, dimasukkan dalam labu ukur 100 mL, ditambahkan larutan NaOH 0,1 N sampai tanda batas (larutan baku 200 ppm).

Kemudian dipipet 1 mL, dimasukkan dalam labu ukur 25 mL sehingga didapat kadar 8 ppm. Diamati serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200 – 400 nm dan ditentukan panjang gelombang maksimum.

### 3. Pembuatan Kurva Baku Ibuprofen

Dibuat larutan baku induk dengan ditimbang 30 mg ibuprofen, dimasukkan dalam labu ukur 100 mL kemudian ditambahkan NaOH 0,1 N sampai tanda batas (larutan baku 300 ppm). Larutan baku induk ibuprofen 200 ppm dan 300 ppm dalam larutan NaOH 0,1 N dibuat pengenceran sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 2 ppm; 5 ppm; 8 ppm; 12 ppm; 16 ppm; 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. Penetapan % *Recovery* Ibuprofen dalam Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000

Penetapan % *Recovery* ibuprofen dalam sediaan dispersi padat ibuprofen dengan pembawa PEG 6000 ditentukan dengan menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis. Ditimbang 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 larutan NaOH 0,1 N sampai tanda batas. Setelah itu diamati serapannya dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum terpilih. Kadar yang diperoleh kemudian dibandingkan dengan kadar hasil teoritis untuk mengetahui % *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

Desain faktorial  $2^2$  dipersiapkan untuk mengevaluasi kombinasi yang optimal dari efek komposisi propilen glikol (PG) dan karbopol dalam gel. Penelitian ini menggunakan 4 rancangan formula dengan variabel bebas (faktor) X dan variabel tergantung (respon) Y. Variabel bebas  $X_A$  adalah jumlah PG dan  $X_B$  adalah jumlah karbopol, sedangkan variabel tergantung  $Y_1$  adalah nilai fluks penetrasi dan  $Y_2$  adalah viskositas sediaan.

Tabel 3.1 Susunan *Level* Faktor berdasarkan Desain Faktorial

Faktor	Level	
	(-)	(+)
PG ( $X_A$ )	10%	40%
Karbopol ( $X_B$ )	1%	1,5%

Formula yang akan dibuat sesuai desain faktorial memiliki dua faktor yaitu propilen glikol sebagai faktor A dan karbopol sebagai faktor B. Kedua faktor ditentukan interaksinya yaitu interaksi *level* tinggi (+) dan *level* rendah (-) pada masing-masing faktor. *Level* tinggi dan *level* rendah propilen glikol ditentukan berdasarkan orientasi dan penelitian (Mehsen, 2011) yang melakukan studi pengaruh propilen glikol konsentrasi 10%, 30% dan 40% pada pelepasan dan difusi ibuprofen gel, hasil penelitian menunjukkan konsentrasi propilen glikol 40% menunjukkan difusi tertinggi. Sehingga *level* tingginya dipilih konsentrasi 40% sedangkan *level* rendahnya dipilih konsentrasi 10%. Penentuan *level* tinggi dan *level* rendah karbopol ditentukan berdasarkan orientasi dan penelitian yang dilakukan (Ahad *et al.*, 2014) yang melakukan studi pembuatan gel transdermal menggunakan konsentrasi karbopol 0,5%, 1,0% dan 1,5%. Hasil penelitian menunjukkan konsentrasi karbopol 1,5% memiliki viskositas yang tertinggi. Sehingga *level* tingginya dipilih konsentrasi 1,5%, sedangkan *level* rendahnya dipilih berdasarkan hasil orientasi pada konsentrasi 1%. Susunan *level* faktor berdasarkan desain faktorial dapat dilihat pada Tabel 3.1.

Tabel 3.2 Rancangan Desain Faktorial

Percobaan	Faktor	
	X <sub>A</sub>	X <sub>B</sub>
1	-1	-1
a	+1	-1
b	-1	+1
ab	+1	+1

Desain faktorial dua *level* dua faktor terdiri atas masing-masing faktor yang diuji pada dua *level*, yaitu *level* maksimum dengan notasi (+1) dan *level* minimum dengan notasi (-1). Rancangan desain faktorial dapat dilihat pada Tabel 3.2. Penelitian dilakukan menggunakan empat rancangan formula sesuai dengan desain faktorial 2<sup>n</sup>. Rancangan formula gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 dapat dilihat pada Tabel 3.3.

Tabel 3.3 Rancangan Formula Gel Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000

Bahan	Fungsi	(1)(%)	a(%)	b(%)	ab(%)
Dispersi padat Ibuprofen-PEG 6000	Bahan aktif	2,77	2,77	2,77	2,77
Propilen glikol	<i>Penetration enhancer</i>	10	40	10	40
Karbopol	<i>Gelling agent</i>	1	1	1,5	1,5
TEA	<i>Alkalizing agent</i>	2	2	2	2
Aquades bebas CO <sub>2</sub>		84,23	54,23	83,73	53,73
<b>Berat Total</b>		100	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

##### 1. Pembuatan Basis Gel

Karbopol didispersikan dalam 30 mL aquades bebas CO<sub>2</sub> diaduk sampai homogen kemudian ditambah TEA dan diaduk sampai terbentuk basis gel.

## 2. Pembuatan Larutan Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000

2,77 g dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 ditambah dengan propilen glikol dan aquades 20 mL dicampur menjadi satu dalam *beaker glass*, diaduk dengan batang pengaduk hingga homogen.

## 3. Pencampuran Larutan Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000 dalam Basis Gel

Larutan dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 dimasukkan sedikit demi sedikit sambil diaduk ke dalam basis gel karbopol sampai homogen. Sisa aquades dimasukkan ke dalam gel sedikit demi sedikit sambil diaduk hingga homogen.

### 3.4.5 Evaluasi Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000

Evaluasi sediaan gel ibuprofen meliputi pengamatan organoleptis, pengujian viskositas, pengujian pH, daya sebar, homogenitas, dan pengujian penetrasi ibuprofen.

#### 1. Pengujian Organoleptis

Pengujian organoleptis dilakukan dengan pengamatan secara visual meliputi bentuk dan warna dan bau.

#### 2. Pengujian Viskositas

Viskositas gel ibuprofen ditentukan dengan menggunakan alat *Viscotester* VT-04 pada suhu ruang. Gel ditimbang sebanyak 50 g dalam *beaker glass*. Viskotester dikaitkan pada statif kemudian spindel dipasangkan ke viskotester dan ujungnya dicelupkan ke dalam sampel. Apitan jarum meter dipindahkan berlawanan arah dari atas ke bawah. *Power switch* dinyalakan pada posisi on. Ketika spindel mulai berputar, jarum indikator viskositas secara berkala bergerak ke kanan. Nilai viskositas dapat dibaca dari skala pada rotor. Rentang viskositas sediaan semipadat adalah 50 – 1000 dPa.s dan optimalnya 200 dPa.s (Langenbucher dan Lange, 2007).



### 3. Pengujian pH

Pengujian pH dilakukan menggunakan pH meter. Ditimbang 1 g sampel gel kemudian ditambah aquades bebas CO<sub>2</sub> sampai 10 mL. pH meter kemudian dicelupkan ke dalam *beaker glass* tersebut. pH sediaan diketahui dari angka yang ditunjukkan oleh pH meter (Saleem dan Bala, 2010).

### 4. Pengujian Daya Sebar

Gel sebanyak 1 g ditimbang, kemudian diletakkan pada pusat antara dua lempeng gelas kaca bulat. Beban seberat 5 g diletakkan pada lempeng sebelah atas selama 1 menit. Kemudian diamati sebaran sampel. Beban ditambahkan secara bertahap sampai sebaran sampel bernilai konstan. Diameter permukaan penyebaran yang dihasilkan dengan naiknya pembebanan menggambarkan karakteristik daya sebar.

### 5. Pengujian Kadar Sediaan Gel

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

Larutan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  dibuat dengan cara menimbang 1,44 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0,27 g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 8 g NaCl, dan 0,2 g KCl dimasukkan ke dalam *beaker glass* 1 liter, ditambahkan dengan aquades bebas CO<sub>2</sub> sampai tanda dan dilarutkan. Kemudian dilakukan pengukuran pH larutan dapar fosfat salin dengan menggunakan pH meter. Apabila pH tidak sesuai, ditambahkan NaOH atau HCl yang dapat membantu untuk mencapai pH  $7,4 \pm 0,05$  (Depkes RI, 1995).

#### b. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen

Ditimbang 50 mg ibuprofen, dimasukkan dalam labu ukur 100 mL, ditambahkan larutan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,5$  sampai tepat tanda 100 mL. Dipipet 1,5 mL dan dimasukkan labu ukur 50 mL sehingga didapat kadar 15 ppm. Serapannya diamati dengan menggunakan spektrofotometer UV- Vis pada panjang gelombang 200-400 nm dan ditentukan panjang gelombang maksimumnya (Kurniawan, 2014).

- c. Pembuatan Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4  $\pm$  0,05

Dibuat larutan baku induk dengan ditimbang 20 mg dan 50 mg ibuprofen, dimasukkan labu ukur 100 mL, ditambahkan 50 mL larutan dapar fosfat salin pH 7,4  $\pm$  0,05 kemudian dilarutkan dengan *ultrasonic* sampai larut. Ditambahkan larutan dapar fosfat salin sampai tepat tanda 100 mL. Larutan baku induk ibuprofen 200 ppm dan 500 ppm dalam larutan dapar fosfat salin pH 7,4  $\pm$  0,05 diencerkan sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 0,5 ppm; 1 ppm; 1,5 ppm; 2 ppm; 3 ppm; 4 ppm; 5 ppm; 8 ppm; 10 ppm; 15 ppm; dan 20 ppm. Masing-masing larutan standar ditentukan serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva baku dari hasil pengukuran tersebut (Kurniawan, 2014).

- d. Pemeriksaan Pengaruh Basis terhadap Serapan Ibuprofen dalam Gel

Ditimbang 135 mg gel yang mengandung dispersi ibuprofen dan tanpa dispersi ibuprofen. Dimasukkan dalam labu ukur 100 mL kemudian ditambah larutan dapar fosfat salin pH 7,4  $\pm$  0,05 sampai tanda batas. Ultrasonik selama 30 menit agar bahan aktif terlarut sempurna. Diamati profil serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200 - 400 nm (Kurniawan, 2014).

- e. Pengujian Kadar Ibuprofen dalam Sediaan Gel

% *Recovery* ibuprofen dalam gel ditentukan dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Ditimbang sejumlah sampel gel hingga mengandung konsentrasi 15 ppm ibuprofen. Ditambah larutan dapar fosfat salin pH 7,4  $\pm$  0,05 pada labu ukur 100 mL sampai tanda batas. Dihomogenkan dengan ultrasonik selama 30 menit kemudian disaring. Filtrat yang diperoleh diamati serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang terpilih. Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali, kemudian dihitung koefisien variasi (CV). Menurut Huber (2007), nilai CV pada pengujian homogenitas sediaan yang baik  $\leq$  7,3% dengan % *recovery* 80%-110%.

### 3.4.6 Pengujian Laju Penetrasi *In Vitro*

#### 1. Persiapan Kulit Tikus

Kulit tikus yang digunakan adalah tikus jantan galur Wistar dengan usia sekitar 2-3 bulan dengan berat 150 – 180 g bagian abdomen yang sebelumnya telah dibunuh dengan cara dislokasi leher lalu dicukur rambutnya dengan menggunakan alat cukur listrik. Lemak yang ada pada sisi dermis dihilangkan dengan skapel (Bachhav dan Patravale, 2010).

#### 2. Persiapan Media Kompartemen Reseptor (larutan dapar fosfat salin pH 7,4)

Larutan dapar fosfat salin pH 7,4 digunakan sebagai media pada kompartemen reseptor. Larutan dapar salin pH 7,4 dibuat sesuai dengan metode 3.4.5 pada poin 5a.

