



**OPTIMASI HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA DAN GLISERIN  
PADA SEDIAAN GEL DISPERSI PADAT IBUPROFEN –  
POLIETILEN GLIKOL**

**SKRIPSI**

Oleh :

**Rani Firda Nur Imaniah Azis  
NIM 122210101066**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2016**



**OPTIMASI HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA DAN GLISERIN  
PADA SEDIAAN GEL DISPERSI PADAT IBUPROFEN –  
POLIETILEN GLIKOL**

**SKRIPSI**

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

Oleh :

**Rani Firda Nur Imaniah Azis  
NIM 122210101066**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2016**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat dan anugerah-Nya kepada setiap hamba-Nya yang selalu berjuang di jalan-Nya dalam kebaikan dan menuntut ilmu.
2. Ayah Abdul Azis, Ibunda Yayuk Patminiwati, Kakak Ice Windayani, Achmad Zakaria, Ronny Kurniawan, Maria Meydita, dan keponakan Nadine Azzahra, Athalla Ukasyah, Azzam Kharamain terima kasih atas jerih payah, kasih sayang, dorongan, nasihat dan air mata yang menetes dalam setiap untaian do'a yang senantiasa mengiringi setiap langkah bagi keberhasilan penulis.
3. Guru-guru penulis sejak TK sampai SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi terhormat, yang telah menjadi tempat menimba ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran.
4. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2012 dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

**MOTTO**

Dimana Ada Kemauan Pasti Ada Jalan – Bismillah

(Nur Sehat)



**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rani Firda Nur Imaniah Azis

NIM : 122210101066

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Gliserin pada Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen – Polietilen Glikol ” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah penulis sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun, dan bukan karya jiplakan. Penulis bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, Desember 2016

Yang menyatakan,

Rani Firda Nur Imaniah Azis

NIM. 122210101066

**SKRIPSI**

**Optimasi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Gliserin pada Sediaan Gel  
Dispersi Padat Ibuprofen – Polietilen Glikol**

Oleh

Rani Firda Nur Imaniah Azis

NIM. 122210101066

Pembimbing

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

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

PENGESAHAN

Skripsi Berjudul “Optimasi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Gliserin pada Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen – Polietilen Glikol” telah diuji dan disahkan pada:

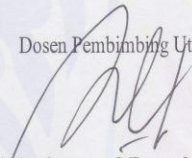
Hari, tanggal : Senin, 19 Desember 2016

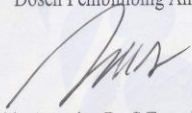
Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama

Dosen Pembimbing Anggota,

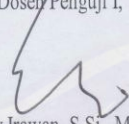
  
Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt.  
NIP 1982040620060402001


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

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

  
Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.  
NIP197503092001121001

  
Lusya Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt.  
NIP197910032003122001

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



## RINGKASAN

**Optimasi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Gliserin pada Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen – Polietilen Glikol** : Rani Firda Nur Imaniah Azis, 122210101066; 2016; 113 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Ibuprofen merupakan obat anti inflamasi non steroid (AINS) yang mekanisme penghambatannya secara non selektif terhadap COX-1 (siklooksigenase-1) dan COX-2 (siklooksigenase-2) (Bushra dan Aslam, 2010). Ibuprofen digunakan dalam jangka panjang untuk terapi rematik dan kondisi muskuloskeletal lainnya (Rainford, 2009).

Penggunaan ibuprofen dalam waktu yang panjang dapat memicu pendarahan pada lambung serta meningkatkan risiko ulserasi di usus (Bushra dan Aslam, 2010). Efek samping yang ditimbulkan pada sediaan ibuprofen secara peroral dapat dihindari dengan membuat sediaan dengan sistem penghantaran transdermal.

Salah satu bentuk sediaan transdermal adalah gel. Beberapa kelebihan yang dimiliki oleh sediaan gel diantaranya seperti penyebaran yang baik pada kulit, adanya penguapan lambat dari kulit sehingga menimbulkan efek dingin, mudah dalam pencucian dengan air, serta pelepasan obat yang baik (Voight, 1995).

Ibuprofen merupakan obat golongan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II. Permasalahan utama pada BCS kelas II pada saat formulasi sediaan gel yaitu sulit untuk larut dalam air (Sweetman *et al.*, 2009). Metode yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan ibuprofen dalam penelitian ini yaitu dengan membuat dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 dengan perbandingan 1 : 1,5 menggunakan metode peleburan (Erizal dan Salman, 2007).

Pemilihan *gelling agent* dan *penetration enhancer* pada sediaan gel sangat berpengaruh terhadap organoleptis sediaan dan kemampuan bahan aktif untuk dapat terpenetrasi ke dalam kulit. *Gelling agent* yang digunakan adalah HPMC sedangkan Gliserin dipilih sebagai *penetration enhancer* (Rasool *et al.*, 2010). Penelitian ini dilakukan untuk menentukan formula optimum kombinasi gliserin



dan HPMC yang dapat memberikan laju penetrasi yang maksimum secara *in vitro* dan rentang viskositas antara 100-300 dPa.s. Evaluasi sediaan yang dilakukan meliputi uji organoleptis, pH, daya sebar, viskositas dan laju penetrasi. Viskositas dan laju penetrasi dipilih sebagai respon pada analisis menggunakan *software Design Expert versi 10.0.3 trial*.

Hasil pengujian viskositas menunjukkan bahwa FA>FAB>F1>FB dengan nilai viskositas berturut-turut 303,33 dPa.s, 255,00 dPa.s, 206,67 dPa.s, dan 181,67 dPa.s. Hasil pengujian laju penetrasi menunjukkan bahwa fluks FB>F1>FAB>FA dengan nilai fluks berturut turut 1,403  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .menit, 1,001  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .menit, 0,892  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .menit, dan 0,756  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .menit. Hasil analisis menggunakan *software Design Expert versi 10.0.3 trial* diperoleh 5 solusi dengan formula terpilih FB sebagai formula optimum karena fluks laju penetrasi yang dihasilkan paling besar dan viskositasnya memenuhi rentang yang diinginkan.

## PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Gliserin pada Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen – Polietilen Glikol”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Ayah Abdul Azis dan Ibunda Yayuk Patminiwati yang telah mencurahkan cinta, doa dan usaha secara materil maupun motivasi yang tiada henti-hentinya sehingga penulis mampu berjuang untuk menyelesaikan skripsi ini;
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 Nurrahmanto., S.Farm., Msc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Viddy Agustian R., S.Farm., Msc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberi bimbingan, dorongan, meluangkan waktu, pikiran, perhatian dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik;
4. Bpk. Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Ibu Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II, yang telah memberikan saran dan kritik yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
5. Ibu Indah Purnama Sari, S.Si., M.Farm., Apt. dan Ibu Siti Muslichah, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memotivasi hingga terselesaikannya skripsi ini;
6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, saran dan kritik kepada penulis;

7. 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;
8. Mbak Winda, Mas Jaka, Mas Ronny dan Mbak Dita yang senantiasa memberikan do'a dan dukungan selama proses penulisan skripsi;
9. Keponakan Nadine Azzahra, Athalla Ukasyah, dan Azzam Kharamain yang telah menggembirakan suasana rumah sehingga penulis tidak jenuh dan senantiasa termotivasi untuk melakukan yang terbaik;
10. Keluarga besar penulis yang telah memberikan pengorbanan yang tak terhingga, perhatian, kasih sayang, tenaga, pikiran, doa dan semangat yang besar pada penulis terutama selama penyusunan skripsi ini.
11. Sahabat seperjuangan penelitian Ifa Rosi Mahrifah, Maharani Dwi Pratiwi, Baiq Wahyudyati K.Q. yang telah melalui seluruh proses penyusunan skripsi bersama, meluangkan waktu untuk saling bertukar pikiran dan menyemangati satu sama lain;
12. Sahabat dan saudara Kinanthi, Yayan, Dea, Citra, Sarah, Arimbi, Dhany, Umam, Tsabit, Ratih, Wafi, Yoghi, Iqbal, Adit dan Vio yang senantiasa ada untuk memberikan semangat, doa, dukungan, dan inspirasi kepada penulis.
10. Rekan-rekan seperjuangan angkatan 2012 "Petrok Rolas" yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu menjadi sebuah keluarga.
11. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Hanya doa yang dapat penulis panjatkan semoga segala kebaikan dan dukungan yang diberikan kepada penulis mendapat balasan dari Tuhan. Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, Desember 2016

Penulis

**DAFTAR ISI**

|   | Halaman |
|---|---------|
| <b>HALAMAN JUDUL</b> .....                  | i       |
| <b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....            | ii      |
| <b>HALAMAN MOTTO</b> .....                  | iii     |
| <b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....             | iv      |
| <b>HALAMAN PEMBIMBINGAN</b> .....           | v       |
| <b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....             | vi      |
| <b>RINGKASAN</b> .....                      | vi      |
| <b>PRAKATA</b> .....                        | ix      |
| <b>DAFTAR ISI</b> .....                     | xi      |
| <b>DAFTAR TABEL</b> .....                   | xv      |
| <b>DAFTAR GAMBAR</b> .....                  | xvi     |
| <b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....                | xvii    |
| <b>BAB I. PENDAHULUAN</b>                   |         |
| <b>1.1 Latar Belakang</b> .....             | 1       |
| <b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....            | 3       |
| <b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....          | 3       |
| <b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....         | 3       |
| <b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>             |         |
| <b>2.1 Tinjauan Kulit</b> .....             | 4       |
| 2.1.1 Definisi dan Karakteristik Kulit..... | 4       |
| 2.1.2 Fungsi Kulit .....                    | 4       |
| 2.1.3 Anatomi Kulit .....                   | 5       |
| <b>2.2 Tinjauan Dispersi Padat</b> .....    | 6       |
| 2.2.1 Definisi Dispersi Padat .....         | 6       |
| 2.2.2 Metode Preparasi Dispersi Padat ..... | 7       |
| 1. Metode Peleburan .....                   | 7       |
| 2. Metode Pelarutan.....                    | 7       |
| 3. Metode Peleburan-Pelarutan .....         | 7       |

|  |    |
|--|----|
| 2.2.3 Manfaat Dispersi Padat .....                               | 8  |
| <b>2.3 Tinjauan Gel</b> .....                                    | 9  |
| 2.3.1 Definisi Gel .....   | 9  |
| 2.3.2 Klasifikasi Gel .....                                      | 9  |
| 2.3.3 Keuntungan Gel .....                                       | 9  |
| <b>2.4 Tinjauan Penetrasi Obat Melalui Kulit</b> .....           | 10 |
| <b>2.5 Tinjauan Peningkat Penetrasi</b> .....                    | 12 |
| <b>2.6 Tinjauan Bahan</b> .....                                  | 13 |
| 2.6.1 Ibuprofen .....  | 13 |
| 2.6.2 Polietilenglikol (PEG 6000) .....                          | 14 |
| 2.6.3 Gliserin .....   | 15 |
| 2.6.4 Hidroksipropil Metil Selulosa (HPMC) .....                 | 15 |
| 2.6.5 Propilen glikol .....                                      | 16 |
| 2.6.6 Trietanolamin (TEA) .....                                  | 16 |
| 2.7 Tinjauan Desain Faktorial .....                              | 18 |
| <b>BAB III. METODE PENELITIAN</b>                                |    |
| <b>3.1 Rancangan Penelitian</b> .....                            | 20 |
| <b>3.2 Alat dan Bahan Penelitian</b> .....                       | 20 |
| 3.2.1 Alat .....   | 20 |
| 3.2.2 Bahan .....  | 20 |
| <b>3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian</b> .....                     | 21 |
| <b>3.4 Prosedur Penelitian</b> .....                             | 21 |
| 3.4.1 Preparasi Sampel Dispersi Padat .....                      | 21 |
| 3.4.2 Penetapan % <i>Recovery</i> Ibuprofen dalam Dispersi Padat |    |
| Ibuprofen-PEG 6000 .....   | 21 |
| 1. Pembuatan Pelarut NaOH 0,1 N .....                            | 21 |
| 2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen .....          | 21 |
| 3. Pembuatan Kurva Baku Ibuprofen .....                          | 22 |
| 4. Penetapan % <i>Recovery</i> Ibuprofen dalam Dispersi          |    |
| Padat Ibuprofen-PEG 6000 .....                                   | 22 |
| 3.4.3 Rancangan Formula Gel Dispersi Padat Ibuprofen-            |    |

|   |           |
|---|-----------|
| PEG 6000.....   | 23        |
| 3.4.4 Pembuatan Gel Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000 .....   | 24        |
| 1. Pembuatan Basis Gel .....  | 24        |
| 2. Pembuatan Larutan Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000 ....   | 24        |
| 3. Pencampuran Larutan Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000<br>Dalam Basis Gel .....                     | 25        |
| 3.4.5 Evaluasi Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000 .....                                    | 25        |
| 1. Pengamatan Organoleptis .....  | 25        |
| 2. Pengujian pH .....   | 25        |
| 3. Pengujian Viskositas .....   | 25        |
| 4. Pengujian Daya Sebar.....  | 26        |
| 5. Pengujian Kadar Sediaan Gel .....  | 26        |
| 3.4.6 Pengujian Laju Penetrasi <i>In Vitro</i> .....  | 28        |
| 3.4.7 Penentuan Laju Penetrasi Ibuprofen.....   | 29        |
| <b>3.5 Analisa Data .....</b>   | <b>29</b> |
| <b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>  |           |
| <b>4.1 Pembuatan Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000.....</b>   | <b>31</b> |
| <b>4.2 Penetapan % Recovery Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000.....</b>                                | <b>31</b> |
| 4.2.1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen.....  | 31        |
| 4.2.2 Hasil Kurva Baku Ibuprofen dalam larutan NaOH 0,1 N.....  | 32        |
| 4.2.3. Hasil % <i>recovery</i> ibuprofen dalam dispersi padat ibuprofen –<br>PEG 6000.....            | 33        |
| <b>4.3 Pembuatan Gel Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000.....</b>                                       | <b>33</b> |
| <b>4.4 Hasil Evaluasi Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000..</b>                             | <b>34</b> |
| 4.4.1 Pengujian Organoleptis.....   | 34        |
| 4.4.2 Pengujian Viskositas.....   | 36        |
| 4.4.3 Pengujian pH.....   | 38        |
| 4.4.4 Pengujian Daya Sebar.....   | 40        |
| 4.4.5 Pengujian kadar Ibuprofen dalam sediaan Gel.....  | 41        |
| 4.4.5.1 Hasil Penetapan Panjang Gelombang Maksimum<br>Ibuprofen dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ..... | 41        |

|   |           |
|---|-----------|
| 4.4.5.2 Hasil Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan                    |           |
| Dapar Fosfat pH 7,4.....  | 41        |
| 4.4.5.3 Hasil Pengujian Pengaruh Basis Terhadap Serapan             |           |
| Ibuprofen dalam Gel.....  | 42        |
| 4.4.5.4 Hasil Pengujian Kadar Ibuprofen                             |           |
| dalam Sediaan .....   | 43        |
| 4.4.6 Hasil Pengujian Laju Penetrasi Menggunakan Alat               |           |
| <i>Dissolution Tester Paddle Over Disk</i> .....                    | 43        |
| <b>4.5. Hasil Analisis Desain Faktorial dan Daerah Optimum.....</b> | <b>47</b> |
| <b>BAB 5. PENUTUP</b>   |           |
| <b>5.1 Kesimpulan.....</b>  | <b>50</b> |
| <b>5.2 Saran.....</b>   | <b>50</b> |
| <b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>  | <b>51</b> |
| <b>LAMPIRAN.....</b>  | <b>56</b> |

