



**Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan *Menthol* pada Sediaan Gel
Dispersi Padat Ibuprofen – Polietilenglikol dengan Metode Desain Faktorial**

SKRIPSI

Oleh :

Maharani Dwi Pratiwi

NIM 122210101086

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2017



**Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan *Menthol* pada Sediaan Gel
Dispersi Padat Ibuprofen – Polietilenglikol dengan Metode Desain Faktorial**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan program studi farmasi (S1)
dan mencapai gelar sarjana farmasi

Oleh :

Maharani Dwi Pratiwi

NIM 122210101086

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2017

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 Abdul Haris Afianto,S.H, Ibunda Esti Hanugraheni, Saudara-saudariku Ifani Enggar Pratiwi, Mochammad Faris Alfarizi, Muhammad Rizaldi Mahendra, 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

Janganlah kamu membuat kerusakan di muka bumi
(terjemahan Surah Al-Baqarah ayat 11 *)

Bermegah-megahan telah melalaikan kamu.
(terjemahan Surah At-Takathur ayat 1*)

*)Terjemahan Al-Quran Surah Al-Baqarah ayat 11

*) Terjemahan Al-Quran Surah At-Takathur ayat 1

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Maharani Dwi Pratiwi

NIM : 122210101086

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan *Menthol* pada Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen – Polietilenglikol dengan Metode Desain Faktorial” 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, Januari 2017

Yang menyatakan,

Maharani Dwi Pratiwi

NIM. 122210101086

SKRIPSI

**Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan *Menthol* pada Sediaan Gel
Dispersi Padat Ibuprofen – Polietilenglikol dengan Metode Desain Faktorial**

Oleh

Maharani Dwi Pratiwi

1222101010186

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 Hidroksipropil Metilselulosa dan *Menthol* pada Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen – Polietilenglikol dengan Metode Desain Faktorial” telah diuji dan disahkan pada:

Hari/Tanggal : Jumat, 13 januari 2017

Tempat : RK 5

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

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

NIP.198204062006042001

NIP.198608302009121007

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt

Lusia Oktora Ruma Kumala
Sari,S.F.,M.Sc.,Apt.

NIP.197503092001121001

NIP. 197910032003122001

Mengesahkan

Dekan,

Lestyo Wulandari, S. Si., Apt., M. farm

NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan *Menthol* pada Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen – Polietilenglikol dengan Metode Desain Faktorial; Maharani Dwi Pratiwi; 2016; 104 Lembar halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Ibuprofen merupakan golongan obat *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug* (NSAID) yang digunakan untuk pengobatan rematik akut, kronis, dan inflamasi (Peterson, 2003). Ibuprofen merupakan inhibitor *non selective cyclooxygenase* yang mampu menghambat enzim *cyclooxygenase-1* (COX-1) dan *cyclooxygenase-2* (COX-2) sehingga terjadi penghambatan pelepasan mediator nyeri prostaglandin. Ibuprofen memiliki efek samping berupa gangguan pada gastrointestinal. Salah satu cara untuk meminimalisir efek samping ibuprofen adalah dengan membuat ibuprofen dalam sediaan topikal. Sediaan topikal yang dapat digunakan untuk penghantaran obat adalah gel. Gel merupakan sediaan semipadat berupa suspensi partikel anorganik kecil atau molekul organik besar yang terpenetrasi dalam cairan (Escobar *et al.*, 2006).

Ibuprofen memiliki sifat praktis tidak larut dalam air dan diklasifikasikan dalam obat golongan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II sehingga kelarutan bahan aktif menjadi masalah utama dalam memformulasi sediaan gel ibuprofen (Sweetman *et al.*, 2009). Kelarutan ibuprofen yang rendah menyebabkan bioavailabilitas obat di dalam tubuh menjadi rendah (Chowdari dan Srinivas, 2000), sehingga perlu dilakukan suatu upaya peningkatan kelarutan ibuprofen untuk meningkatkan bioavailabilitas obat dalam tubuh dengan cara di buat dalam bentuk dispersi padat.

Transfer obat melalui kulit pada sediaan transdermal dapat ditingkatkan menggunakan *penetration enhancer*. Mekanisme atau cara kerja *penetration enhancer* salah satunya yaitu dengan memodifikasi atau melemahkan susunan lipid interseluler *stratum corneum* sehingga transfer obat melalui kulit dapat ditingkatkan (Swarbrick, 1993). *Menthol* di pilih sebagai enhancer di karenakan *menthol* merupakan sebuah monoterpene monosiklik bebas yang tidak toksik dan

telah disetujui sebagai *Penetration enhancer* secara transdermal dari beberapa obat (Kabayashi *et al*).

Faktor 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 *Menthol* dan HPMC 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 $F_b > F_{ab} > F_1 > F_a$ dengan nilai fluks berturut-turut sebesar 2,0304 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$; 1,3916 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$; 0,8499 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$ dan 0,9062 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$. Hasil pengujian viskositas menunjukkan bahwa nilai viskositas $F_{ab} > F_a > F_1 > F_b$ dengan nilai viskositas berturut-turut 310 dPa.s; 261,67 dPa.s; 183,3 dPa.s dan 158,33 dPa.s. Hasil pengujian laju penetrasi dan nilai viskositas kemudian dianalisis menggunakan *design expert* versi 09 *trial*. Hasil yang ditunjukkan dari analisis menggunakan *software design expert* versi 09 *trial* yaitu terdapat 10 solusi dengan formula terpilih F_b 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 Hidroksipropil Metilselulosa dan *Menthol* pada Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen – Polietilenglikol dengan Metode Desain Faktorial”. 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:

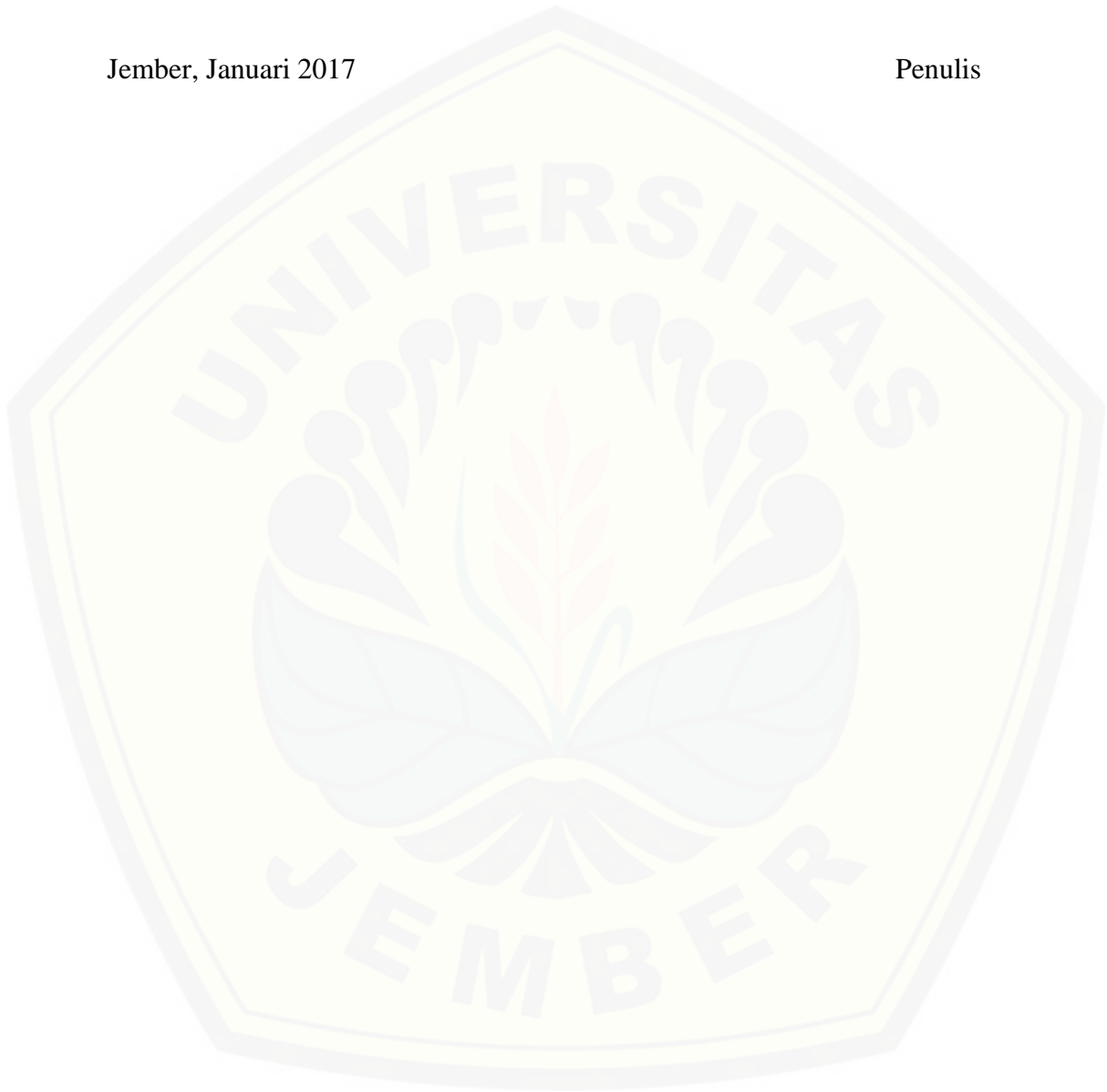
1. Ayahanda Abdul Haris Afianto, SH dan Ibunda Esti Hanugraheni yang selalu berdoa untuk kebajikan, memberikan kasih sayang, pengorbanan yang besar dan semangat untuk tidak menyerah dalam menghadapi situasi apapun. Karena beliau adalah menjadi motivasi bagi penulis untuk terus mengejar cita-cita dan 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 Budi Pratiwi, S.Si., M.Farm., Apt. dan Ibu Fransiska M.farm., Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing selama penulis menjadi mahasiswa;
5. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. dan Ibu Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, S.F.,M.Sc.,Apt. 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. Kakak Ifani Enggar Pratiwi serta Adik Mochammad faris Alfarisy dan Muhammad Rizaldi Mahendra yang telah memberikan kasih sayang, dukungan, nasihat, semangat, dan doa yang senantiasa mengiringi setiap langkah bagi perjuangan dan keberhasilan selama penyusunan skripsi ini;
10. Rekan kerja, sahabat dan saudara seperjuangan skripsi Rani Firda N.I.A., Ifa Rosi Mahrifah dan Baiq Wahyuni yang telah membantu, memotivasi dan memberi saran penulis, terimakasih atas kerja sama dan kebersamaan menjalani suka duka selama penelitian ini;
11. Sahabat dan saudara Angga,Citra, Sarah, Arimbi, Dhani, Yayan, tsabit, Dea, Annisa, Arini, 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, Januari 2017

Penulis



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN BIMBINGAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
RINGKASAN	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan Dispersi Padat	6
2.1.1 Definisi Dispersi Padat	6
2.1.2 Kelebihan Dispersi Padat	6
2.1.3 Metode pembuatan dispersi padat	7
1. Metode peleburan	7
2. Metode pelarutan	8
3. Metode campuran.....	8
2.2 Tinjauan gel	8
2.3 Tinjauan Penetrasi	9
2.4 Tinjauan kulit	11
2.5 Tinjauan <i>Penetration Enhancer</i>	12
2.6 Tinjauan Bahan Penelitian	13
2.6.1 Ibuprofen	13

2.6.2 HPMC	14
2.6.3 Propilenglikol	15
2.6.4 Polietilenglikol	15
2.6.5 TEA	16
2.6.6 <i>Menthol</i>	17
2.7 Tinjauan Desain Faktorial	18
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	
3.1 Rancangan Penelitian	20
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	20
3.2.1 Alat	20
3.2.2 Bahan	21
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	23
3.4 Prosedur Penelitian	23
3.4.1 Preparasi Sampel Dispersi Padat	23
3.4.2 Penetapan % <i>Recovery</i> Ibuprofen dalam Dispersi Padat Ibuprofen – PEG 6000	23
1. Pembuatan Pelarut NaOH 0,1 N	23
2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen	23
3. Pembuatan Kurva Baku Ibuprofen	24
4. Penetapan % <i>Recovery</i> Ibuprofen dalam Dispersi Padat ibuprofen – PEG 6000	24
3.4.3 Rancangan Formula Gel Dispersi Padat Ibuprofen – PEG 6000	24
3.4.4 Pembuatan Gel Dispersi Padat Ibuprofen - PEG 6000	26
1. Pembuatan Basis Gel.....	27
2. Pembuatan Larutan Dispersi Padat Ibuprofen – PEG 6000	27
3. Pencampuran Larutan Dispersi PAdat Ibuprofen – PEG 6000 Dalam Basis Gel.....	27
3.4.5 Evaluasi Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen - PEG 6000	27
1. Pengamatan Organoleptis.....	27
2. Pengujian PH.....	27
3. Pengujian Viskositas	27
4. Pengujian Daya Sebar	28

5. Pengujian Kadar Sediaan Gel.....	28
3.4.6 Pengujian Laju Penetrasi <i>In Vitro</i>	30
3.4.7 Penentuan Laju Penetrasi Ibuprofen	30
3.5 Analisa Data	31
BAB IV. PEMBAHASAN	
4.1 Preparasi Sampel Dispersi Padat	32
4.2 Penetapan % <i>Recovery</i> Ibuprofen dalam Dispersi Padat Ibuprofen – PEG 6000.	33
4.2.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen	33
4.2.2 Hasil Pembuatan Kurva Baku Ibuprofen NaOH 0,1 N.....	33
4.2.3 Hasil % <i>Recovery</i> Ibuprofen Dalam Dispersi Padat PEG - 6000.....	34
4.3 Pembuatan Gel Dispersi Padat Ibuprofen – polietilenglikol 6000.	35
4.4 Hasil Evaluasi Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen – Polietilenglikol 6000	37
4.4.1 Pengujian Organoleptis.....	37
4.4.2 Pengujian Viskositas.....	38
4.4.3 Pengujian pH.....	39
4.4.4 Pengujian Daya Sebar	40
4.4.5 Hasil Penetapan Bahan Aktif dalam sediaan.	40
4.4.5.1 Hasil Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4	41
4.4.5.2 Hasil Pembuatan Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4.....	42
4.4.5.3 Hasil Pengujian Pengaruh Basis Terhadap Serapan Ibuprofen dalam Gel.	43
4.4.5.4 Pengujian Kadar Ibuprofen dalam Sediaan Gel. ...	43
4.4.5.5 Hasil Pengujian Laju Penetrasi Menggunakan Alat <i>Dissolution Tester Paddle Over Disk</i>	44
4.5 Hasil Analisis Desain Faktorial dan Daerah Optimum	46
BAB V. PENUTUP	
5.1 PENUTUP	53
5.2 KESIMPULAN	53

DAFTAR PUSTAKA	54
DAFTAR LAMPIRAN	60



DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Susunan Batas Faktorial Berdasarkan Desain Faktorial.....	25
3.2 Rancangan Desain Faktorial.....	26
3.3 Rancangan Formula Gel Dispersi Padat Ibuprofen – PEG 6000	26
4.1 Hasil Absorbansi Kurva Baku ibuprofen	34
4.2 Tabulasi % <i>Recovery</i> Ibuprofen dalam Dispersi Padat Ibuprofen – Polietilenglikol 6000	35
4.3 Konsentrasi <i>Menthol</i> dan HPMC.....	35
4.4 Hasil Pengujian Organoleptis Gel Dispersi Padat Ibuprofen – Polietilenglikol 6000	37
4.5 Hasil Pengujian Viskositas Sediaan Gel	38
4.6 Hasil Pengujian pH Sediaan Gel	39
4.7 Hasil Pengujian Daya Sebar Sediaan Gel	40
4.8 Hasil Absorbansi Kurva Baku Ibuprofen	41
4.9 Hasil Perhitungan % <i>Recovery</i> Ibuprofen Dalam Setiap Formula	44
4.10 Hasil Perhitungan Fluks Penetrasi tiap Formula	46
4.11 Hasil Respon Viskositas dan Fluks Keempat formula	46
4.12 Nilai efek Faktor HPMC, <i>Menthol</i> , dan Interaksi keduanya	47
4.13 Solusi yang di tawarkan Desain Faktorial	52

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Jalur Penetrasi Obat Melintasi Stratum Corneum	11
2.2 Mekanisme Penetration Enhancer Secara Jalur Hidrofil dan Lipofil	13
2.3 Struktur Kimia Ibuprofen	14
2.4 Struktur Kimia HPMC.....	15
2.5 Struktur Kimia Propilenglikol	16
2.6 Struktur Kimia Polietilenglikol 4000	16
2.7 Struktur Kimia Trietanolamin (TEA).....	17
2.8 Struktur Kimia Menthol	18
3.1 Skema Kerja Langkah Penelitian	19
4.1 Hasil pembuatan dispersi padat Ibuprofen – Polietilenglikol 6000 (1:1.5)	32
4.2 Kurva serapan Ibuprofen kadar 10 ppm NaOH 0,1N.....	33
4.3 Kurva Baku Ibuprofen dalam NaOH 0,1 N.....	34
4.4 Sediaan gel dispersi padat Ibuprofen.....	37
4.5 Kurva serapan Ibuprofen Dapar Fosfat salin pH 7,4.....	41
4.6 Kurva Serapan Kurva baku Ibuprofen	42
4.7 Kurva Serapan Pengatuh Basis terhadapSerapan Ibuprofen dalam gel.....	43
4.8 Profil Penetrasi ibuprofen.....	45
4.9 <i>Counter plot</i> 2D kritrria respon fluks	49
4.10 <i>Counter plot</i> 2D kritrria respon Viskositas	50
4.11 <i>Overlay plot</i> daerah Optimum	51