#### 3. Penyiapan Alat Uji Penetrasi

Pengujian penetrasi ibuprofen dari sediaan gel dispersi padat ibuprofen secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe dayung yang dilengkapi dengan sel difusi. Alat uji disolusi diisi dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4  $\pm$  0,05 sebanyak 500 mL dan kemudian diatur suhunya pada 37  $\pm$  0,5 °C.

#### 4. Penyiapan sel difusi

Gel dimasukkan pada bagian tengah cakram sampai terisi penuh, sedangkan kulit dipasang antara kompartemen sel difusi, dengan epidermis menghadap ke atas ke dalam kompartemen donor. Kemudian dipasang karet berwarna hitam di atas gel agar melekat dengan cakram bagian bawah. Cakram bagian atas dengan cakram bagian bawah digabungkan dengan menggunakan baut.

5. Uji penetrasi *in vitro* gel ibuprofen dalam larutan dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05

Cakram dimasukkan ke dalam alat uji disolusi *paddle over disk* dipasang hingga jarak ujung *paddle* dengan cakram ± 2 cm. Kecepatan putar *paddle* diatur 50 rpm dan suhu diatur 37 ± 0,5 °C. Tombol start ditekan untuk memulai kerja alat. Uji penetrasi tersebut dilakukan selama 8 jam. Sampel diambil dari kompartemen reseptor sebanyak 5,0 mL pada menit ke-0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 dan 480. Setiap pengambilan sampel dilakukan penambahan dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05 yang baru sebanyak 5,0 mL. Kemudian setiap pengambilan sampel 5 mL akan digantikan dengan penambahan 5 ml. Sampel yang diambil kemudian dianalisis dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Laju penetrasi ibuprofen dapat diketahui dengan cara membuat kurva hubungan antara Q (jumlah obat yang lepas persatuan luas) vs t (waktu). *Slope* yang diperoleh merupakan fluks penetrasi ibuprofen.

#### 3.4.7 Penentuan Laju Penetrasi Ibuprofen

Penentuan laju penetrasi ibuprofen menggunakan metode spektrofotometri. Hasil pengambilan sampel tiap interval waktu dianalisis serapannya pada panjang gelombang maksimum. Konsentrasi ibuprofen yang tertransporter kemudian dimasukkan kedalam persamaan Hukum Fick I yakni :

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

J adalah *fluks*, M adalah jumlah bahan aktif yang tertransporter, S adalah luas kulit dan t adalah waktu (Sinko, 2011).

Hasil ibuprofen tertransporter terhadap waktu dibuat untuk mengetahui profil pelepasan bahan aktif tiap formula. Kurva profil penetrasi yang diperoleh dapat digunakan untuk menentukan waktu yang diperlukan hingga dicapai kondisi tunak (*steady state condition*) dimana konsentrasi ibuprofen yang tertransporter selalu tetap terhadap waktu. (Sinko, 2011).

## BAB 5. PENUTUP

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

1. Propilen glikol dapat meningkatkan fluks penetrasi gel dispersi padat ibuprofen secara signifikan, sedangkan karbopol dapat menurunkan fluks penetrasi secara signifikan serta kombinasi propilen glikol dan karbopol dapat menurunkan respon fluks penetrasi gel dispersi padat ibuprofen secara tidak signifikan.
2. Karbopol dapat meningkatkan viskositas gel dispersi padat ibuprofen secara signifikan, sedangkan propilen glikol dapat menurunkan viskositas gel dispersi padat ibuprofen secara signifikan. Kombinasi propilen glikol dan karbopol dapat menurunkan respon viskositas gel dispersi padat ibuprofen secara tidak signifikan.
3. Kombinasi optimum konsentrasi propilen glikol dan karbopol untuk memperoleh fluks penetrasi tertinggi dan viskositas sesuai rentang pada sediaan gel dispersi padat ibuprofen yaitu propilen glikol sebesar 40% dan karbopol 1% dengan prediksi nilai fluks  $1.538 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$  dan nilai viskositas  $133,333 \text{ dPa.s}$  yang memiliki *desirability* 0,971.

### 5.2 Saran

1. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui stabilitas sediaan gel dispersi padat ibuprofen.
2. Perlu dilakukan pengujian *in vivo* sebagai antiinflamasi pada sediaan gel dispersi padat ibuprofen.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G. dan Darijanto S.T.1993. *Teknologi Farmasi Likuida Dan Semi Solida*. Bandung: Pusat Antar Universitas Bidang Ilmu Hayati ITB.
- Ahad, A., Aqil, M., Kohli, K., Sultana, Y. dan Mujeeb, M. 2014. Design, Formulation and Optimization of Valsartan Transdermal Gel Containing Iso-Eucalyptol as Novel. *Expert Opin. Drug Deliv.* 11(8): 1149-1162.
- Alvarez, C., Nunez, I., Torrado, J.J., Gordon, J., Potthast, H. dan Arieta, A.G. 2010. Investigation on the Possibility of Biowaivers for Ibuprofen. *American. Pharm. Ass. J. Pharm. Sci.* 100: 2343-2349.
- Alishlah, T., Wisudyaningsih, B. dan Ameliana, L. 2014. Pengaruh Trietanolamin terhadap Karakteristik Fisika Kimia dan Laju Pelepasan Ibuprofen dalam Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000. *E-Jur. Pustaka Kesehatan*. Vol.2. No. 3.
- Amstrong, N.A.M. dan James, K.C. 1996.” *Pharmaceutical Experimental Design and Interpretation*”. Dalam Yuliani, S., H. 2005. Formulasi Gel Repelan Minyak Atsiri Tanaman Akar Wangi (*Vetivera zizanioidesi (L) Nogh*): Optimasi Komposisi Karbopol 3% b/v-Propilenglikol. *Majalah Farmasi Indonesia*, 16(4), 197-203
- Ansel, H. C., Allen, L. V. dan Popovich, N. G. 1989. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Edition. Philadelphia: Lippincot Williams dan Wilkins.
- Bachhav, Y. G. dan Patravale, V. B. 2010. Formulation of Meloxicam Gel for Topical Application: In Vitro and In Vivo Evaluation. *Acta. Pharm.* 60: 153-163
- Barreiro, R. I., Alvarez, L. C dan Concheiro, A. 2003. Poly(acrylic acid) Microgels (Carbopol® 934)/Surfactant Interactions in Aqueous Media Part I: Nonionic Surfactants. *Int. J. Pharm.* 258 (165-177).
- Bolton, S. 1997. *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Application*, Edisi III. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Braund, R. dan Abbot, J. H. 2007. Analgesic Recommendations when Treating Musculoskeletal Sprains and Strains. *NZ. J. Physio.* Vol.35 (2).

- Chiou, W.L. dan Riegelman, S. 1971. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion System. *J. Pharm. Sci.* Vol. 60. No.9.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Erawati, T., Rosita, N., Hendroprasetyo, W., dan Juwita, D. R. 2005. Pengaruh Jenis Basis Gel dan Penambahan NaCl (0.5% b/b) terhadap Intensitas Echo Gelombang Ultrasonik Sediaan Gel Untuk Pemeriksaan USG (Acoustic Coupling Agent). *Majalah Farmasi Airlangga*. Vol. 5 No.2.
- Erizal dan Salman. 2007. *Karakterisasi Fisikokimia dan Laju Disolusi Dispersi Padat Ibuprofen dengan Pembawa Polietilenglikol 6000*. Padang: Jurusan Farmasi FMIPA, Universitas Andalas. Diakses tanggal 5 maret 2016.
- Escobar, J. J., Cervantes, M. L., Naik, A., Kalia, Y.N., Guerrero, D. Q. dan Quintanar, A. G. 2006. Applications of Thermoreversible Pluronic F-127 Gels in Pharmaceutical Formulations. *J. Pharm Pharmaceut. Sci.* Vol. 9 (3): 339-358.
- Florence, A.T., dan Attwood, D. 1998. *Phisicochemical Principles of Pharmacy*, 3rd Edition, London : Mac Millan Press LTD.
- Flynn, G. L. dan Stewart, B. 1988. Percutaneous Drug Penetration: Choosing Candidates for Transdermal Development. *Drug. Dev. Res.* 13: 169-185.
- Gaikwad, A. K. 2013. Transdermal Drug Delivery System: Formulation Aspects and Evaluation. *Comp. J. Pharm. Sci.* Vol. 1 (1): 1-10.
- Garzon, C. L. dan Martinez, F. 2004. Temperature Dependence of Solubility for Ibuprofen in Some Organic and Aqueous Solvents. *J. Sol. Chem.* Vol. 33 No. 11: 1379-1395.
- Huber dan Ludwig. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories Second Edition*. New York : Informa USA, Inc.
- Idson, B. dan Lazarus, J. 1994. "Semipadat". In: Lachman, L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J.L. *Teori dan Praktek Farmasi Industri II*. Edisi Ketiga. No 2 Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Islam, M. T., Hornedo, N. R., Ciotti, S. dan Ackermann, C. 2004. Rheological Characterization of Topical Carbomer Gels Neutralized to Different pH. *Pharm. Res.* Vol. 21. No 7.

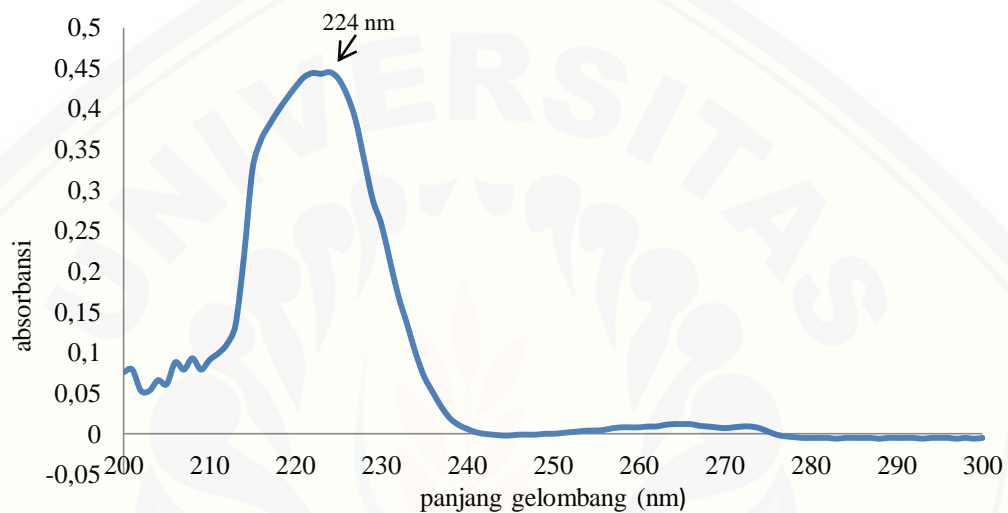
- Jorge, L. L., Feres, C.C. dan Teles., V. EP., 2011. Topical Preparations for Pain Relief: Efficacy and Patient Adherence. *J. Pain. Res.* 4 : 11-24.
- Karavas, E., Ktistis, G., Xenakis, A. dan Georgarakis, E. 2006. Effect of hydrogen bonding interactions on the release mechanism of felodipine from nanodispersions with polyvinylpyrrolidone. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* Vol. 63, issue 2, pp. 103-114.
- Katzung, B. G. 1995. *Farmakologi Dasar and Klinik*. Agoes Edisi VI. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Kesarwani, A., Yadav, A. K., Singh, S., Gautam, H., Singh, H. N., Sharma, A. dan Yadav, C. 2013. Theoretical Aspects of Transdermal Drug Delivery System. *Bulletin Pharm. Res.* ISSN 2249-9245. Vol. 3 (2): 78-89.
- 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.
- Kurniawan, D. W. dan Sulaiman, T. N. S. 2009. *Teknologi Sediaan Farmasi*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- 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.
- Langenbucher dan Lange. 2007. "Reologi Farmasetik". Dalam Lachman, L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J.L. *Teori dan Praktek Farmasi Industri II*. Edisi Ketiga No 1. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Leuner, C. dan Dressman, J. 2000. Improving drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersion. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50(3): 47-60.
- Machatha, S. G. dan Yalkowsky, S. H. 2005. Comparison of the octanol/water partition coefficients calculated by C logP, ACD logP and Kow win to experimentally determined. *Int. J. Pharm.* 294: 185-192.
- Martin, A., Swarbrick, J. dan Cammarata, A. 1993. *Farmasi Fisik*, Edisi Ketiga, Jilid 2. Jakarta: UI-Press.
- Mehsen, M. B. 2011. Effect of Propylene Glycol, Poly Ethylene Glycol 400 and pH on the Release and Diffusion oof Ibuprofen from Different Topical Bases. *AJPS*, Vol.9. No.1: 80-93.