**DAFTAR TABEL**

|  | Halaman |
|--|---------|
| 3.1 Susunan Aras Faktor Berdasarkan Desain faktorial.....                    | 23      |
| 3.2 Rancangan Desain Faktorial.....  | 24      |
| 3.3 Rancangan Formula Gel Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000.....             | 24      |
| 4.1 Tabulasi Tabulasi % <i>Recovery</i> Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000... | 33      |
| 4.2 Hasil Pengujian Organoleptis Gel Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000.....  | 35      |
| 4.3 Hasil Pengujian Viskositas Sediaan Gel.....                              | 36      |
| 4.4 Nilai efek faktor terhadap viskositas.....                               | 37      |
| 4.5 Hasil Pengujian pH Sediaan Gel .....                                     | 39      |
| 4.6 Hasil uji LSD pH sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000.....      | 40      |
| 4.7 Hasil Pengujian Daya Sebar Sediaan Gel Dengan Beban 50 g.....            | 40      |
| 4.8 Hasil Perhitungan % <i>Recovery</i> Ibuprofen Dalam Setiap Formula ..... | 43      |
| 4.9 Fluks laju penetrasi Ibuprofen.....                                      | 45      |
| 4.10 Nilai efek faktor terhadap fluks.....                                   | 46      |
| 4.11 Hasil respon viskositas dan fluks keempat formula.....                  | 48      |



**DAFTAR GAMBAR**

|   | Halaman |
|---|---------|
| 2.1 Struktur Kulit.....                                       | 6       |
| 2.2 Jalur Penetrasi Obat Melalui Stratum Korneum.....         | 11      |
| 2.2 Struktur Kimia Ibuprofen .....                            | 13      |
| 2.3 Struktur Kimia PEG 6000 .....                             | 14      |
| 2.4 Struktur Kimia Gliserin .....                             | 15      |
| 2.5 Struktur Kimia HPMC.....                                  | 15      |
| 2.6 Struktur Kimia Propilen glikol .....                      | 16      |
| 2.8 Struktur Kimia TEA.....                                   | 17      |
| 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian .....                      | 20      |
| 4.1 Hasil pembuatan dispersi padat ibuprofen-PEG 6000.....    | 31      |
| 4.2 Kurva Serapan Ibuprofen Kadar 10 ppm NaOH 0,1 N .....     | 32      |
| 4.3 Kurva Baku Ibuprofen dalam NaOH 0,1 N.....                | 32      |
| 4.4 Hasil Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000.....  | 35      |
| 4.5 <i>Contour plot</i> 2D kriteria respon viskositas.....    | 38      |
| 4.6 Kurva Serapan Ibuprofen Dapar Fosfat Salin pH 7,4.....    | 41      |
| 4.7 Kurva Baku Ibuprofen Dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4..... | 42      |
| 4.8 Kurva Pengaruh Basis Terhadap Serapan Ibuprofen.....      | 42      |
| 4.9 Profil Penetrasi Ibuprofen.....                           | 44      |
| 4.10 <i>Contour plot</i> 2D kriteria respon fluks .....       | 47      |
| 4.11 <i>Overlay Plot</i> .....                                | 49      |

DAFTAR LAMPIRAN

|  | Halaman |
|--|---------|
| A. Hasil Penetapan Kadar Ibuprofen dalam Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000.....              | 56      |
| A.1 Gambar Kurva Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen dalam larutan NaOH 0,1N..... | 56      |
| A.2 Tabulasi Hasil Serapan Ibuprofen dalam Larutan NaOH pada Panjang Gelombang Maksimum..... | 56      |
| A.3 Gambar Kurva Baku Ibuprofen dalam Pelarut NaOH 0,1 N.....                                | 57      |
| A.4 Tabulasi % <i>Recovery</i> Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000 .....                       | 57      |
| A.5 Perhitungan Penetapan % <i>Recovery</i> Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000.....           | 58      |
| B. Perhitungan Penggunaan Ibuprofen dalam Formula Gel.....                                   | 60      |
| C. Hasil Pengujian Viskositas Sediaan Gel.....   | 61      |
| D. Hasil Pengujian pH Sediaan Gel.....   | 61      |
| D.1 Tabulasi Hasil Pengukuran pH pada Sediaan Gel.....                                       | 61      |
| D.2 Hasil Uji Statistik pH Sediaan Gel.....  | 62      |
| E. Hasil Pengujian Daya Sebar Sediaan Gel.....   | 64      |
| E.1 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel F1.....                  | 64      |
| E.2 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel FA.....                  | 64      |
| E.3 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel FB.....                  | 64      |
| E.4 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel FAB.....                 | 65      |
| E.5 Tabulasi Hasil Diameter Sebar Gel pada Pengujian Daya Sebar Gel F1, FA, FB, dan FAB..... | 65      |
| F. Hasil Pengujian Kadar Sediaan Gel.....  | 65      |
| F.1 Gambar Serapan Penentuan Panjang Gelombang   |         |

|  |    |
|--|----|
| Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4.....                 | 66 |
| F.2 Tabulasi Hasil Absorbansi Ibuprofen dalam Larutan                  |    |
| Dapar Fosfat Salin pH 7,4 pada Panjang Gelombang Maksimum.....         | 66 |
| F.3 Gambar Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan                          |    |
| Dapar Fosfat Salin pH 7,4.....   | 67 |
| F.4 Tabulasi Hasil Absorbansi Kurva Baku Ibuprofen.....                | 67 |
| F.5 Tabulasi Hasil Absorbansi Basis dalam Larutan                      |    |
| Dapar Fosfat Salin pH 7,4 pada Panjang Gelombang Maksimum.....         | 68 |
| F.6 Tabulasi Hasil Serapan Ibuprofen pada Penentuan                    |    |
| % <i>Recovery</i> Ibuprofen.....                                       | 68 |
| F.7 Contoh Perhitungan Pengujian Homogenitas.....                      | 69 |
| G. Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ibuprofen.....                   | 70 |
| G.1 Tabulasi hasil kadar ibuprofen tertransport pada                   |    |
| pengujian penetrasi ibuprofen pada sediaan gel formula 1.....          | 70 |
| G.2 Tabulasi hasil kadar ibuprofen tertransport pada                   |    |
| pengujian penetrasi ibuprofen pada sediaan gel formula A.....          | 72 |
| G.3 Tabulasi hasil kadar ibuprofen tertransport pada                   |    |
| pengujian penetrasi ibuprofen pada sediaan gel formula B.....          | 74 |
| G.4 Tabulasi hasil kadar ibuprofen tertransport pada                   |    |
| pengujian penetrasi ibuprofen pada sediaan gel formula AB.....         | 76 |
| G.5 Contoh Perhitungan Massa Ibuprofen Tertransport                    |    |
| Melalui Membran Menggunakan Alat <i>Dissolution Tester</i> .....       | 77 |
| G.6 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan gel formula 1.....  | 78 |
| G.7 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan gel formula A.....  | 79 |
| G.8 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan gel formula B.....  | 79 |
| G.9 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan gel formula AB..... | 80 |
| H. Grafik Fluks Penetrasi Sediaan Gel.....                             | 80 |
| H.1 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan gel formula 1.....  | 80 |
| H.2 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan gel formula A.....  | 81 |
| H.3 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan gel formula B.....  | 81 |
| H.4 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan gel formula AB..... | 82 |

|  |    |
|--|----|
| I. Analisa Data Menggunakan <i>Design Expert</i> versi 10..... | 82 |
| J. Dokumentasi Alat .....                                      | 92 |
| K. Sertifikat Analisis Ibuprofen.....                          | 93 |



## BAB I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Ibuprofen secara luas digunakan di berbagai negara untuk mengatasi gejala inflamasi, nyeri dan demam (Rainford, 2009). Ibuprofen merupakan obat anti inflamasi non steroid (AINS) turunan asam propionat yang mekanisme penghambatannya secara non selektif terhadap COX-1 (siklooksigenase-1) dan COX-2 (siklooksigenase-2) (Bushra dan Aslam, 2010). Ibuprofen dengan dosis 1200-2400 mg sehari secara peroral digunakan dalam jangka panjang untuk terapi rematik dan kondisi muskuloskeletal yang lebih parah lainnya (Rainford, 2009). Penggunaan ibuprofen dalam waktu yang panjang dapat memicu pendarahan pada lambung serta meningkatkan risiko ulserasi di usus (Bushra dan Aslam, 2010). Penderita rematik umumnya adalah orang lanjut usia dengan kondisi organ seperti lambung dan ginjal telah mengalami banyak penurunan. Banyaknya efek samping yang ditimbulkan pada sediaan ibuprofen secara peroral dapat dihindari dengan membuat sediaan dengan sistem penghantaran transdermal.

Sistem penghantaran transdermal memiliki beberapa kelebihan, antara lain yaitu tidak mengalami *first pass metabolism*, mudah digunakan dan dihentikan terapinya serta dapat meningkatkan kepatuhan pasien (Jagannath *et al.*, 2014). Sediaan transdermal terdiri dari bermacam-macam bentuk, salah satu diantaranya adalah gel. Gel merupakan sistem semi padat terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik kecil atau molekul organik besar yang terpenetrasi oleh suatu cairan (Ditjen POM, 1995).

Beberapa kelebihan yang dimiliki oleh sediaan gel diantaranya seperti penyebaran yang baik pada kulit, adanya penguapan lambat dari kulit sehingga menimbulkan efek dingin, mudah dalam pencucian dengan air, serta pelepasan obat yang baik (Voight, 1995). *Gelling agent* yang digunakan pada sediaan ini

adalah HPMC (*Hidroxy propyl methyl cellulose*). HPMC merupakan *gelling agent* semi sintetik turunan selulosa yang memiliki beberapa kelebihan dibanding *gelling agent* yang lain seperti membentuk gel yang jernih, viskositasnya stabil pada penyimpanan jangka panjang dan bersifat netral serta merupakan bahan pembentuk hidrogel yang baik karena daya mengembangnya tergantung volume air (Rowe *et al.*, 2009 ; Voight,1995).

Pelepasan zat aktif dari basis merupakan salah satu syarat sediaan semi solida yang perlu untuk diperhatikan guna memperoleh aktivitas terapeutik yang efektif. Faktor yang sangat mempengaruhi pelepasan zat aktif ini salah satunya adalah kelarutan bahan aktif dalam sediaan (Rawat, 2011). Ibuprofen merupakan obat golongan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II. Permasalahan utama pada BCS kelas II pada saat formulasi sediaan gel yaitu sulit untuk larut dalam air (Sweetman *et al.*, 2009). Suatu upaya peningkatan kelarutan ibuprofen perlu dilakukan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat dalam tubuh.

Salah satu metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan ibuprofen dalam penelitian ini yaitu dengan membuat dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 dengan perbandingan 1 : 1,5 menggunakan metode peburan (Erizal dan Salman, 2007). Dispersi padat sendiri merupakan dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam excipien inert atau matriks dalam fase padat. Teknologi dispersi padat dapat memperkecil ukuran partikel bahan obat dengan membentuk suatu campuran eutektik dari bahan obat yang sukar larut dengan pembawa yang mudah larut dalam air, sehingga dapat meningkatkan kelarutan serta absorpsi bahan obat (Chiou dan Reigelman, 1971).

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).

Gliserin dipilih sebagai *penetration enhancer* karena dinilai aman secara klinis. Pada beberapa penelitian lainnya, gliserin banyak digunakan sebagai kosolven dan humektan. Kemampuan gliserin untuk meningkatkan penetrasi

berhubungan dengan sifatnya sebagai humektan (Rasool *et al.*, 2010). Penelitian ini dilakukan untuk menentukan formula optimum kombinasi gliserin sebagai *penetration enhancer* dan HPMC sebagai *gelling agent* yang dapat memberikan laju penetrasi yang maksimum secara *in vitro* dan rentang viskositas antara 100 – 300 dPas menggunakan desain faktorial pada sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimanakah pengaruh kombinasi HPMC dan gliserin terhadap laju penetrasi sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000?
2. Bagaimanakah pengaruh kombinasi HPMC dan gliserin terhadap viskositas sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000?
3. Berapakah komposisi optimum kombinasi HPMC dan gliserin dalam sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Untuk mengetahui pengaruh kombinasi HPMC dan gliserin terhadap laju penetrasi sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000.
2. Untuk mengetahui pengaruh kombinasi HPMC dan gliserin terhadap viskositas sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000.
3. Untuk mengetahui komposisi optimum kombinasi HPMC dan gliserin dalam sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000.

## 1.4 Manfaat Penelitian

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

## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Tinjauan Kulit

#### 2.1.1 Definisi dan Karakteristik Kulit

Kulit merupakan organ tubuh terbesar. Kulit sebagai lapisan terluar melindungi jaringan, otot, organ tubuh bagian dalam serta melindungi tubuh dari molekul luar. Kulit memiliki keragaman pada warna, ketebalan, bentuk kuku jari, rambut dan kelenjar antara bagian tubuh yang berbeda, namun secara keseluruhan kulit memiliki dasar struktur yang sama (Mezei, 1994 ; Ghafourian *et al.*, 2010). Bobot kulit 15% dari berat badan keseluruhan. Kulit mempunyai daya regenerasi yang besar (Setiadi, 2007).

#### 2.1.2 Fungsi Kulit

Sebagai organ tubuh terbesar, kulit memiliki beberapa fungsi diantaranya yaitu (Setiadi, 2007) :

1. Sebagai pelindung

Kulit melindungi tubuh dari senyawa maupun organisme asing dari luar serta melindungi struktur internal tubuh dari trauma.

2. Sebagai indra peraba

Kulit dapat menghantarkan rangsangan berupa sentuhan, rasa nyeri, perubahan suhu dan tekanan.

3. Pengatur suhu tubuh

Tubuh akan mempertahankan suhu tubuhnya walaupun suhu lingkungan disekitarnya mengalami perubahan. Kulit berfungsi untuk melepaskan panas yang berlebih dari tubuh.

4. Sebagai tempat penyimpanan

Kulit berfungsi untuk menyimpan air dan lemak yang dapat dilepaskan saat dibutuhkan.



5. Sebagai alat absorpsi

Kulit dapat mengabsorpsi sinar ultraviolet yang beraksi atas prekursor vitamin D yang penting bagi pertumbuhan dan perkembangan tulang, selain itu kulit juga dapat mengabsorpsi obat-obatan tertentu.

6. Sebagai organ ekskresi

Kulit mensekresi zat berlemak, air dan ion-ion seperti  $\text{Na}^+$ .