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Hasil Penetapan Kadar Ibuprofen dalam Dispersi Padat	
Ibuprofen-PEG 6000	60
A.1 Kurva Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen dalam Larutan NaOH 0,1 N	60
A.2 Tabulasi Hasil Absorbansi Ibuprofen dalam Larutan NaOH 0,1 N pada Panjang Gelombang Maksimum	60
A.3 Serapan Kurva Baku Ibuprofen dalam Pelarut NaOH 0,1 N	62
A.4 Tabulasi % <i>Recovery</i> Ibuprofen dalam Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000	64
A.5 Perhitungan Penetapan % <i>Recovery</i> Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000	64
B. Perhitungan Penggunaan Ibuprofen dalam Formula Gel	66
C. Tabulasi Hasil Pengujian Viskositas Sediaan Gel	67
D. Tabulasi Hasil Pengujian pH Sediaan Gel	67
E. Hasil Pengujian Daya Sebar Sediaan Gel	70
E.1 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel Formula 1	70
E.2 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel Formula a	71
E.3 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel Formula b	71
E.4 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel Formula ab	71
E.5 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel Formula 1, Formula a, Formula b, dan Formula ab	72
F. Hasil Pengujian Kadar Sediaan Gel	72
F.1 Serapan Penentuan Panjang Gelombang Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$	72
F.2 Tabulasi Hasil Absorbansi Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ pada Panjang Gelombang Maksimum	72
F.3 Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$	74
F.4 Hasil Serapan Larutan Standar Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$	76
F.5 Kurva Pengaruh Basis pada Sediaan Gel	76
F.6 Tabulasi Hasil Absorbansi Basis dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ pada Panjang Gelombang Maksimum	77

F.7 Tabulasi Hasil Absorbansi Ibuprofen pada Penentuan % Recovery Ibuprofen (Pengujian Kadar Ibuprofen)	77
F.8 Contoh Perhitungan Pengujian Kadar	78
G. Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ibuprofen	78
G.1 Tabulasi Hasil Kadar Ibuprofen Tertransportasi pada Pengujian Penetrasi pada Sediaan Gel Formula 1	78
G.2 Tabulasi Hasil Kadar Ibuprofen Tertransportasi pada Pengujian Penetrasi pada Sediaan Gel Formula a	81
G.3 Tabulasi Hasil Kadar Ibuprofen Tertransportasi pada Pengujian Penetrasi pada Sediaan Gel Formula b	83
G.4 Tabulasi Hasil Kadar Ibuprofen Tertransportasi pada Pengujian Penetrasi pada Sediaan Gel Formula ab	85
G.5 Contoh Perhitungan Massa Ibuprofen Tertransportasi Melalui Membran	87
G.6 Grafik Penentuan Nilai Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula 1	88
G.7 Grafik Penentuan Nilai Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula a	88
G.8 Grafik Penentuan Nilai Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula b	89
G.9 Grafik Penentuan Nilai Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula ab	89
H. Grafik Fluks Penetrasi Sediaan Gel	90
H.1 Grafik Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula 1	90
H.2 Grafik Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula a	90
H.3 Grafik Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula b	91
H.4 Grafik Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula ab	91
I. Uji Statistik pH Sediaan Gel Ibuprofen	92
J. Hasil Pengujian dengan Design Expert	94
J.1 Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya terhadap Nilai Fluks	94
J.2 Hasil Pengujian Respon Fluks	97
J.3 Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya terhadap Viskositas	95
J.4 Hasil Pengujian Respon Viskositas	95
K. Analisa Data Menggunakan Design Expert versi 09	100
L. Dokumentasi Alat dan Pengujian	100
L.1 Waterbath	100
L.2 Pengujian Viskositas menggunakan Viscotester	101
L.3 Pengujian pH menggunakan pH meter	101
L.4 Pengujian Penetrasi menggunakan Dissolution tester	102
L.5 Spektrofotometer Genesys 10S Uv-Vis	102
L.6 Pengujian Daya Sebar menggunakan Ekstensometer	102
L.7 Desikator	103

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ibuprofen merupakan golongan obat *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug* (NSAID) yang digunakan untuk pengobatan rematik akut, kronis, dan inflamasi (Peterson, 2003). Inflamasi adalah respon imunologis tubuh karena adanya kerusakan jaringan. Inflamasi dapat memicu terjadinya reaksi-reaksi kompleks yang biasanya menimbulkan rasa sakit (Nurdianti, 2015). Ibuprofen merupakan inhibitor *non selective cyclooxygenase* yang mampu menghambat enzim *cyclooxygenase-1* (COX-1) dan *cyclooxygenase-2* (COX-2) sehingga terjadi penghambatan pelepasan mediator nyeri prostaglandin. Prostaglandin berperan pada patogenesis inflamasi, analgesia, dan demam. Ibuprofen mempunyai efek antiinflamasi dan analgetik-antipiretik. Ibuprofen baik dalam menangani nyeri pada penyakit rematik tetapi banyak ditemukan penggunaan ibuprofen secara oral dapat menyebabkan gangguan pada saluran cerna dengan efek samping yaitu menyebabkan tukak lambung dan pendarahan pada gastrointestinal (Rainsford *et al.*, 2003).

Salah satu cara untuk meminimalisir efek samping ibuprofen adalah dengan membuat ibuprofen dalam sediaan topikal. Sediaan topikal dapat meningkatkan bioavailabilitas obat karena tidak mengalami *first pass metabolism* di hati dan memberikan penghantaran yang konsisten pada jangka waktu yang lama (Prausnitz dan Langer, 2008). Sebagian besar penyakit inflamasi terjadi secara lokal dan dekat dengan permukaan tubuh, sehingga sediaan topikal dapat memberikan efek farmakologi secara langsung dan memiliki efek lokal dengan onset cepat (Arellano *et al.*, 1999).

Sediaan topikal yang dapat digunakan untuk penghantaran obat adalah gel. Gel merupakan sediaan semipadat berupasuspensi partikel anorganik kecil atau molekul organik besar yang terpenetrasi dalam cairan (Escobar *et al.*, 2006). Sediaan gel memiliki kelebihan antara lain tidak lengket, tidak berminyak, stabil,

bersifat dingin, lembut, mudah dioleskan, dan mudah dicuci. Gel umumnya memberikan pelepasan obat lebih cepat dibandingkan dengan salep dan krim karena gel memiliki komponen air yang lebih besar sehingga memungkinkan disolusi obat menjadi lebih tinggi. Kandungan komponen air yang tinggi juga menyebabkan gel memiliki kemampuan menghidrasi *stratum corneum* sehingga penetrasi percutan obat menembus kulit menjadi lebih mudah dibandingkan dengan salep dan krim (Rawat, 2011).

Salah satu faktor yang penting dalam pembuatan gel adalah pemilihan basis gel. Banyak macam bahan yang dapat di gunakan sebagai basis gel, seperti *Hydroxypropyl methyl cellulose* (HPMC), *Sodium carboxy methyl cellulose* (CMC-Na), carbopol, dan lain-lain (arellano, 1998; Singh, 2009; Mason, 2005). HPMC memiliki beberapa kelebihan yaitu mengandung polimer hidrofilik yang mudah mengembang bila terkena cairan, sehingga menyebabkan pembentukan polimer mucilago yang biasa disebut sebagai 'gel' yang akan mengontrol masuknya cairan dan pelepasan obat (Mason, 2015). Penggunaan HPMC sebagai basis gel telah banyak di lakukan sebagai dasar penelitian. Seperti Hapsari *et al*, yang meneliti pelepasan gel natrium diklofenak dengan basis HPMC, dan didapat sediaan yang kental, bening, berbau khas gel, dan dapat mempenetrasikan natrium diklofenak dengan baik.

Pelepasan zat aktif dari basisnya merupakan salah satu syarat suatu sediaan semi solida agar obat dapat memberikan aktivitas terapeutik secara efektif. Salah satu faktor yang berpengaruh dalam pelepasan zat aktif dari suatu basis adalah kelarutan bahan aktif dalam sediaan. Suatu partikel obat harus dalam bentuk terlarut agar dapat berdifusi sehingga obat yang memiliki kelarutan tinggi dapat berdifusi dengan baik (Sinko, 2011). Ibuprofen memiliki sifat praktis tidak larut dalam air dan diklasifikasikan dalam obat golongan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II sehingga kelarutan bahan aktif menjadi masalah utama dalam memformulasi sediaan gel ibuprofen (Sweetman *et al.*, 2009). Kelarutan ibuprofen yang rendah menyebabkan bioavailabilitas obat di dalam tubuh menjadi rendah (Chowdari dan Srinivas, 2000), sehingga perlu dilakukan suatu upaya peningkatan kelarutan ibuprofen untuk meningkatkan

bioavailabilitas obat dalam tubuh. Salah satunya adalah teknik dispersi padat menggunakan berbagai bahan pembawa yang bersifat hidrofilik (Paradkar *et al.*, 2004).

Dispersi padat adalah campuran homogen dari satu atau lebih bahan aktif dalam bahan pembawa inert dengan tujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas bahan obat yang sukar larut (Serajuddin, 1999). Teknik dispersi padat sangat efisien dalam meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas pada obat-obat yang kelarutannya rendah (Chiou dan Reigelman, 1971). Salah satu metode pembuatan dispersi padat yaitu dengan meleburkan bahan obat dengan bahan pembawa yang memiliki sifat inert seperti *polyethylene glycol* (PEG) 6000. Polimer ini memiliki kemampuan dalam mendispersikan senyawa obat secara molekular (Serajuddin, 1999). Sistem dispersi padat ibuprofen - PEG 6000 dengan komposisi 1 : 1,5 berkontribusi terhadap peningkatan laju disolusi ibuprofen dari sistem dispersi padat (Erizal dan Salman, 2007).

Transfer obat melalui kulit pada sediaan transdermal dapat ditingkatkan menggunakan *penetration enhancer*. Mekanisme atau cara kerja *penetration enhancer* salah satunya yaitu dengan memodifikasi atau melemahkan susunan lipid interseluler *stratum corneum* sehingga transfer obat melalui kulit dapat ditingkatkan (Swarbrick, 1993).

Penetration enhancer menembus ke dalam kulit secara reversibel dengan cara menurunkan resistensi penghalang. Banyak macam senyawa telah dievaluasi untuk meningkatkan aktivitas penetrasi, seperti *sulphoxides* (misalnya dimetilsulfoksida, DMSO), *Azones* (misalnya laurocapram), *Pyrrolidone* (misalnya 2-pyrrolidone, 2P), alkohol dan alkanol (etanol, atau *Decanol*), glikol (misalnya propilen glikol, PG), surfaktan dan *terpene* (Williams, 2012).

Menthol di pilih sebagai enhancer di karenakan *menthol* merupakan sebuah monoterpene monosiklik bebas yang tidak toksik dan telah disetujui sebagai *Penetration enhancer* secara transdermal dari beberapa obat (Kabayashi *et al.*). *Menthol* adalah komponen utama dari minyak *peppermint*. Berfungsi sebagai peningkat penetrasi yang baik karena mengubah sifat barrier penghalang yang kuat pada *stratum corneum*. *Menthol* banyak digunakan untuk formulasi sediaan

transdermal dari beberapa macam obat seperti nicardipine, propranolol, dan ketoprofen (Krishnaiah *et al.*, 2002; Zahir *et al.*, 1998; Wu *et al.*, 2001, dalam Liu, 2005).

Desain faktorial merupakan desain yang digunakan untuk mendeterminasi efek-efek secara simultan dan interaksi antar efek tersebut. Metode ini dapat pula digunakan untuk menentukan formula yang optimum dalam suatu sediaan. Dengan metode ini akan dapat dilihat efek konsentrasi tiap-tiap faktor dan dapat pula terlihat bagaimana hasil interaksi kedua faktor tersebut. Pada desain ini didapatkan persamaan garis berikut, $Y=b_0+b_1(X_1)+b_2(X_2)+b_{12}(X_1)(X_2)$. Berdasarkan persamaan tersebut dibuat countour plot untuk tiap parameter yang digunakan. Selanjutnya dari countour plot tersebut di-superimposed-kan untuk mendapatkan komposisi optimum dari kedua faktor tersebut (Yuliani, 2005).

Penelitian ini dilakukan untuk menentukan formula optimum sediaan gel dispersi padat Ibuprofen – PEG 6000 dengan kombinasi HPMC sebagai gelling agent dan *menthol* sebagai penetration enhancer dengan metode desain faktorial. Sehingga didapat nilai fluks yang maksimum dan nilai viskositas yang berada pada rentang (50-200 dPa.s).

1.2 Rumusan Masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimanakah pengaruh kombinasi HPMC dan *menthol* terhadap laju penetrasi sediaan gel dispersi padat ibuprofen- Polietilenglikol 6000?
2. Bagaimanakah pengaruh kombinasi HPMC dan *menthol* terhadap viskositas sediaan gel dispersi padat ibuprofen-polietilenglikol 6000?
3. Berapakah komposisi optimum kombinasi HPMC dan *menthol* dalam sediaan gel dispersi padat ibuprofen-polietilenglikol 6000 terkait nilai viskositas dan nilai penetrasi paling baik?

1.3 Tujuan Penelitian dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Untuk mengetahui pengaruh kombinasi HPMC dan *menthol* terhadap laju penetrasi sediaan gel dispersi padat ibuprofen-polietilenglikol 6000.
2. Untuk mengetahui pengaruh kombinasi HPMC dan *menthol* terhadap viskositas sediaan gel dispersi padat ibuprofen- polietilenglikol 6000.
3. Untuk mengetahui komposisi optimum kombinasi HPMC dan *menthol* dalam sediaan gel dispersi padat ibuprofen- Polietilenglikol 6000 terkait nilai viskositas dan nilai penetrasi paling baik?

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi ilmiah gel dispersi padat ibuprofen - Polietilenglikol 6000 1:1,5 dan bermanfaat untuk pengembangan formula gel dispersi padat ibuprofen selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Dispersi padat

2.1.1 Definisi dispersi padat

Dispersi padat adalah campuran yang homogen dari satu atau lebih bahan aktif dalam matriks yang inert dengan tujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas oral dari bahan obat yang sukar larut (Serajuddin, 1999). Dispersi padat juga dapat didefinisikan sebagai produk padat yang terdiri dari dua atau lebih komponen yang berbeda, umumnya matriks hidrofilik dan obat hidrofobik (Chiou dan Reigelman, 1971)

Teknik ini telah banyak digunakan oleh peneliti untuk meningkatkan kelarutan obat yang memiliki kelarutan rendah sehingga meningkatkan bioavailabilitas obat. Dispersi padat merupakan metode dengan teknik preparasi yang simpel, ekonomis dan memiliki banyak kelebihan (Shah *et al.*, 2007).

2.1.2 Kelebihan Dispersi Padat

Mekanismenya dalam meningkatkan kelarutan obat memiliki keuntungan antara lain dengan mengurangi ukuran partikel, meningkatkan keterbasahan, meningkatkan porositas, dan membentuk obat dalam bentuk amorf. Pada mekanisme dispersi padat akan mengurangi ukuran partikel sehingga dapat meningkatkan luas permukaan partikel obat. Terjadinya peningkatan luas permukaan partikel obat dapat meningkatkan kelarutan sehingga laju disolusi dan bioavailabilitas obat dapat meningkat (Prabhu *et al.*, 2005).

Peningkatan keterbasahan suatu obat dalam dispersi padat terjadi karena partikel obat bercampur dengan bahan pembawa bersifat hidrofil. Hal ini mampu mengurangi tegangan antar muka partikel obat sehingga kelarutan obat menjadi lebih mudah (Karavas *et al.*, 2006).

Partikel pada sistem dispersi padat juga memiliki tingkat porositas yang lebih tinggi karena umumnya bahan pembawa polimer linear lebih banyak dipilih. Pembawa polimer dengan struktur linier mampu membuat partikel obat lebih besar dan porous, hal ini juga akan mempercepat profil pelepasan obat. sehingga menghasilkan kecepatan disolusi yang lebih tinggi (Vasconcelos *et al.*, 2007).

Obat dengan kelarutan rendah dalam bentuk kristal, ketika berada dalam bentuk amorf akan cenderung memiliki derajat kelarutan yang lebih tinggi. Obat dalam bentuk amorf memiliki pelepasan obat yang lebih tinggi karena tidak ada energi yang dibutuhkan untuk memecahkan kisi-kisi kristal selama proses disolusi (Pokharkar *et al.*, 2006).

2.1.3 Metode Pembuatan Dispersi Padat

Pembuatan dispersi padat dapat dilakukan dengan beberapa metode, antara lain metode peleburan (*melting method*), metode pelarutan (*solvent method*), dan metode campuran (*melting-solvent method*) (Chiou dan Reigelman, 1971).

- Metode Peleburan (*melting method*)

Metode peleburan lebih dikenal dengan nama metode fusi. Pembuatan dispersi padat metode peleburan ini yaitu dengan cara melelehkan obat dan bahan pembawa lalu didinginkan sehingga terbentuk massa yang padat, kemudian digerus dan diserbuk kemudian diayak dengan ayakan nomor tertentu.

Kelebihan metode ini adalah preparasinya yang mudah dan ekonomis. Metode ini juga memiliki kelemahan yaitu kemungkinan terjadinya dekomposisi dan oksidasi obat atau pembawa lebih besar karena menggunakan suhu yang tinggi. Hal ini dapat diatasi dengan pelelehan dalam kondisi hampa udara atau dengan adanya gas inert seperti nitrogen. Metode ini juga hanya bisa digunakan jika obat dan bahan pembawa kompatibel dan dapat bercampur dengan baik pada temperatur pelelehan (Sayyad dan Sawant, 2010).

- Metode Pelarutan (*solvent method*)

Sifat pelarut dan suhu penguapan merupakan faktor-faktor kritis yang dapat mempengaruhi massa padat yang terbentuk (Arunachalam *et al.*, 2010). Keuntungan metode pelarutan adalah dekomposisi obat atau pembawa dapat dihindari karena menggunakan suhu yang relatif rendah pada proses penguapan pelarut (Xie *et al.*, 2009). Metode ini juga memiliki kelemahan antara lain preparasinya mahal, sulit untuk menentukan pelarut yang sesuai untuk melarutkan bahan obat dan bahan pembawa, dan proses penguapan pelarut bisa membutuhkan waktu yang cukup lama (Chiou dan Reigelman, 1971).

- Metode Campuran (*melting-solvent method*)

Metode ini merupakan kombinasi dua metode di atas yaitu dengan melarutkan obat ke dalam pelarut yang sesuai dan mencampurkan larutan ini dengan pembawa yang sudah dilebur, diikuti dengan pendinginan sehingga menghasilkan padatan (Chiou dan Reigelman, 1971). Metode ini memiliki kelebihan dapat mengurangi dekomposisi obat-obat termolabil karena metode ini dapat mengurangi suhu maksimum dan waktu campuran berada pada suhu maksimum.

2.2. Tinjauan Mengenai Gel

Gel merupakan sistem semipadat terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar, terpenetrasi oleh suatu cairan. (FI V, 2014).