- Patil, M. P. dan Gaikwad, N. J. 2011. Characterization of gliclazide-polyethylene glycol solid dispersion and its effect on dissolution. *Brazililian. J. Pharm. Sci.*, Vol 47. No. 1.
- Prabhu, S., Ortega, M. dan Ma, C. 2005. Novel Lipid Based Formulations Enhancing the In Vitro and Permeability Characteristics of a Poorly Watersoluble Model Drug Piroxicam. *Int. J. Pharm.*, Vol. 301, issues: 209-216.
- Prausnitz, M. R. dan Langer, R. 2008. Transdermal drug delivery. *Nature Biotech.* Vol. 26 (11): 1261-1268.
- Rainsford, K. D., Stetsko, P. I., Sirko, S. P. dan Debski, S. 2003. Gastrointestinal Mucosal Injury Following Repeated Daily Oral Administration of Conventional Formulations of Indometacin and Other Non-Steroidal AntiInflammatory Drugs to Pigs: A Model for Human Gastrointestinal Disease. *J. Pharm. Pharmacol.* Vol. 55 (5): 661-668.
- Rainsford, K. D. 2009. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacol.* 17: 275-342.
- Rawat, S. 2011. Release Enhancement of Meloxicam from Transdermal Gel through Cyclodextrin Complexation. *Int. J. Pharm. Sci. and Res.* Vol. 2 (2): 357-365.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J. dan Weller, P. J. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Edisi VI. London: Publisher-Science and Practice Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
- Saleem, M. A. dan Bala, S. 2010. Formulation and Evaluation of Meloxicam Solid Dispersion Incorporated Topical Gels. *IJPBS*. ISSN 0975-6299. Vol. 1 No. 3: 1-9.
- Saroha, K., Singh, S., Aggarwal, A. dan Nanda, S. 2013. Transdermal Gels, An Alternative Vehicle for Drug Delivery. *Int. J. Pharm. Chem. Bio. Sci.* ISSN 2249-9504. Vol. 3 (3): 495-503.
- Serajuddin, A. T. M. 1999. Solid Dispersion of Poorly Water Soluble Drugs : Early Promises, Subsequent Problems and Recent Breakthroughs. *J. Pharm. Sci.* Vol 6(88) : 1058-1066.
- Shailendra, B. dan Trivedi, P. 2011. Development of Domperidone: Polyethylene Glycol 6000 Fast Dissolving Tablets from Solid Dispersions Using Effervescent Method. *J. Chem. Pharm. Res.* 3(6) : 889-898.

- Sherwood, L. 2011. *Human Physiology: From Cells to Systems Edisi 6*. Jakarta: EGC Kedokteran.
- Siswandono dan Soekardjo, B. 2000. *Kimia Medisinal*. Edisi 2. Surabaya: Airlangga University Press.
- Sinko, P. J. 2011. *Martin Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika Edisi 5*. Jakarta: EGC Kedokteran.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*. Thirty-sixth Edition. London: Pharmaceutical Press.
- Taylor, L. S., dan Zografi, G. 1997. Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions. *J. Pharm. Res.*, vol. 14, no. 12, pp. 1691-1698.
- Tranggono, R.I dan Latifah, F. 2007. *Buku Pegangan Ilmu pengetahuan Kosmetik*. Jakarta : PT. Gramedia Pustaka Utama.
- Trommer, H. dan Neubert, R. H. H. 2006. Overcoming The Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration. *Skin Pharmacology and Physiology*. 19: 106-121.
- Trottet, L., Merly, C., Mirza, M., Hadgraft, J. dan Davis, A. F. 2004. Effect of Finite Doses of Propylene Glycol on Enhancement of In Vitro Percutaneous Permeation of Loperamide Hydrochloride. *Int. J. Pharm.* 213– 219.
- Voight, R.1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi Edisi V*, diterjemahkan Noerono, S. Yogyakarta : Gajah Mada University Press.
- Wasitaatmadja, S.2011. Ilmu Penyakit kulit Dan Kelamin. Ed. Adhi Djuanda ke-6. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Williams, A. C. dan Barry, B. W. 2004. Penetration Enhancers. *Adv. Drug. Del. Rev.* 56: 603 –618.

## LAMPIRAN

**A. Hasil Penetapan Kadar Ibuprofen dalam Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000****A.1 Kurva Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen dalam Larutan NaOH 0,1 N****A.2 Tabulasi Hasil Absorbansi Ibuprofen dalam Larutan NaOH pada Panjang Gelombang Maksimum**

$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs
200	0,076	251	0,001	302	-0,005	353	-0,005
201	0,079	252	0,002	303	-0,005	354	-0,006
202	0,053	253	0,003	304	-0,005	355	-0,005
203	0,053	254	0,004	305	-0,005	356	-0,005
204	0,066	255	0,004	306	-0,005	357	-0,006
205	0,061	256	0,005	307	-0,005	358	-0,005
206	0,088	257	0,007	308	-0,005	359	-0,005
207	0,079	258	0,008	309	-0,005	360	-0,005
208	0,093	259	0,008	310	-0,005	361	-0,005
209	0,079	260	0,008	311	-0,005	362	-0,005
210	0,091	261	0,009	312	-0,006	363	-0,005

211	0,099	262	0,009	313	-0,005	364	-0,005
212	0,11	263	0,011	314	-0,006	365	-0,005
213	0,133	264	0,012	315	-0,005	366	-0,005
214	0,218	265	0,012	316	-0,005	367	-0,005
215	0,326	266	0,012	317	-0,005	368	-0,005
216	0,362	267	0,010	318	-0,005	369	-0,005
217	0,381	268	0,009	319	-0,005	370	-0,005
218	0,398	269	0,008	320	-0,006	371	-0,005
219	0,413	270	0,007	321	-0,006	372	-0,005
220	0,427	271	0,008	322	-0,005	373	-0,005
221	0,439	272	0,009	323	-0,005	374	-0,006
222	0,444	273	0,009	324	-0,005	375	-0,006
223	0,443	274	0,007	325	-0,006	376	-0,005
<b>224</b>	<b>0,445</b>	275	0,003	326	-0,006	377	-0,005
225	0,437	276	-0,001	327	-0,006	378	-0,005
226	0,417	277	-0,003	328	-0,005	379	-0,005
227	0,386	278	-0,004	329	-0,005	380	-0,005
228	0,337	279	-0,005	330	-0,005	381	-0,004
229	0,288	280	-0,005	331	-0,006	382	-0,006
230	0,258	281	-0,005	332	-0,006	383	-0,005
231	0,213	282	-0,005	333	-0,005	384	-0,006
232	0,169	283	-0,006	334	-0,005	385	-0,005
233	0,135	284	-0,005	335	-0,005	386	-0,005
234	0,099	285	-0,005	336	-0,005	387	-0,005
235	0,07	286	-0,005	337	-0,006	388	-0,005
236	0,051	287	-0,005	338	-0,006	389	-0,005
237	0,033	288	-0,006	339	-0,005	390	-0,005
238	0,019	289	-0,005	340	-0,005	391	-0,006
239	0,011	290	-0,005	341	-0,006	392	-0,005
240	0,006	291	-0,005	342	-0,005	393	-0,005
241	0,002	292	-0,005	343	-0,005	394	-0,005
242	0,000	293	-0,006	344	-0,005	395	-0,005
243	-0,001	294	-0,005	345	-0,005	396	-0,004

244	-0,002	295	-0,005	346	-0,005	397	-0,005
245	-0,002	296	-0,005	347	-0,005	398	-0,005
246	-0,001	297	-0,006	348	-0,005	399	-0,005
247	-0,001	298	-0,005	349	-0,005	400	-0,005
248	-0,001	299	-0,006	350	-0,005		
249	0,000	300	-0,005	351	-0,005		
250	0,000	301	-0,005	352	-0,006		

### A.3 Serapan Kurva Baku Ibuprofen dalam Pelarut NaOH 0,1 N

Konsentrasi standar (ppm)	Absorbansi
2,00	0,047
5,00	0,272
8,00	0,433
12,00	0,620
16,00	0,836
20,00	0,987

- Larutan Induk Satu

$$\frac{20 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times 1000 = 200 \text{ ppm}$$

Dibagi menjadi 7 larutan standar

- $\frac{0,5 \text{ ml}}{50 \text{ ml}} \times 200 \text{ ppm} = 2 \text{ ppm}$
- $\frac{0,5 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 200 \text{ ppm} = 4 \text{ ppm}$
- $\frac{1 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 200 \text{ ppm} = 8 \text{ ppm}$
- $\frac{5 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 200 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$
- $\frac{5 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 10 \text{ ppm} = 5 \text{ ppm}$
- $\frac{2 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 200 \text{ ppm} = 16 \text{ ppm}$

- $\frac{1 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 200 \text{ ppm} = 20 \text{ ppm}$
- Larutan Induk Dua
  - $\frac{30 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times 1000 = 300 \text{ ppm}$
 Dibagi menjadi 5 larutan standar
  - $\frac{0,5 \text{ ml}}{50 \text{ ml}} \times 300 \text{ ppm} = 3 \text{ ppm}$
  - $\frac{1 \text{ ml}}{50 \text{ ml}} \times 300 \text{ ppm} = 6 \text{ ppm}$
  - $\frac{1 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 300 \text{ ppm} = 12 \text{ ppm}$
  - $\frac{0,5 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 300 \text{ ppm} = 15 \text{ ppm}$
  - $\frac{3 \text{ ml}}{50 \text{ ml}} \times 300 \text{ ppm} = 18 \text{ ppm}$

#### A.4 Tabulasi % Recovery Ibuprofen dalam Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000

Replikasi	Abs	Kadar ibuprofen penelitian (ppm)	Kadar ibuprofen teoritis (ppm)	%recovery	Kadar rata rata $\pm$ SD	CV
1	0,739	362,75	404,8	89,612	90,167 $\pm$ 1,641	1,82%
2	0,756	371	403,2	92,014		
3	0,724	355,5	400	88,875		

#### A.5 Perhitungan Penetapan % 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 teoritis 10,12 mg ibuprofen yaitu :

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

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

➤ Perhitungan sampel :

14,51 ppm dalam 25 ml

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

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

✓ Replikasi 2

➤ 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 teoritis 10,08 mg ibuprofen yaitu :

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

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

Perhitungan sampel :

14,84 ppm dalam 25 ml

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

$$\% \text{ recovery (R2)} = \frac{371 \text{ ppm}}{403,2 \text{ ppm}} \times 100\% = 92,014\%$$

✓ Replikasi 3

- Dispersi padat ibuprofen yang ditimbang = 25 mg

Dalam 25 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 teoritis 10 mg ibuprofen yaitu :

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

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

Perhitungan sampel :

14,22 ppm dalam 25 ml

$$\frac{14,22 \text{ ppm}}{1 \text{ ml}} \times 25 \text{ ml} = 355,5 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ recovery (R3)} = \frac{355,5 \text{ ppm}}{400 \text{ ppm}} \times 100\% = 88,875\%$$

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

$$SD = \sqrt{\frac{(89,612 - 90,167)^2 + (92,014 - 90,167)^2 + (88,875 - 90,167)^2}{3 - 1}} = 1,641$$

$$CV = \frac{1,641}{90,167} \times 100\% = 1,819\%$$

## B. Perhitungan Penggunaan Ibuprofen dalam Formula Gel

Perbandingan ibuprofen : PEG 6000 = 1 : 1,5

- Secara teoritis 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.