### 2.1.3 Anatomi Kulit

Lapisan kulit dari luar ke dalam terdiri dari epidermis, dermis dan hipodermis dengan susunan sebagai berikut :

1. Lapisan epidermis

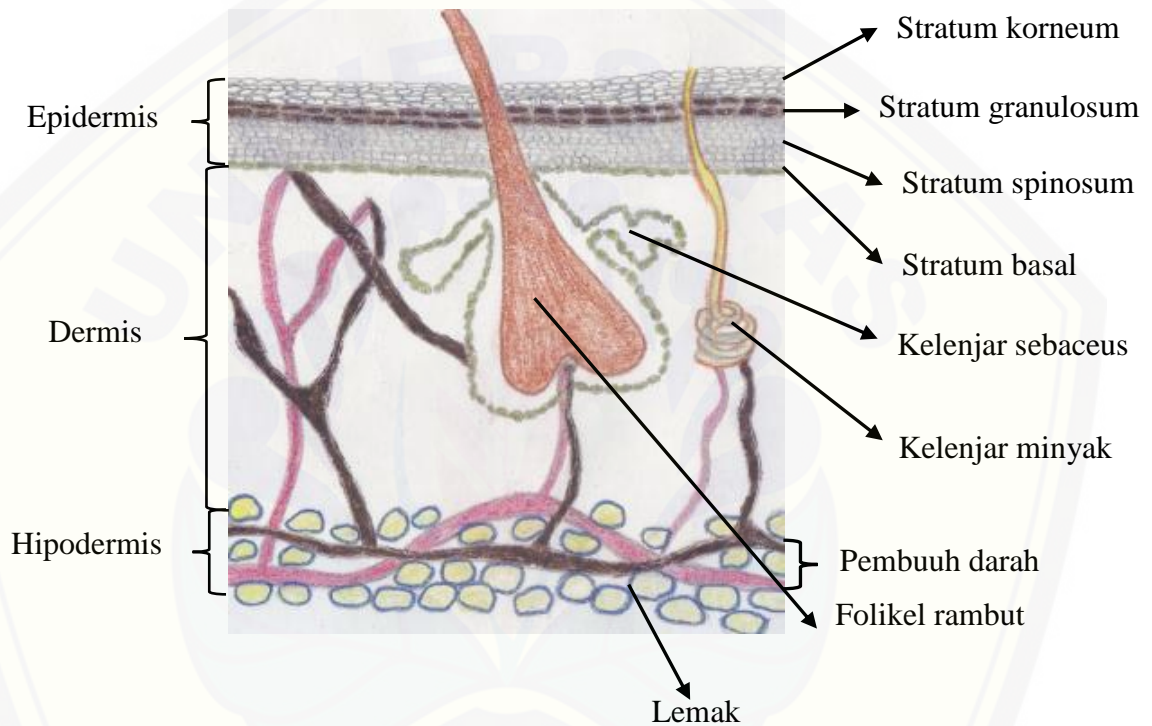
Epidermis terdiri dari beberapa susunana lapisan yang ketebalannya berbeda-beda berdasarkan ukuran sel dan jumlah sel yang terdapat pada lapisan tersebut. Variasi ketebalan epidermis berkisar antara 0,8 mm pada telapak tangan dan 0,06 mm pada kelopak mata. Lapisan epidermis terdiri atas stratum korneum (lapisan tanduk), stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum dan stratum basal. Stratum korneum merupakan lapisan terluar dari kulit yang memiliki ketebalan sekitar 10 – 20  $\mu\text{m}$  dalam kondisi kering dan akan mengembang hingga beberapa kali ukuran awal ketika terjadi hidrasi. Stratum korneum bersifat fleksibel namun relatif tidak permeabel. Lapisan ini merupakan barier utama yang harus dilalui pada proses penetrasi (Gaikwad, 2013 ; Tortora, 2006 ; Prausnitz dan Langer, 2008).

2. Lapisan dermis

Lapisan dermis memiliki ketebalan 3 – 5 mm dimana terdiri dari matriks jaringan ikat yang berisi pembuluh darah, pembuluh getah bening, dan saraf. Adanya pembuluh darah pada lapisan ini berfungsi dalam pengaturan suhu tubuh, transport oksigen dan nutrisi serta menghilangkan senyawa toksik dan beracun (Tortora, 2006).

### 3. Subkutan atau hipodermis

Subkutan atau hipodermis berfungsi sebagai tempat penyimpanan lemak. Fungsi lain dari lapisan ini yaitu membantu mengatur suhu tubuh, menyalurkan nutrisi dan memberikan perlindungan mekanik. Pada lapisan ini terdapat pembuluh darah utama dan saraf kulit (Tortora, 2006 ; Wilson dan Waugh, 1996).



Gambar 2.1 Struktur Kulit ( Gaikwad., 2013)

## 2.2 Tinjauan Dispersi padat

### 2.2.1 Definisi Dispersi Padat

Dispersi padat merupakan dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa atau matriks yang inert dalam bentuk solid dipreparasi dengan metode peleburan, pelarutan, atau kombinasi keduanya ( Mayersohn dan Gibaldi, 1996).

## 2.2.2 Metode Preparasi Dispersi Padat

### 1. Metode peleburan

Metode peleburan dilakukan dengan cara mencampurkan serta memanaskan bahan obat dan matriks larut air sampai meleleh. Campuran lelehan kemudian didinginkan sampai terbentuk padatan menggunakan *ice bath*. Hasil akhir berupa padatan kemudian dihancurkan, dihaluskan hingga terbentuk serbuk lalu diayak. Kelebihan utama dari metode peleburan secara langsung yaitu mudah untuk dilakukan dan ekonomis. Selain itu sebagai tambahan, supersaturasi pada larutan maupun obat pada sistem sering kali diperoleh oleh adanya pendinginan secara cepat suatu lelehan yang awalnya dari suhu tinggi. Pada kondisi seperti itu, molekul zat terlarut tertahan pada matriks pelarut dengan proses pemadatan langsung. Sehingga didapat dispersi kristalit yang lebih halus. Kekurangan dari metode ini yaitu banyak senyawa baik obat maupun pembawa yang kemungkinan terurai atau menguap selama proses peleburan pada suhu tinggi (Chiou dan Riegelman, 1971).

### F. Metode Pelarutan

Metode ini telah digunakan sejak lama untuk preparasi larutan solida atau campuran kristal senyawa organik dan anorganik. Metode ini memiliki kelebihan yaitu dekomposisi termal pada obat maupun pembawa dapat dicegah karena penggunaan suhu yang rendah disesuaikan dengan suhu penguapan pelarut organik. Preparasi dilakukan dengan cara melarutkan dua bahan padatan pada pelarut tertentu kemudian dilanjutkan dengan penguapan pelarut. Beberapa kekurangan yang perlu untuk diperhatikan pada metode ini yaitu dibutuhkan biaya yang tidak murah untuk melakukan preparasi, sulit untuk menghilangkan pelarut secara keseluruhan, pemilihan pelarut yang mudah menguap, dan sulit dalam membentuk kristal (Chiou dan Riegelman, 1971).

### F. Metode Peleburan-Pelarutan

Metode peleburan-pelarutan 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 and Riegelman, 1971).

### 2.2.3 Manfaat Dispersi Padat

Pembuatan dispersi padat memiliki beberapa manfaat, berikut diantaranya :

1. Memperkecil ukuran partikel sehingga meningkatkan kelarutan

Pada dispersi padat terjadi pengurangan ukuran partikel obat ketika didispersikan dengan polimer. Obat yang didispersi memiliki kelarutan yang buruk sedangkan polimer yang mendispersi cenderung sangat larut maka ketika terjadi pencampuran dengan pelarut maka obat akan lebih mudah larut (Bikiaris *et al.*, 2005).

2. Meningkatkan keterbasahan

Polimer berpengaruh dalam meningkatkan keterbasahan obat. Adanya peningkatan keterbasahan sangat berpengaruh terhadap kelarutan obat dalam dispersi padat (Karavas *et al.*, 2006).

3. Meningkatkan porositas

Partikel dispersi padat memiliki tingkat porositas yang lebih tinggi. Peningkatan porositas juga dikarenakan sifat dari *carrier*, jadi secara otomatis dispersi padat yang terbentuk akan memiliki partikel dengan poros yang lebih besar dan banyak, hal ini menyebabkan terjadi peningkatan laju disolusi. Peningkatan porositas juga mempercepat pelepasan obat (Ghaderi *et al.*, 1999 ; Vasconcelos and Costa, 2007).

4. Obat berada dalam bentuk amorf

Senyawa obat dalam bentuk amorf cenderung memiliki kelarutan yang lebih tinggi karena tidak ada energi yang dibutuhkan untuk memecahkan kisi-kisi kristal selama proses disolusi (Taylor and Zografi, 1997).

## 2.3 Tinjauan Gel

### 2.3.1 Definisi Gel

Gel merupakan sistem semipadat yang fase cairnya dibentuk dalam suatu matriks polimer (terdiri dari gom alam atau gom sintetis) dengan tingkat tautan silang yang tinggi. Polimer-polimer yang biasa digunakan untuk membuat gel diantaranya seperti gom alam tragakan, pektin, karagen, agar, asam alginat, serta bahan-bahan sintetis dan semisintetis seperti metilselulosa, hidroksietilselulosa, karboksimetilselulosa, dan karbopol (Lachman *et al.*, 1994).

Sifat gel yang sangat khas (Lieberman *et al.*, 1996) yaitu :

1. Struktur gel resisten terhadap perubahan atau deformasi atau aliran viskoelastis. Komponen pembentuk gel mempengaruhi struktur gel.
2. Gel dapat mengembang karena komponen pembentuknya bisa mengabsorpsi larutan sehingga terjadi penambahan volume.
3. Sineresis, suatu proses yang terjadi akibat adanya kontraksi dalam massa gel. Gel bila didiamkan secara spontan akan terjadi pengerutan dan cairan dipaksa keluar dari kapiler meninggalkan permukaan yang basah.

### 2.3.2 Klasifikasi Gel

Gel berdasarkan sifat pelarutnya dibagi menjadi tiga yaitu hidrogel, organogel dan xerogel. Hidrogel adalah salah satu makromolekul polimer hidrofilik yang mampu mengembang dalam air serta memiliki daya difusi yang tinggi. Komponen penyusun terbesar pada hidrogel adalah air. Organogel merupakan jenis gel yang sebagian besar penyusunnya adalah pelarut bukan air seperti lemak. Xerogel adalah gel padat dengan konsentrasi pelarut yang rendah, sering diperoleh dengan cara penguapan pelarut, sehingga menghasilkan kerangka gel (Agoes dan Darijanto, 1993 ; Erizal, 2008).

### 2.3.3 Keuntungan Gel

Sediaan dalam bentuk gel memiliki keuntungan seperti kemampuan penyebarannya baik pada kulit, efek dingin dikarenakan adanya penguapan lambat dari pelarut yang digunakan di permukaan kulit, tidak ada penghambatan

fungsi rambut secara fisiologis, dan memudahkan pencuciannya dengan air, serta pelepasan obat yang baik (Voight, 1995).

#### 2.4 Tinjauan penetrasi obat melalui kulit

Kulit memiliki sifat yang impermeabel terhadap senyawa kimia, namun 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 (Aiache, 1993). Absorpsi obat melalui kulit 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) :

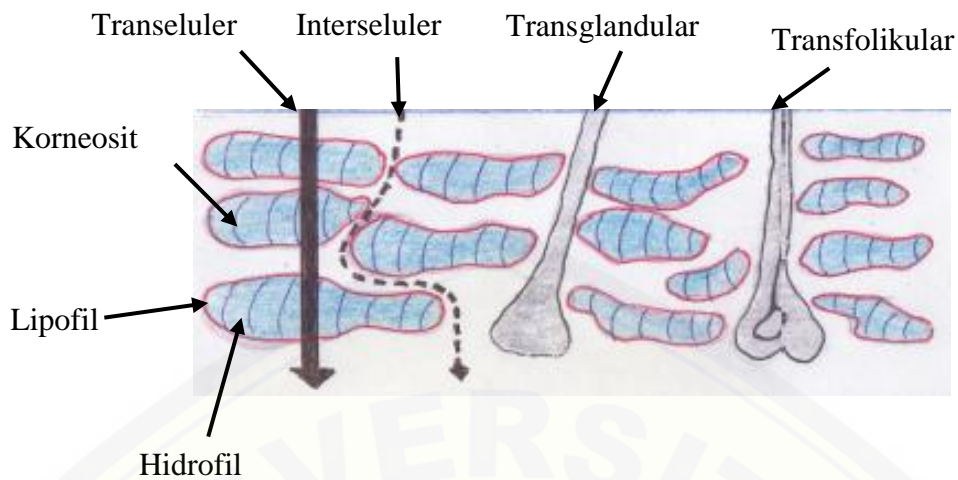
$$J = \frac{dM}{(S \cdot dt)} \dots\dots\dots (1)$$

J adalah *fluks*, M adalah jumlah bahan aktif yang tertransportasi, S adalah luas kulit dan t adalah waktu (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 :

1. Penetrasi transeluler (menyeberangi sel)
2. Penetrasi interseluler (antarsel)
3. Penetrasi transappendageal yaitu melalui folikel rambut, keringat dan kelenjar lemak (Ansel *et al.*, 1989).



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

Penetrasi obat ke dalam kulit dapat dilakukan melalui beberapa jalur seperti terlihat pada gambar 2.2. Secara umum jalur penetrasi obat melalui kulit dibagi menjadi jalur transepidermal dan jalur transappendageal. Jalur transepidermal dibagi menjadi 2 yaitu jalur transelular dan jalur interselular. Jalur transelular dimana obat bergerak menembus secara langsung lapisan lipid stratum korneum dari keratinosit yang mati. Sedangkan jalur interselular, obat berpenetrasi melalui ruang diantara korneosit. Jalur interselular ini merupakan yang umum digunakan obat untuk berpermeasi (Trommer dan Neubert, 2006).

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 ke arah dalam yang berlawanan dengan arah sekresi kelenjar. Sedangkan pada 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).

## 2.5 Tinjauan *Penetration Enhancer*

*Penetration enhancer* merupakan senyawa yang membantu dalam proses absorpsi penetran melalui kulit dengan menurunkan impermeabilitas kulit. (Singla *et al.*, 2011). Karakteristik yang dimiliki oleh *penetration enhancer* :

1. Tidak memiliki aktivitas farmakologi terhadap tubuh, seperti misalnya tidak berikatan dengan reseptor.
2. Tidak toksik, tidak menimbulkan iritasi dan tidak menyebabkan alergi.
3. Onsetnya harus cepat, durasi dari aktivitas harus bisa diprediksi dan cocok dengan bahan aktif yang digunakan.
4. Setelah *penetration enhancer* dihilangkan lapisan tanduk harus segera kembali pulih.
5. Ketika dihilangkan dari kulit, sifat barrier harus segera kembali sepenuhnya.
6. *Penetration enhancer* harus kompatibel baik secara kimia maupun fisik terhadap bahan aktif serta bahan tambahan pada formulasi sediaan topikal.
7. Jika berbentuk cairan dan digunakan dalam volume fraksi besar maka juga harus sesuai sebagai pelarut obat.
8. Harus tersebar merata pada kulit dan nyaman digunakan.
9. Harus mudah diformulasikan pada preparasi dermatologikal, sediaan transdermal dan perekat kulit.

Obat untuk dapat terpenetrasi ke dalam kulit harus melewati beberapa lapisan terlebih dahulu. Dua tahap utama pada penetrasi kulit yaitu partisi dan difusi melalui stratum korneum. Stratum korneum merupakan lapisan yang sangat sulit untuk ditembus, sehingga dapat menurunkan kemampuan obat untuk dapat terabsorpsi ke dalam kulit. Obat golongan BCS II memiliki partisi yang baik, hanya saja kemampuan difusinya sangat rendah. Dengan penambahan *penetration enhancer* maka senyawa obat akan lebih cepat menembus lapisan kulit dengan cara mengurangi impermeabilitas kulit sementara (Salimi dan Fouladi, 2015).



Terdapat tiga mekanisme utama *penetration enhancer*, diantaranya yaitu (Phatan dan Setty, 2009) :

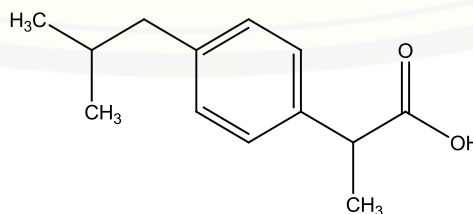
- a. Mengganggu struktur lipid pada stratum korneum.
- b. Berinteraksi dengan protein interseluler
- c. Meningkatkan partisi obat ke dalam stratum korneum.