Berdasarkan fasenya, sediaan gel dibagi menjadi gel fase tunggal dan gel sistem dua fase. Makromolekul pada sediaan gel disebarkan ke seluruh cairan sampai tidak terlihat ada batas diantaranya, cairan ini disebut gel satu fase. Jika massa gel terdiri dari kelompok-kelompok partikel kecil yang berbeda, maka gel ini dikelompokkan sebagai sistem dua fase yang sering disebut magma atau susu. Gel dianggap sebagai dispersi koloid karena masing-masing mengandung partikel-partikel dengan ukuran koloid (Ansel *et al.*, 1999).

Berdasarkan sifat pelarut gel dibagi menjadi beberapa macam yaitu hidrogel (pelarut air), organogel, dan xerogel. Hidrogel pada umumnya terbentuk oleh molekul polimer hidrofilik yang saling sambung silang melalui ikatan kimia atau gaya kohesi seperti interaksi ionik, ikatan hidrogen atau interaksi hidrofobik. Kelebihan hidrogel ialah mempunyai biokompatibilitas yang tinggi, sebab hidrogel mempunyai tegangan permukaan yang rendah dengan cairan biologi dan jaringan sehingga meminimalkan kekuatan adsorpsi protein dan adhesi sel, lalu hidrogel dapat menstimulasi sifat hidrodinamik dari gel biological, sel dan jaringan dengan berbagai cara, hidrogel bersifat lembut/lunak, elastis sehingga meminimalkan iritasi karena friksi atau mekanik pada jaringan sekitarnya. Kekurangan hidrogel yaitu memiliki kekuatan mekanik dan kekerasan yang rendah setelah mengembang sebagai contohnya ialah bentonit magma, gelatin (Lachman, 2008).

Organogel atau biasa di sebut gel dengan pelarut bukan air/pelarut organik. Xerogel ialah Gel yang telah padat dengan konsentrasi pelarut yang rendah diketahui sebagai xerogel. Xerogel sering dihasilkan oleh evaporasi pelarut, sehingga sisa – sisa kerangka gel yang tertinggal. Kondisi ini dapat dikembalikan pada keadaan semula dengan penambahan agen yang mengimbibisi, dan mengembangkan matriks gel dengan contoh gelatin kering, tragakan *ribbons* dan *acacia tears*, dan selulosa kering dan *polystyrene* (Lachman, 2008)

2.3 Tinjauan Penetrasi

Kulit manusia memiliki sifat kulit yang permeabel terhadap senyawa kimia, tapi pada kondisi tertentu kulit dapat ditembus oleh senyawa obat maupun bahan berbahaya yang dapat memberikan efek terapeutik atau toksik baik yang bekerja secara sistemik maupun lokal (Aiche, 1993). Absorpsi obat melalui kulit dilakukan dengan menggunakan prinsip difusi pasif yaitu bergerak dari konsentrasi yang lebih tinggi ke konsentrasi yang lebih rendah (Anief, 2002). Penentuan laju penetrasi suatu obat melalui mekanisme difusi dapat diketahui menggunakan persamaan Hukum Fick I seperti ditunjukkan pada persamaan (1) :

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

Keterangan:

M : jumlah senyawa yang dapat melewati barier (gram)

S : luas permukaan barier (cm²)

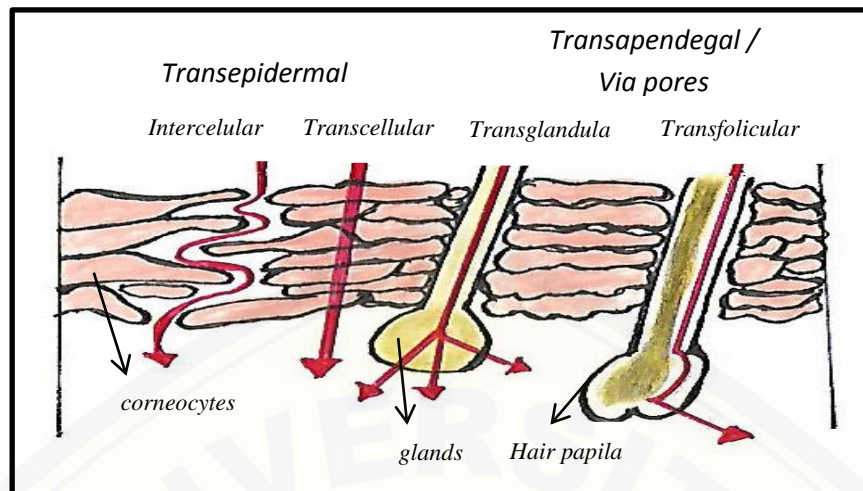
t : waktu (menit) (Sinko, 2011)

Jumlah obat yang dapat terpenetrasi ke dalam lapisan kulit bergantung pada konsentrasi obat, kelarutannya dalam air dan koefisien partisi minyak atau airnya.

Penetrasi obat ke dalam kulit dengan cara difusi adalah melalui proses penetrasi transeluler (menyeberangi sel), Penetrasi interseluler (antarsel), Penetrasi transappendageal yaitu melalui folikel rambut, keringat dan kelenjar lemak (Ansel *et al.*, 1989).

Pada penetrasi obat kedalam kulit dapat dilakukan melalui beberapa jalur. Pada umumnya jalur penetrasi obat melalui kulit dibagi menjadi 2 jalur yaitu jalur transepidermal dan jalur transappendageal seperti yang dapat di lihat pada gambar 2.1. Jalur transepidermal dibagi menjadi 2 yaitu jalur transelular dan jalur interselular. Jalur transelular, obat bergerak menembus secara langsung lapisan lipid *stratum corneum* dari keratinosit yang mati. Jalur interselular, obat berpenetrasi di ruang diantara korneosit. Jalur interselular ini merupakan yang umum digunakan obat untuk berpermeasi (Trommer, 2006).

Pada jalur transappendageal dibagi menjadi dua yaitu jalur transglandular (*transecrine*) dan transfolikular. Jalur transglandular melibatkan difusi melalui saluran keringat. Absorpsi obat tidak banyak terjadi pada jalur ini dikarenakan obat akan sulit untuk berdifusi kearah dalam yang berlawanan dengan arah sekresi kelenjar. Lain hal dengan jalur transfolikular, obat berdifusi melalui lemak dalam kelenjar sebum untuk kemudian masuk ke pembuluh darah. Rute transfolikular lebih banyak digunakan dibanding dengan rute transglandular (Flynn dan Stewart, 1988).



Gambar 2.1 jalur penetrasi obat melintasi *stratum corneum*. (Trommer, 2006)

2. 4 Tinjauan Kulit

Bagian tubuh manusia yang paling luas ialah kulit yang memiliki luas permukaan sekitar 1,8 – 2,0 m². Berat kulit sekitar 3% dari berat total tubuh, maka ukurannya lebih besar dari hati dan otak (Alatas, 1998). Kulit merupakan organ yang mampu melindungi manusia dari faktor lingkungan, mengatur suhu tubuh manusia dan mencegah kehilangan air dari tubuh. Kulit adalah organ yang sangat kompleks, elastis dan merupakan organ sensorik utama dalam penginderaan terhadap lingkungan, seperti panas, tekanan, nyeri, alergi, dan mikroorganisme yang masuk (Walters dan Kenneth, 2002).

Kulit terdiri dari tiga lapisan yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis (subkutan). Lapisan epidermis yaitu lapisan epitel yang berasal dari ekstoderm. Turunan epidermis meliputi rambut, kuku, kelenjar sebacea dan kelenjar keringat. Lapisan epidermis terdiri dari *stratum corneum*, *stratum lucidum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum*, dan *stratum basal*. *Stratum corneum* merupakan lapisan terluar dari epidermis yang terbentuk dari sel mati dan keratin, dan merupakan *barrier* yang harus dilalui obat untuk menembus kulit (Williams, 2003).

Bahan obat untuk formulasi dermal dan transdermal harus melewati lapisan *stratum corneum* untuk mencapai lapisan di bawahnya atau hingga

mencapai sirkulasi sistemik. Bahan obat dapat menembus kulit melalui tiga rute yaitu transeluler, intereluler dan transappendageal (kelenjar keringat, folikel rambut, kelenjar minyak) (Williams, 2003).

2.5 Tinjauan *Penetration enhancer*

Penetration enhancer merupakan senyawa yang membantu dalam proses absorpsi penetran melalui kulit dengan cara menurunkan impermeabilitas kulit. Idealnya senyawa ini bersifat inert, tidak menyebabkan iritasi, non toksik, tidak menyebabkan alergi, dan kompatibel dengan bahan aktif maupun bahan tambahan, tidak berwarna, tidak berasa, tidak berbau, tidak mahal serta memiliki kelarutan yang bagus (Singla *et al.*, 2011). Karakteristik yang dimiliki oleh *Penetration enhancer* ialah tidak memiliki aktivitas farmakologi terhadap tubuh, seperti misalnya tidak berikatan dengan reseptor, tidak toksik, tidak menimbulkan iritasi dan tidak menyebabkan alergi, onsetnya cepat, cocok dengan bahan aktif yang digunakan, bila *penetration enhancer* dihilangkan kondisi pada lapisan tanduk harus segera kembali pulih, ketika dihilangkan dari kulit, sifat barrier harus segera kembali sepenuhnya, *penetration enhancer* harus kompatibel baik secara kimia maupun fisik terhadap bahan aktif serta bahan tambahan pada formulasi sediaan topical, jika berbentuk cairan dan digunakan dalam volume fraksi besar maka juga harus sesuai sebagai pelarut obat, harus tersebar merata pada kulit dan nyaman digunakan, mudah diformulasikan pada preparasi dermatologikal, sediaan transdermal dan perekat kulit.

Ada berbagai mekanisme untuk meningkatkan penetrasi. Mekanisme pertama adalah *penetration enhancer* yang bersifat hidrofilik akan menimbulkan gangguan pada kepala polar lipid dan menginduksi gangguan susunan lipid, kemudian pada akhirnya menyebabkan fasilitasi transpor obat hidrofilik. Gangguan yang terjadi pada kepala polar lipid tersebut juga menimbulkan pengaruh terhadap bagian hidrofobik lipid dan menyebabkan penataan ulang pada susunan lipid bilayer. Hal inilah yang menyebabkan peningkatan penetrasi untuk obat lipofilik

Mekanisme kedua adalah interaksi antara *bahan penetration enhancer yang bersifat* lipofilik dengan rantai hidrokarbon lipid bilayer. Gangguan pada hidrokarbon lipid tersebut menyebabkan terjadinya fluidisasi rantai hidrokarbon dan memfasilitasi penetrasi obat lipofilik. Perubahan tersebut juga mempengaruhi susunan kepala polar sehingga juga dapat meningkatkan penetrasi obat-obat hidrofilik (Trommer, 2006).

Penetrasi enhancer banyak contohnya seperti asam oleat, propilen glikol, senyawa-senyawa terpen seperti *menthol*, lmonen, alkohol, urea, DMSO.

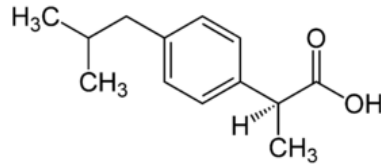
2.6 Tinjauan Bahan Penelitian

2.6.1 Ibuprofen

Ibuprofen merupakan obat antiinflamasi non steroid (AINS) yang memiliki aksi farmakologi sebagai analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi dan antirematik (Patel, 2013).

Nama kimia ibuprofen adalah (2RS) -1 [4 - (2-metil propil) fenil] *propionate acid* dan rumus molekul $C_{13}H_{18}O_2$ dengan bobot molekul (BM) 206,3 (Clarke *et al.*, 2005). Karakter fisik ibuprofen berupa serbuk hablur putih hingga hampir putih, berbau khas lemah dan berasa pahit. Ibuprofen praktis tidak larut dalam air tetapi sangat mudah larut dalam etanol, metanol, aseton dan klorofom serta sedikit larut dalam etil asetat (USP 30, 2007). Karakteristik kimia ibuprofen yaitu titik lebur antara $75 - 77^{\circ}C$ dengan log P 4,0 dan pKa 1 4,4; pKa 2 5,2 (Clarke *et al.*, 2005). Ibuprofen stabil dan tidak terdekomposisi dengan adanya pemanasan sampai suhunya mencapai $152,6^{\circ}C$ (Ramukutti dan Ramachandran, 2014). Struktur kimia seperti yang tertera pada gambar 2.2.

Ibuprofen bekerja dengan cara menghambat COX-1 dan COX-2. Melalui penghambatan ini, ibuprofen dapat menghambat sintesis prostaglandin yang merupakan mediator nyeri dan memiliki peran penting dalam memproduksi rasa sakit, demam, dan peradangan (Bushra dan Aslam, 2010). Dosis dispersi padat ibuprofen secara topikal setara dengan 1% ibuprofen (Lakshmi *et al.*, 2011).



Gambar 2.2 struktur ibuprofen

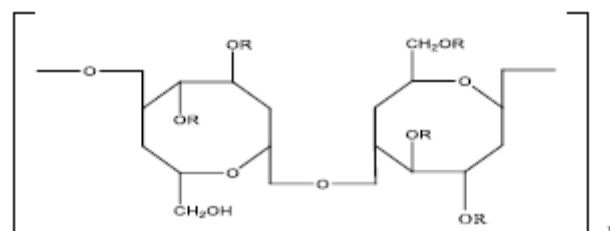
2.6.2 *Hydroxypropyl methylcellulose*(HPMC)

Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) adalah selulosa non ionik eter polimer yang banyak digunakan oleh matriks sediaan hidrofil karena memiliki kemampuan untuk membentuk lapisan gel secara cepat. Rumus struktur dari HPMC dapat dilihat pada dapat di lihat pada gambar 2.3.

Matriks hidrofilik mengandung polimer hidrofilik yang bila terkena cairan seperti air akan mengembang, dan membentuk lapisan matriks di permukaan. Menyebabkan pembentukan mucilago dan akhirnya membentuk bentuk sediaan gel, yang kemudian dapat mengontrol masuknya cairan dan pelepasan obat (Mason et al, 2015).

HPMC sebagai basis gel bekerja dengan cara mengabsorpsi pelarut sehingga cairan tersebut tertahan dan meningkatkan viskositas serta membentuk massa yang kompak. Semakin banyak jumlah HPMC yang ditambahkan dalam pelarut maka semakin banyak cairan yang tertahan dan diikat oleh agen pembentuk gel (Sinko, 2011).

HPMC merupakan bahan pembentuk hidrogel yang baik karena dapat mengembang dalam air (Voight, 1995). Kelebihan HPMC sebagai basis gel yaitu membentuk gel yang jernih dan viskositasnya stabil pada penyimpanan jangka panjang serta bersifat netral (Rowe *et al.*, 2009).

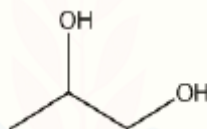


Gambar 2.3 struktur HPMC

2.6.3 Propilen glikol

Propilen glikol merupakan pelarut atau pembawa obat-obat yang tidak larut atau tidak stabil dalam air. Propilen glikol juga berfungsi sebagai penstabil dalam sediaan vitamin dan juga sebagai pengawet. Pada sediaan topikal propilen glikol berfungsi sebagai humektan. Propilen glikol dengan rumus molekul $C_3H_8O_2$ memiliki sifat fisik berupa cairan jernih, tidak berwarna, kental, tidak berbau dan memiliki rasa manis. Propilen glikol dapat campur dengan air, dengan etanol (95%) P dan dengan kloroform P, larut dalam 6 bagian eter P, tidak dapat campur dengan eter minyak tanah P dan dengan minyak lemak (Rowe *et al.*, 2009). Propilen glikol berbentuk cairan kental yang higroskopis, jernih, berwarna, praktis tidak berbau dan memiliki rasa manis (Sweetman *et al.*, 2009).

Propilen glikol yang diperbolehkan untuk sediaan topikal adalah 5% - 80 % (Rowe *et al.*, 2009). Rumus struktur dari propilen glikol dapat dilihat pada gambar 2.4.



Gambar 2.4 struktur propilen glikol

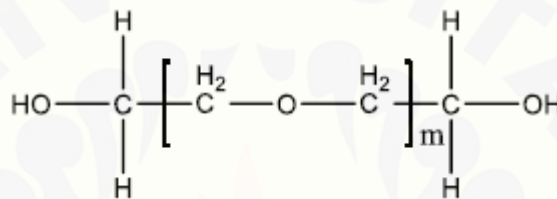
2.6.4 Polietilen glikol (PEG 6000)

Karakteristik PEG secara fisik yaitu umumnya transparan atau berupa padatan putih, berbentuk serbuk yang mudah mengalir, berbau manis dan memiliki titik lebur $55-63^{\circ}C$. PEG larut dalam air dan larut dalam semua proporsi dengan polietilen glikol lainnya. Larutan cair PEG bernilai molekul tinggi dapat membentuk gel. PEG dengan bobot molekul 200-600 (PEG 200-600) berbentuk cair, PEG 1500 semi padat, dan PEG 3000-20000 atau lebih berupa padatan semi kristalin, dan PEG dengan bobot molekul lebih besar dari 100000 berbentuk seperti resin pada suhu kamar (Rowe *et al.*, 2009). Rumus struktur PEG dapat dilihat pada gambar 2.5.

Polietilen glikol (PEG) disebut juga makrogol, merupakan polimer tambahan dari etilen oksida dengan rumus struktur $H(OCH_2CH_2)_nOH$, n adalah

jumlah rata-rata gugus oksietilen PEG umumnya mempunyai bobot mekul antara 200-300.000 dan konsistensinya sangat dipengaruhi oleh berat molekulnya (Leunner dan Dressman, 2000).

Pada sediaan farmasi PEG banyak digunakan dalam formulasi sediaan oral, parenteral, topikal, mata dan rektal. PEG bersifat hidrofil dan tidak mengiritasi kulit dan banyak digunakan sebagai basis salep pada sediaan topikal. PEG mudah larut dalam air sehingga mudah daam proses pembersihannya dengan cara dicuci. Selain itu PEG dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan kelarutan obat dengan metode dispersi padat (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 2.5 struktur PEG 6000

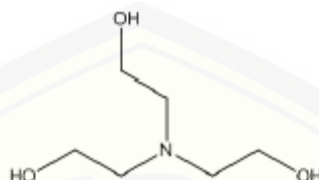
2.6.5 Trietanolamin (TEA)

TEA berbentuk cairan kental, higroskopis, memiliki bau amoniak ringan, jernih, tidak berwarna sampai kuning pucat. TEA terdiri dari campuran basa 2,2',2''-nitrilotrietanol, 2,2'-iminobisetanol (dietanolamin) dan sejumlah kecil 2-aminoetanol (monoetanolamin). Rumus stuktur TEA dapat dilihat pada gambar 2.6.