- Hasil % *Recovery* ibuprofen dalam dispersi padat = 90,167 %  
Sehingga dalam 100 gram gel terdapat 2,5 gram dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 yang hanya mengandung 0,90167 gram ibuprofen
- Dalam formulasi 100 gram sediaan gel diinginkan mengandung 1 gram ibuprofen (1%), sehingga dispersi padat dengan % *recovery* 90,167 % yang diperlukan untuk setara dengan 1 gram ibuprofen adalah :

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

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

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

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

### C. Tabulasi Hasil Pengujian Viskositas Sediaan Gel

Replikasi	Viskositas (dPa.s)			
	F1	Fa	Fb	Fab
1	140	130	160	150
2	145	135	165	155
3	140	135	165	150
<b>Rata-rata ± SD</b>	141,67 ± 2,89	133,33 ± 2,89	163,33 ± 2,89	151,67 ± 2,89
<b>CV</b>	2,04%	2,16%	1,77%	1,9%

**D. Tabulasi Hasil Pengujian pH Sediaan Gel**

Replikasi	pH			
	F1	Fa	Fb	Fab
1	6,12	6,41	5,81	6,06
2	6,15	6,37	5,99	6,11
3	6,25	6,34	5,74	6,00
<b>Rata-rata ± SD</b>	6,17 ± 0,07	6,37 ± 0,03	5,85 ± 0,12	6,06 ± 0,05
<b>CV</b>	1,10%	0,55%	2,2%	0,9%

**E. Hasil Pengujian 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
5	4,2	4,2	4,1
10	4,4	4,4	4,3
15	4,4	4,4	4,3

**E.2 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel Fa**

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

**E.3 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel Fb**

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

## E.4 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel Fab

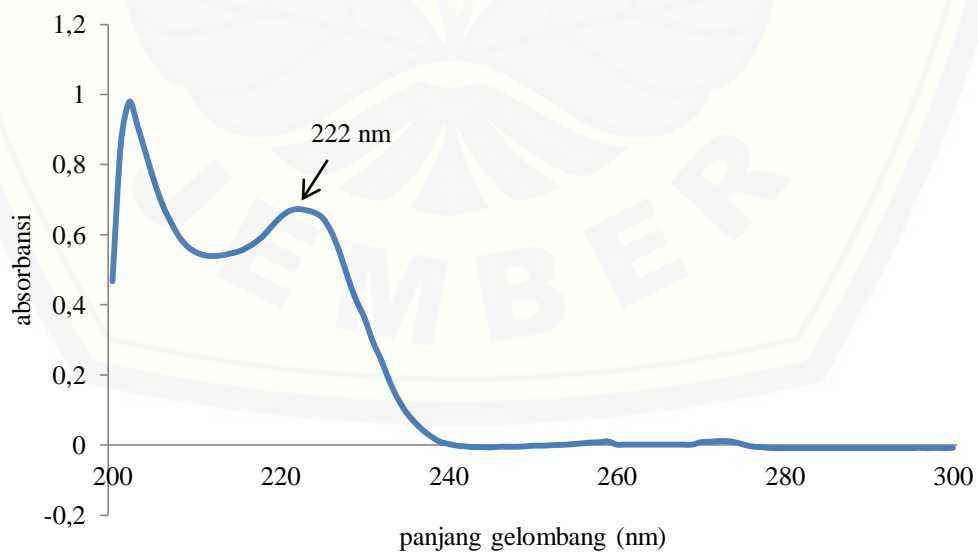
Beban yang diberikan (g)	Daya Sebar (cm)		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
5	4,3	4,3	4,4
10	4,4	4,3	4,5
15	4,4	4,3	4,5

## E.5 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel F1, Fa, Fb, dan Fab

Formula	Daya sebar (cm) $\pm$ SD	CV
<b>F1</b>	4,37 $\pm$ 0,058	1,32%
<b>Fa</b>	4,47 $\pm$ 0,058	1,29%
<b>Fb</b>	4,23 $\pm$ 0,058	1,36%
<b>Fab</b>	4,40 $\pm$ 0,1	2,27%

## F. Hasil Pengujian Kadar Sediaan Gel

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

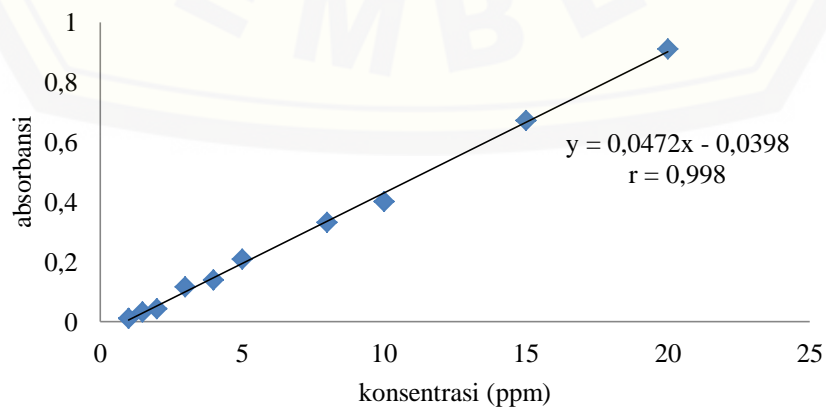


F.2 Tabulasi Hasil Absorbansi Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH  $7,4 \pm 0,05$  pada Panjang Gelombang Maksimum

$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs
200	0,467	251	-0,002	302	-0,008	353	-0,006
201	0,859	252	-0,001	303	-0,008	354	-0,006
202	0,979	253	0,000	304	-0,008	355	-0,005
203	0,909	254	0,001	305	-0,008	356	-0,005
204	0,829	255	0,003	306	-0,008	357	-0,005
205	0,750	256	0,005	307	-0,008	358	-0,005
206	0,683	257	0,007	308	-0,008	359	-0,005
207	0,634	258	0,008	309	-0,008	360	-0,005
208	0,592	259	0,010	310	-0,007	361	-0,007
209	0,565	260	0,001	311	-0,007	362	-0,005
210	0,549	261	0,001	312	-0,007	363	-0,005
211	0,541	262	0,001	313	-0,007	364	-0,005
212	0,539	263	0,001	314	-0,007	365	-0,005
213	0,541	264	0,001	315	-0,007	366	-0,005
214	0,546	265	0,001	316	-0,007	367	-0,005
215	0,552	266	0,001	317	-0,007	368	-0,005
216	0,536	267	0,001	318	-0,007	369	-0,006
217	0,578	268	0,001	319	-0,007	370	-0,006
218	0,598	269	0,001	320	-0,007	371	-0,006
219	0,625	270	0,008	321	-0,007	372	-0,006
220	0,650	271	0,009	322	-0,007	373	-0,006
221	0,667	272	0,011	323	-0,007	374	-0,006
<b>222</b>	<b>0,673</b>	273	0,011	324	-0,006	375	-0,006
223	0,670	274	0,008	325	-0,006	376	-0,006
224	0,663	275	0,002	326	-0,007	377	-0,006
225	0,648	276	-0,004	327	-0,006	378	-0,006
226	0,610	277	-0,006	328	-0,006	379	-0,006
227	0,552	278	-0,009	329	-0,007	380	-0,005
228	0,478	279	-0,009	330	-0,006	381	-0,005

229	0,413	280	-0,009	331	-0,007	382	-0,005
230	0,362	281	-0,009	332	-0,006	383	-0,005
231	0,294	282	-0,009	333	-0,006	384	-0,005
232	0,241	283	-0,009	334	-0,006	385	-0,005
233	0,180	284	-0,009	335	-0,006	386	-0,005
234	0,130	285	-0,009	336	-0,006	387	-0,005
235	0,092	286	-0,009	337	-0,006	388	-0,005
236	0,064	287	-0,009	338	-0,006	389	-0,005
237	0,041	288	-0,009	339	-0,006	390	-0,004
238	0,023	289	-0,009	340	-0,005	391	-0,005
239	0,009	290	-0,009	341	-0,005	392	-0,004
240	0,003	291	-0,009	342	-0,006	393	-0,004
241	-0,002	292	-0,009	343	-0,006	394	-0,004
242	-0,004	293	-0,009	344	-0,005	395	-0,004
243	-0,006	294	-0,009	345	-0,005	396	-0,004
244	-0,006	295	-0,009	346	-0,006	397	-0,003
245	-0,007	296	-0,008	347	-0,006	398	-0,004
246	-0,005	297	-0,009	348	-0,006	399	-0,004
247	-0,005	298	-0,008	349	-0,006	400	-0,003
248	-0,005	299	-0,009	350	-0,006		
249	-0,004	300	-0,008	351	-0,006		
250	-0,002	301	-0,008	352	-0,006		

F.3 Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH  $7,4 \pm 0,05$



- Larutan Induk Satu

$$\frac{20 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times 1000 = 200 \text{ ppm}$$

Dibagi menjadi 6 larutan standar

- $\frac{0,5 \text{ ml}}{50 \text{ ml}} \times 200 \text{ ppm} = 2 \text{ ppm}$

- $\frac{0,5 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 200 \text{ ppm} = 4 \text{ ppm}$

- $\frac{1 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 200 \text{ ppm} = 8 \text{ ppm}$

- $\frac{5 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 200 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$

- $\frac{1 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 200 \text{ ppm} = 20 \text{ ppm}$

- Larutan Induk Dua

$$\frac{50 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times 1000 = 500 \text{ ppm}$$

Dibagi menjadi 5 larutan standar

- $\frac{0,5 \text{ ml}}{50 \text{ ml}} \times 500 \text{ ppm} = 5 \text{ ppm}$

- $\frac{2 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 5 \text{ ppm} = 1 \text{ ppm}$

- $\frac{3 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 500 \text{ ppm} = 15 \text{ ppm}$

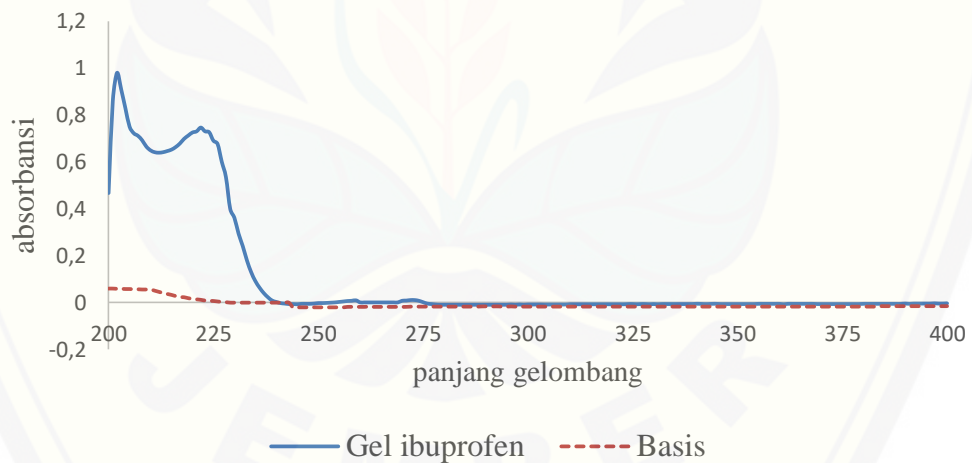
- $\frac{1 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 15 \text{ ppm} = 1,5 \text{ ppm}$

- $\frac{2 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 15 \text{ ppm} = 3 \text{ ppm}$

F.4 Hasil Serapan Larutan Standar Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin  
pH  $7,4 \pm 0,05$

Konsentrasi standar (ppm)	Absorbansi
1,00	0,011
1,50	0,032
2,00	0,042
3,00	0,115
4,00	0,138
5,00	0,208
8,00	0,330
10,00	0,401
15,00	0,672
20,00	0,910

F.5 Kurva Pengaruh Basis pada Sediaan Gel



F.6 Tabulasi Hasil Absorbansi Basis dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05 pada Panjang Gelombang Maksimum

No	Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi	No	Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi
1.	220	0,016	6.	225	0,007
2.	221	0,014	7.	226	0,005
3.	222	0,012	8.	227	0,003
4.	223	0,009	9.	228	0,002
5.	224	0,008	10.	229	0,000