## 2.6 Tinjauan Bahan

### 2.6.1 Ibuprofen

Ibuprofen merupakan turunan pertama golongan asam propionat yang pertama kali diperkenalkan pada tahun 1969 sebagai alternatif yang lebih baik dibandingkan dengan aspirin. Ketidak nyamanan pada lambung, mual dan muntah sebagai efek samping yang ditimbulkan lebih rendah dibanding aspirin dan indomethacin (Tripathi, 2003).

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  $152,6^{\circ}C$  (Ramukutty dan Ramachandran, 2014). Rumus struktur ibuprofen dapat dilihat pada gambar 2.3.

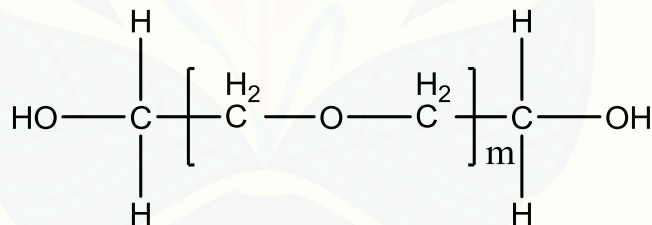


Gambar 2.3 Struktur Kimia Ibuprofen (Depkes RI, 1995)

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).

### 2.6.2 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°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 2.4.

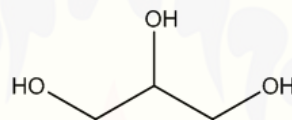


Gambar 2.4 Struktur Kimia PEG 6000 (Rowe *et al.*, 2009)

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 dalam proses pembersihannya dengan cara dicuci. Selain itu PEG dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan kelarutan obat dengan metode dispersi padat (Rowe *et al.*, 2009).

### 2.6.3 Gliserin

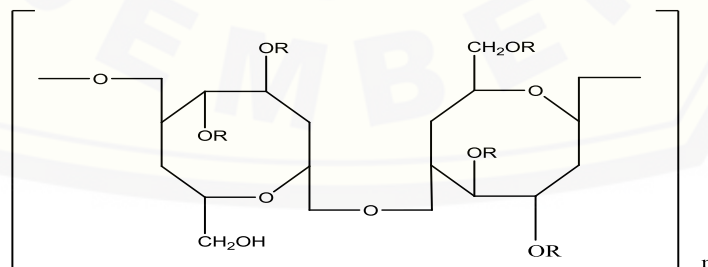
Gliserin umumnya digunakan sebagai humektan dan emollient pada sediaan topikal. Gliserin dapat bercampur dalam air dan etanol 95%, serta praktis tidak larut dalam kloroform, eter, dan minyak lemak (Rowe *et.al*, 2009). Gliserin dapat memberikan efek meningkatkan penetrasi obat pada konsentrasi 5% sampai 20%. Efek peningkat penetrasi yang dimiliki gliserin berkaitan dengan sifatnya sebagai humektan. Umumnya gliserin tidak digunakan sebagai *penetration enhancer* walaupun secara klinis dinilai aman. Aktivitas gliserin akan mengalami peningkatan secara bertahap seiring dengan bertambahnya konsentrasi sampai akhirnya akan mencapai *plateau* (Rasool *et al.*, 2010 ; Nakashima *et al.*, 1996).



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

### 2.6.4 Hidroksipropil Metil Selulosa (HPMC)

HPMC merupakan turunan metilselulosa berbentuk serbuk atau butiran putih, tidak memiliki bau dan rasa. HPMC larut dalam air dingin membentuk larutan koloid kental, praktis tidak larut dalam air panas (di atas 60° C), kloroform, aseton, etanol 95% dan eter (Rowe *et al.*, 2009). Berikut merupakan rumus stuktur HPMC yang ditunjukkan pada gambar 2.6.



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

HPMC sebagai basis gel bekerja dengan cara mengabsorpsi pelarut sehingga cairan tersebut tertahan dan meningkatkan viskositas serta membentuk

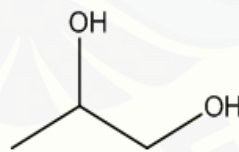
massa yang kompak. Semakin banyak jumlah HPMC yang ditambahkan dalam pelarut maka semakin banyak cairan yang tertahan dan diikat oleh agen pembentuk gel (Sinko, 2011).

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).

#### 2.6.5 Propilen glikol

Propilen glikol merupakan pelarut atau pembawa obat-obat yang tidak larut atau tidak stabil dalam air. Selain itu propilen glikol juga berfungsi sebagai penstabil dalam sediaan vitamin dan juga sebagai pengawet. Pada sediaan topikal propilen glikol berfungsi sebagai humektan. Nama kimia propilen glikol adalah 1,2-propanadiol. Propilen glikol berbentuk cairan kental yang higroskopis, jernih, berwarna, praktis tidak berbau dan memiliki rasa manis. Propilen glikol bercampur dengan air, aseton dan kloroform (Sweetman *et al.*, 2009).

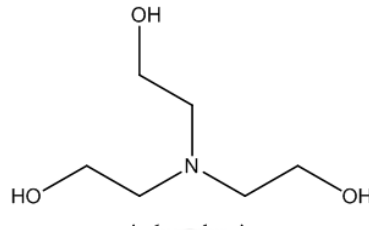
Propilen glikol yang diperbolehkan untuk sediaan topikal adalah 5%- 80 % (Rowe *et al.*, 2009). Rumus struktur dari propilen glikol dapat dilihat pada gambar 2.7.



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

#### 2.6.6 Trietanolamin (TEA)

TEA berbentuk cairan kental, higroskopis, memiliki bau amoniak ringan, jernih, tidak berwarna sampai kuning pucat. TEA sendiri terdiri dari campuran basa 2,2',2''-nitriлотrietanol, 2,2'-iminobisetanol (dietanolamin) dan sejumlah kecil 2-aminoetanol (monoetanolamin). Rumus struktur TEA dapat dilihat pada gambar 2.8.



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

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).

## 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 yang digunakan secara keseluruhan (Voight, 1995).

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

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

Keterangan :

Y = respon hasil atau sifat yang diamati

X<sub>A</sub> = aras faktor 1

X<sub>B</sub> = aras faktor 2

b<sub>0</sub>, b<sub>1</sub>, b<sub>2</sub>, b<sub>12</sub> = koefisien dapat dihitung dari percobaan

b<sub>0</sub> = rata-rata hasil percobaan

b<sub>1</sub>, b<sub>2</sub>, b<sub>12</sub> = 
$$\frac{\Sigma XY}{\text{Jumlah percobaan}}$$

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 3. METODE PENELITIAN

### 3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan variabel bebas adalah konsentrasi HPMC dan gliserin 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. 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*; 6) Analisis Data. Skema langkah kerja penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1.

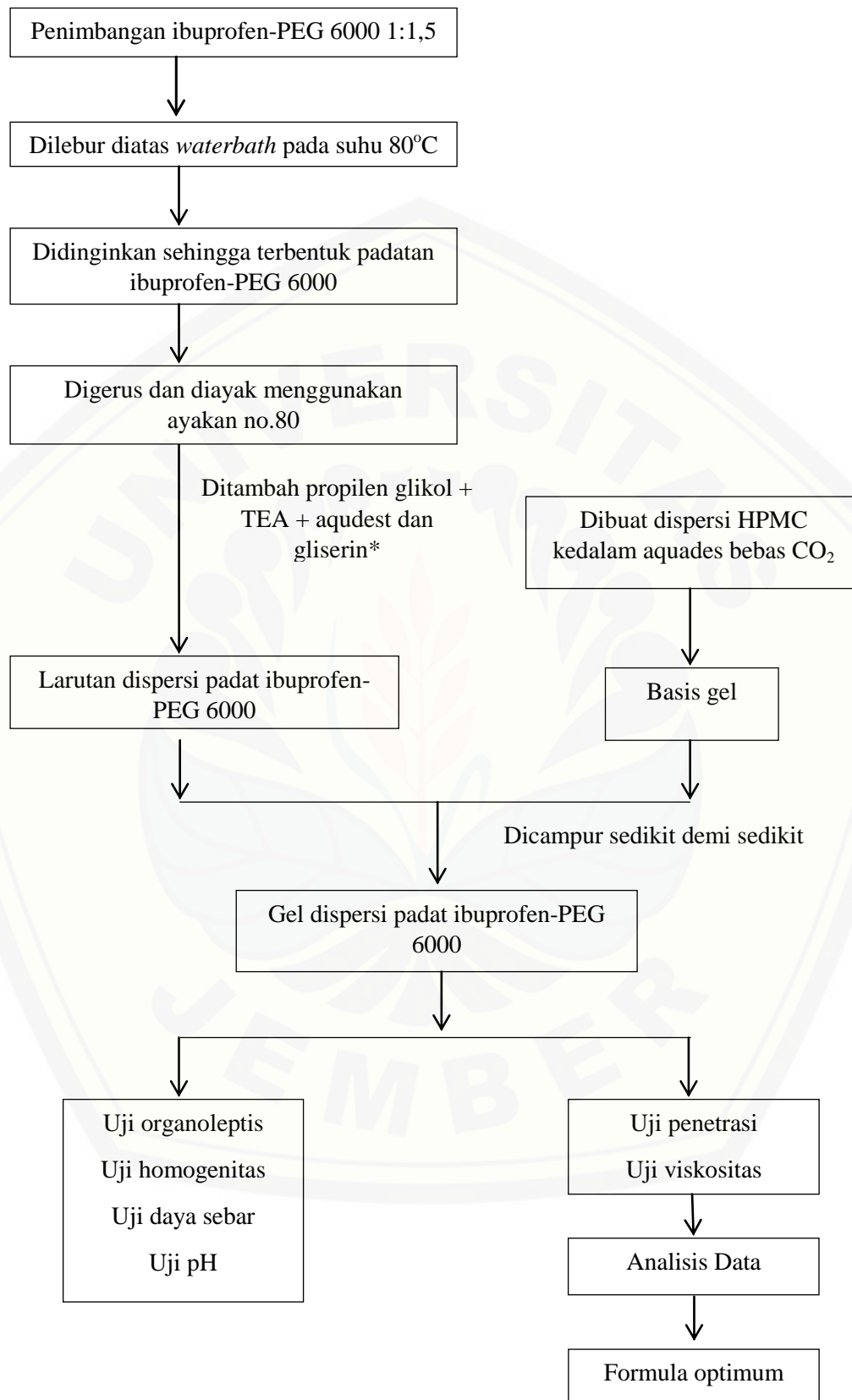
### 3.2 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.2.1 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10S*), alat uji disolusi tipe dayung (*Pharmeq*), 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* tipe *10.0.3 Trial*.

#### 3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan adalah Ibuprofen (HuBei Granules – biocause pharmaceutical CO., LTD), Gliserin (PT. Bratachem), PEG 6000 (PT. Bratachem), HPMC K15 (PT. Bratachem), Trietanolamin (PT. Tristarchem), Propilen glikol (PT. Bratachem), Natrium Hidroksida (NaOH) (PT. Bratachem), Kalium Fosfat Dibasik ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) (PT. Bratachem), Natrium Fosfat Dibasik ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) (PT. Bratachem), Natrium Klorida (NaCl) (PT. Bratachem), Kalium Klorida (KCl) (PT. Bratachem), Asam Klorida (HCl) (PT. Bratachem), Aquadestilata.



\*Jumlah yang ditambahkan sesuai formulasi dengan desain faktorial

Gambar 3.1 Skema langkah Kerja Penelitian



### 3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmasi Bagian Farmasetika dan Laboratorium Kimia Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Maret 2016 – selesai.

### 3.4 Prosedur Penelitian

#### 3.4.1 Preparasi Sampel Dispersi Padat

Dilakukan studi pustaka untuk menentukan komposisi perbandingan dispersi padat ibuprofen-PEG 6000. Diperoleh perbandingan ibuprofen-PEG 6000 1 : 1,5. Metode pembuatan dispersi padat yang digunakan adalah metode peleburan. Ditimbang sejumlah bahan ibuprofen dan PEG 6000 sesuai dengan formulasi. Peleburan dilakukan pada suhu 80°C di atas *water bath*. PEG dimasukkan terlebih dulu ke dalam cawan yang diletakkan di atas *water bath* sampai melebur sempurna, kemudian tambahkan ibuprofen sedikit demi sedikit dengan terus diaduk. Pengadukan dilakukan secara terus menerus sampai campuran ibuprofen-PEG 6000 homogen. Campuran ini segera didinginkan di *ice bath* kemudian disimpan dalam desikator selama 24 jam sebelum dihaluskan menggunakan mortir dan stamper. Dispersi padat yang telah dihaluskan diayak menggunakan ayakan no.80, kemudian dilakukan penetapan kadar ibuprofen dalam dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 (Erizal dan Salman, 2007 ; Chiou dan Riegelman, 1971).

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

##### 1. Pembuatan Pelarut NaOH 0,1 N

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

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

Dibuat larutan baku 200 ppm dengan menimbang sebanyak 20 mg ibuprofen, dimasukkan labu ukur 100 ml, ditambahkan NaOH 0,1 N sampai

tanda batas. Dipipet sebanyak 5 ml dan dimasukkan kedalam labu 25 ml sehingga didapat kadar 10 ppm. Diamati serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200 – 400 nm dan ditentukan panjang gelombang maksimum.

### 3. Pembuatan Kurva Baku Ibuprofen

Dibuat larutan baku induk 200 ppm dan 300 ppm. Larutan baku induk 300 ppm dibuat dengan menimbang 30 mg ibuprofen dimasukkan dalam labu ukur 100 ml, ditambahkan NaOH 0,1 N sampai tanda batas. 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. Kemudian dilakukan pengenceran dengan dipipet 1 ml, dimasukkan labu ukur 25 ml dan ditambahkan larutan NaOH 0,1 N sampai tanda batas. Setelah itu diamati serapannya dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum terpilih. Kadar yang diperoleh kemudian dibandingkan dengan kadar hasil teoritis untuk mengetahui % *recovery* ibuprofen dalam sediaan dispersi padat ibuprofen-PEG 6000. Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali, kemudian dihitung koefisien variasi (CV) dari hasil pengukuran tersebut.

### 3.4.3 Rancangan Formula Gel Dispersi Padat Ibuprofen – PEG 6000

Pada penelitian ini digunakan desain faktorial  $2^2$  untuk mengetahui serta mengevaluasi kombinasi optimal dari komposisi HPMC sebagai *gelling agent* dan gliserin sebagai *penetration enhancer*. Variabel bebas berupa konsentrasi HPMC dan Gliserin, sedangkan variabel tergantungnya adalah nilai fluks penetrasi ( $Y_1$ ) dan viskositas sediaan gel ( $Y_2$ ) (Tabel 3.1 dan 3.2).

Tabel 3.1 Susunan *level* faktor berdasarkan desain faktorial

| Faktor             | Aras       |            |
|--------------------|------------|------------|
|                    | (-) Rendah | (+) Tinggi |
| HPMC ( $X_A$ )     | 2,5 %      | 3 %        |
| Gliserin ( $X_B$ ) | 5 %        | 15 %       |

Formula yang dibuat sesuai dengan desain faktorial memiliki dua faktor yaitu HPMC sebagai faktor A dan gliserin sebagai faktor B. Kedua faktor ini ditentukan interaksinya dari aras tinggi (+) dan aras rendah (-) pada masing-masing faktor. Aras tinggi dan aras rendah gliserin ditentukan berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Rasool *et al.* (2010) dan Baviskar *et al.* (2013) mengenai konsentrasi gliserin yang dapat digunakan sebagai *penetration enhancer* suatu sediaan obat. Konsentrasi aras tinggi yang digunakan berdasarkan penelitian Baviskar *et al.* yaitu 15%. Sedangkan untuk penentuan aras rendah digunakan gliserin dengan konsentrasi 5% berdasarkan penelitian oleh Rasool *et al.* (2010). Penentuan aras tinggi dan aras 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 2,5% sebagai aras rendah dan konsentrasi 3 % sebagai aras tinggi.