TEA digunakan secara luas pada sediaan topikal sebagai *alkalizing agent* dan *emulsifying agent*. TEA pada suhu 20 °C larut dalam etil eter 1:63, benzena 1:24 dan dapat bercampur dengan air, aseton, dan metanol. Apabila direaksikan dengan asam lemak bermolekul tinggi, TEA dapat bersifat seperti sabun (Rowe *et al.*, 2009).

Trietanolamin mengalami inkompatibilitas terhadap amin tersier yang mengandung gugus hidroksi dan bahan ini akan membentuk garam yang larut air serta memiliki karakteristik seperti sabun jika direaksikan dengan asam lemak bermolekul tinggi (Rowe *et al.*, 2009).

Trietanolamin dapat digunakan sebagai pemberi sifat basa dan zat pengemulsi. Trietanolamin secara luas digunakan dalam sediaan topikal karena dapat membentuk emulsi. Trietanolamin juga digunakan pada pembentukan garam untuk sediaan injeksi dan preparat topikal analgesik (Rowe *et al.*, 2009).



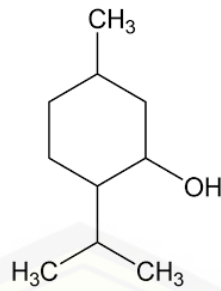
Gambar 2.6 struktur TEA

2.6.6 *Menthol*

Menthol diperoleh dari bunga *Mentha piperita*, yang terdapat di alam ialah (-) - *Menthol*. Titik lelehnya adalah 42-45 ° C, dan sering digunakan dalam krim antipruritus dan sebagai saluran pernapasan atas dekonjestan (Bruneton, 1999). *Menthol* dilaporkan sebagai penetrasi enhancer yang efektif. Telah digunakan sebagai enhancer untuk pelepasan obat secara transdermal. (Aqil *et al.*, 2007)

Menthol ketika diaplikasikan ke dalam kulit akan memperbesar pembuluh darah, menyebabkan sensasi sejuk yang diikuti efek analgesik. *Menthol* digunakan dalam sediaan krim, lotion dan salep. (Wulandari, 2012). Rumus struktur dari *menthol* dapat dilihat pada gambar 2.7.

Menthol memiliki mekanisme dengan memperbaiki permeabilitas membran terhadap bahan obat dengan merubah stratum korneum secara reversible. Sehingga dapat meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit lebih banyak (firizqiana, 2009). *Menthol* dapat digunakan sebagai sediaan topikal pada rentang konsentrasi 0,05% - 10% (Rowe *et al.*, 2009). Senyawa *menthol* diklasifikasikan sebagai senyawa yang dapat menimbulkan iritasi dengan sensasi rasa dingin pada konsentrasi diatas 1,25% hingga 16% (Knight dan Drapper, 2008).



Gambar 2.7 struktur *menthol*

2.7 Tinjauan Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan metode rasional yang digunakan untuk menyimpulkan dan mengevaluasi secara objektif efek dari besaran yang berpengaruh terhadap kualitas produk sehingga dapat dilakukan percobaan untuk mengoptimalkan respon yang diinginkan. Kelebihan dari metode ini yaitu dapat menghemat waktu maupun biaya dan dapat mengetahui ada tidaknya interaksi dari dua atau lebih faktor yang digunakan, serta mengetahui faktor yang lebih penting. Kekurangannya yaitu semakin banyak jumlah faktor yang diteliti maka akan meningkatkan perlakuan kombinasi sehingga ukuran percobaan akan semakin besar dan ketelitian semakin berkurang serta perhitungan yang dilakukan akan lebih rumit (Voight, 1995).

Percobaan dengan metode desain faktorial dilakukan melalui kombinasi semua aras dari masing-masing faktor. Aras merupakan nilai yang ditentukan untuk masing-masing faktor. Dalam percobaan faktorial, aras dibedakan menjadi aras rendah dan tinggi dimana digunakan secara keseluruhan (Voight, 1995).

Persamaan umum desain faktorial dengan menggunakan 2 faktor adalah sebagai berikut :

$$Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_A X_B \dots\dots\dots (2)$$

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

$b_1, b_2, b_{12} = \Sigma XY / \text{Jumlah percobaan}$

b_0 = rata-rata hasil percobaan

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



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan variabel bebas adalah konsentrasi HPMC dan *menthol*. Sedangkan variabel terikatnya adalah fluks penetrasi ibuprofen melalui membran kulit tikus dan viskositas sediaan gel, kemudian variabel terkontrol meliputi konsentrasi ibuprofen dalam dispersi padat, propilen glikol, dan TEA, viskositas, daya sebar.

Dalam penelitian ini tahap yang dilakukan adalah :

- 1) Pembuatan dispersi padat;
- 2) Pembuatan gel dispersi padat ;
- 3) Pengamatan sifat fisika dan kimia gel;
- 4) Pengujian penetrasi ibuprofen secara in vitro;
- 5) Analisis Data.

Skema langkah kerja penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

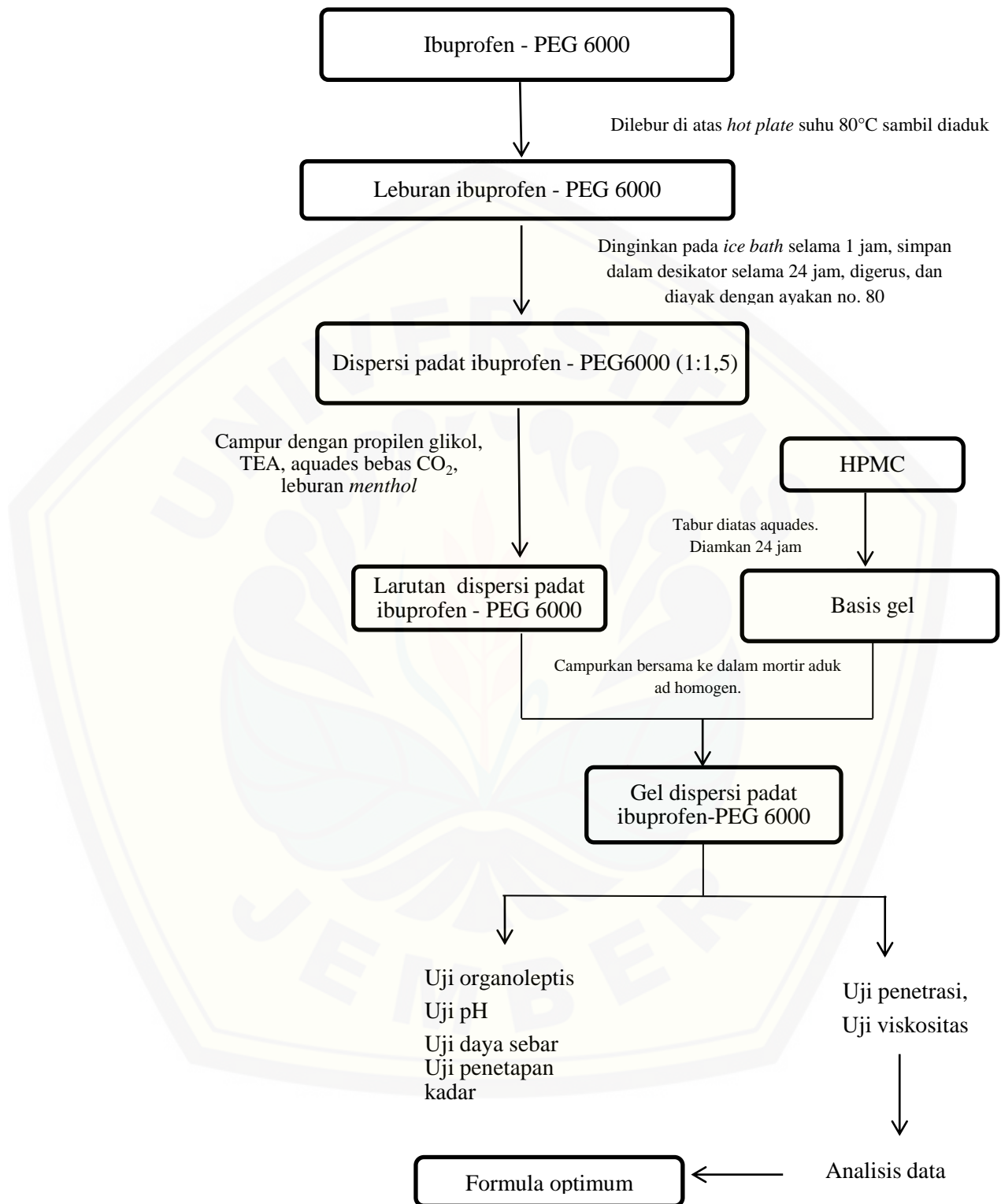
3.2.1 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10S), alat uji disolusi tipe dayung (Pharmerq), pH meter (Denver), alat uji viskositas (Viskotester Rion VT 04), alat penguji daya sebar (ekstensometer), neraca analitik (*Centarus Scale*), *water bath*, *ultrasonic* (Elmasonic E 30H), mortir, stamper, desikator, alat-alat gelas dan program *Design Expert version 9.0.2 trial*.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan adalah Ibuprofen (Hubei Granules-Bioclause Pharmaceutical), *menthol* (PT. Brataco) PEG 6000 (PT. Bratachem), HPMC K15 (PT. Bratachem), Trietanolamin (PT. Tristarchem), Propilen glikol (PT. Bratachem), Natrium Hidroksida (NaOH) (PT. Bratachem), Kalium Fosfat Dibasik (KH_2PO_4) (PT. Bratachem), Natrium Fosfat Dibasik (Na_2HPO_4) (PT. Bratachem), Natrium Klorida (NaCl) (PT. Bratachem), Kalium Klorida (KCl) (PT. Bratachem), Asam Klorida (HCl) (PT. Bratachem), Aquadestilata.





Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasi Bagian Farmasetika Laboratorium kimia farmasi dan Laboratorium Biomedik Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Maret 2016 – selesai.

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Preparasi Sampel Dispersi Padat

Metode pembuatan dispersi padat yang digunakan pada penelitian ini adalah metode peleburan. Pembuatan dispersi padat dilakukan dengan perbandingan ibuprofen-PEG 6000 1 : 1,5. Bahan ibuprofen dan PEG 6000 ditimbang sesuai dengan formulasi. Dengan peleburan pada suhu 80°C di atas water bath. Awalnya PEG dimasukkan ke dalam cawan yang diletakkan di atas water bath sampai melebur sempurna, lalu ditambahkan ibuprofen sedikit demi sedikit dan lalu diaduk sampai homogen. Leburan didinginkan pada *ice bath* lalu disimpan dalam desikator selama 24 jam sebelum dihaluskan menggunakan mortir dan stamper. Setelah itu ayak menggunakan ayakan no.80, dan yang terakhir lakukan penetapan kadar ibuprofen dalam dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 (Chiou dan Riegelman, 1971).

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

1. Pembuatan Pelarut NaOH 0,1 N

Dibuat dengan menimbang NaOH sebanyak 4 gram, kemudian dilarutkan kedalam labu ukur 1 liter menggunakan aquadest bebas CO₂ (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

Buat larutan baku induk 200 ppm dan 300 ppm. Larutan baku induk 300 ppm dibuat dengan menimbang 20 mg dan 30 mg ibuprofen dimasukkan masing-masing dalam labu ukur 100 ml, ditambahkan NaOH 0,1 N sampai tanda. Dari 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. Pengenceran dilakukan 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

Penelitian ini menggunakan metode penelitian desain faktorial 2^2 . Dengan membandingkan HPMC dengan *Menthol*, yang dimana HPMC digunakan sebagai

gelling agent dan *menthol* di gunakan sebagai *penetration enhancer*. Faktor dari penelitian ini adalah variable bebasnya yaitu HPMC dan *Menthol*.

Tabel 3.1 Susunan level faktor desain faktorial

Faktor	Batas	
	Rendah	Tinggi
HPMC (XA)	2,75%	3,25%
Menthol(XB)	0,5%	1,25%

Formula yang dibuat sesuai dengan desain faktorial memiliki dua faktor yaitu HPMC sebagai faktor A dan *menthol* sebagai faktor B. Kedua faktor ini ditentukan interaksinya dari batas tinggi (+) dan batas rendah (-) pada masing-masing faktor. Batas tinggi dan batas rendah *menthol* ditentukan berdasarkan dengan literatur (Usp 30, 2007). Penentuan batas tinggi dan batas rendah HPMC berdasarkan penelitian oleh Bhalekar *et al* (2015) mengenai rentang konsentrasi HPMC yang dapat digunakan sebagai basis gel serta dilakukan orientasi mengenai konsentrasi yang sesuai. Rentang konsentrasi HPMC yang dapat digunakan sebagai basis gel menurut Bhalekar *et al* (2015) adalah 2% - 6%. Setelah dilakukan orientasi maka dipilih konsentrasi 2,75% sebagai batas rendah dan konsentrasi 3,25 % sebagai batas tinggi, seperti yang tertulis pada tabel 3.1. Pemilihan konsentrasi ini didasarkan pada saat orientasi jumlah HPMC yang berada di bawah 2,75% mengandung nilai viskositas kurang dari 100 dPa.s, sedangkan untuk yang konsentrasi diatas 3,25% nilai viskositas diatas 300 dPa.s. *Menthol* digunakan sebagai sediaan topical dengan konsentrasi sebesar 0,05 % sampai 10 % (Rowe *et al*, 2006), dan setelah di lakukan orientasi konsentrasi batas tinggi dan rendah yang digunakan sebanyak 0,5% untuk batas rendah dan 1,25% untuk batas tinggi. *Menthol* yang digunakan untuk formulasi konsentrasinya kecil dikarenakan apabila yang di pakai konsentrasi diatas 1,25% akan memberikan tampilan organoleptis putih pekat, dan juga penggunaan *menthol* diatas konsentrasi 1,25% akan menimbulkan efek iritasi pada kulit.

Tabel 3.2 Rancangan Desain Faktorial

Trial	Faktor	
	Xa	Xb
(1)	-1	-1
(a)	+1	-1
(b)	-1	+1
(ab)	+1	+1

Penelitian dilakukan dengan empat formula sesuai dengan desain faktorial 2^2 . Rancangan formula 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	Bahan aktif	1	1	1	1
HPMC	<i>Gelling agent</i>	2,75	3,25	2,75	3,25
<i>Menthol</i>	<i>Enhancer</i>	0,5	0,5	1,25	1,25
Propilen glikol	Kosolven	15	15	15	15
Trietanolamin (TEA)	<i>Alkalizing agent</i>	1	1	1	1
Aquadestilata bebas CO2	Pelarut	ad 100%	ad 100%	ad 100%	ad 100%

- Dispersi padat ibuprofen – PEG 6000 1% setara dengan 2,77g yang setara dengan penetapan % *recovery*

3.4.4 Pembuatan gel dispersi padat ibuprofen

3.4.4.1 Pembuatan basis gel

Pembuatan diawali dengan penimbangan HPMC sebagai basis gel. Pembuatan di dasarkan pada batas tinggi dan rendah pada level desain faktorial. Dan digunakan 2,75% sebagai batas rendah dan 3,25% pada batas tinggi. Setelah

penimbangan di lakukan pencampuran dengan aqua bebas CO₂ sebanyak 10x jumlah HPMC. Lalu di diamkan semalaman (24 jam) hingga terbentuk massa gel.

3.4.4.2 Pembuatan Larutan dispersi ibuprofen – polietilenglikol 6000

Dispersi padat yang telah di ayak di larutkan pada larutan aqua bebas CO₂, trietanolamin, propolien glikol, dan leburan *menthol*. Dan diaduk sampai dispersi terlarut sempurna.

3.4.4.3 Pencampuran larutan dispersi dengan basis gel

Larutan di campurkan sedikit demi sedikit sampai terbentuk massa gel yang baik.

3.4.5 Evaluasi sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 1:1,5

Sediaan gel ibuprofen yang telah dibuat kemudian dilakukan beberapa evaluasi meliputi pengamatan organoleptis, pengujian pH, pengujian viskositas, pengujian daya sebar, pengujian homogenitas dan pengujian penetrasi secara *in vitro*.

1. Pengamatan organoleptis

Pengamatan organoleptis meliputi bentuk, warna dan bau gel yang dihasilkan. Pengamatan dilakukan secara visual. Bentuk sediaan yang memenuhi syarat adalah berupa gel, berwarna jernih dan bau tidak menyengat.

2. Pengujian pH

Pengujian pH dilakukan dengan cara menimbang sejumlah sampel formula gel kemudian ditambahkan 10 mL aquades bebas CO₂ dalam *beaker glass*. Selanjutnya diuji menggunakan pH meter digital (Mario *et al.*, 2005). Persyaratan pH sediaan gel yang dapat ditoleransi untuk tidak mengiritasi kulit yaitu 5 - 9 (Murahata dan Aronson, 1994).

3. Pengujian Viskositas

Viskositas sediaan gel diuji menggunakan alat *Viscotester* VT-04 pada suhu ruang. Ditimbang sejumlah sampel sediaan gel dengan basis gel HPMC. Viskotester dikaitkan pada statif kemudian *spindle* dipasangkan ke viskotester dan ujungnya dimasukkan dalam sampel. Apitan jarum meter dipindahkan hingga arah berlawanan. *Power switch* dinyalakan pada posisi *on*. Ketika *spindle* mulai

berputar, jarum indikator viskositas secara berkala bergerak ke kanan. Nilai viskositas (dPa.s) dapat dibaca dari skala pada rotor. Viskositas sediaan semisolid yang cocok untuk dikeluarkan dari kemasan tube, dan selanjutnya untuk memudahkan pemakaiannya adalah sekitar 50 sampai 1000 dPa.s, optimalnya 200 dPa.s (Langenbucher dan Lange, 2007).