F.7 Tabulasi Hasil Absorbansi Ibuprofen pada Penentuan % *Recovery* Ibuprofen (Pengujian Kadar Ibuprofen)

F	R	Berat sampel (mg)	Abs	Kadar Ibuprofen Penelitian (ppm)	Kadar Ibuprofen Teoritis (ppm)	% <i>Recovery</i>	CV
1	1	135,3	0,686	15,16	15,03	100,86%	0,66%
	2	135,0	0,677	15,28	15,00	101,87%	
	3	136,0	0,695	15,20	15,11	100,59%	
Rata-rata % <i>recovery</i> ± SD					101,11% ± 0,67		
a	1	134,9	0,698	15,06	14,98	100,53%	0,72%
	2	134,7	0,681	15,14	14,97	101,13%	
	3	135,2	0,706	15,32	15,02	101,98%	
Rata-rata % <i>recovery</i> ± SD					101,21% ± 0,73		
b	1	135,0	0,687	15,65	15,00	104,3%	2,01%
	2	134,9	0,664	15,02	14,99	100,2%	
	3	135,5	0,692	15,33	15,05	101,86%	
Rata-rata % <i>recovery</i> ± SD					102,12% ± 2,06		
ab	1	135,6	0,657	15,43	15,07	102,39%	0,77%
	2	135,7	0,684	15,19	15,07	100,8%	
	3	134,9	0,653	15,02	14,78	101,62%	
Rata-rata % <i>recovery</i> ± SD					101,6% ± 0,79		



## F.8 Contoh Perhitungan Pengujian Kadar

- Penimbangan ibuprofen untuk mendapatkan konsentrasi 15 ppm

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

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

- 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

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

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

## F1R1

- Jika 135 mg sampel setara dengan 15 ppm, maka :

$$\frac{135 \text{ mg}}{15 \text{ ppm}} = \frac{135,3 \text{ mg}}{x}$$

$$X = 15,03 \text{ ppm (teoritis)}$$

- Perolehan kadar percobaan dengan spektrofotometer Uv-Vis = 15,16

$$\% \text{ recovery} = \frac{15,16}{15,03} \times 100\% = 100,86\%$$

$$\text{Rata-rata } \% \text{ recovery F1} = \frac{100,86\% + 101,87\% + 100,59\%}{3} = 101,11\%$$

$$\text{SD F1} = \sqrt{\frac{(100,86 - 101,11)^2 + (101,87 - 101,11)^2 + (100,59 - 101,11)^2}{2}} = 0,67$$

$$\text{CV F1} = \frac{0,67}{101,11} \times 100\% = 0,66\%$$

### G. Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ibuprofen

G.1 Tabulasi Hasil Kadar Ibuprofen Tertransportasi pada Pengujian Penetrasi Ibuprofen pada Sediaan Gel Formula 1

- Replikasi 1

t (Menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ibuprofen (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Kumulatif Ibuprofen dalam 500 ml per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,006	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,057	0,051	1,932	0,000	136,724
30	0,076	0,070	2,336	0,019	166,701
45	0,097	0,091	2,783	0,043	199,976
60	0,109	0,103	3,038	0,071	220,015
90	0,111	0,105	3,081	0,101	225,177
120	0,119	0,113	3,251	0,132	239,403
180	0,136	0,130	3,613	0,164	267,302
240	0,150	0,144	3,911	0,200	290,940
300	0,178	0,172	4,506	0,239	335,869
360	0,198	0,192	4,932	0,285	369,174
420	0,226	0,220	5,528	0,334	414,826
480	0,263	0,257	6,315	0,389	474,452

- Replikasi 2

t (menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar ibuprofen (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Kumulatif Ibuprofen dalam 500 ml per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
-----------	------------	---------------------	-----------------------------	--------------------------------------	--

<b>0</b>	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>15</b>	0,069	0,067	2,272	0,000	160,817
<b>30</b>	0,072	0,070	2,336	0,023	166,942
<b>45</b>	0,072	0,070	2,336	0,046	168,596
<b>60</b>	0,080	0,078	2,506	0,069	182,295
<b>90</b>	0,091	0,089	2,740	0,095	200,632
<b>120</b>	0,105	0,103	3,038	0,122	223,653
<b>180</b>	0,112	0,110	3,187	0,152	236,343
<b>240</b>	0,133	0,131	3,634	0,184	270,220
<b>300</b>	0,152	0,150	4,038	0,221	301,402
<b>360</b>	0,173	0,171	4,485	0,261	335,881
<b>420</b>	0,187	0,185	4,783	0,306	360,136
<b>480</b>	0,202	0,200	5,102	0,354	386,108

- Replikasi 3

<b>t (Menit)</b>	<b>Absorbansi</b>	<b>Absorbansi tn-t0</b>	<b>Kadar ibuprofen (ppm)</b>	<b>Kadar Koreksi Wurster (ppm)</b>	<b>Jumlah Kumulatif Ibuprofen dalam 500 ml per satuan luas (µg/cm<sup>2</sup>)</b>
<b>0</b>	0,005	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>15</b>	0,051	0,046	1,826	0,000	129,195
<b>30</b>	0,056	0,051	1,932	0,018	138,016
<b>45</b>	0,061	0,056	2,038	0,038	146,912
<b>60</b>	0,067	0,062	2,166	0,058	157,390
<b>90</b>	0,067	0,062	2,166	0,080	158,922
<b>120</b>	0,082	0,077	2,485	0,101	183,042
<b>180</b>	0,111	0,106	3,102	0,126	228,468
<b>240</b>	0,145	0,140	3,826	0,157	244,216
<b>300</b>	0,162	0,157	4,187	0,195	282,685

<b>360</b>	0,179	0,174	4,549	0,237	338,080
<b>420</b>	0,198	0,193	4,953	0,283	369,909
<b>480</b>	0,232	0,227	5,677	0,332	424,610

G.2 Tabulasi Hasil Kadar Ibuprofen Tertransportasi Pada Pengujian Penetrasi Ibuprofen pada Sediaan Gel Formula a

- Replikasi 1

t (Menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar Ibuprofen (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Kumulatif Ibuprofen dalam 500 ml per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
<b>0</b>	0,013	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>15</b>	0,134	0,121	3,421	0,000	242,129
<b>30</b>	0,151	0,138	3,783	0,034	270,148
<b>45</b>	0,192	0,179	4,655	0,072	334,562
<b>60</b>	0,202	0,189	4,868	0,119	352,914
<b>90</b>	0,232	0,219	5,506	0,167	401,533
<b>120</b>	0,278	0,265	6,485	0,222	474,695
<b>180</b>	0,333	0,320	7,655	0,287	562,103
<b>240</b>	0,390	0,377	8,868	0,364	653,350
<b>300</b>	0,454	0,441	10,230	0,452	755,995
<b>360</b>	0,500	0,487	11,209	0,555	832,501
<b>420</b>	0,578	0,565	12,868	0,667	957,883
<b>480</b>	0,603	0,590	13,400	0,795	1004,635

- Replikasi 2

<b>t (Menit)</b>	<b>Absorbansi</b>	<b>Absorbansi tn-t0</b>	<b>Kadar Ibuprofen (ppm)</b>	<b>Kadar Koreksi Wurster (ppm)</b>	<b>Jumlah Kumulatif Ibuprofen dalam 500 ml per satuan luas (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b>
0	0,008	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,114	0,106	3,102	0,000	219,542
30	0,120	0,112	3,230	0,031	230,772
45	0,142	0,134	3,698	0,063	266,185
60	0,160	0,152	4,081	0,100	295,906
90	0,195	0,187	4,826	0,141	351,496
120	0,234	0,226	5,655	0,189	413,636
180	0,300	0,292	7,060	0,246	517,020
240	0,368	0,360	8,506	0,317	624,409
300	0,441	0,433	10,060	0,402	740,350
360	0,490	0,482	11,102	0,502	821,253
420	0,550	0,542	12,379	0,613	919,456
480	0,587	0,579	13,166	0,737	983,930

- Replikasi 3

<b>t (Menit)</b>	<b>Absorbansi</b>	<b>Absorbansi tn-t0</b>	<b>Kadar Ibuprofen (ppm)</b>	<b>Kadar Koreksi Wurster (ppm)</b>	<b>Jumlah Kumulatif Ibuprofen dalam 500 ml per satuan luas (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b>
0	0,009	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,098	0,089	2,740	0,000	193,944

<b>30</b>	0,111	0,102	3,017	0,027	215,458
<b>45</b>	0,134	0,125	3,506	0,058	252,226
<b>60</b>	0,154	0,145	3,932	0,093	284,823
<b>90</b>	0,187	0,178	4,634	0,132	337,297
<b>120</b>	0,222	0,213	5,379	0,178	393,278
<b>180</b>	0,289	0,280	6,804	0,232	497,972
<b>240</b>	0,345	0,336	7,996	0,300	587,111
<b>300</b>	0,423	0,414	9,655	0,380	710,220
<b>360</b>	0,469	0,460	10,634	0,477	786,319
<b>420</b>	0,532	0,523	11,974	0,583	888,708
<b>480</b>	0,560	0,551	12,570	0,703	939,344

G.3 Tabulasi Hasil Kadar Ibuprofen Tertransportasi pada Pengujian Penetrasi Ibuprofen pada Sediaan Gel Formula b

- Replikasi 1

<b>t (Menit)</b>	<b>Absorbansi</b>	<b>Absorbansi tn-t0</b>	<b>Kadar Ibuprofen (ppm)</b>	<b>Kadar Koreksi Wurster (ppm)</b>	<b>Jumlah Kumulatif Ibuprofen dalam 500 ml per satuan luas (µg/cm<sup>2</sup>)</b>
<b>0</b>	0,009	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>15</b>	0,056	0,047	1,847	0,000	130,701
<b>30</b>	0,068	0,059	2,102	0,018	150,078
<b>45</b>	0,074	0,065	2,230	0,039	160,600
<b>60</b>	0,084	0,081	2,443	0,062	177,236
<b>90</b>	0,097	0,088	2,719	0,086	198,539
<b>120</b>	0,120	0,111	3,209	0,113	235,097
<b>180</b>	0,146	0,137	3,762	0,145	276,517
<b>240</b>	0,153	0,149	4,017	0,183	297,249
<b>300</b>	0,177	0,168	4,421	0,223	328,702

<b>360</b>	0,200	0,191	4,911	0,267	366,463
<b>420</b>	0,237	0,228	5,698	0,317	425,652
<b>480</b>	0,258	0,249	6,145	0,374	461,306

- Replikasi 2

<b>t (Menit)</b>	<b>Absorbansi</b>	<b>Absorbansi tn-t0</b>	<b>Kadar Ibuprofen (ppm)</b>	<b>Kadar Koreksi Wurster (ppm)</b>	<b>Jumlah Kumulatif Ibuprofen dalam 500 ml per satuan luas (µg/cm<sup>2</sup>)</b>
<b>0</b>	0,007	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>15</b>	0,043	0,036	1,613	0,000	114,138
<b>30</b>	0,045	0,038	1,655	0,016	118,291
<b>45</b>	0,057	0,050	1,911	0,033	137,531
<b>60</b>	0,065	0,058	2,081	0,052	150,930
<b>90</b>	0,073	0,066	2,251	0,073	164,449
<b>120</b>	0,091	0,084	2,634	0,095	193,146
<b>180</b>	0,098	0,091	2,783	0,121	205,550
<b>240</b>	0,111	0,104	3,060	0,149	227,095
<b>300</b>	0,123	0,116	3,315	0,180	247,330
<b>360</b>	0,142	0,135	3,719	0,213	278,285
<b>420</b>	0,163	0,156	4,166	0,250	312,539
<b>480</b>	0,172	0,165	4,357	0,292	329,039