Tabel 3.2 Rancangan desain faktorial

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

Susunan formula yang penting adalah kombinasi dua bahan yang akan dioptimasi. Penelitian dilakukan dengan empat formula sesuai dengan desain faktorial 2<sup>n</sup>. 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<br>Ibuprofen            | Bahan aktif             | 2,77   | 2,77  | 2,77  | 2,77   |
| HPMC                                   | <i>Gelling agent</i>    | 2,5    | 3     | 2,5   | 3      |
| Gliserin                               | <i>Enhancer</i>         | 5      | 5     | 15    | 15     |
| Trietanolamin (TEA)                    | <i>Alkalizing agent</i> | 3      | 3     | 3     | 3      |
| Propilen glikol                        | Kosolven                | 15     | 15    | 15    | 15     |
| Aquadestilata bebas<br>CO <sub>2</sub> | Pelarut                 | 71,73  | 71,23 | 61,73 | 61,23  |
| <b>Berat Total</b>                     |                         | 100    | 100   | 100   | 100    |

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

#### 3.4.4 Pembuatan gel dispersi padat ibuprofen

Pembuatan gel dispersi padat ibuprofen dilakukan dengan beberapa tahap diantaranya adalah :

##### 1. Pembuatan basis gel

Pada penelitian ini digunakan HPMC sebagai basis gel dengan konsentrasi 2,5% dan 3%. Basis gel HPMC dibuat dengan cara

menimbang HPMC lalu didispersikan dalam aquades bebas CO<sub>2</sub> sebanyak 10 kali jumlah HPMC kemudian didiamkan selama 24 jam sampai terbentuk basis gel berwarna jernih

2. Pembuatan larutan dispersi padat ibuprofen-PEG 6000

Sejumlah tertentu dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 1:1,5 ditambah dengan trietanolamin, propilen glikol, gliserin dan sisa aquadest bebas CO<sub>2</sub> dicampur menjadi satu dalam *beaker glass*, diaduk hingga bahan aktif terlarut.

3. Pencampuran larutan dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 dalam basis gel

Larutan ibuprofen dimasukkan sedikit demi sedikit sambil diaduk kedalam basis gel HPMC hingga homogen.

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 1 gram sampel formula gel kemudian ditambahkan 10 mL aquades bebas CO<sub>2</sub> 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. Dilakukan penimbangan sebanyak 50 gram 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 seberat 5 gram 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 (Garg *et al.*, 2002).

#### 5. Pengujian Homogenitas 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  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 0,27 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 8 g NaCl, dan 0,2 g KCl dimasukkan ke dalam beaker glass 1 liter, tambahkan dengan aquadest bebas  $\text{CO}_2$  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 yang diperoleh tidak sesuai, maka dapat dilakukan penambahan NaOH dan HCL untuk mencapai pH yang diinginkan (Depkes RI, 1995).

##### b. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen

Dilakukan penimbangan sejumlah 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.

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

Dibuat larutan baku induk 200 ppm dan 500 ppm. Larutan baku induk 500 ppm dibuat dengan menimbang 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. Larutan dapar fosfat salin ditambahkan kedalam larutan baku induk 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; 2 ppm; 5 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.

- d. Pemeriksaan Pengaruh Basis terhadap Serapan Ibuprofen dalam Gel

Dilakukan penimbangan sejumlah mg gel yang mengandung dispersi ibuprofen dan tanpa dispersi ibuprofen. Dimasukkan dalam labu ukur 100 ml kemudian ditambah larutan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  sampai tanda batas. Dilakukan ultrasonifikasi selama 30 menit agar bahan aktif terlarut sempurna. Profil serapan diamati dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm.

- e. Uji Penetapan kadar

Penentuan % *Recovery* ibuprofen dalam gel dilakukan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis. Sejumlah sampel gel

ditimbang hingga mengandung konsentrasi 15 ppm ibuprofen, kemudian ditambahkan larutan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  pada labu ukur 100 ml sampai tanda batas. Dilakukan ultrasonifikasi 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  $\leq 7,3\%$  dengan % *recovery* 80%-110% (Depkes RI, 1995 ; 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 dibunuh 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 (Bachhav dan 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  $\pm 2$  cm antar cakram dan ujung *paddle*. Pengaturan suhu sebesar  $37 \pm 0,5$  °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 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 laju penetrasi 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  $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$  sehingga dapat diperoleh hubungan antara faktor (HPMC dan Gliserin) dan respon (fluks dan viskositas).

Nilai koefisien  $b_0$ ,  $b_1$ ,  $b_2$ , dan  $b_{12}$  dapat diperoleh melalui perhitungan dengan persamaan rumus  $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$ . Hasil perhitungan

dengan persamaan tersebut kemudian dibuat *contour plot* menggunakan program *desain expert 10.0.3.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 100-300 dPas.

*Contour plot* kemudian digabungkan menjadi *contour plot super imposed* untuk mengetahui komposisi optimum kombinasi HPMC sebagai *gelling agent* dan gliserin sebagai *penetration enhancer* terhadap fluks dan viskositas.



## BAB 5. PENUTUP

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

1. Penambahan HPMC dapat menurunkan laju penetrasi sediaan, sedangkan penambahan gliserin dapat meningkatkan laju penetrasi sediaan. Interaksi HPMC dan gliserin dapat menurunkan laju penetrasi sediaan gel dispersi padat ibuprofen - PEG 6000.
2. Penambahan HPMC dapat meningkatkan viskositas sediaan, sedangkan penambahan gliserin dapat menurunkan viskositas sediaan. Interaksi HPMC dan gliserin dapat menurunkan viskositas sediaan gel dispersi padat ibuprofen - PEG 6000.
3. Formula optimum sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 diperoleh dari kombinasi konsentrasi HPMC sebesar 2,5% dan gliserin 15 % dengan respon fluks sebesar  $1,40321 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$  dan respon viskositas sebesar 181,674 dPa.s.

### 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 penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh kombinasi *gelling agent* atau *penetration enhancer* lainnya untuk mendapatkan formula gel yang memiliki viskositas dan penetrasi yang baik.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Agoes, G., dan Darijanto, S.T.1993. *Teknologi Farmasi Likuida Dan Semi Solida*. Bandung: Pusat Antar Universitas Bidang Ilmu Hayati ITB.
- Aiache, J.M. 1993. *Farmasetika 2 Biofarmasi*. Edisi ke-2. Penerjemah: Dr. Widji Soeratri. Surabaya: Penerbit Airlangga University Press.
- Amstrong, N.A., dan James, K.C. 1996. *Pharmaceutical Experimental Design and Interpretation*. London : Taylor & Francis Publiser.
- Anief, M. 2002. *Formulasi Obat Topikal Dengan Dasar Penyakit Kulit*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Ansel, H.C., Allen, L.V., dan Popovich, N.G. 1989. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Seventh Edition. Philadelphia: Lippincot Williams dan Wilkins.
- Bachhav, Y.G., dan Patravale, V.B. 2010. Formulation of Meloxicam Gel for Topical Application: In Vitro and In Vivo Evaluation. *Acta. Pharm.* 60: 153-163.
- Bhalekar, M.R., Madgulkar, A.R., dan Kadam, G.J. 2015. Evaluation of Gelling Agent for Clyndamycin Phospate Gel. *World J. Pharm. Pharmaceu. Sci.*, 4(7): 2022-2033.
- Bikiaris, D., Papageorgiou, G.Z., Stergiou, A., Pavlidou, E., dan Karavas, E. 2005. Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs: Evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis technique. *Thermochim. Acta*, Vol. 439. Issue 1-2 : 58-67.
- 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.
- 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. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Erawati, T., Rosita, N., Hendroprasetyo, W., dan Juwita, D.R. 2005. Pengaruh Jenis Basis Gel dan Penambahan NaCl (0.5% b/b) terhadap Intensitas

- Echo Gelombang Ultrasonik Sediaan Gel Untuk Pemeriksaan USG (Acoustic Coupling Agent). *Majalah Farmasi Airlangga*. Vol. 5 No.2.
- Erizal. 2008. Pengaruh Pembalut Hidrogel Kopolimer Polivinilpirrolidon (PVP)-K – Karaginan Hasil Iradiasi dan Waktu Penyembuhan pada Reduksi Diameter Luka Bakar Tikus Putih Wistar. *Indo. J. Chem.*, 8 (2): 271-278.
- 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.
- Flynn, G.L., dan Stewart, B. 1988. Percutaneous Drug Penetration: Choosing Candidates for Transdermal Development. *Drug. Dev. Res.* 13: 169-185.
- Gaikwad, A.K. 2013. Transdermal drug delivery system: Formulation aspects and evaluation. *Comp. J. Pharm. Sci.*, 1(1): 1 – 10.
- Garg, A., Aggarwal, D., Garg, S., dan Sigla, A.K. 2002. Spreading of Semisolid Formulation: An Update. *J. Pharm. Technol.* 84 – 105.
- Ghaderi, R., Artursson, P., dan Carlfors, J. 1999. Preparation of biodegradable microparticles using solution enhanced dispersion by supercritical fluids (SEDS). *Pharm. Res.*, 16: 676–681.
- Ghafourian, T., Samaras, E.G., Brooks, J.D., dan Riviere, J.E. 2010. Validated models for predicting skin penetration from different vehicles. *Eur. J. Pharm. Sci.*: 41: 612-616.
- Ghosh, L.K., Ghosh, N.C., Chatterjee, M., dan Gupta, B.K. 1998. Product Development Studies on The Tablet Formulation of Ibuprofen to Improve Bioavailability. *Drug Dev Ind Pharm*, 24(4) : 73-77.
- Hapse, S.A., Kadaskar, P.T., dan Shirsath, A.S. 2011. Difference Spectrophotometric Estimation And Validation Of Ibuprofen From Bulk And Tablet Dosage Form. *Der Pharmacia Lettre*. 3 (6):18-23.
- Huber, L. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories Second Edition*. New York: Informa Healthcare USA Inc.
- Huri, D. dan Nisa, F.C. 2014. The Effect of Glycerol and Apple Pell Waste Extract Concentration on Physical and Chemic Characteristic of Edible Film. *J. Pangan dan Agroindustri*. 2(4): 29-40.
- Idson, B., dan Lazarus, J. 1994. "Semipadat". Dalam Lachman, L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J.L. *Teori dan Praktek Farmasi Industri II*. Edisi Ketiga. No 2 Jakarta: Universitas Indonesia Press.

- Jagannath, S.S., Manohar, S.D., dan Bhanudas, S.R. 2014. Chemical Penetration Enhancer – A Review. *World J. Pharm. Pharmaceu. Sci.*, Vol.3. Issue 2 :1068-1080.
- 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.
- Kurniawan, A. 2014. “Pengaruh Konsentrasi Gliserin terhadap Laju Penetrasi Ibuprofen dalam Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000 (1:1,5)”. *Skripsi*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Lachman, L., 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.
- 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.
- Lieberman, H.A., Rieger, M.M., dan Banker, G.S. 1996. *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Second Edition. New York: Marcell Dekker Inc.
- Malolepsza, K. Dan Jarmolowska. 2007. The Influence of Glycerol on the Release of Metronidazole From gels Containing Lactid Acid Complexed with Chitosan. *Polish Chitin Society*, Monograph XII.
- Mario, J., Mia, B.L., dan Biserka. 2005. Influence of Cyclodextrin Complexation Piroxicam gel Formulation. *Acta Pharma*, 55 : 223-236.
- Mayershon, M., dan Gibaldi, M. 1966. New Methode of Solid Dispersion for Increasing Dissolussion Rate. *J. Pharm Sci*, 55 : 1323-1342.
- Mezei, M. 1994. *Liposomes as penetration promoters and localizers of topically applied drugs. In Drug Permeation Enhancement: Theory and Applications*. New York.
- 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.
- Nakashima, M., Zhao, M.F., Ohya, H., Sakurai, M., Sasaki, H., Matsuyama, K., dan Ichikawa, M. 1996. Evaluation of In-Vivo Transdermal Absorbtion of

- Cyclosporin with Absorbtion Enhancer Using Intradermal Microdialysis in Rats. *J.Pharm.Pharmacol.*, 48: 1143-1146.
- Pathan, I.B dan Setty, C.M. 2009. Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Systems. *Tro. J. Pharm. Res.* 8(2): 173-179.
- Prausnitz, M.R., dan Langer,. 2008. Transdermal Drug Delivery. *Nat Biotechnol.* 26 (11):1261-1268.
- Rainsford, K.D. 2009. Ibuprofen: Pharmacology, Efficacy and Safety. *Inflammopharmacology.*, 17: 275-342.
- Ramukutty, S., dan Ramachandran, E. 2014. Reaction Rate for the Thermal Decomposition of Ibuprofen Crystals. *J. Crys. Pro. Tech.*, 4: 71-78.
- Rasool, B.K.A., Abu-Gharbieh, E.F., Fahmy, S.A., Saad, H.S., dan Khan, S.A. 2010. Development and Evaluation of Ibuprofen Transdermal Gel Formulations. *Tropical. J. Pharm. Res.* 9 (4): 355-363.
- 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.
- Salami,A. dan Fouladi, M. 2015. Efect of the Various Penetration Enhancer on the In Vitro Skin Permeation of Meloxicam trough Whole Rat Skin. *Eur. J. Bio. Pharm. Sci.* 2(3): 1282-1291.
- Setiadi. 2007. *Anatomi dan Fisiologi manusia.* Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Singla V., Saini, S., Singh, G., Rana, A.C., dan Joshi, B. 2011. Penatration 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 PharmaceuticalSciences*, 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.