4. Pengujian Daya Sebar

Sebanyak 1 gram sampel gel diletakkan pada pusat antara dua lempeng gelas kaca bulat. Ditambahkan beban sejumlah sampel pada bagian atas lempeng selama 1 menit. Kemudian diamati diameter sebaran sampel. Pengamatan dilakukan terus menerus hingga diperoleh diameter yang konstan untuk melihat pengaruh beban terhadap perubahan diameter sebar gel. Diameter permukaan penyebaran yang dihasilkan dengan naiknya pembebanan menggambarkan karakteristik daya sebar. Data yang diperoleh kemudian digambarkan dengan grafik. Daya sebar yang menunjukkan konsistensi semisolid yang sangat nyaman dalam penggunaannya adalah sebesar 5 - 7 cm (Garg *et al.*, 2002).

5. Pengujian penentuan 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_2HPO_4 , 0,27 g KH_2PO_4 , 8 g NaCl, dan 0,2 g KCl dimasukkan ke dalam beaker glass 1 liter, tambahkan dengan aquadest bebas CO_2 sampai tanda dan dilarutkan. Kemudian dilakukan pengukuran pH larutan dapar fosfat salin dengan menggunakan pH meter hingga pH $7,4 \pm 0,05$. Apabila pH tidak sesuai, tambahkan NaOH atau HCl yang dapat membantu untuk mencapai pH yang diinginkan (Depkes RI, 1995).

b. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen

Ditimbang 50 mg ibuprofen, dimasukkan dalam labu ukur 100 ml, ditambahkan 50 ml larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,5$ kemudian dilarutkan dengan *ultrasonic* sampai larut. Ditambahkan larutan dapar fosfat salin sampai tepat tanda 100 ml. Dipipet 3 ml dan dimasukkan labu ukur 100 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 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. Dari larutan baku induk ibuprofen 200 ppm dan 500 ppm dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ kemudian dilakukan pengenceran 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 sejumlah sampel 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. Uji Penetapan Kadar

Penentuan % *Recovery* ibuprofen dalam gel dilakukan menggunakan alat 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. Diultrasonik 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). Nilai CV yang baik pada pengujian pada pengujian homogenitas suatu sediaan yaitu $\leq 2,7\%$ dengan % *recovery* 97,0% -103,0% (Huber, 2007).

3.4.6 Pengujian Laju Penetrasi *In Vitro*

1. Persiapan kulit tikus

Tikus yang digunakan adalah tikus jantan galur wistar dengan bobot 150-180 g dan usia sekitar 2-3 bulan. Bagian kulit yang digunakan adalah bagian abdomen. Tikus dikorbankan dengan cara dislokasi leher, kemudian dicukur rambutnya dan lemak pada bagian sekitar dermis dibersihkan dengan skalpel. Kulit yang sudah dibersihkan kemudian direndam dalam larutan dapar (Patravale, 2010).

2. Persiapan alat uji penetrasi

Pengujian laju penetrasi sediaan gel ibuprofen dilakukan menggunakan alat uji disolusi tipe dayung yang dilengkapi dengan sel difusi (*Paddle Over Disk*). Alat uji disolusi diisi dengan larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ sebanyak 500 ml dan kemudian diatur suhunya pada $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

3. Persiapan sel difusi

Cakram bagian bawah ditimbang, kemudian pada bagian tengahnya diisi dengan gel ibuprofen sampai penuh dan permukaan rata. Kulit dipasang dibagian atas gel dengan epidermis menghadap ke atas ke dalam kompartemen donor. Pasang karet hitam di atas kulit tikus agar melekat dengan cakram bagian bawah. Cakram bagian atas dan bawah digabungkan menggunakan baut.

4. Uji penetrasi *in vitro* gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0.05$.

Cakram dimasukkan ke dalam chamber alat disolusi dayung dengan jarak ± 2 cm antar cakram dan ujung *paddle*. Pengaturan suhu sebesar $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dan kecepatan putar *paddle* 50 rpm. Untuk memulai pengoperasian alat ditekan tombol start. Pengujian dilakukan selama 8 jam. Pengambilan sampel dari kompartemen reseptor dilakukan pada menit ke- 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 dan 480. Sampel diambil dalam jumlah 5 ml dan sesudah

setiap pengambilan dilakukan penambahan larutan dapar dapar fosfat salin pH 7,4 \pm 0,05 yang baru sebanyak 5,0 ml. Sampel yang diambil kemudian dianalisis dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

3.4.7 Penentuan Laju Penetrasi Ibuprofen

Penentuan laju penetrasi ibuprofen dilakukan menggunakan metode spektrofotometri. Hasil pengambilan sampel tiap interval waktu dianalisis serapannya pada panjang gelombang maksimum terpilih. Konsentrasi ibuprofen yang tertransport kemudian dimasukkan kedalam persamaan (1).

Hasil ibuprofen tertransport 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 tertransport selalu tetap terhadap waktu (Sinko, 2011).

3.5 Analisis Data

Data hasil pengujian berupa nilai untuk masing-masing respon yang dapat melengkapi persamaan $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_A X_B$ sehingga dapat diperoleh hubungan antara faktor (batas) dan respon (fluks dan viskositas).

Nilai koefisien b_0 , b_1 , b_2 , dan b_{12} dapat diperoleh melalui perhitungan dengan persamaan rumus $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_A X_B$. Hasil perhitungan dengan persamaan tersebut kemudian dibuat *contour plot* menggunakan program *desain expert 9.0.2 trial*.

Pembuatan *countour plot* meliputi fluks penetrasi ibuprofen dan viskositas gel sehingga diketahui efek kombinasi faktor terhadap respon. Penetapan *range* respon sangat diperlukan untuk menemukan daerah optimum. Hasil perolehan yang diharapkan dari penelitian ini yaitu nilai fluks yang maksimum dan rentang viskositas antara 200-300 dPas. *Contour plot* kemudian digabungkan menjadi *contour plot super imposed* untuk mengetahui komposisi optimum kombinasi HPMC sebagai *gelling agent* dan *menthol* sebagai *penetration enhancer* terhadap fluks.

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

1. Penambahan HPMC dapat meningkatkan laju penetrasi sediaan, sedangkan penambahan *menthol* dapat meningkatkan laju penetrasi sediaan. Interaksi HPMC dan *menthol* dapat menurunkan laju penetrasi sediaan gel dispersi padat ibuprofen - PEG 6000.
2. Penambahan HPMC dapat meningkatkan viskositas sediaan, sedangkan penambahan *menthol* dapat menurunkan viskositas sediaan. Interaksi HPMC dan *menthol* dapat meningkatkan viskositas sediaan gel dispersi padat ibuprofen - PEG 6000.
3. Formula optimum sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 diperoleh dari komposisi HPMC 2,74983 gram dan *menthol* 0,499 gram, dengan nilai viskositas 158,333 dPa.s dan nilai fluks 1,547 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka dapat disarankan :

1. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui pengaruh lamanya penyimpanan dan suhu terhadap stabilitas fisik dan kimia dispersi padat ibuprofen-PEG 6000.
2. Perlu dilakukan peningkatan pengujian secara *In Vivo* untuk mengetahui bagaimana sediaan saat di aplikasikan pada makhluk hidup.
3. Perlu dilakukan uji sensitivitas dan iritasi untuk mengetahui adakah efek iritasi saat diaplikasikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Aiache, J.M. 1993. *Farmasetika 2 Biofarmasi*. Edisi ke-2. Penerjemah: Dr. Widji Soeratri. Surabaya: Penerbit Airlangga University Press.
- Alatas, Z. 1998. Efek Radiasi Pada Kulit. *Buletin ALARA 2*. Vol 1 Hal 27-31.
- Amstrong, N.A., & James, K.C. 1996. *Pharmaceutical Experimental Design and Interpretation*. London : Taylor & Francis Publiser.
- Ansel, H. C., Allen, L. V. dan Popovich, N. G. 1999. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Seventh Edition. Philadelphia: Lippincot Williams dan Wilkins
- Aqil, M., Ahad, A., Sultana, Y., dan Ali, A. 2007. Status Terpenes as skin penetration enhancers. *J. pharm. New delhi. India*. Hamdrad University. Drug discovery today. Elsevier volume 12.
- Arellano, A., Santoyo, S., Martin, C., dan Ygartua, P. 1999. Influence of Propylene Glycol and Isopropyl Myristate on The In-Vitro Percutaneous Penetration of Declofinace Sodium from Capobol Gels. *Eur. J. Pharm. Sci.* 7(2):129-135.
- Bhalekar, M.R., Madgulkar, A.R., dan Kadam, G.J. 2015. Evaluation of gelling agents for clindamycin phospate gel. *J. pharm. Pharmaceu. Sci.* Volume 4, issue 07, 2022-2033. ISSN 2278 – 4357.
- Bruneton, J. 199. Alkaloids. In H.K Caroline *pharmacognosy : phytochemistry and medicinal plants*. 2nd ed. Paris : Lavoisier publishing.
- Bushra, R., dan Aslam, N. 2010. An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen : review article. *Oman. Med. J.*. Vol.25 Issue.3 : 155 – 161.
- Chiou, W.L., dan Riegelman, S. 1971. Pharmaceutical Applications of Solid of Solid Dispersion System. *J. Pharm. Sci.* 60(9): 1281-1302.
- Chowdari, K.P.R. dan Srinivas, L. 2000. Physical Stability and Dissolution Rate of Ibuprofen Suspension Formulated Employing Solid Dispersion. *Indian J. Pharm. Sci.*, 62, 253-256.

- Clarke, E. G. C., Moffat, A. C., Osselton, M. D., dan Widdop, B. 2005. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. London : Pharmaceutical Press.
- Ditjen POM. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi V. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Erizal, dan Salman. 2007. Karakterisasi Fisikokimia dan Laju Disolusi Dispersi Padat Ibuprofen dengan Pembawa Polietilenglikol 6000. Padang: Jurusan Farmasi FMIPA, Universitas Andalas. Diakses tanggal 8 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.
- Firisqiana,W. 2003. Pengaruh enhancer menthol terhadap karakter sediaan dan penetrasi natrium diklofenak dalam vanishing cream. *Skripsi*.
- Garg, A., Aggarwal, D., Garg, S., dan Sigla, A.K. 2002. Spreading of Semisolid Formulation: An Update. *J. Pharm. Technol*. 84 – 105.
- Hapsari, M., Tutiek, P., dan Rosita, N. 2012. Penetrasi Natrium Diklofenak Sistem Niosom Span 20 – Kolesterol Dalam Basis Gel Hpmc 4000. Surabaya.*Pharmascientia*, Vol.1, No.2, Desember 2012.
- Huber dan Ludwig. 2007. *Validation and qualification in analytical laboratorium*. Second edition. New york : informa USA, Inc.
- 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.*, 63: 103–114.
- Knight,K.L., dan Drapper,D.O. 2008. *Therapeutic Modalities: The art and the science*. Baltimore : Lippincott Williams wilkins.
- Kurniawan, A. 2014. Pengaruh konsentrasi gliserin terhadap laju penetrasi ibuprofen dalam sediaan gel disperse padat ibuprofen 6000 (1:1,5). *Skripsi*..
- Lachman, L., Liebermann, H.A., dan. Kanig, J.I. 1994. *Teori and Praktek Farmasi Industri II*. Edisi III. Jakarta: UI Press.

- Lakshmi, P.K., Kumar, M.K., Shidaran, A., dan Bhaskaran, A. 2011. Formulation And Evaluation Of Ibuprofen Topical Gel: A Novel Approach For Penetration Enhancement. *Int. J. Applied Pharm*, Vol 3.Issue 3 : 25-30.
- Lakshmi,P.K., 2011. Formulation and evaluation of ibuprofen topical gel: a novel approach for penetration enhancement. *Int. J. Pharm*ISSN- 0975-7058 Vol 3, Issue 3, 2011.
- 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, Christian., Dressman., danJennifer. 2000. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. Germany. *Eur. J. PharmandBiopharm* 50 (2000) 47±60
- Liu,Xi. 2005. Menthol facilitates the skin analgesic effect of tetracaine gel.*Chi. Int. J. Pharm.* 305 (2005) 31–36.
- Mason, M.L. 2015. The influence of polymer content on early gel-layer formation in HPMCmatrices: The use of CLSM visualisation to identify the percolation threshold *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 94 (2015) 485–492.
- Murahata, R.I., dan Aronson, P.M. 1994. The Relationship Between Solution pH and Clinical Iritancy for Carboxylic Acid-based Personel Washing Products. *J. Soc. Cosmet. Che*, 45: 239-246.
- Nurdianti,L., 2015. Formulasi dan evaluasi ibuprofen dengan viscolam sebagai gelling agent. Bakti husada. *J. Kes. BTH* Volume 14 Nomor.
- Paradkar, A., Ambike, A.A., Jadhav, B.K. dan Mahadik, K.K. 2004. Characterization of curcumin-PVP solid dispersion obtained by spray drying. *Int. J. Pharm.*, 271, 281-286.
- Patel, A., Bell,M., O'Connorb, C., Inchleyb,A., Wibawab, J., dan Lanea, M.E. 2013. Delivery of ibuprofen to the skin. *Int. J. Pharm.* 457 (2013) 9– 13
- Patravale, V., dan Bachhav, Y. 2010. Formulation of meloxicam gel for topical application: In vitro and in vivo evaluation. *Acta pharmaceutica*. Volume 60 issue, pages 153 – 163, ISSN 1846-9558.

- Peterson, M.J. 2016. Ibuprofen and acetaminophen effect on muscle inflammation after eccentric exercise. *American collage.pubmed*.
- Pokharkar, V., dan B., Mandpe, L. P., Padamwar, M. N., Ambike, A. A., Mahadik, K. R. dan Paradkar, A. 2006. Development, characterization and stabilization of amorphous form of a low Tg drug. *Powder Technol.*, vol.167, issue 1, pp. 20-25.
- Prabhu., S. 2005. Novel lipid-based formulations enhancing the in vitro. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*
- Prausnitz, M.R., dan Langer, Robert. 2008. Transdermal Drug Delivery. *Nat Biotechnol.* 26 (11):1261-1268.
- Rainsford, K.D., Ying, C., dan Smith, F.C. 1997. Effect of meloxicam, compare with other NSAIDs , on cartilage proteoglycan metabolism, synovial prostaglandinE2, and production of interleukins1,6 and 8, in human and porcine explants in organs culture. *J. pharm. Pharmacol.*, 49,991 - 998
- Ramukutty, S., dan Ramachandran, E. 2014. Reaction Rate for the Thermal Decomposition of Ibuprofen Crystals. *J. Crys. Pro. Tech.*, 4: 71-78.
- Rawat, S. 2011. Release enhancement of meloxicam from transdermal gel through cyclodextrin complexation. *Int. J. Pharm. Sci. and Res.* 2 (2): 357-365.
- Rowe, R. C., Paul, J. S., dan Marian, E. Q. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*. USA: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Sarpa., Barthi. 2008. Percutaneous Permeation Enhancement by Terpenes: Mechanistic View. *The AAPS Journal*, Vol. 10, No. 1, March 2008 (# 2008) DOI: 10.1208/s12248-008-9012-0.
- Sekiguchi, K. dan Obi, N. 1961. "Studies on Absorption of Eutectic Mixture" I. A Comparison Of The Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and That of Ordinary Sulfathiazole in Man," *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 9, pp. 866-872.
- Shah, T. J., Amin, A. F., Parikh, J. R. dan Parikh, R. H. 2007. Process optimization and characterization of poloxamer solid dispersions of a poorly water-soluble drug. *AAPS PharmSciTech.*, vol. 8, issue 2, Article 29, pp. E18-E24.

- Singh,S. 2009. *Enhanced transdermal delivery of ketoprofen From bioadhesive gels*. India. *Pak. J. Pharm. Sci.*, Vol.22, No.2, April 2009, pp.193-198.
- Singla,V., Saini,S., Singh,G., Rana.A.C., dan Joshi,B. 2011. Penetration Enhancers: A Novel Strategy for Enhancing Transdermal Drug Delivery. *Int Res J Pharm* ; 2(12):32-36.
- Sinko,P.J. 2011. *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Science: Physical Chemical and Biopharmaceutical Principle in the Pharmaceutical Sciences*, 5th edition, Lippicott William and Wilkins, Philadelphia.
- Swarbrick, J., dan Boylan,J. 1995. Percutaneous Absorption. *En. Pharm.Tech.* Vol. 11 : 413-445.
- Sweetman, S. C., Paul, S. B., Alison, B., Julie, M. M., Gail, C. N., dan Anne, V. P. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*, Thirty-sixth edition. London: Pharmaceutical Press.
- Taylor, L.S., dan Zografi, G., 1997. Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions. *Pharm. Res.*, 14: 1691–1698.
- Trommer, H., dan Neubert, R.H.H. 2006. Overcoming The Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration. *Skin Pharmacology and Physiology*. 19: 106-121.
- USP-30. 2007. *The united state pharmacopoeia, National Formulary 30th edition*. United states:pharmaceutical press.
- Vasconcelos, T., and Costa, P., 2007. Development of a rapid dissolving ibuprofen solid dispersion. *In PSWC – Pharmaceutical Sciences World Conference.*, 23:11-130.
- Voight, R. 1995. *Buku pelajaran teknologi farmasi*, di terjemahkan oleh Soendari Noerono, Gajah mada University Press, Yogyakarta, 566-576.
- Walters,. dan Kenneth,A. 2002. *Dermatological and Transdermal Formulation*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Williams, A. C., dan Barry, B. W. 2004. Penetration Enhancers. *Adv. Drug. Del. Rev.* 56: 603 –618.

Wulandari, N. 2012. Penggunaan kompleks polielektrolit gelatin – karaginan sebagai basis gel topikal. *Skripsi*.