- Replikasi 3

---

<b>t (Menit)</b>	<b>Absorbansi</b>	<b>Absorbansi tn-t0</b>	<b>Kadar Ibuprofen (ppm)</b>	<b>Kadar Koreksi Wurster (ppm)</b>	<b>Jumlah Kumulatif Ibuprofen dalam 500 ml per satuan luas (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b>
0	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,012	0,010	1,060	0,000	74,988
30	0,017	0,015	1,166	0,011	83,266
45	0,024	0,022	1,315	0,022	94,632
60	0,036	0,034	1,570	0,035	113,632
90	0,048	0,046	1,826	0,051	132,812
120	0,050	0,048	1,868	0,069	137,116
180	0,061	0,059	2,102	0,088	155,001
240	0,085	0,083	2,613	0,109	192,628
300	0,114	0,112	3,230	0,135	238,144
360	0,136	0,134	3,698	0,167	273,557
420	0,149	0,147	3,974	0,204	295,749
480	0,161	0,159	4,230	0,244	316,631

---

G.4 Tabulasi Hasil Kadar Ibuprofen Tertransportasi pada Pengujian Penetrasi Ibuprofen pada Sediaan Gel Formula ab

- Replikasi 1

---

<b>t (Menit)</b>	<b>Absorbansi</b>	<b>Absorbansi tn-t0</b>	<b>Kadar Ibuprofen (ppm)</b>	<b>Kadar Koreksi Wurster (ppm)</b>	<b>Jumlah Kumulatif Ibuprofen dalam 500 ml per satuan luas (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b>
------------------	-------------------	-----------------------------	--------------------------------------	--	---

---



<b>0</b>	0,004	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>15</b>	0,108	0,104	3,060	0,000	216,530
<b>30</b>	0,153	0,149	4,017	0,031	286,456
<b>45</b>	0,177	0,173	4,528	0,071	325,437
<b>60</b>	0,188	0,184	4,762	0,116	345,205
<b>90</b>	0,222	0,218	5,485	0,164	399,771
<b>120</b>	0,246	0,242	5,996	0,219	439,792
<b>180</b>	0,293	0,289	6,996	0,278	514,806
<b>240</b>	0,357	0,353	8,357	0,348	616,127
<b>300</b>	0,389	0,385	9,038	0,432	670,226
<b>360</b>	0,443	0,439	10,187	0,522	757,935
<b>420</b>	0,467	0,463	10,698	0,624	801,283
<b>480</b>	0,521	0,517	11,847	0,731	890,166

- Replikasi 2

<b>t (Menit)</b>	<b>Absorbansi</b>	<b>Absorbansi tn-t0</b>	<b>Kadar Ibuprofen (ppm)</b>	<b>Kadar Koreksi Wurster (ppm)</b>	<b>Jumlah Kumulatif Ibuprofen dalam 500 ml per satuan luas (µg/cm<sup>2</sup>)</b>
<b>0</b>	0,007	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>15</b>	0,103	0,096	2,889	0,000	204,484
<b>30</b>	0,112	0,105	3,081	0,029	220,081
<b>45</b>	0,119	0,112	3,230	0,060	232,802
<b>60</b>	0,126	0,119	3,379	0,092	245,628
<b>90</b>	0,142	0,135	3,719	0,126	272,112
<b>120</b>	0,167	0,160	4,251	0,163	312,388
<b>180</b>	0,183	0,176	4,591	0,205	339,489
<b>240</b>	0,209	0,202	5,145	0,251	381,889
<b>300</b>	0,243	0,236	5,868	0,303	436,726

<b>360</b>	0,312	0,305	7,336	0,362	544,777
<b>420</b>	0,356	0,349	8,272	0,435	616,223
<b>480</b>	0,398	0,391	9,166	0,518	685,320

- Replikasi 3

<b>t (Menit)</b>	<b>Absorbansi</b>	<b>Absorbansi tn-t0</b>	<b>Kadar Ibuprofen (ppm)</b>	<b>Kadar Koreksi Wurster (ppm)</b>	<b>Jumlah Kumulatif Ibuprofen dalam 500 ml per satuan luas (µg/cm<sup>2</sup>)</b>
<b>0</b>	0,008	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>15</b>	0,096	0,088	2,719	0,000	192,438
<b>30</b>	0,113	0,105	3,081	0,027	219,961
<b>45</b>	0,121	0,113	3,251	0,058	234,187
<b>60</b>	0,126	0,118	3,357	0,091	244,017
<b>90</b>	0,157	0,149	4,017	0,124	293,072
<b>120</b>	0,165	0,157	4,187	0,164	307,961
<b>180</b>	0,189	0,181	4,698	0,206	347,063
<b>240</b>	0,245	0,237	5,889	0,253	434,711
<b>300</b>	0,288	0,280	6,804	0,312	503,627
<b>360</b>	0,343	0,335	7,974	0,380	591,260
<b>420</b>	0,401	0,393	9,209	0,460	684,239
<b>480</b>	0,445	0,437	10,145	0,552	757,010

## G.5 Contoh Perhitungan Massa Ibuprofen Tertransportasi Melalui Membran

Menggunakan Alat *Dissolution Tester*

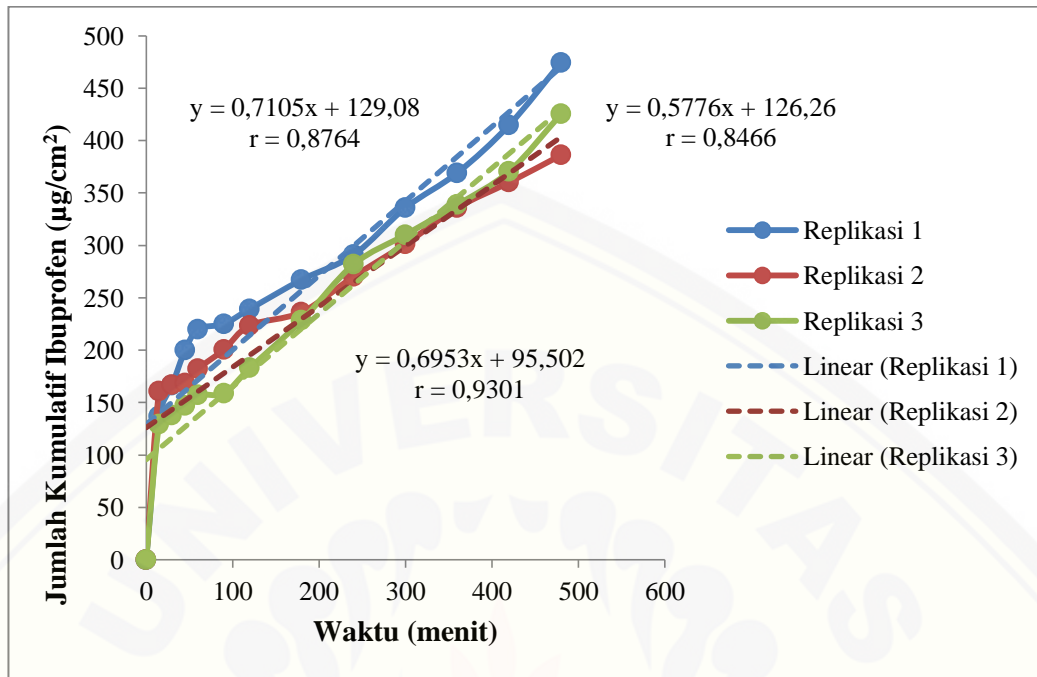
Pada pengambilan sampel F0R1 diambil 5,0 ml sampel

Diketahui:

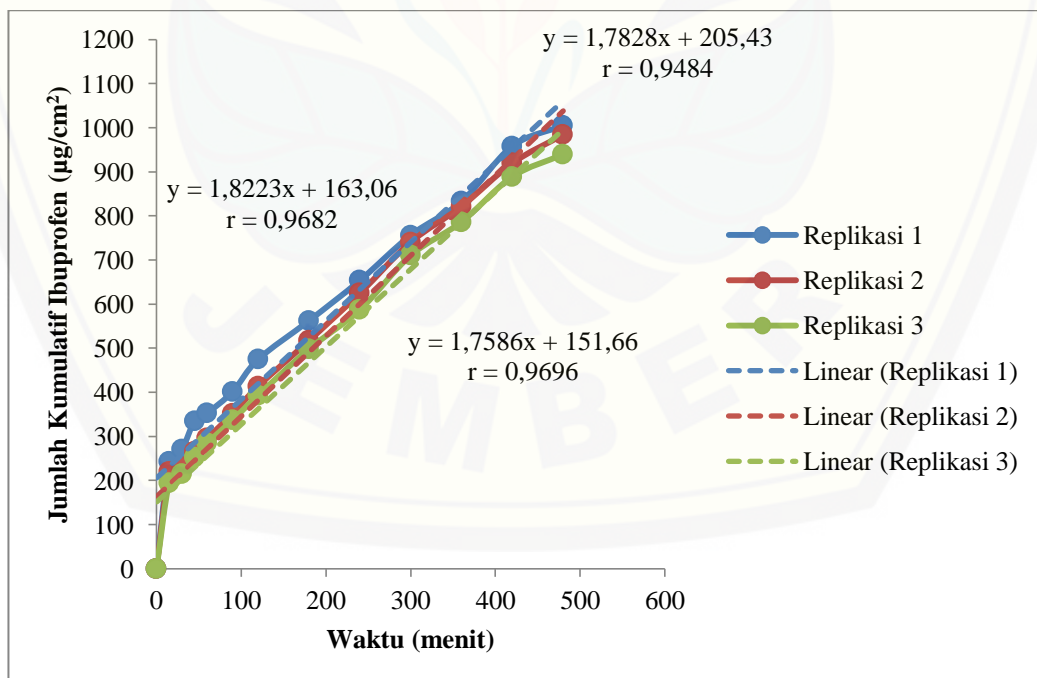
- Serapan menit ke-15 = 0,057
- $t_{30} - t_0$  = 0,057 - 0,006  
= 0,051
- Diameter sel difusi = 3 cm
- Luas penampang membran =  $\pi r^2$   
= 3,14 x (1,5)<sup>2</sup>  
= 7,065
- Persamaan regresi
 

$y$	=	$0,047x + (-0,0398)$
0,051	=	$0,047x - 0,0398$
0,0908	=	$0,047x$
$x$	=	$1,932 \text{ ppm } (\mu\text{g/ml})$
- Faktor Koreksi Wuster =  $5/500 \times C_{\text{kum}} (t_0)$   
=  $5/500 \times 0$   
= 0
- Kadar ibuprofen dalam 500 mL PBS pH ± 7,4  
(Kadar ibuprofen + faktor koreksi wuster)/luas x 500 mL  
 $(1,932 + 0)/7,065 \times 500 \text{ mL} = 136,724 \mu\text{g/cm}^2$

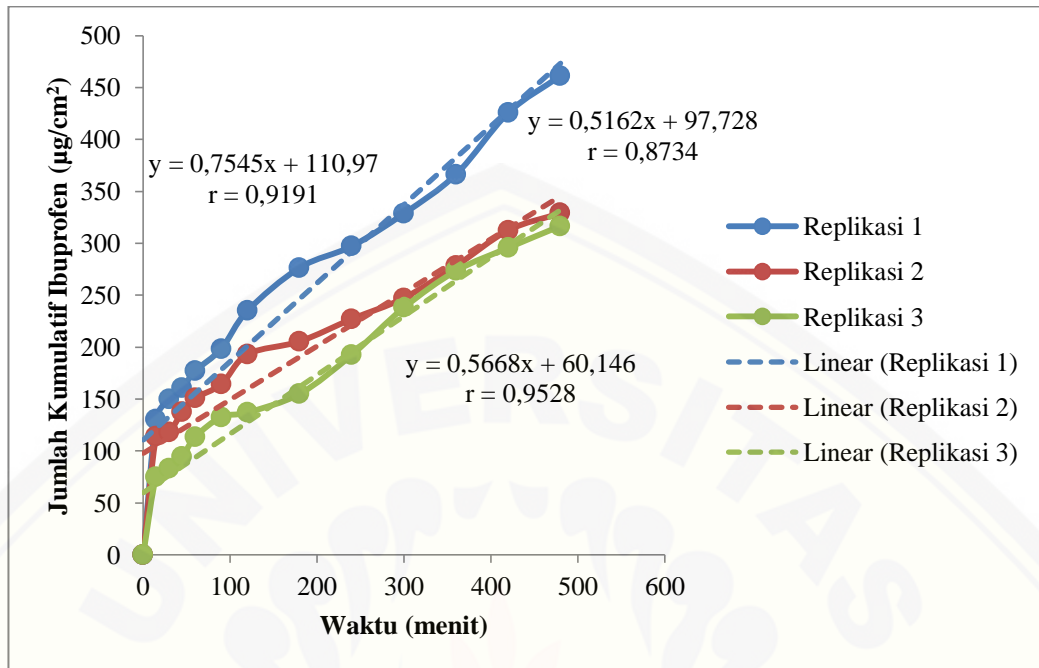
G.6 Grafik Penentuan Nilai Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula 1