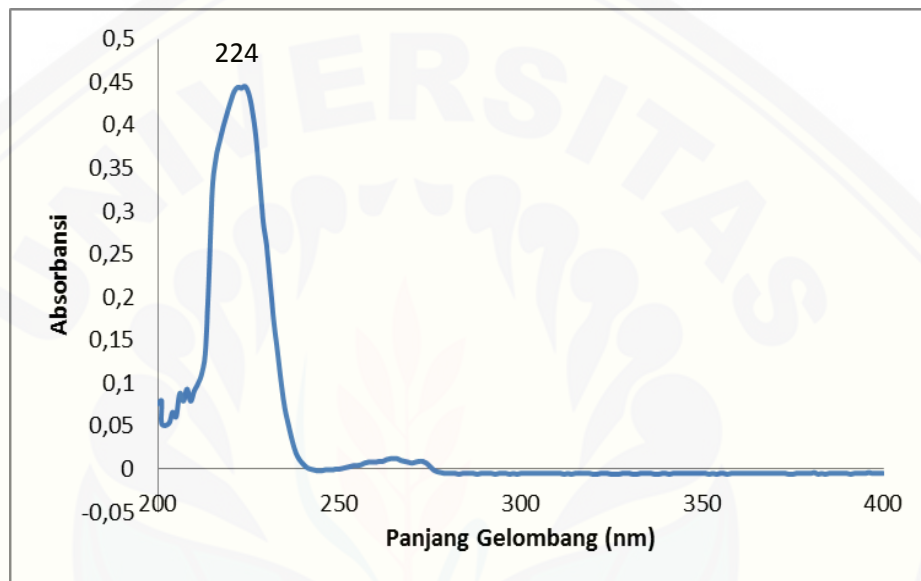
- Taylor, L.S., and Zografi, G., 1997. Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions. *Pharm. Res.*, 14: 1691–1698.
- Tortora, G. S. 2006. *The Integumentary system. In: Principles of Anatomy and Physiology*. 9th edition. John Wiley and Sons Inc. Pp.150-151.
- Tripathi, K.D. 2003. *Non steroidal anti inflammatory drugs and anti pyretic analgesics. In: Essentials of medical pharmacology*. New Delhi: Jaypee Brothers.
- Trommer, H., dan Neubert, R.H.H. 2006. Overcoming The Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration. *Skin Pharmacology and Physiology*. 19: 106-121.
- United States Pharmacopeian Convention. 2007. *The 2007 of USP 30 – NF 25. E-book*. [CD-ROM]. The Official Compendia of Standart
- Vasconcelos, T., dan 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 Edisi V*, diterjemahkan Noerono, S. Yogyakarta : Gajah Mada University Press.
- Wilson, K.J.W., dan Waugh A. 1996. Eds, “*Ross and Wilson: Anatomy and Physiology in Health and Illness*”, 8th Edition, Churchill Livingstone. Pp. 360-366.



## LAMPIRAN

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

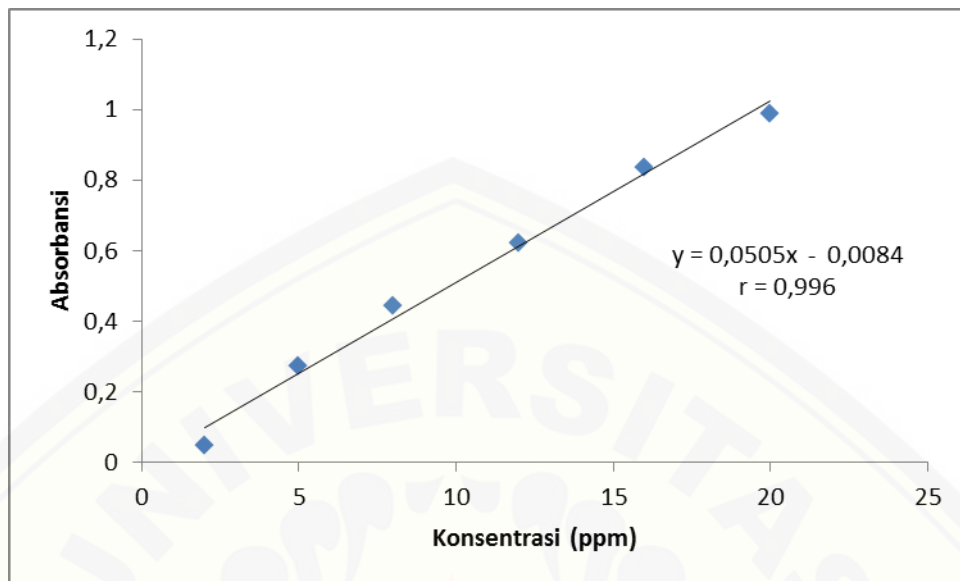
## A.1 Gambar Kurva Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen dalam larutan NaOH 0,1N



## A.2 Tabulasi Hasil Serapan Ibuprofen dalam Larutan NaOH pada Panjang Gelombang Maksimum

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

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



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

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

| Replikasi | Abs   | Konsentrasi (ppm) | %Recovery | Kadar rata-rata ± SD | CV     |
|-----------|-------|-------------------|-----------|----------------------|--------|
| 1         | 0,739 | 14,51             | 89,612    |                      |        |
| 2         | 0,756 | 14,84             | 92,014    | 90,167 ± 1,641       | 1,82 % |
| 3         | 0,724 | 14,22             | 88,875    |                      |        |

A.5 Perhitungan Penetapan % *Recovery* Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000

Total dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 = 100 g

Total ibuprofen = 40 g

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

Dispersi padat ibuprofen yang ditimbang = 25,3 mg

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

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

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

Kadar 10,52 mg ibuprofen yaitu :

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

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

Perhitungan sampel :

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

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

- Replikasi 2
- Penetapan % *recovery* ibuprofen dalam sediaan dispersi padat 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 10,08 mg ibuprofen yaitu :

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

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

Perhitungan sampel :

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

$$\% \text{ recovery (R1)} = \frac{371}{403,2} \times 100\% = 92,014\%$$

- Replikasi 3
- Penetapan % recovery ibuprofen dalam sediaan dispersi padat 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 10 mg ibuprofen yaitu :

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

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

Perhitungan sampel :

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

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

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

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

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

## B. Perhitungan Penggunaan Ibuprofen dalam Formula Gel

Perbandingan ibuprofen : PEG 6000 = 1 : 1,5

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

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

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

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

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

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

### C. Hasil Pengujian Viskositas Sediaan Gel

Tabulasi Hasil Pengukuran Viskositas pada Sediaan Gel

| Replikasi   | Viskositas (dPa.s) |          |          |          |
|-------------|--------------------|----------|----------|----------|
|             | F1                 | FA       | FB       | FAB      |
| 1           | 200                | 300      | 180      | 260      |
| 2           | 210                | 310      | 185      | 250      |
| 3           | 210                | 300      | 180      | 255      |
| Rata-rata ± | 206,67 ±           | 303,33 ± | 181,67 ± | 255,00 ± |
| SD          | 5,77               | 5,77     | 2,89     | 5,00     |
| CV          | 2,79%              | 1,9%     | 1,59 %   | 1,96%    |

### D. Hasil Pengujian pH Sediaan Gel

D.1 Tabulasi Hasil Pengukuran pH pada Sediaan Gel

| Replikasi   | pH     |           |        |             |
|-------------|--------|-----------|--------|-------------|
|             | F1     | FA        | FB     | FAB         |
| 1           | 7,3    | 7,03      | 7,65   | 7,48        |
| 2           | 7,37   | 7,04      | 7,58   | 7,5         |
| 3           | 7,31   | 6,93      | 7,5    | 7,3         |
| Rata-rata ± | 7,33 ± | 7 ± 0,061 | 7,58 ± | 7,43 ± 0,11 |
| SD          | 0,038  |           | 0,075  |             |
| CV          | 0,52%  | 0,87%     | 0,99%  | 1,43%       |

## D.2 Hasil Uji Statistik pH Sediaan Gel

## Uji normalitas

## Tests of Normality

|    | Formula | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |    |       | Shapiro-Wilk |    |      |
|----|---------|---------------------------------|----|-------|--------------|----|------|
|    |         | Statistic                       | df | Sig.  | Statistic    | df | Sig. |
| pH | 1.00    | .194                            | 12 | .200* | .927         | 12 | .350 |

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. |
|------------------|-----|-----|------|
| 1.714            | 3   | 8   | .241 |

## ANOVA

pH

|                | Sum of Squares | Df | Mean Square | F      | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|--------|------|
| Between Groups | .537           | 3  | .179        | 31.279 | .000 |
| Within Groups  | .046           | 8  | .006        |        |      |
| Total          | .583           | 11 |             |        |      |

## Multiple Comparisons

pH

LSD

| (I)<br>formula | (J)<br>formula | Mean Difference<br>(I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |             |
|----------------|----------------|--------------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
|                |                |                          |            |      | Lower Bound             | Upper Bound |
| 1              | A              | .32667*                  | .06178     | .001 | .1842                   | .4691       |
|                | B              | -.25000*                 | .06178     | .004 | -.3925                  | -.1075      |
|                | AB             | -.10000                  | .06178     | .144 | -.2425                  | .0425       |
| A              | 1              | -.32667*                 | .06178     | .001 | -.4691                  | -.1842      |
|                | B              | -.57667*                 | .06178     | .000 | -.7191                  | -.4342      |
|                | AB             | -.42667*                 | .06178     | .000 | -.5691                  | -.2842      |
| B              | 1              | .25000*                  | .06178     | .004 | .1075                   | .3925       |
|                | A              | .57667*                  | .06178     | .000 | .4342                   | .7191       |
|                | AB             | .15000*                  | .06178     | .041 | .0075                   | .2925       |
| AB             | 1              | .10000                   | .06178     | .144 | -.0425                  | .2425       |
|                | A              | .42667*                  | .06178     | .000 | .2842                   | .5691       |
|                | B              | -.15000*                 | .06178     | .041 | -.2925                  | -.0075      |

\*. 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                        | 2,5             | 2,3         | 2,1         |
| 10                       | 2,7             | 2,5         | 2,5         |
| 20                       | 2,9             | 2,8         | 2,9         |
| 30                       | 3,2             | 3           | 3,1         |
| 40                       | 3,5             | 3,3         | 3,3         |
| 50                       | 3,5             | 3,3         | 3,3         |

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

| Beban yang diberikan (g) | Daya Sebar (cm) |             |             |
|--------------------------|-----------------|-------------|-------------|
|                          | Replikasi 1     | Replikasi 2 | Replikasi 3 |
| 5                        | 4,1             | 3,9         | 4,0         |
| 10                       | 4,3             | 4,4         | 4,2         |
| 20                       | 4,6             | 4,5         | 4,5         |
| 30                       | 4,8             | 4,7         | 5,6         |
| 40                       | 5,0             | 4,8         | 4,8         |
| 50                       | 5,0             | 4,8         | 4,8         |

### 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                        | 2,5             | 2,4         | 2,3         |
| 10                       | 2,9             | 2,9         | 2,6         |
| 20                       | 3,2             | 3,3         | 3,1         |

|    |     |     |     |
|----|-----|-----|-----|
| 30 | 3,3 | 3,5 | 3,3 |
| 40 | 3,5 | 3,6 | 3,5 |
| 50 | 3,5 | 3,6 | 3,5 |

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

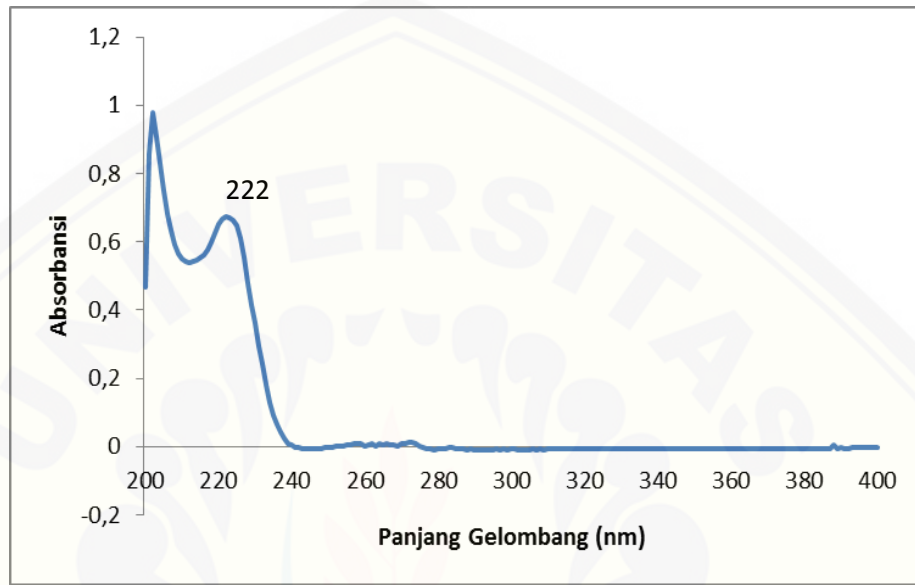
| Beban yang diberikan (g) | Daya Sebar (cm) |             |             |
|--------------------------|-----------------|-------------|-------------|
|                          | Replikasi 1     | Replikasi 2 | Replikasi 3 |
| 5                        | 2,9             | 2,6         | 2,8         |
| 10                       | 3,4             | 3,1         | 3,5         |
| 20                       | 3,7             | 3,5         | 3,9         |
| 30                       | 3,9             | 3,7         | 4,1         |
| 40                       | 4               | 3,8         | 4,2         |
| 50                       | 4               | 3,8         | 4,2         |

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

| Formula | Daya sebar (cm) $\pm$ SD | CV   |
|---------|--------------------------|------|
| I       | 3,37 $\pm$ 0,12          | 3,43 |
| A       | 4,87 $\pm$ 0,12          | 2,37 |
| B       | 3,53 $\pm$ 0,06          | 1,63 |
| AB      | 4 $\pm$ 0,2              | 5    |

## F. Hasil Pengujian Kadar Sediaan Gel

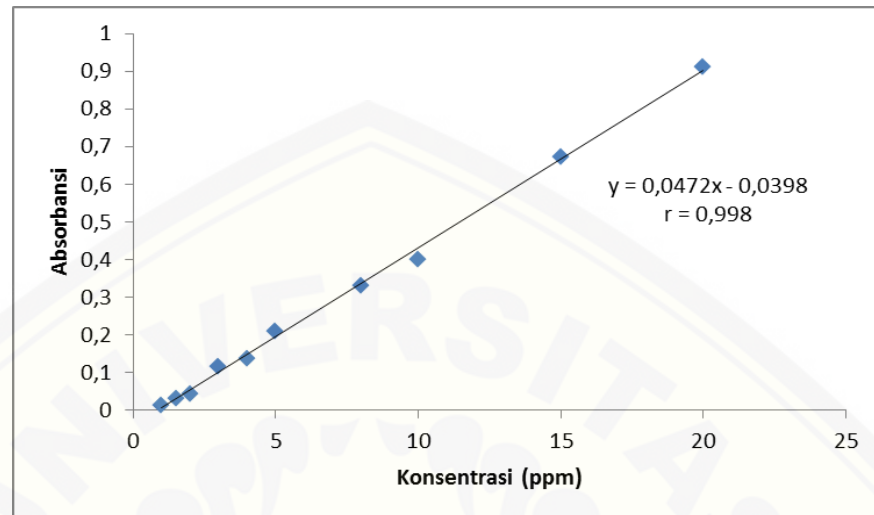
F.1 Gambar Serapan Penentuan Panjang Gelombang Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4



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

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

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



F.4 Tabulasi Hasil Absorbansi Kurva Baku Ibuprofen dalam Larutan Dapar Fosfat

| Konsentrasi standar (ppm) | Absorbansi | Konsentrasi standar (ppm) | Absorbansi |
|---------------------------|------------|---------------------------|------------|
| 1                         | 0,011      | 5                         | 0,208      |
| 1,5                       | 0,032      | 8                         | 0,33       |
| 2                         | 0,042      | 10                        | 0,401      |
| 3                         | 0,115      | 15                        | 0,672      |
| 4                         | 0,138      | 20                        | 0,91       |

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

| No | Panjang Gelombang | Serapan | No  | Panjang Gelombang | Serapan |
|----|-------------------|---------|-----|-------------------|---------|
| 1. | 220               | 0,006   | 6.  | 225               | 0,005   |
| 2. | 221               | 0,006   | 7.  | 226               | 0,004   |
| 3. | 222               | 0,006   | 8.  | 227               | 0,004   |
| 4. | 223               | 0,006   | 9.  | 228               | 0,004   |
| 5. | 224               | 0,005   | 10. | 229               | 0,003   |