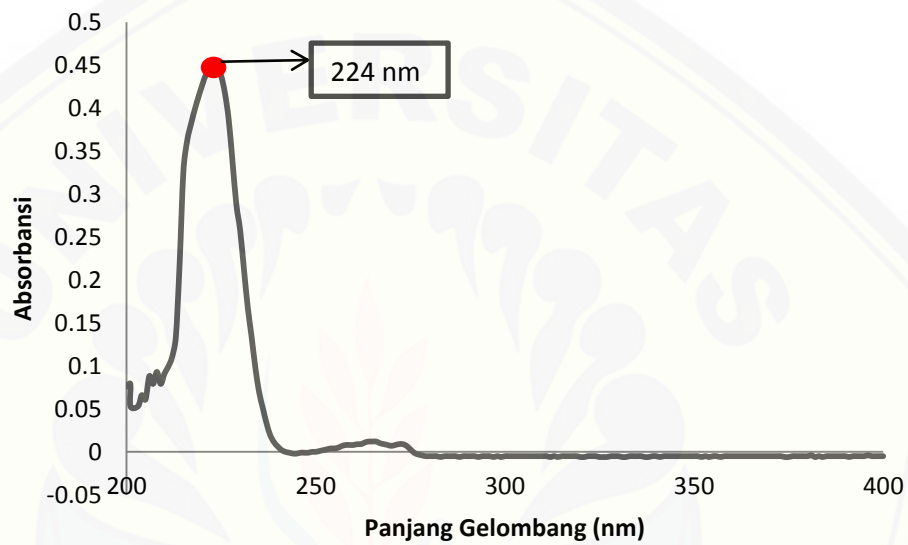
Yuliani, S.H. 2005. Formulasi gel repelan minyak atsiri tanaman akar wangi (*Vetivera zizanioidesi* (L) Nogh): Optimasi komposisi carbopol 3%.b/v–propilenglikol. *Majalah Farmasi Indonesia*, 16(4), 197 – 203, 2005.



LAMPIRAN

A. Hasil Penetapan Kadar Ibuprofen dalam Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000

A.1 Gambar 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

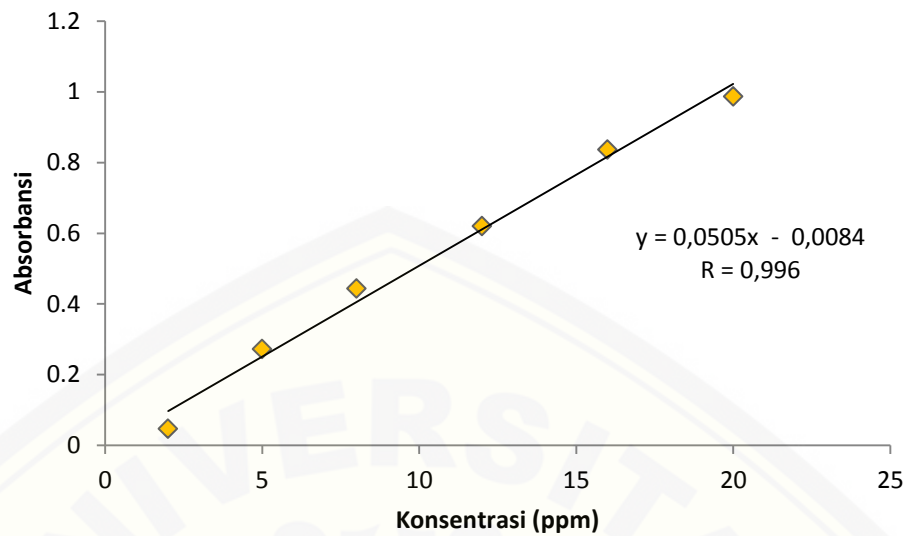
λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	0,076	251	0,001	302	-0,005	353	-0,005
201	0,079	252	0,002	303	-0,005	354	-0,006
202	0,053	253	0,003	304	-0,005	355	-0,005
203	0,053	254	0,004	305	-0,005	356	-0,005
204	0,066	255	0,004	306	-0,005	357	-0,006
205	0,061	256	0,005	307	-0,005	358	-0,005
206	0,088	257	0,007	308	-0,005	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
224	0,445	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 Gambar Kurva Baku Ibuprofen dalam Pelarut NaOH 0,1 N

Konsentrasi (Ppm)	Absorbansi
2	0,047
5	0,272
8	0,443
12	0,620
16	0,836
20	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	Kadar ibuprofen penelitian (ppm)	Kadar ibuprofen teoritis (ppm)	%recovery	Kadar rata rata \pm SD	CV
1	362,75	404,8	89,612		
2	371,0	403,2	92,014	90,167 \pm 1,641	1,82 %
3	355,5	400,0	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

o 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 :

$$\frac{10.12 \text{ mg}}{25 \text{ ml lar NaOH}} \times 1000 \text{ ppm} = 404.8 \text{ ppm}$$

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

$$\frac{14.51 \text{ ppm}}{1 \text{ ml}} \times 25 \text{ ml} = 362.75 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery} = \frac{362.75 \text{ ppm}}{404.8 \text{ ppm}} \times 100 \% = 89.1 \%$$

- 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 :

$$\frac{10,08 \text{ mg}}{25 \text{ ml lar NaOH}} \times 1000 \text{ ppm} = 403.2 \text{ ppm}$$

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

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

$$\% \text{ recovery (R1)} = \frac{371 \text{ ppm}}{403,2 \text{ ppm}} \times 100 \% = 92,01 \%$$

- 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 10,12 mg ibuprofen yaitu :

$$\frac{10 \text{ mg}}{25 \text{ ml lar NaOH}} \times 1000 \text{ ppm} = 400 \text{ ppm}$$

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

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

$$\% \text{ recovery (R1)} = \frac{355,5 \text{ ppm}}{400 \text{ ppm}} \times 100 \% = 88,875 \%$$

$$\circ \text{ Rata-rata } \% \text{ recovery} = \frac{89,1 \% + 92,01 \% + 88,8 \%}{3} = 90,167 \%$$

$$SD = \sqrt{\frac{(89,1 - 90,167)^2 + (92,01 - 90,167)^2 + (88,875 - 90,167)^2}{3-1}} = 1,641$$

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

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. Hasil Pengujian Viskositas Sediaan Gel

- Tabulasi Hasil Pengukuran Viskositas pada Sediaan Gel

Replikasi	Viskositas			
	F1	FA	FB	FAB
1	175	280	160	300
2	200	250	165	305
3	175	255	150	325
Rata-Rata ±	183,3 ±	261,67 ±	158,33 ±	310 ±
SD	14,433	16,07	7,637	13,23
CV	7,87%	6,14%	4,82%	4,26%

D. Hasil Pengujian pH Sediaan Gel

D.1 Tabulasi Hasil Pengukuran pH pada Sediaan Gel

Replikasi	pH			
	F1	FA	FB	FAB
1	7,42	7,06	6,75	6,91
2	7,05	6,88	7,35	7,15

3	7,2	7,22	7,29	7
Rata-Rata ±	7,125 ± 0,106	7,053 ± 0,710	7,13 ± 0,330	7,02 ± 0,121
SD				
CV	1,49%	2,41%	4,63%	1,72%

D.2 Hasil Uji Statistik pH Sediaan Gel Ibuprofen

Uji Normalitas

Tests of Normality

Formu la	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
pH 1.00	.121	12	.200*	.977	12	.969

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.
2.598	3	8	.125

ANOVA

pH

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.082	3	.027	.628	.617
Within Groups	.347	8	.043		
Total	.429	11			

Multiple Comparisons

pH

LSD

(I) Formu la	(J) Formu la	Mean Difference (I- J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1.00	2.00	.16000	.17003	.374	-.2321	.5521
	3.00	.11667	.17003	.512	-.2754	.5088
	4.00	.22667	.17003	.219	-.1654	.6188
2.00	1.00	-.16000	.17003	.374	-.5521	.2321

3.00		-.04333	.17003	.805	-.4354	.3488
4.00		.06667	.17003	.705	-.3254	.4588
3.00	1.00	-.11667	.17003	.512	-.5088	.2754
	2.00	.04333	.17003	.805	-.3488	.4354
	4.00	.11000	.17003	.536	-.2821	.5021
4.00	1.00	-.22667	.17003	.219	-.6188	.1654
	2.00	-.06667	.17003	.705	-.4588	.3254
	3.00	-.11000	.17003	.536	-.5021	.2821

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

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	2,8	2,7	2,7
10	3,0	3,0	3,0
20	3,5	3,5	3,5
30	3,5	3,5	3,5
50	3,5	3,5	3,5

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	2,0	2,2	2,5
10	2,8	2,8	3,2
20	3,1	3,2	3,3
30	3,1	3,2	3,3
50	3,1	3,2	3,3

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	2,3	2,0	2,3
10	2,8	2,5	2,5
20	3,4	3,3	3,3
30	3,4	3,3	3,3
50	3,4	3,3	3,3

E.4 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel FAB

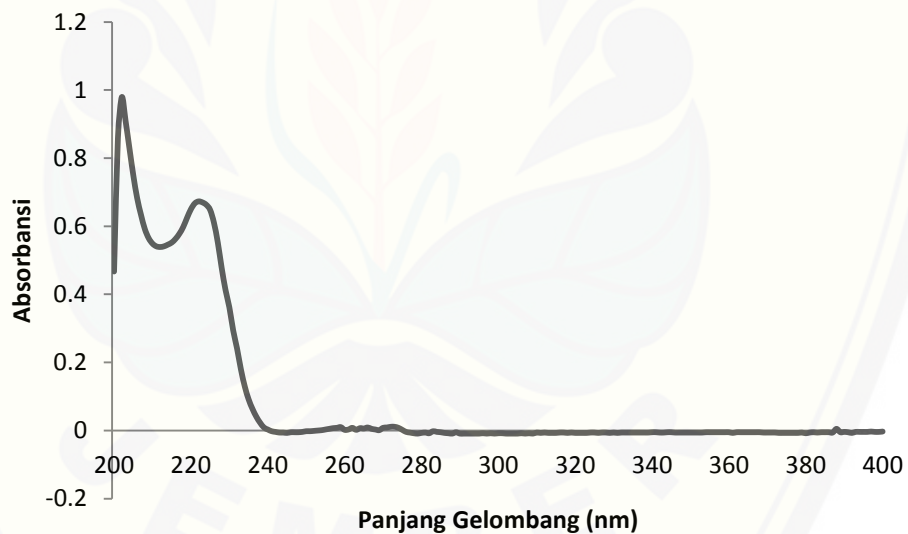
Beban yang diberikan (g)	Daya Sebar (cm)		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
5	2,0	2,1	2,0
10	2,2	2,5	2,2
20	2,7	2,6	2,6
30	2,7	2,6	2,6
50	2,7	2,6	2,6

E.5 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel F1, FA,FB, dan FAB

Formula	Daya sebar (cm) ± SD	CV
F1	3,24± 0,04	1,17%
FA	2,95± 0,05	1,73%
FB	2,96± 0,05	1,53%
FAB	2,99 ± 0,05	1,94%

F. Hasil Pengujian Kadar Sediaan Gel

F.1 Gambar 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 pada Panjang Gelombang Maksimum

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	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

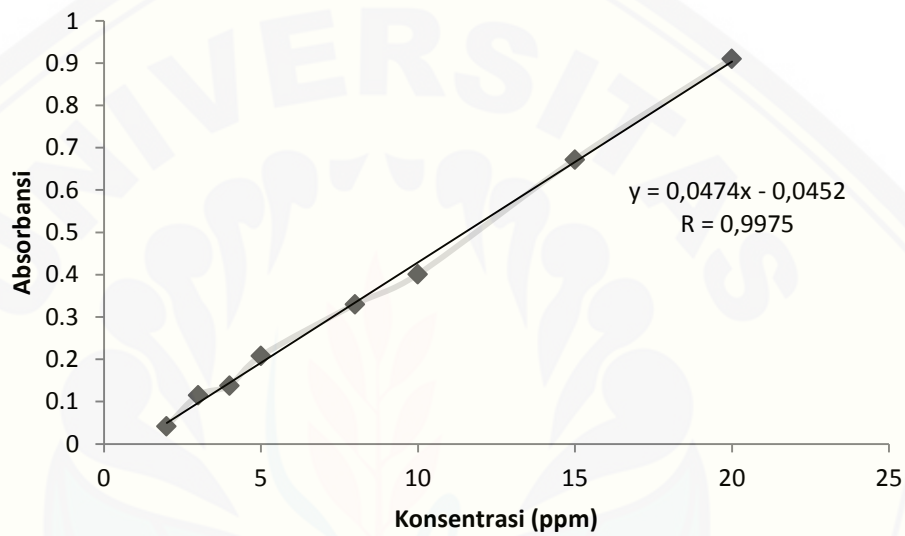
202	0,979	253	0,000	304	-0,008	355	-0,005
203	0,909	254	0,001	305	-0,008	356	-0,005
204	0,829	255	0,003	306	-0,008	357	-0,005
205	0,750	256	0,005	307	-0,008	358	-0,005
206	0,683	257	0,007	308	-0,008	359	-0,005
207	0,634	258	0,008	309	-0,008	360	-0,005
208	0,592	259	0,010	310	-0,007	361	-0,007
209	0,565	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
222	0,673	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 Gambar Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4

Konsentrasi (Ppm)	Absorbansi
2	0,042
3	0,115
4	0,138
5	0,208

8	0,330
10	0,401
15	0,672
20	0,910



- Larutan Induk Satu

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

Dibagi menjadi 6 larutan standar

- $\frac{0,5 \text{ ml}}{50 \text{ ml}} \times 200 \text{ ppm} = 2 \text{ ppm}$
- $\frac{0,5 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 200 \text{ ppm} = 4 \text{ ppm}$
- $\frac{1 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 200 \text{ ppm} = 8 \text{ ppm}$
- $\frac{5 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 200 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$
- $\frac{0,5 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 10 \text{ ppm} = 0,5 \text{ ppm}$
- $\frac{1 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 200 \text{ ppm} = 20 \text{ ppm}$

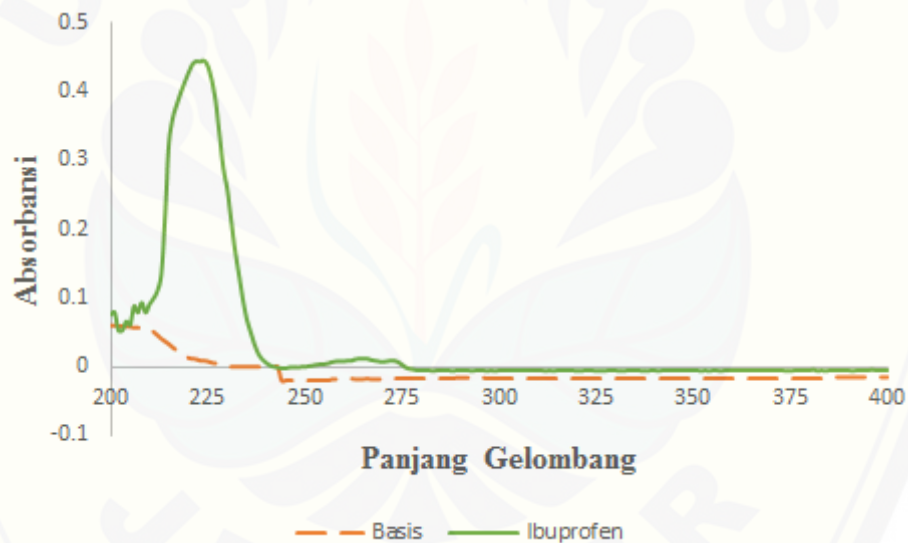
- Larutan Induk Dua

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

Dibagi menjadi 4 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 Gambar Kurva Pengaruh Basis pada Sediaan Gel



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

No	Panjang Gelombang	Absorbansi	No	Panjang Gelombang	Absorbansi
1.	220	0,013	6.	225	0,008
2.	221	0,012	7.	226	0,006
3.	222	0,011	8.	227	0,005

4.	223	0,009	9.	228	0,004
5.	224	0,009	10.	229	0,002

F.6 Tabulasi Hasil Absorbansi Ibuprofen pada Penentuan % *Recovery* Ibuprofen (Pengujian Kadar Ibuprofen)

F	Rep	Berat sampel (mg)	Abs	Kadar Ibuprofen Penelitian (ppm)	Kadar Ibuprofen Teoritis (ppm)	% <i>Recovery</i>	CV
1	1	138	0,728	15,2	15,33	99,13 %	0,51%
	2	137,4	0,776	15,28	15,27	100,09 %	
	3	138,4	0,898	15,34	15,38	99,75 %	
Rata-rata % <i>recovery</i> ± SD						99,66 ± 0,503	
A	1	137	0,678	15,11	15,22	99,26 %	0,44%
	2	137,7	0,755	15,18	15,30	99,22 %	
	3	136,9	0,639	15,04	15,21	98,88 %	
Rata-rata % <i>recovery</i> ± SD						99,12 ± 0,435	
B	1	135,7	0,747	15,29	15,08	101,41 %	0,75%
	2	136,5	0,701	15,21	15,17	100,29 %	
	3	137,2	0,614	15,18	15,24	99,58 %	
Rata-rata % <i>recovery</i> ± SD						100,42 ± 0,750	
AB	1	138,2	0,724	15,19	15,36	98,92 %	0,96%
	2	136,4	0,737	15,22	15,16	100,43 %	
	3	137,9	0,73	15,26	15,32	99,59 %	
Rata-rata % <i>recovery</i> ± SD						99,69 ± 0,964	

F.7 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 :

$$\frac{135 \text{ mg}}{15 \text{ ppm}} = \frac{138 \text{ mg}}{x}$$

$$X = 15,33 \text{ ppm (teoritis)}$$

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

$$\% \text{ recovery} = \frac{15,20}{15,33} \times 100\% = 99,13 \%$$

$$\text{Rata-rata } \% \text{ recovery F1} = \frac{99,13\% + 100,09\% + 99,75\%}{3} = 99,66 \%$$

$$\text{SD F1} = \sqrt{\frac{(99,13 - 99,66)^2 + (100,09 - 99,66)^2 + (99,75 - 99,66)^2}{2}} = 0,503$$

$$\text{CV F1} = \frac{0,503}{99,66} \times 100\% = 0,51\%$$

G. Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ibuprofen

G.1 Tabulasi hasil kadar ibuprofen tertranspor pada pengujian penetrasi ibuprofen pada sediaan gel formula 1

- Replikasi 1

t	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar Ibuprofen (ppm)	Kadar Koreksi Wurster	Jumlah Kumulatif Ibuprofen Dalam 500 ml Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{Cm}^2$)
0	0,078	0,000	0,000	0,000	0,00000
15	0,119	0,041	1,702	0,000	120,462
30	0,136	0,058	2,064	0,017	147,265
45	0,155	0,077	2,468	0,038	177,335
60	0,165	0,087	2,681	0,062	194,140
90	0,189	0,111	3,191	0,089	232,175
120	0,187	0,109	3,149	0,121	231,423
180	0,226	0,148	3,979	0,153	292,376
240	0,254	0,176	4,574	0,192	337,354
300	0,277	0,199	5,064	0,238	375,224
360	0,298	0,220	5,511	0,289	410,429
420	0,332	0,254	6,234	0,344	465,525
480	0,357	0,279	6,766	0,406	507,582