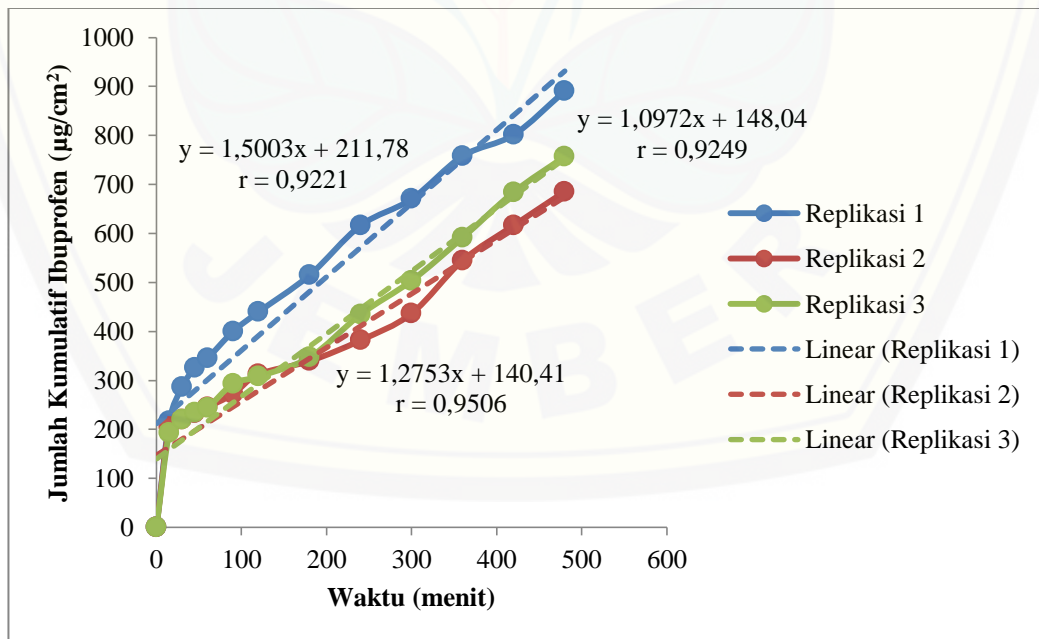
G.7 Grafik Penentuan Nilai Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula a



G.8 Grafik Penentuan Nilai Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula b

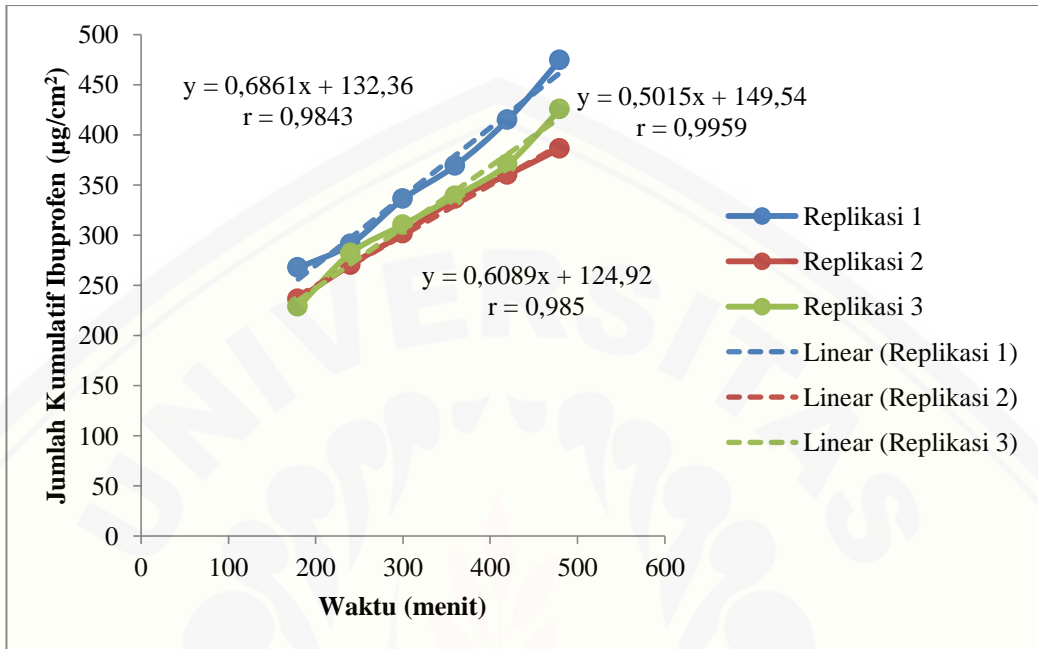


G.9 Grafik Penentuan Nilai Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula ab

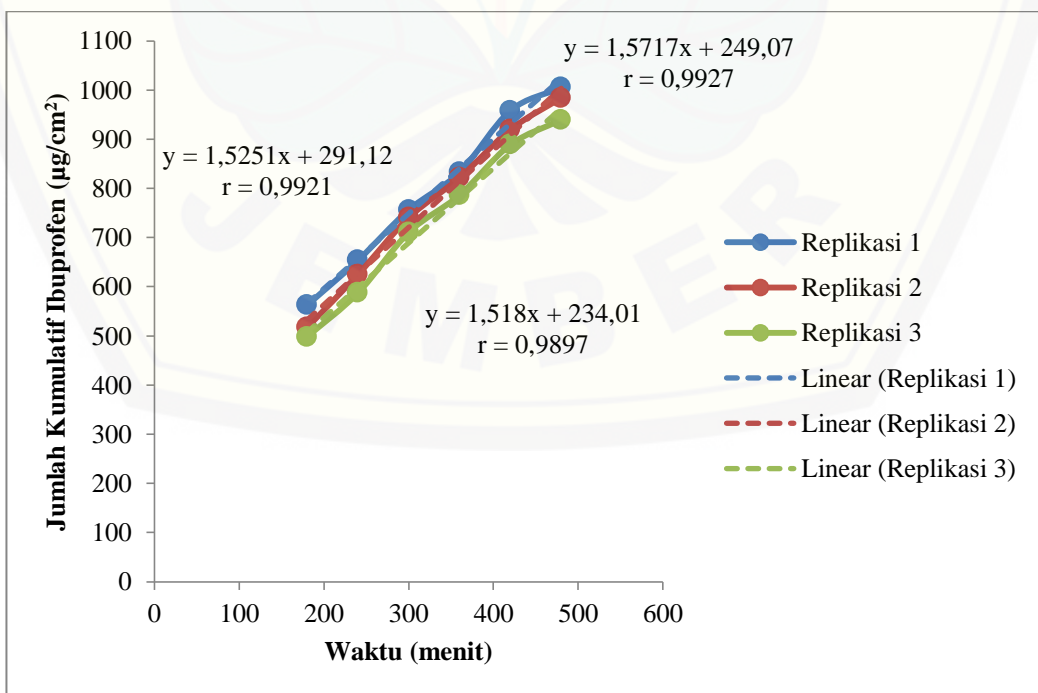


**H. Grafik Fluks Penetrasi Sediaan Gel**

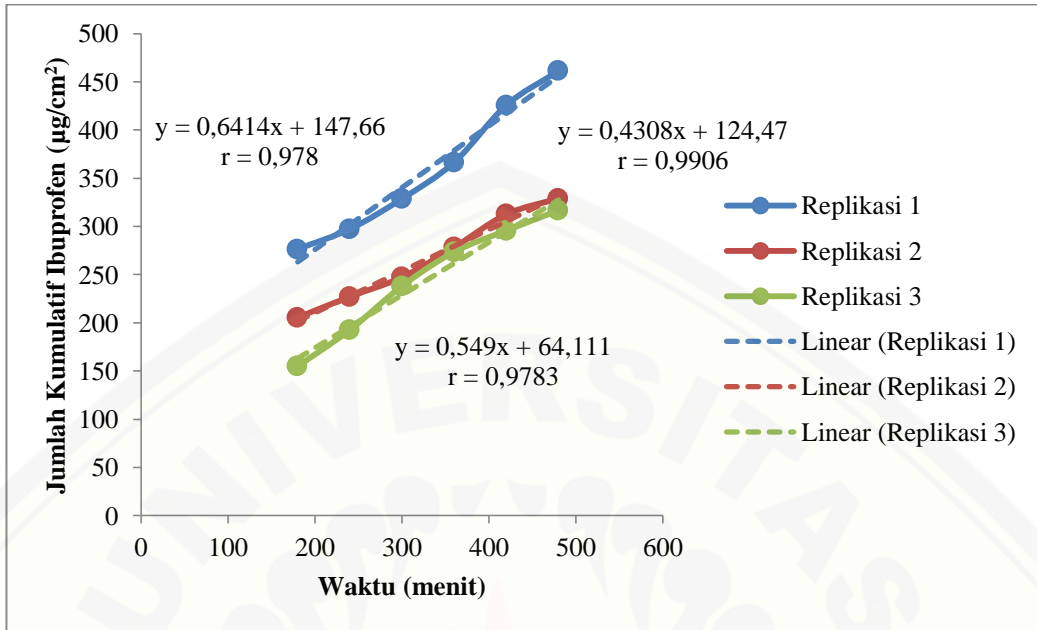
**H.1 Grafik Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula 1**



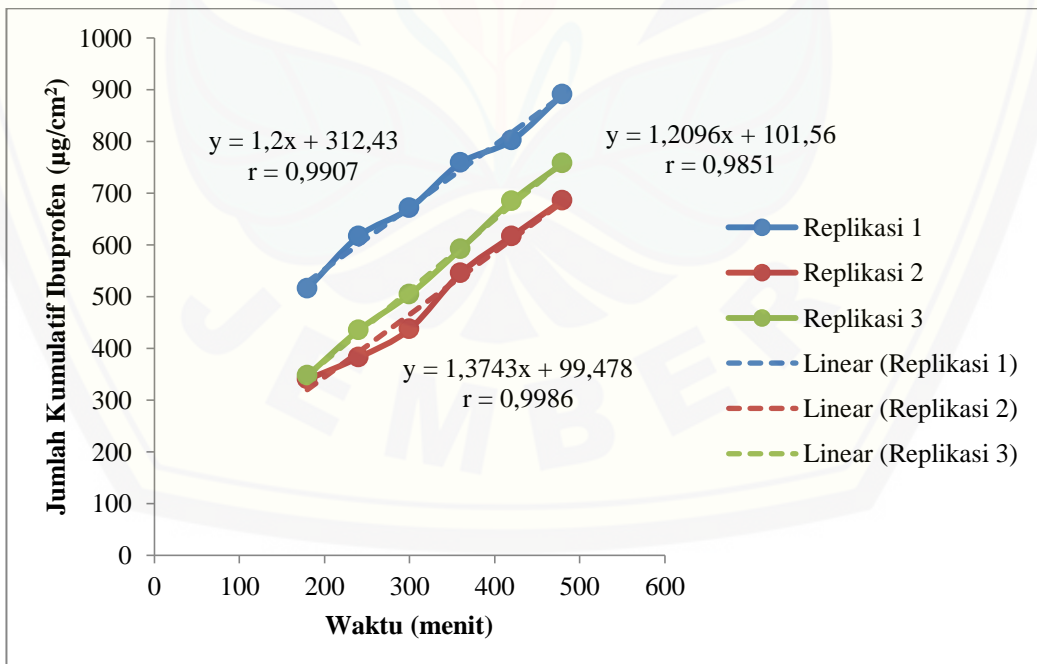
**H.2 Grafik Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula a**