F.6 Tabulasi Hasil Serapan Ibuprofen pada Penentuan % *Recovery* Ibuprofen

| F                                | R | Berat sampel (mg) | Abs   | Kadar Ibuprofen Teoritis (ppm) | Kadar Ibuprofen Penelitian (ppm) | % <i>Recovery</i> | CV     |
|----------------------------------|---|-------------------|-------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------|--------|
| 1                                | 1 | 135,2             | 0,650 | 15,02                          | 15,11                            | 100,6%            |        |
|                                  | 2 | 135,7             | 0,693 | 15,08                          | 15,54                            | 103,05%           | 1,2%   |
|                                  | 3 | 135,6             | 0,667 | 15,07                          | 15,35                            | 101,86%           |        |
| Rata-rata % <i>recovery</i> ± SD |   |                   |       |                                | 101,84 ± 1,22                    |                   |        |
| A                                | 1 | 135,3             | 0,670 | 15,03                          | 15,24                            | 101,4 %           |        |
|                                  | 2 | 134,9             | 0,641 | 14,99                          | 15,05                            | 100,40%           | 0,526% |
|                                  | 3 | 135,2             | 0,652 | 15,02                          | 15,11                            | 100,59%           |        |
| Rata-rata % <i>recovery</i> ± SD |   |                   |       |                                | 100,8 ± 0,53                     |                   |        |
| B                                | 1 | 135,4             | 0,662 | 15,04                          | 15,55                            | 103,39%           |        |
|                                  | 2 | 135,2             | 0,632 | 15,02                          | 15,14                            | 100,8%            | 1,54%  |
|                                  | 3 | 135,6             | 0,675 | 15,07                          | 15,62                            | 103,65%           |        |
| Rata-rata % <i>recovery</i> ± SD |   |                   |       |                                | 102,61 ± 1,58                    |                   |        |
| A                                | 1 | 135,3             | 0,612 | 15,03                          | 15,19                            | 101,06%           |        |
| B                                | 2 | 135,6             | 0,676 | 15,07                          | 15,35                            | 101,86%           | 0,39%  |

|                           |       |       |       |               |        |
|---------------------------|-------|-------|-------|---------------|--------|
| 3                         | 135,4 | 0,633 | 15,04 | 15,25         | 101,4% |
| Rata-rata % recovery ± SD |       |       |       | 101,44% ± 0,4 |        |

#### F.7 Contoh Perhitungan Pengujian Kadar Ibuprofen dalam Sediaan Gel

- Penimbangan ibuprofen untuk mendapatkan konsentrasi 15 ppm

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

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

- Penimbangan dispersi padat ibuprofen-PEG 6000

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

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

- Dalam 100 gram gel

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

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

#### F1R1

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

$$\frac{135 \text{ mg}}{15 \text{ ppm}} = \frac{135,2 \text{ mg}}{x}$$

$$x = 15,02 \text{ ppm ( teoritis)}$$

- Perolehan kadar percobaan dengan spektrofotometer Uv-Vis = 15,111 ppm

$$\% \text{ recovery} = \frac{15,11}{15,02} \times 100\% = 100,6\%$$

$$\text{Rata rata \% recovery F1} = \frac{100,6\% + 103,05\% + 101,86\%}{3} = 101,84\%$$

$$\text{SD F1} = \sqrt{\frac{(100,6-101,84)^2 + (103,05-101,84)^2 + (101,86-101,84)^2}{2}} = 1,22$$

$$\text{CV F1} = \frac{1,22}{101,84} = 1,2$$

## G. Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Ibuprofen

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

- Replikasi 1

| t<br>(menit) | Absorbansi | Absorbansi<br>tn-to | Kadar<br>ibuprofen<br>(ppm) | Kadar<br>Koreksi<br>Wuster | Jumlah Ibuprofen<br>dalam 500 ml<br>per satuan luas<br>( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) |
|--------------|------------|---------------------|-----------------------------|----------------------------|--|
| 0            | 0,062      | 0,000               | 0,000                       | 0                          | 0,000  |
| 15           | 0,083      | 0,021               | 1,294                       | 0,000                      | 91,551   |
| 30           | 0,101      | 0,039               | 1,677                       | 0,013                      | 119,571  |
| 45           | 0,149      | 0,087               | 2,698                       | 0,030                      | 193,034  |
| 60           | 0,177      | 0,115               | 3,294                       | 0,057                      | 237,105  |
| 90           | 0,208      | 0,146               | 3,953                       | 0,090                      | 286,115  |
| 120          | 0,233      | 0,171               | 4,485                       | 0,129                      | 326,557  |
| 180          | 0,272      | 0,210               | 5,315                       | 0,174                      | 388,457  |
| 240          | 0,311      | 0,249               | 6,145                       | 0,227                      | 450,943  |
| 300          | 0,348      | 0,286               | 6,932                       | 0,289                      | 511,006  |
| 360          | 0,378      | 0,316               | 7,570                       | 0,358                      | 561,085  |
| 420          | 0,401      | 0,339               | 8,060                       | 0,434                      | 601,075  |
| 480          | 0,489      | 0,427               | 9,932                       | 0,514                      | 739,287  |

- Replikasi 2

| T<br>(menit) | Absorbansi | Absorbansi<br>tn-t0 | Kadar<br>Ibuprofen<br>(ppm) | Kadar<br>Koreksi<br>Wuster | Jumlah Ibuprofen<br>dalam 500 ml per<br>satuan luas<br>( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) |
|--------------|------------|---------------------|-----------------------------|----------------------------|--|
| 0            | 0,083      | 0                   | 0                           | 0                          | 0  |
| 15           | 0,116      | 0,033               | 1,549                       | 0,000                      | 109,620  |
| 30           | 0,137      | 0,054               | 1,996                       | 0,015                      | 142,338  |
| 45           | 0,158      | 0,075               | 2,443                       | 0,035                      | 175,372  |
| 60           | 0,187      | 0,104               | 3,060                       | 0,060                      | 220,768  |
| 90           | 0,218      | 0,135               | 3,719                       | 0,090                      | 269,612  |
| 120          | 0,257      | 0,174               | 4,549                       | 0,128                      | 330,969  |
| 180          | 0,292      | 0,209               | 5,294                       | 0,173                      | 386,891  |
| 240          | 0,328      | 0,245               | 6,060                       | 0,226                      | 444,845  |
| 300          | 0,366      | 0,283               | 6,868                       | 0,287                      | 506,353  |
| 360          | 0,408      | 0,325               | 7,762                       | 0,355                      | 574,456  |
| 420          | 0,458      | 0,375               | 8,826                       | 0,433                      | 655,238  |
| 480          | 0,481      | 0,398               | 9,315                       | 0,521                      | 696,117  |

- Replikasi 3

| t<br>(menit) | Absorbansi | Absorbansi<br>tn-t0 | Kadar<br>Ibuprofen<br>(ppm) | Kadar<br>Koreksi<br>Wuster | Jumlah Ibuprofen<br>dalam 500 ml per<br>satuan luas<br>( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) |
|--------------|------------|---------------------|-----------------------------|----------------------------|--|
| 0            | 0,053      | 0,000               | 0                           | 0                          | 0  |
| 15           | 0,075      | 0,022               | 1,315                       | 0,000                      | 93,057   |
| 30           | 0,102      | 0,049               | 1,889                       | 0,013                      | 134,643  |
| 45           | 0,134      | 0,081               | 2,570                       | 0,032                      | 184,165  |
| 60           | 0,166      | 0,113               | 3,251                       | 0,058                      | 234,169  |
| 90           | 0,252      | 0,199               | 5,081                       | 0,090                      | 365,966  |
| 120          | 0,284      | 0,231               | 5,762                       | 0,141                      | 417,747  |



|     |       |       |       |       |         |
|-----|-------|-------|-------|-------|---------|
| 180 | 0,309 | 0,256 | 6,294 | 0,199 | 459,469 |
| 240 | 0,337 | 0,284 | 6,889 | 0,262 | 506,085 |
| 300 | 0,366 | 0,313 | 7,506 | 0,331 | 554,628 |
| 360 | 0,394 | 0,341 | 8,102 | 0,406 | 602,102 |
| 420 | 0,431 | 0,378 | 8,889 | 0,487 | 663,550 |
| 480 | 0,462 | 0,409 | 9,549 | 0,575 | 716,520 |

G.2 Tabulasi hasil kadar ibuprofen tertransportasi pada pengujian penetrasi ibuprofen pada sediaan gel formula A

- Replikasi 1

| t<br>(menit) | Absorbanansi | Absorbansi<br>tn-t0 | Kadar<br>Ibuprofen<br>(ppm) | Kadar<br>Koreksi<br>Wuster | Jumlah Ibuprofen<br>dalam 500 ml per<br>satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) |
|--------------|--------------|---------------------|-----------------------------|----------------------------|---|
| 0            | 0,089        | 0                   | 0                           | 0                          | 0   |
| 15           | 0,113        | 0,024               | 1,357                       | 0,000                      | 96,068  |
| 30           | 0,144        | 0,055               | 2,017                       | 0,014                      | 143,708   |
| 45           | 0,164        | 0,075               | 2,443                       | 0,034                      | 175,251   |
| 60           | 0,183        | 0,094               | 2,847                       | 0,058                      | 205,589   |
| 90           | 0,205        | 0,116               | 3,315                       | 0,087                      | 240,731   |
| 120          | 0,211        | 0,122               | 3,443                       | 0,120                      | 252,112   |
| 180          | 0,239        | 0,150               | 4,038                       | 0,154                      | 296,710   |
| 240          | 0,244        | 0,155               | 4,145                       | 0,195                      | 307,097   |
| 300          | 0,271        | 0,182               | 4,719                       | 0,236                      | 350,686   |
| 360          | 0,289        | 0,200               | 5,102                       | 0,283                      | 381,130   |
| 420          | 0,323        | 0,234               | 5,826                       | 0,334                      | 435,937   |
| 480          | 0,371        | 0,282               | 6,847                       | 0,393                      | 512,337   |

- Replikasi 2

| t<br>(menit) | Absorbansi | Absorbansi<br>tn-t0 | Kadar<br>Ibuprofen<br>(ppm) | Kadar<br>Koreksi<br>Wuster | Jumlah Ibuprofen<br>dalam 500 ml per<br>satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) |
|--------------|------------|---------------------|-----------------------------|----------------------------|---|
| 0            | 0,096      | 0                   | 0                           | 0                          | 0   |
| 15           | 0,112      | 0,016               | 1,187                       | 0,000                      | 84,022  |
| 30           | 0,167      | 0,071               | 2,357                       | 0,012                      | 167,680   |
| 45           | 0,186      | 0,090               | 2,762                       | 0,035                      | 197,958   |
| 60           | 0,207      | 0,111               | 3,209                       | 0,063                      | 231,534   |
| 90           | 0,215      | 0,119               | 3,379                       | 0,095                      | 245,851   |
| 120          | 0,229      | 0,133               | 3,677                       | 0,129                      | 269,323   |
| 180          | 0,237      | 0,141               | 3,847                       | 0,166                      | 283,971   |
| 240          | 0,249      | 0,153               | 4,102                       | 0,204                      | 304,763   |
| 300          | 0,278      | 0,182               | 4,719                       | 0,245                      | 351,333   |
| 360          | 0,292      | 0,196               | 5,017                       | 0,292                      | 375,754   |
| 420          | 0,336      | 0,240               | 5,953                       | 0,343                      | 445,559   |
| 480          | 0,367      | 0,271               | 6,613                       | 0,402                      | 496,451   |

- Replikasi 3

| T<br>(menit) | Absorbansi | Absorbansi<br>tn-t0 | Kadar<br>Ibuprofen<br>(ppm) | Kadar<br>Koreksi<br>Wuster | Jumlah Ibuprofen<br>dalam 500 ml per<br>satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) |
|--------------|------------|---------------------|-----------------------------|----------------------------|---|
| 0            | 0,077      | 0                   | 0                           | 0                          | 0   |
| 15           | 0,104      | 0,027               | 1,421                       | 0,000                      | 100,586   |
| 30           | 0,142      | 0,065               | 2,230                       | 0,014                      | 158,811   |
| 45           | 0,178      | 0,101               | 2,996                       | 0,037                      | 214,597   |
| 60           | 0,215      | 0,138               | 3,783                       | 0,066                      | 272,431   |
| 90           | 0,198      | 0,121               | 3,421                       | 0,104                      | 249,510   |
| 120          | 0,203      | 0,126               | 3,528                       | 0,139                      | 259,460   |
| 180          | 0,222      | 0,145               | 3,932                       | 0,174                      | 290,566   |
| 240          | 0,243      | 0,166               | 4,379                       | 0,213                      | 324,970   |
| 300          | 0,268      | 0,191               | 4,911                       | 0,257                      | 365,714   |

|     |       |       |       |       |         |
|-----|-------|-------|-------|-------|---------|
| 360 | 0,295 | 0,218 | 5,485 | 0,306 | 409,845 |
| 420 | 0,343 | 0,266 | 6,506 | 0,361 | 486,004 |
| 480 | 0,38  | 0,303 | 7,294 | 0,426 | 546,322 |

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

- Replikasi 1

| T<br>(menit) | Absorbansi | Absorbansi<br>tn-t0 | Kadar<br>Ibuprofen<br>(ppm) | Kadar<br>Koreksi<br>Wuster | Jumlah Ibuprofen<br>dalam 500 ml per<br>satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) |
|--------------|------------|---------------------|-----------------------------|----------------------------|---|
| 0            | 0,095      | 0                   | 0                           | 0                          | 0   |
| 15           | 0,113      | 0,018               | 1,230                       | 0,000                      | 87,034  |
| 30           | 0,155      | 0,060               | 2,123                       | 0,012                      | 151,147   |
| 45           | 0,189      | 0,094               | 2,847                       | 0,034                      | 203,846   |
| 60           | 0,211      | 0,116               | 3,315                       | 0,062                      | 238,988   |
| 90           | 0,244      | 0,149               | 4,017                       | 0,095                      | 291,024   |
| 120          | 0,267      | 0,172               | 4,506                       | 0,135                      | 328,500   |
| 180          | 0,283      | 0,188               | 4,847                       | 0,180                      | 355,781   |
| 240          | 0,317      | 0,222               | 5,570                       | 0,229                      | 410,408   |
| 300          | 0,37       | 0,275               | 6,698                       | 0,285                      | 494,156   |
| 360          | 0,423      | 0,328               | 7,826                       | 0,352                      | 578,702   |
| 420          | 0,456      | 0,361               | 8,528                       | 0,430                      | 633,931   |
| 480          | 0,544      | 0,449               | 10,400                      | 0,515                      | 772,474   |

- Replikasi 2

| t<br>(menit) | Absorbansi | Absorbansi<br>tn-t0 | Kadar<br>Ibuprofen<br>(ppm) | Kadar<br>Koreksi<br>Wuster | Jumlah Ibuprofen<br>dalam 500 ml per<br>satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) |
|--------------|------------|---------------------|-----------------------------|----------------------------|---|
| 0            | 0,081      | 0                   | 0                           | 0                          | 0   |
| 15           | 0,142      | 0,061               | 2,145                       | 0,000                      | 151,782   |

|     |       |       |       |       |         |
|-----|-------|-------|-------|-------|---------|
| 30  | 0,121 | 0,040 | 1,698 | 0,021 | 121,679 |
| 45  | 0,143 | 0,062 | 2,166 | 0,038 | 156,007 |
| 60  | 0,157 | 0,076 | 2,464 | 0,060 | 178,621 |
| 90  | 0,199 | 0,118 | 3,357 | 0,085 | 243,607 |
| 120 | 0,201 | 0,120 | 3,400 | 0,118 | 248,995 |
| 180 | 0,227 | 0,146 | 3,953 | 0,152 | 290,551 |
| 240 | 0,255 | 0,174 | 4,549 | 0,192 | 335,511 |
| 300 | 0,367 | 0,286 | 6,932 | 0,237 | 507,377 |
| 360 | 0,399 | 0,318 | 7,613 | 0,307 | 560,467 |
| 420 | 0,453 | 0,372 | 8,762 | 0,470 | 653,368 |
| 480 | 0,503 | 0,422 | 9,826 | 0,470 | 728,656 |