- Replikasi 2

t	Absorbansi	Abs tn-t0	Kadar Ibuprofen (ppm)	Kadar Koreksi Wurster	Jumlah Kumulatif Ibuprofen Dalam 500 ml Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{Cm}^2$)
0	0,046	0,000	0,000	0,000	0,00000
15	0,084	0,038	1,638	0,000	115,945
30	0,108	0,062	2,149	0,016	153,243
45	0,119	0,073	2,383	0,038	171,327
60	0,136	0,090	2,745	0,062	198,612

90	0,141	0,095	2,851	0,089	208,083
120	0,154	0,108	3,128	0,118	229,676
180	0,186	0,140	3,809	0,149	280,074
240	0,204	0,158	4,191	0,187	309,873
300	0,229	0,183	4,723	0,229	350,484
360	0,241	0,195	4,979	0,276	371,896
420	0,269	0,223	5,574	0,326	417,581
480	0,305	0,259	6,340	0,382	475,734

- Replikasi 3

t	Absorbansi	Abs tn-t0	Kadar Ibuprofen (ppm)	Kadar Koreksi Wurster	Jumlah Kumulatif Ibuprofen Dalam 500 ml Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{Cm}^2$)
0	0,048	0,000	0,000	0,000	0,0000
15	0,069	0,021	1,277	0,000	90,346
30	0,084	0,036	1,596	0,013	113,837
45	0,103	0,055	2,000	0,029	143,576
60	0,123	0,075	2,426	0,049	175,107
90	0,154	0,106	3,085	0,073	223,502
120	0,177	0,129	3,574	0,104	260,318
180	0,201	0,153	4,085	0,140	298,987
240	0,233	0,185	4,766	0,180	350,062
300	0,255	0,207	5,234	0,228	386,562
360	0,277	0,229	5,702	0,280	423,394
420	0,308	0,260	6,362	0,337	474,108
480	0,322	0,274	6,660	0,401	499,691

G.2 Tabulasi hasil kadar ibuprofen tertranspor pada pengujian penetrasi ibuprofen pada sediaan gel formula a

- Replikasi 1

t	Absorbansi	Abs tn-t0	Kadar Ibuprofen (ppm)	Kadar Koreksi Wurster	Jumlah Kumulatif Ibuprofen Dalam 500 ml Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{Cm}^2$)
0	0,045	0,000	0,000	0,000	0,00000
15	0,075	0,030	1,468	0,000	103,898
30	0,108	0,063	2,170	0,015	154,628
45	0,139	0,094	2,830	0,036	202,843
60	0,164	0,119	3,362	0,065	242,490
90	0,185	0,140	3,809	0,098	276,490
120	0,202	0,157	4,170	0,136	304,784
180	0,231	0,186	4,787	0,178	351,403
240	0,251	0,206	5,213	0,226	384,906
300	0,287	0,242	5,979	0,278	442,803
360	0,321	0,276	6,702	0,338	498,231
420	0,357	0,312	7,468	0,405	557,182
480	0,388	0,343	8,128	0,480	609,146

- Replikasi 2

t	Absorbansi	Abs tn-t0	Kadar Ibuprofen (ppm)	Kadar Koreksi Wurster	Jumlah Kumulatif Ibuprofen Dalam 500 ml Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{Cm}^2$)
0	0,059	0,000	0,000	0,000	0,00000
15	0,075	0,016	1,170	0,000	82,8180
30	0,098	0,039	1,660	0,012	118,279
45	0,119	0,060	2,106	0,028	151,074
60	0,138	0,079	2,511	0,049	181,175
90	0,159	0,100	2,957	0,074	214,573

120	0,16	0,101	2,979	0,104	218,172
180	0,183	0,124	3,468	0,134	254,913
240	0,209	0,150	4,021	0,169	296,517
300	0,229	0,170	4,447	0,209	329,479
360	0,256	0,197	5,021	0,253	373,282
420	0,27	0,211	5,319	0,303	397,916
480	0,303	0,244	6,021	0,357	451,371

- Replikasi 3

t	Absorbansi	Abs tn-t0	Kadar Ibuprofen (ppm)	Kadar Koreksi Wurster	Jumlah Kumulatif Ibuprofen Dalam 500 ml Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{Cm}^2$)
0	0,059	0,000	0,000	0,000	0,00000
15	0,114	0,055	2,000	0,000	141,543
30	0,126	0,067	2,255	0,020	161,028
45	0,133	0,074	2,404	0,043	173,164
60	0,155	0,096	2,872	0,067	207,993
90	0,174	0,115	3,277	0,095	238,635
120	0,201	0,142	3,851	0,128	281,610
180	0,229	0,170	4,447	0,167	326,497
240	0,256	0,197	5,021	0,211	370,300
300	0,278	0,219	5,489	0,261	406,981
360	0,302	0,243	6,000	0,316	447,004
420	0,324	0,265	6,468	0,376	484,378
480	0,346	0,287	6,936	0,441	522,082

G.3 Tabulasi hasil kadar ibuprofen tertranspor pada pengujian penetrasi ibuprofen pada sediaan gel formula b

- Replikasi 1

t	Absorbansi	Abs tn-t0	Kadar Ibuprofen (ppm)	Kadar Koreksi Wurster	Jumlah Kumulatif Ibuprofen Dalam 500 ml Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{Cm}^2$)
0	0,081	0,000	0,000	0,000	0,00000
15	0,131	0,050	1,894	0,000	134,014
30	0,187	0,106	3,085	0,019	219,677
45	0,231	0,150	4,021	0,050	288,115
60	0,281	0,200	5,085	0,090	366,250
90	0,331	0,250	6,149	0,141	445,137
120	0,381	0,300	7,213	0,202	524,778
180	0,431	0,350	8,277	0,274	605,171
240	0,491	0,410	9,553	0,357	701,375
300	0,551	0,470	10,830	0,453	798,482
360	0,619	0,538	12,277	0,561	908,539
420	0,673	0,592	13,426	0,684	998,539
480	0,731	0,650	14,660	0,818	1095,376

- Replikasi 2

t	Absorbansi	Abs tn-t0	Kadar Ibuprofen (ppm)	Kadar Koreksi Wurster	Jumlah Kumulatif Ibuprofen Dalam 500 ml Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{Cm}^2$)
0	0,097	0,000	0,000	0,000	0,00000
15	0,147	0,050	1,894	0,000	134,014
30	0,198	0,101	2,979	0,019	212,149
45	0,246	0,149	4,000	0,049	286,534
60	0,306	0,209	5,277	0,089	379,711
90	0,367	0,270	6,574	0,141	475,298

120	0,427	0,330	7,851	0,207	570,297
180	0,489	0,392	9,170	0,286	669,211
240	0,547	0,450	10,404	0,377	763,036
300	0,609	0,512	11,723	0,481	863,758
360	0,664	0,567	12,894	0,599	954,872
420	0,724	0,627	14,170	0,728	1054,343
480	0,789	0,692	15,553	0,869	1162,247

- Replikasi 3

t	Absorbansi	Abs tn-t0	Kadar Ibuprofen (ppm)	Kadar Koreksi Wurster	Jumlah Kumulatif Ibuprofen Dalam 500 ml Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{Cm}^2$)
0	0,091	0,000	0,000	0,000	0,00000
15	0,134	0,043	1,745	0,000	123,474
30	0,173	0,082	2,574	0,017	183,433
45	0,221	0,130	3,596	0,043	257,533
60	0,278	0,187	4,809	0,079	345,907
90	0,324	0,233	5,787	0,127	418,575
120	0,372	0,281	6,809	0,185	494,948
180	0,423	0,332	7,894	0,253	576,561
240	0,477	0,386	9,043	0,332	663,459
300	0,531	0,440	10,191	0,423	751,171
360	0,592	0,501	11,489	0,524	850,236
420	0,621	0,530	12,106	0,639	902,034
480	0,681	0,590	13,383	0,760	1000,949

G.4 Tabulasi hasil kadar ibuprofen tertranspor pada pengujian penetrasi ibuprofen pada sediaan gel formula AB

- Replikasi 1

t	Absorbansi	Abs tn -t0	Kadar Ibuprofen (ppm)	Kadar Koreksi Wurster	Jumlah Kumulatif Ibuprofen Dalam 500 ml Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{Cm}^2$)
0	0,078	0,000	0,000	0,000	0,00000
15	0,118	0,040	1,681	0,000	118,956
30	0,158	0,080	2,532	0,017	180,377
45	0,208	0,130	3,596	0,042	257,457
60	0,260	0,182	4,702	0,078	338,302
90	0,266	0,188	4,830	0,125	350,665
120	0,321	0,243	6,000	0,173	436,901
180	0,376	0,298	7,170	0,233	523,964
240	0,426	0,348	8,234	0,305	604,328
300	0,476	0,398	9,298	0,387	685,444
360	0,506	0,428	9,936	0,480	737,197
420	0,532	0,454	10,489	0,580	783,379
480	0,566	0,488	11,213	0,685	841,999

- Replikasi 2

t	Absorbansi	Abs tn-t0	Kadar Ibuprofen (ppm)	Kadar Koreksi Wurster	Jumlah Kumulatif Ibuprofen Dalam 500 ml Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{Cm}^2$)
0	0,082	0,000	0,000	0,000	0,00000
15	0,114	0,032	1,511	0,000	106,910
30	0,131	0,049	1,872	0,015	133,577
45	0,147	0,065	2,213	0,034	158,995

60	0,169	0,087	2,681	0,056	193,688
90	0,228	0,146	3,936	0,083	284,426
120	0,258	0,176	4,574	0,122	332,385
180	0,288	0,206	5,213	0,168	380,795
240	0,328	0,246	6,064	0,220	444,715
300	0,361	0,279	6,766	0,281	498,698
360	0,409	0,327	7,787	0,348	575,763
420	0,458	0,376	8,830	0,426	655,057
480	0,508	0,426	9,894	0,514	736,595

- Replikasi 3

t	Absorbansi	Abs tn-t0	Kadar Ibuprofen (ppm)	Kadar Koreksi Wurster	Jumlah Kumulatif Ibuprofen Dalam 500 ml Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{Cm}^2$)
0	0,065	0,000	0,000	0,000	0,00000
15	0,081	0,016	1,170	0,000	82,8180
30	0,104	0,039	1,660	0,012	118,279
45	0,143	0,078	2,489	0,028	178,178
60	0,171	0,106	3,085	0,053	222,102
90	0,201	0,136	3,723	0,084	269,458
120	0,236	0,171	4,468	0,121	324,796
180	0,261	0,196	5,000	0,166	365,602
240	0,301	0,236	5,851	0,216	429,372
300	0,341	0,276	6,702	0,274	493,744
360	0,371	0,306	7,340	0,341	543,660
420	0,411	0,346	8,191	0,415	609,086
480	0,443	0,378	8,872	0,497	663,068

G.5 Contoh Perhitungan Massa Ibuprofen Tertransportasi Melalui Membran

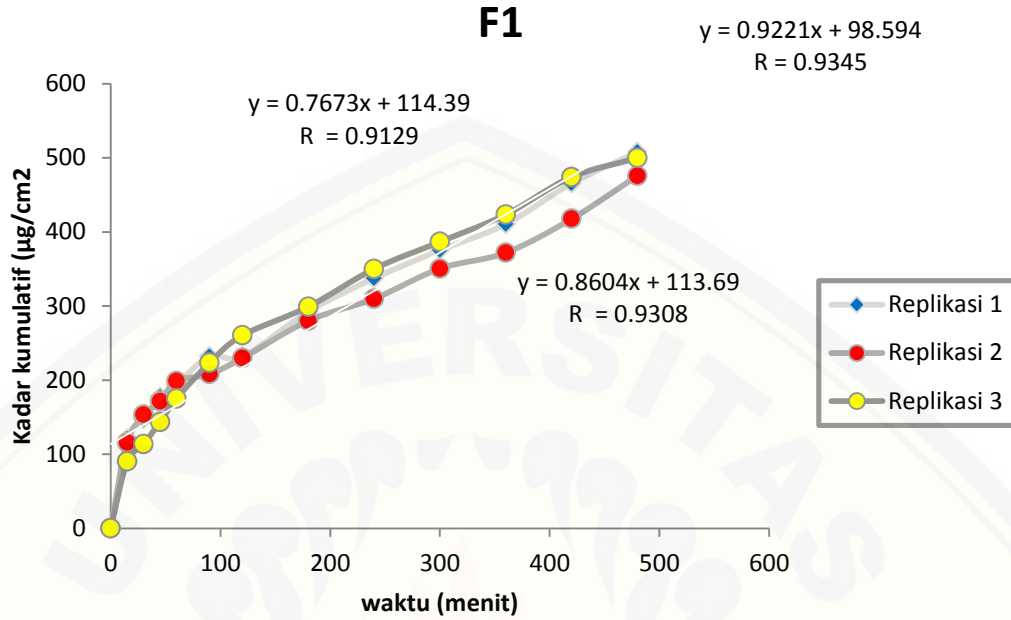
Menggunakan Alat *Dissolution Tester*

Pada pengambilan sampel F0R1 diambil 5,0 ml sampel

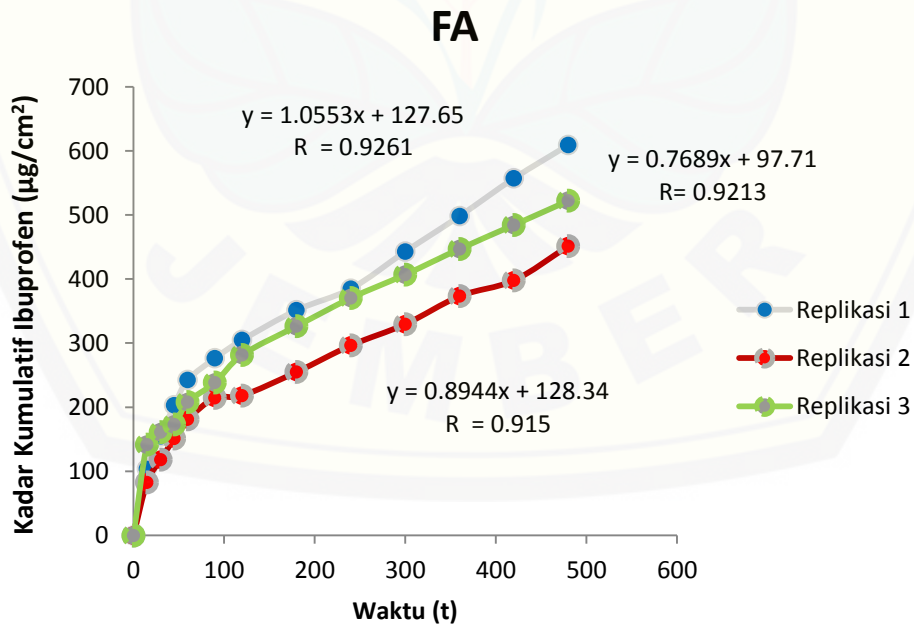
Diketahui:

- Serapan menit ke-15 = 0,041
- $T_{15} - t_0$ = 0,119 - 0,078
= 0,041
- Diameter sel difusi = 3 cm
- Luas penampang membran = πr^2
= 3,14 x (1,5)²
= 7,065
- Persamaan regresi $y = 0,0472x + (-0,0398)$
0,041 = 0,0472x - 0,0398
0,0808 = 0,0472x
x = 1.702 ppm ($\mu\text{g/ml}$)
- Faktor Koreksi Wuster = 5/500 x $C_{\text{kum}}(t_0)$
= 5/500 x 0
= 0
- Jumlah kumulatif ibuprofen dalam 500 mL PBS pH \pm 7,4
(Kadar ibuprofen + faktor koreksi wuster)/luas x 500 mL
(1.702 + 0)/7.065 x 500 mL = 120.462 $\mu\text{g/cm}$

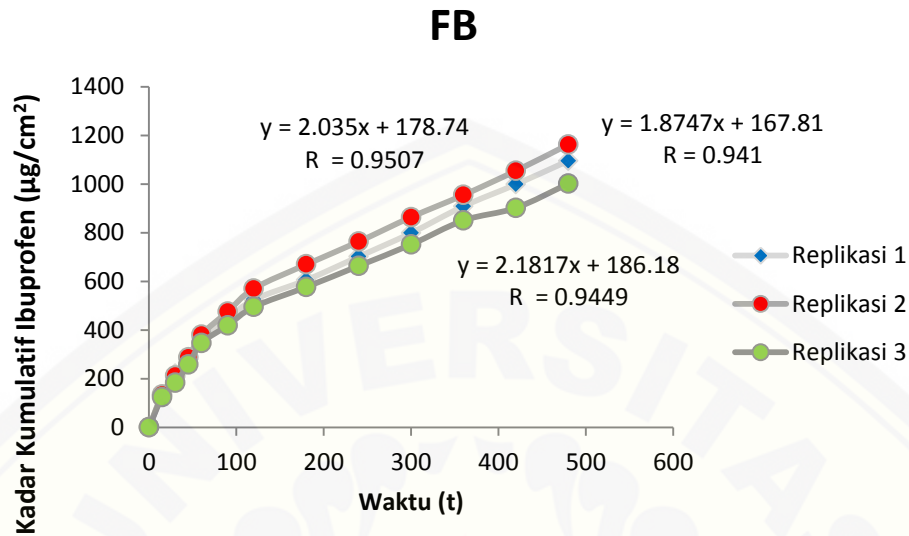
G.6 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan gel formula 1