H.3 Grafik fluks penetrasi sediaan gel formula b



H.4 Grafik Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula ab



## I. Uji Statistik Sediaan Gel Ibuprofen

### I.1 Uji Statistik pH Sediaan Gel Ibuprofen

#### Uji Normalitas

#### Tests of Normality

formula	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
pH	.958	12	.754

#### a. Lilliefors Significance Correction

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

#### Uji Homogenitas

#### Test of Homogeneity of Variances

pH

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.343	3	8	.149



**ANOVA**

pH

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.437	3	.146	22.797	.000
Within Groups	.051	8	.006		
Total	.488	11			

Uji LSD

**Multiple Comparisons**

pH

LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	a	-.20000*	.06523	.015	-.3504	-.0496
	b	.32667*	.06523	.001	.1762	.4771
	ab	.11667	.06523	.112	-.0338	.2671
a	1	.20000*	.06523	.015	.0496	.3504
	b	.52667*	.06523	.000	.3762	.6771
	ab	.31667*	.06523	.001	.1662	.4671
b	1	-.32667*	.06523	.001	-.4771	-.1762

	a	-.52667*	.06523	.000	-.6771	-.3762
	ab	-.21000*	.06523	.012	-.3604	-.0596
ab	1	-.11667	.06523	.112	-.2671	.0338
	a	-.31667*	.06523	.001	-.4671	-.1662
	b	.21000*	.06523	.012	.0596	.3604

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

## I.2 Uji Statistik Daya Sebar Sediaan Gel Ibuprofen

### Uji Normalitas

#### Tests of Normality

formula	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
Daya sebar	.891	12	.123

#### a. Lilliefors Significance Correction

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

## Uji Homogenitas

**Test of Homogeneity of Variances**

Daya sebar

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.333	3	8	.802

**ANOVA**

Daya sebar

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.087	3	.029	5.778	.021
Within Groups	.040	8	.005		
Total	.127	11			

## Uji LSD

## Multiple Comparisons

Daya sebar

LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	a	-.10000	.05774	.122	-.2331	.0331
	b	.13333*	.05774	.050	.0002	.2665
	ab	-.03333	.05774	.580	-.1665	.0998
a	1	.10000	.05774	.122	-.0331	.2331
	b	.23333*	.05774	.004	.1002	.3665
	ab	.06667	.05774	.282	-.0665	.1998
b	1	-.13333*	.05774	.050	-.2665	-.0002
	a	-.23333*	.05774	.004	-.3665	-.1002
	ab	-.16667*	.05774	.020	-.2998	-.0335
ab	1	.03333	.05774	.580	-.0998	.1665
	a	-.06667	.05774	.282	-.1998	.0665
	b	.16667*	.05774	.020	.0335	.2998

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

## J. Hasil Pengujian dengan *Design Expert*

### J.1 Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya terhadap Nilai Fluks

$$\begin{aligned}
 \text{Efek Faktor A} &= \frac{1}{2n} (ab + a - b - (1)) \\
 &= \frac{1}{2.3} (3,7839 + 4,6148 - 1,6212 - 1,7965) \\
 &= \frac{1}{6} (4,981) \\
 &= 0,83
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Efek Faktor B} &= \frac{1}{2n} (ab + b - a - (1)) \\
 &= \frac{1}{2.3} (3,7839 + 1,6212 - 4,6148 - 1,7965) \\
 &= \frac{1}{6} (-1,0062) \\
 &= -0,168
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Efek Faktor AB} &= \frac{1}{2n} (ab + (1) - a - b) \\
 &= \frac{1}{2.3} (3,7839 + 1,7965 - 4,6148 - 1,6212) \\
 &= \frac{1}{6} (-0,6556) \\
 &= -0,109
 \end{aligned}$$

### J.2 Hasil Pengujian Respon Fluks

#### Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	2.19	3	0.73	96.62	< 0.0001	significant
<i>A-propilen glikol</i>	2.07	1	2.07	273.94	< 0.0001	
<i>B-karbopol</i>	0.084	1	0.084	11.18	0.0102	
<i>AB</i>	0.036	1	0.036	4.75	0.0610	
Pure Error	0.060	8	7.547E-003			
Cor Total	2.25	11				

The Model F-value of 96.62 implies the model is significant. There is only a 0.01% 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 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.

Std. Dev.	0.087	R-Squared	0.9731
Mean	0.98	Adj R-Squared	0.9631
C.V. %	8.82	Pred R-Squared	0.9396
PRESS	0.14	Adeq Precision	19.895

The "Pred R-Squared" of 0.9396 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9631; 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 19.895 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
Intercept	0.98	1	0.025	0.93	1.04	
A-propilen glikol	0.42	1	0.025	0.36	0.47	1.00
B-karbopol	-0.084	1	0.025	-0.14	-0.026	1.00
AB	-0.055	1	0.025	-0.11	3.199E-003	1.00

#### Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Fluks} = & \\ & +0.98 \\ & +0.42 * A \\ & -0.084 * B \\ & -0.055 * AB \end{aligned}$$

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 Actual Factors:**

$$\begin{aligned} \text{Fluks} = & \\ & +0.25687 \\ & +0.045883 * \text{propilen glikol} \\ & +0.028822 * \text{karbopol} \\ & -0.014569 * \text{propilen glikol} * \text{karbopol} \end{aligned}$$

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. Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

## J.3 Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya terhadap Viskositas

$$\begin{aligned}
 \text{Efek Faktor A} &= \frac{1}{2n}(ab + a - b - (1)) \\
 &= \frac{1}{2.3}(455 + 400 - 490 - 425) \\
 &= \frac{1}{6}(-60) \\
 &= -10,00
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Efek Faktor B} &= \frac{1}{2n}(ab + b - a - (1)) \\
 &= \frac{1}{2.3}(455 + 490 - 400 - 425) \\
 &= \frac{1}{6}(120) \\
 &= 20,00
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Efek Faktor AB} &= \frac{1}{2n}(ab + (1) - a - b) \\
 &= \frac{1}{2.3}(455 + 425 - 400 - 490) \\
 &= \frac{1}{6}(-10) \\
 &= -1,67
 \end{aligned}$$

## J.4 Hasil Pengujian Respon Viskositas

**Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	
					Prob > F	
Model	1508,33	3	502,78	60,33	< 0.0001	significant
<i>A-propilen glikol</i>	300,00	1	300,00	36,00	0,0003	
<i>B-karbopol</i>	1200,00	1	1200,00	144,00	< 0.0001	
<i>AB</i>	8,33	1	8,33	1,00	0,3466	
Pure Error	66,67	8	8,33			
Cor Total	1575,00	11				

The Model F-value of 60,33 implies the model is significant. There is only a 0,01% 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 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

Std. Dev.	2,89	R-Squared	0,9577
Mean	147,50	Adj R-Squared	0,9418
C.V. %	1,96	Pred R-Squared	0,9048
PRESS	150,00	Adeq Precision	18,000
-2 Log Likelihood	54,63	BIC	64,57
		AICc	68,35

The "Pred R-Squared" of 0,9048 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9418; 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 18,000 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space

Factor	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
Intercept	147,50	1	0,83	145,58	149,42	
A-propilen glikol	-5,00	1	0,83	-6,92	-3,08	1,00
B-karbopol	10,00	1	0,83	8,08	11,92	1,00
AB	-0,83	1	0,83	-2,76	1,09	1,00

#### Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{viskositas} = & \\ & +147,50 \\ & -5,00 * A \\ & +10,00 * B \\ & -0,83 * AB \end{aligned}$$

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.

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.

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

**K. Analisa Data Menggunakan *Design Expert* versi 10.0.3**

	Factor 1	Factor 2	Response 1	Response 2
Std Run	A:propilen glikol	B:karbopol	fluks	viskositas
	gram	gram	mcg/cm <sup>2</sup> .menit	dPa.s
1	10	1	0,6861	140
2	8	1	0,5015	145
3	9	1	0,6089	140
4	11	1	1,5251	130
5	7	1	1,5717	135
6	3	1	1,5180	135
7	12	1,5	0,6414	160
8	2	1,5	0,4308	165
9	6	1,5	0,5490	165
10	4	1,5	1,2000	150
11	5	1,5	1,2096	155
12	1	1,5	1,3743	150

**Constraints**

Name	Goal	Lower	Upper	Lower Weight	Upper Weight	Importance
		Limit	Limit			
A:propilen glikol	is in range	10	40	1	1	3
B:karbopol	is in range	1	1,5	1	1	3
fluks	maximize	0,4308	1,5717	1	1	5
viskositas	is in range	50	200	1	1	3

No	Konsentrasi propilen glikol (%)	Konsentrasi karbopol (%)	Fluks	Viskositas	Desirability	
1	40.000	1.000	1.538	133.333	0.971	Terpilih
2	39.860	1.000	1.534	133.372	0.967	
3	40.000	1.014	1.531	133.842	0.964	
4	39.481	1.000	1.522	133.477	0.956	
5	40.000	1.030	1.522	134.439	0.956	
6	39.373	1.000	1.519	133.507	0.953	
7	40.000	1.054	1.509	135.296	0.945	
8	40.000	1.104	1.481	137.151	0.920	
9	40.000	1.346	1.346	146.029	0.803	

## L. Dokumentasi Alat dan Pengujian

### L.1 *Waterbath*



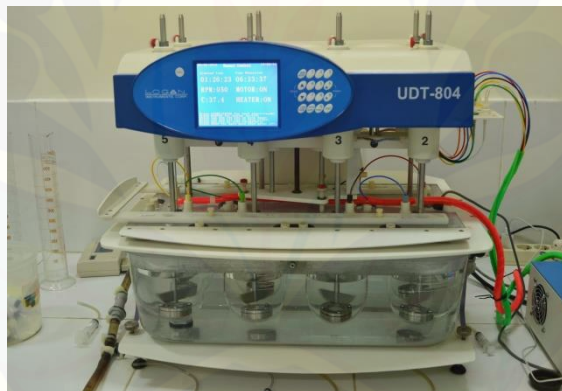
### L.2 Pengujian Viskositas menggunakan *Viscotester*



### L.3 Pengujian pH menggunakan pH meter



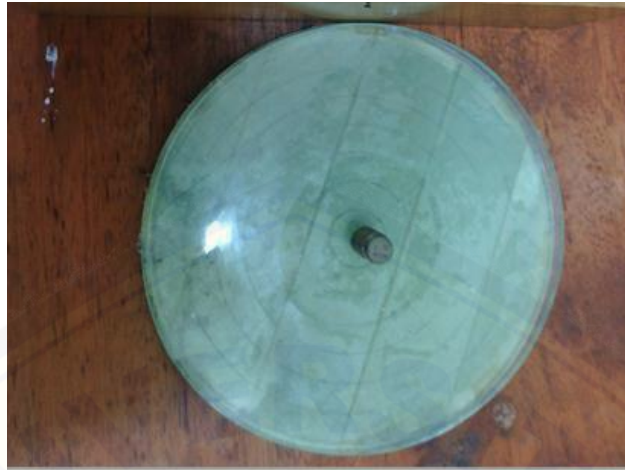
### L.4 Pengujian Penetrasi menggunakan Alat Disolusi



### L.5 Spektrofotometer Genesys 10S UV-Vis



L.6 Pengujian Daya Sebar menggunakan Ekstensometer



L.7 Desikator





**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 (45Grade)**

Test Standard: **BP**

Batch#: **C100-1506172M**

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-methylpropanoyl)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%
Sulfated 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

**ADDITIONAL TESTS**

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: 官倩倩      Checked by: 钟琴      Analyst(s): 叶金红 于剑飞 高桂玲 刘凡 欧苗 肖国梅

CREDIT NUMBER 014ITSY053093 DATED 150706

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