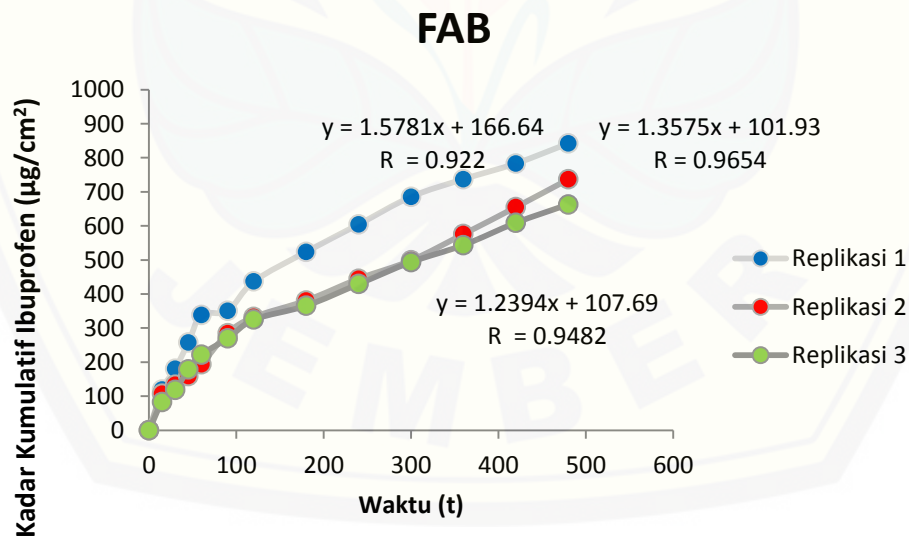
G.7 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan gel formula A



G.8 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan gel formula B

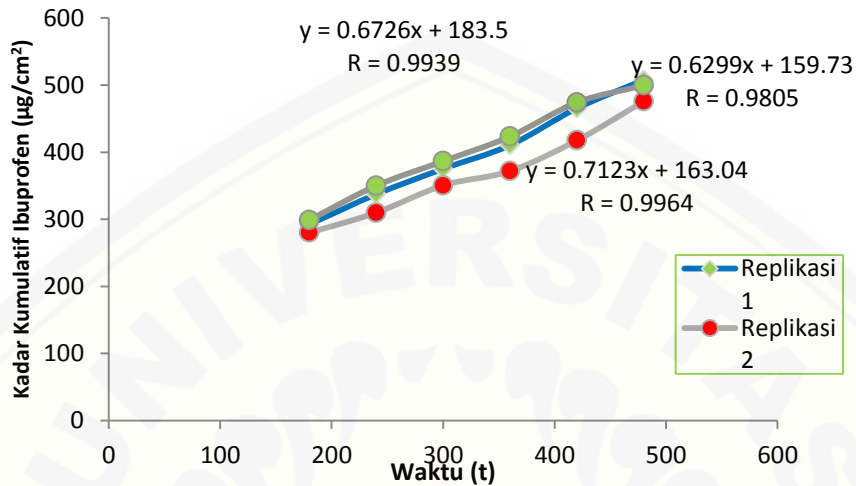


G.9 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan gel formula AB

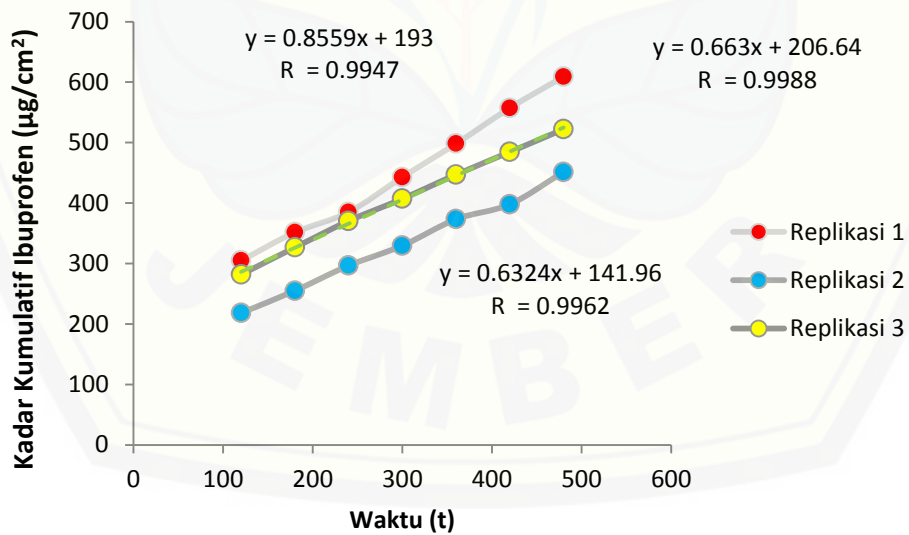


H. Grafik Fluks Penetrasi Sediaan Gel

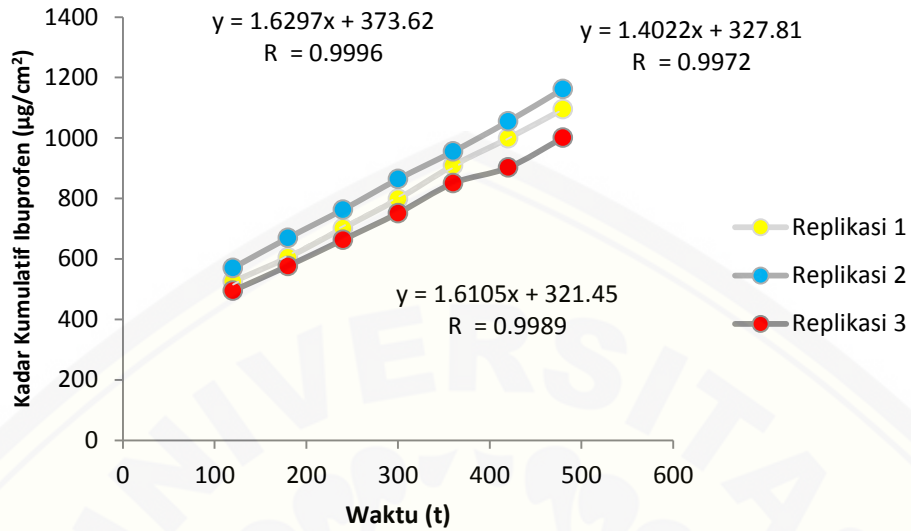
H.1 Grafik fluks penetrasi sediaan gel formula 1



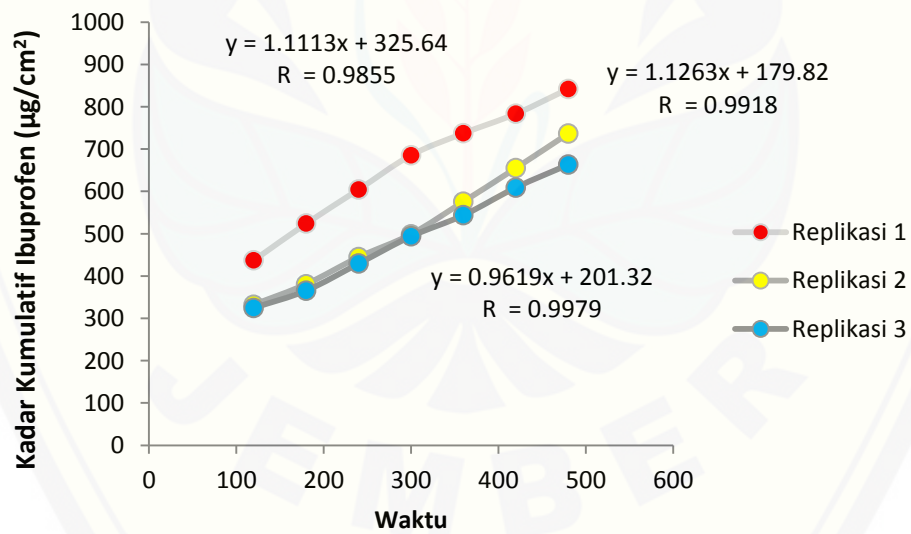
H.2 Grafik fluks penetrasi sediaan gel formula A



H.3 Grafik fluks penetrasi sediaan gel formula B



H.4 Grafik fluks penetrasi sediaan gel formula AB



I. Uji Statistik pH Sediaan Gel Ibuprofen

I.1 Hasil Uji Statistik pH Sediaan Gel Ibuprofen

Uji Normalitas

Tests of Normality

Formu la	Kolmogorov-Smirnov ^a	Shapiro-Wilk				
		Statistic	df	Sig.		
pH 1.00	.121	12	.200*	.977	12	.969

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.
2.598	3	8	.125

ANOVA

pH

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.082	3	.027	.628	.617
Within Groups	.347	8	.043		
Total	.429	11			

Multiple Comparisons

pH

LSD

(I) Formu la	(J) Formu la	95% Confidence Interval				
		Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
1.00	2.00	.16000	.17003	.374	-.2321	.5521
	3.00	.11667	.17003	.512	-.2754	.5088
	4.00	.22667	.17003	.219	-.1654	.6188
2.00	1.00	-.16000	.17003	.374	-.5521	.2321

	3.00						
	4.00						
3.00	1.00						
	2.00						
	4.00						
4.00	1.00						
	2.00						
	3.00						

*. 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 Viskositas

$$\begin{aligned}
 \text{Faktor A} &= \frac{1}{2n} (ab + a - b - (1)) \\
 &= \frac{1}{2 \times 3} (960 + 700 - 470 - (510)) \\
 &= 113,3
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Faktor B} &= \frac{1}{2n} (ab + b - a - (1)) \\
 &= \frac{1}{2 \times 3} (960 + 470 - 700 - (510)) \\
 &= 36,7
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Faktor AB} &= \frac{1}{2n} (ab + (1) - a - b) \\
 &= \frac{1}{2 \times 3} (960 + 510 - 700 - 470) \\
 &= 50
 \end{aligned}$$

J.2 Hasil Pengujian Respon Viskositas

Response 1 viskositas

ANOVA for selected factorial model					
Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]					
Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F
Model	44116.67	3	14705.56	84.03	< 0.0001 significant
<i>A-HPMC</i>	39675.00	1	39675.00	226.71	< 0.0001
<i>B-Menthol</i>	408.33	1	408.33	2.33	0.1651
<i>AB</i>	4033.33	1	4033.33	23.05	0.0014
Pure Error	1400.00	8	175.00		
Cor Total	45516.67	11			

The Model F-value of 84.03 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, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant.

If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	13.23	R-Squared	0.9692
Mean	228.33	Adj R-Squared	0.9577
C.V. %	5.79	Pred R-Squared	0.9308
PRESS	3150.00	Adeq Precision	19.858

The "Pred R-Squared" of 0.9308 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9577;

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 19.858 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

	Coefficient		Standard	95% CI	95% CI	
Factor	Estimate	df	Error	Low	High	VIF
Intercept	228.33	1	3.82	219.53	237.14	
A-HPMC	57.50	1	3.82	48.69	66.31	1.00
B-Menthol	5.83	1	3.82	-2.97	14.64	1.00
AB	18.33	1	3.82	9.53	27.14	1.00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned}
 \text{viskositas} &= \\
 &+228.33 \\
 &+57.50 * A \\
 &+5.83 * B \\
 &+18.33 * AB
 \end{aligned}$$

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:

$$\begin{aligned}
 \text{viskositas} &= \\
 &+38.05556 \\
 &+58.88889 * \text{HPMC} \\
 &-571.11111 * \text{Menthol} \\
 &+195.55556 * \text{HPMC} * \text{Menthol}
 \end{aligned}$$

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:

- 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.

Use your mouse to right click on individual cells for definitions.

J.3 Hasil Pengujian Respon Fluks

J.4 Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya terhadap Nilai fluks

$$\begin{aligned} \text{Faktor A} &= \frac{1}{2n} (ab + a - b - (1)) \\ &= \frac{1}{2 \times 3} (3,1995 + 2,1516 - 4,6424 - (2,0078)) \\ &= -0,216 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Faktor B} &= \frac{1}{2n} (ab + b - a - (1)) \\ &= \frac{1}{2 \times 3} (3,1995 + 4,6424 - 2,1516 - (2,0078)) \\ &= 0,613 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Faktor AB} &= \frac{1}{2n} (ab + (1) - a - b) \\ &= \frac{1}{2 \times 3} (3,1995 + 2,0078 - 2,1516 - 4,6424) \\ &= -0,264 \end{aligned}$$

J.5 Hasil Pengujian Respon Fluks

Response 2 fluks

Response 2 fluks

ANOVA for selected factorial model						
Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]						
Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	
					Prob > F	
Model	1.48	3	0.49	48.52	< 0.0001	significant
<i>A-HPMC</i>	0.14	1	0.14	14.03	0.0057	
<i>B-Menthol</i>	1.13	1	1.13	111.03	< 0.0001	
<i>AB</i>	0.21	1	0.21	20.50	0.0019	

Pure Error	0.081	8	0.010
Cor Total	1.56	11	

The Model F-value of 48.52 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, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy),

model reduction may improve your model.

Std. Dev.	0.10	R-Squared	0.9479
Mean	1.00	Adj R-Squared	0.9284
C.V. %	10.06	Pred R-Squared	0.8828
PRESS	0.18	Adeq Precision	15.065

The "Pred R-Squared" of 0.8828 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9284;

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 15.065 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

	Coefficient		Standard	95% CI	95% CI	
Factor	Estimate	df	Error	Low	High	VIF
Intercept	1.00	1	0.029	0.93	1.07	
A-HPMC	-0.11	1	0.029	-0.18	-0.042	1.00
B-Menthol	0.31	1	0.029	0.24	0.37	1.00
AB	-0.13	1	0.029	-0.20	-0.065	1.00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

fluks	=
+1.00	
-0.11	* A
+0.31	* B
-0.13	* AB

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:

$$\begin{aligned} \text{fluks} &= \\ &-2.09294 \\ &+0.79296 * \text{HPMC} \\ &+5.02858 * \text{Menthol} \\ &-1.40391 * \text{HPMC} * \text{Menthol} \end{aligned}$$

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:

- 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.

Constraints						
Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:HPMC	is in range	2.75	3.25	1	1	3
B:Menthol	is in range	0.5	1.25	1	1	3
viskositas	is in range	50	200	1	1	3
fluks	maximize	0.6299	1.6297	1	1	3

Solutions

Number	HPMC	Menthol	viskositas	fluks	Desirability	
1	2.750	1.250	158.333	1.547	0.918	Selected
2	2.750	1.241	158.646	1.537	0.907	
3	2.764	1.250	162.605	1.534	0.904	
4	2.769	1.250	164.057	1.529	0.900	
5	2.786	1.250	169.105	1.513	0.884	
6	2.788	1.250	169.769	1.511	0.881	
7	2.810	1.250	176.526	1.490	0.860	
8	2.815	1.250	177.931	1.485	0.856	
9	2.848	1.250	188.082	1.453	0.823	
10	2.865	1.250	193.288	1.437	0.807	

L. Dokumentasi Alat dan Pengujian

L.1 Waterbath



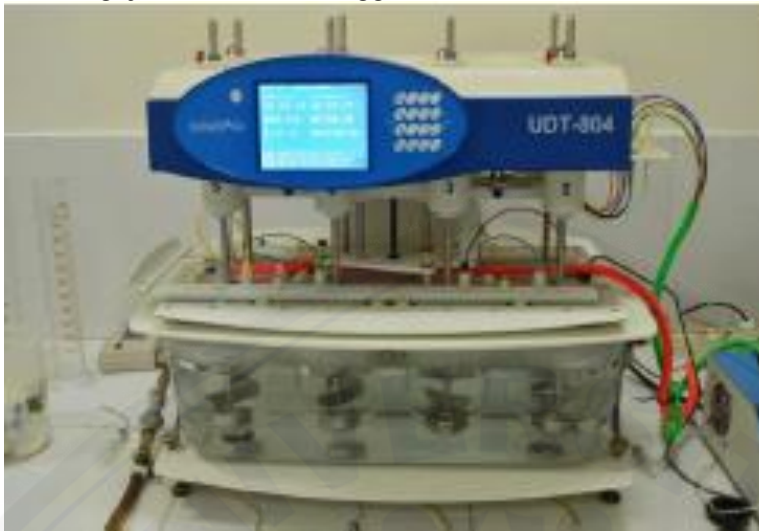
L.2 Pengujian Viskositas menggunakan *Viscotester*



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




湖北百利格莱制药有限公司
 HUBEI BAILIGE LAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Certificate of Analysis
 ISSUING DATE: JUL 15, 2013
 No. 251359

Product: Ibuprofen (490mg/ml)
 Batch: C103-150617204
 Manufacturing Date: 2013-06-18
 Expiry Date: 2020-06-17


Test Standard: BP
 Quantity: 1540kg
 Testing Date: 2013-06-19

Item	Specification	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 alkaline hydroxides and carbonates.	Conforms
Identification	A. Melting Point: 73.0–75.0°C C. IR Spectral Match	73.3–75.4°C Conforms
Optical Rotation	+0.00° – +0.05°	+0.30°
Appearance of Solution	Clear and Colorless	Conforms
Related Substances	2-(4-(2-methylpropoxy)phenyl)propanoic acid (impurity A): not more than 0.15%	0.02%
	2-(4-(2-methylpropoxy)phenyl)propanoic acid (impurity F): not more than 0.15%	Not detected
	2-(4-methylphenyl)propanoic acid (impurity D): not more than 0.05%	Not detected
	2-(4-methylphenyl)propanoic acid (impurity N): not more than 0.15%	0.02%
	2-(4-propylphenyl)propanoic acid (impurity H): not more than 0.05%	0.01%
	2-(4-tert-butylphenyl)propanoic acid (impurity H): not more than 0.15%	Not detected
	Free alkaline impurity: not more than 0.05%	0.08%
	Total impurities: not more than 0.2%	0.08%
Heavy Metals	Not More Than 10ppm	<10ppm
Loss on Drying	Not More Than 0.5%	0.10%
Residual Ash	Not More Than 0.1%	0.01%
Assay (Dry Basis)	98.0% – 101.0%	99.9%
Residual Solvent (Theobromine)	Not more than 250ppm	4 ppm
ADDITIONAL TESTS		
Bulk Density	0.20-0.50g/ml	0.39g/ml
Tapped Density	0.40-0.75g/ml	0.59g/ml
Median Particle Size	300µm	35.9µm
Conclusion: This product meets the BP specification. *Note: The test for impurity F described in the monograph is not necessary since this impurity cannot be present with the purity of this product.		

On inspection: 曹洪涛 Checked by: 仲强 Assisted: 叶金成 于晓飞 吴林竹 刘月 冯琳

CHECK NUMBER: 0417703001 DATE: 20130619

INDUSTRIAL WORK NUMBER: 081100107 DATE: 1988


 Yudi's Invention, S.S.I, A/C
 S.M.A. 32.16 / 2013 / 1.042

Plant of production: Hubei Qianxin-Genzyme pharmaceutical CO., LTD.
 120 Yangxin Road Chao-46100 Jiguan City Eshan Province