- Replikasi 3

| t<br>(menit) | Absorbansi | Absorbansi<br>tn-t0 | Kadar<br>Ibuprofen<br>(ppm) | Kadar<br>Koreksi<br>Wuster | Jumlah Ibuprofen<br>dalam 500 ml per<br>satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) |
|--------------|------------|---------------------|-----------------------------|----------------------------|---|
| 0            | 0,111      | 0                   | 0                           | 0                          | 0   |
| 15           | 0,129      | 0,018               | 1,230                       | 0,000                      | 87,034  |
| 30           | 0,145      | 0,034               | 1,570                       | 0,012                      | 111,997   |
| 45           | 0,159      | 0,048               | 1,868                       | 0,028                      | 134,189   |
| 60           | 0,201      | 0,090               | 2,762                       | 0,047                      | 198,753   |
| 90           | 0,234      | 0,123               | 3,464                       | 0,074                      | 250,398   |
| 120          | 0,288      | 0,177               | 4,613                       | 0,109                      | 334,162   |
| 180          | 0,27       | 0,159               | 4,230                       | 0,155                      | 310,322   |
| 240          | 0,309      | 0,198               | 5,060                       | 0,197                      | 372,041   |
| 300          | 0,342      | 0,231               | 5,762                       | 0,248                      | 425,312   |
| 360          | 0,399      | 0,288               | 6,974                       | 0,306                      | 515,219   |
| 420          | 0,459      | 0,348               | 8,251                       | 0,458                      | 616,341   |
| 480          | 0,536      | 0,425               | 9,889                       | 0,458                      | 732,285   |

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

• Replikasi 1

| t<br>(menit) | Absorbansi | Absorbansi<br>tn-t0 | Kadar<br>Ibuprofen<br>(ppm) | Kadar<br>Koreksi<br>Wuster | Jumlah Ibuprofen<br>dalam 500 ml per<br>satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) |
|--------------|------------|---------------------|-----------------------------|----------------------------|---|
| 0            | 0,075      | 0                   | 0                           | 0                          | 0   |
| 15           | 0,12       | 0,045               | 1,804                       | 0,000                      | 127,690   |
| 30           | 0,135      | 0,060               | 2,123                       | 0,018                      | 151,553   |
| 45           | 0,153      | 0,078               | 2,506                       | 0,039                      | 180,160   |
| 60           | 0,158      | 0,083               | 2,613                       | 0,064                      | 189,463   |
| 90           | 0,181      | 0,106               | 3,102                       | 0,090                      | 225,944   |
| 120          | 0,191      | 0,116               | 3,315                       | 0,121                      | 243,198   |
| 180          | 0,2        | 0,125               | 3,506                       | 0,155                      | 259,096   |
| 240          | 0,237      | 0,162               | 4,294                       | 0,190                      | 317,291   |
| 300          | 0,274      | 0,199               | 5,081                       | 0,233                      | 376,043   |
| 360          | 0,284      | 0,209               | 5,294                       | 0,283                      | 394,697   |
| 420          | 0,327      | 0,252               | 6,209                       | 0,336                      | 463,191   |
| 480          | 0,404      | 0,329               | 7,847                       | 0,398                      | 583,530   |

• Replikasi 2

| t<br>(menit) | Absorbansi | Absorbansi<br>tn-t0 | Kadar<br>Ibuprofen<br>(ppm) | Kadar<br>Koreksi<br>Wuster | Jumlah Ibuprofen<br>dalam 500 ml per<br>satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) |
|--------------|------------|---------------------|-----------------------------|----------------------------|---|
| 0            | 0,06       | 0                   | 0                           | 0                          | 0   |
| 15           | 0,131      | 0,071               | 2,357                       | 0,000                      | 166,840   |
| 30           | 0,159      | 0,099               | 2,953                       | 0,024                      | 210,670   |
| 45           | 0,189      | 0,129               | 3,591                       | 0,053                      | 257,933   |
| 60           | 0,209      | 0,149               | 4,017                       | 0,089                      | 290,590   |
| 90           | 0,227      | 0,167               | 4,400                       | 0,129                      | 320,537   |
| 120          | 0,239      | 0,179               | 4,655                       | 0,173                      | 341,720   |

|     |       |       |       |       |         |
|-----|-------|-------|-------|-------|---------|
| 180 | 0,251 | 0,191 | 4,911 | 0,220 | 363,084 |
| 240 | 0,237 | 0,177 | 4,613 | 0,269 | 345,479 |
| 300 | 0,288 | 0,228 | 5,698 | 0,315 | 425,538 |
| 360 | 0,316 | 0,256 | 6,294 | 0,372 | 471,732 |
| 420 | 0,352 | 0,292 | 7,060 | 0,435 | 530,394 |
| 480 | 0,399 | 0,339 | 8,060 | 0,505 | 606,162 |

- Replikasi 3

| T<br>(menit) | Absorbansi | Absorbansi<br>tn-t0 | Kadar<br>Ibuprofen<br>(ppm) | Kadar<br>Koreksi<br>Wuster | Jumlah Ibuprofen<br>dalam 500 ml per<br>satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) |
|--------------|------------|---------------------|-----------------------------|----------------------------|---|
| 0            | 0,102      | 0                   | 0                           | 0                          | 0   |
| 15           | 0,135      | 0,033               | 1,549                       | 0,000                      | 109,620   |
| 30           | 0,156      | 0,054               | 1,996                       | 0,015                      | 142,338   |
| 45           | 0,173      | 0,071               | 2,357                       | 0,035                      | 169,348   |
| 60           | 0,177      | 0,075               | 2,443                       | 0,059                      | 177,040   |
| 90           | 0,196      | 0,094               | 2,847                       | 0,083                      | 207,378   |
| 120          | 0,214      | 0,112               | 3,230                       | 0,112                      | 236,497   |
| 180          | 0,239      | 0,137               | 3,762                       | 0,144                      | 276,427   |
| 240          | 0,255      | 0,153               | 4,102                       | 0,182                      | 303,182   |
| 300          | 0,278      | 0,176               | 4,591                       | 0,223                      | 340,718   |
| 360          | 0,301      | 0,199               | 5,081                       | 0,269                      | 378,600   |
| 420          | 0,348      | 0,246               | 6,081                       | 0,320                      | 452,967   |
| 480          | 0,392      | 0,290               | 7,017                       | 0,380                      | 523,525   |

#### G.5 Contoh Perhitungan Massa Ibuprofen Tertransportasi Melalui Membran Menggunakan Alat *Dissolution Tester*

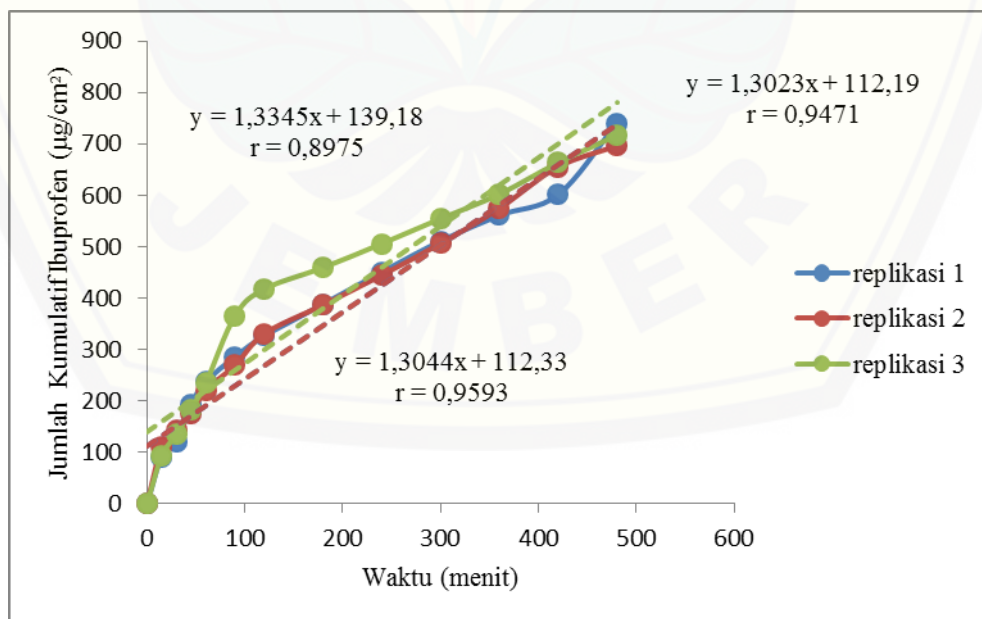
Pada pengambilan sampel F1R1 diambil 5,0 ml sampel

Diketahui:

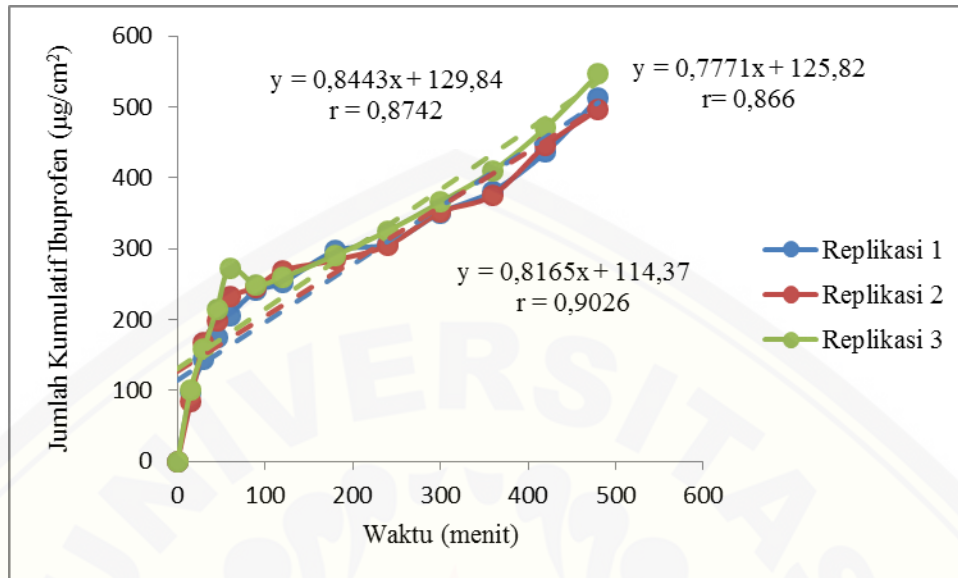
- Serapan menit ke-15 = 0,083
- T15 – t0 = 0,083 – 0,062

- $\text{Diameter sel difusi} = 3 \text{ cm}$
- $\text{Luas penampang membran} = \pi r^2 = 3,14 \times (1,5)^2 = 7,065 \text{ cm}^2$
- $\text{Persamaan regresi } y = 0,0472x + (-0,0398)$   
 $0,021 = 0,0472x - 0,0398$   
 $0,0608 = 0,0472x$   
 $x = 1,294 \text{ ppm } (\mu\text{g/ml})$
- $\text{Faktor Koreksi Wuster} = 5/500 \times C_{\text{kum}} (t_0-t_{15}) = 5/500 \times 0 = 0$
- $\text{Kadar ibuprofen dalam } 500 \text{ mL PBS pH } \pm 7,4$   
 $(\text{Kadar ibuprofen} + \text{faktor koreksi wuster})/\text{luas} \times 500 \text{ mL}$   
 $(1,294 + 0)/7,065 \times 500 \text{ mL} = 91,551 \mu\text{g/cm}^2$

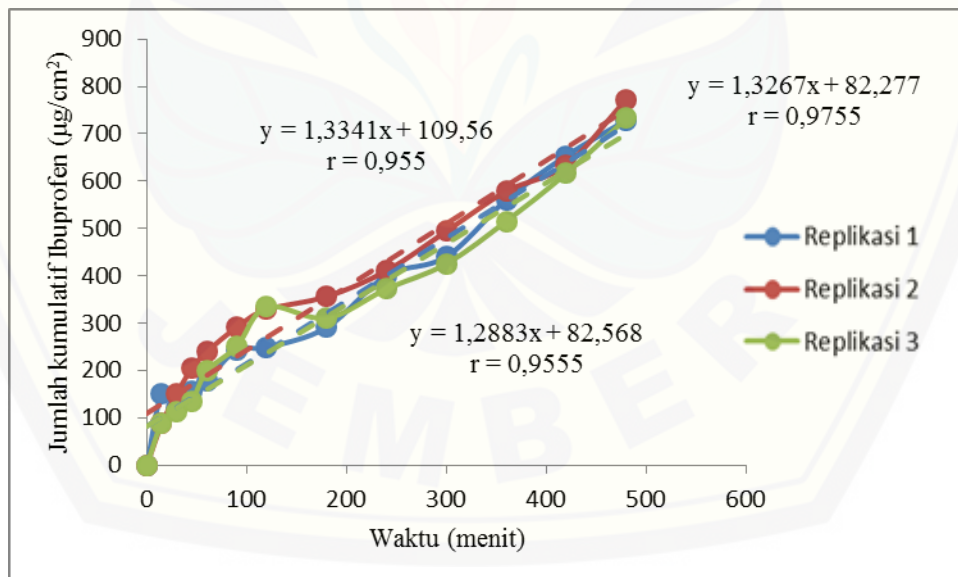
G.6 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan gel formula 1



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

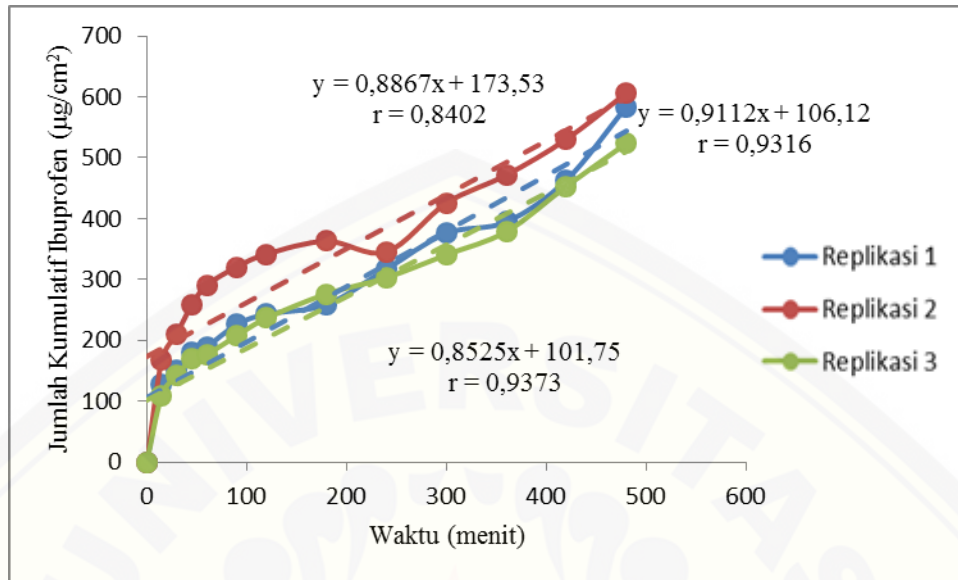


G.8 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan gel formula B



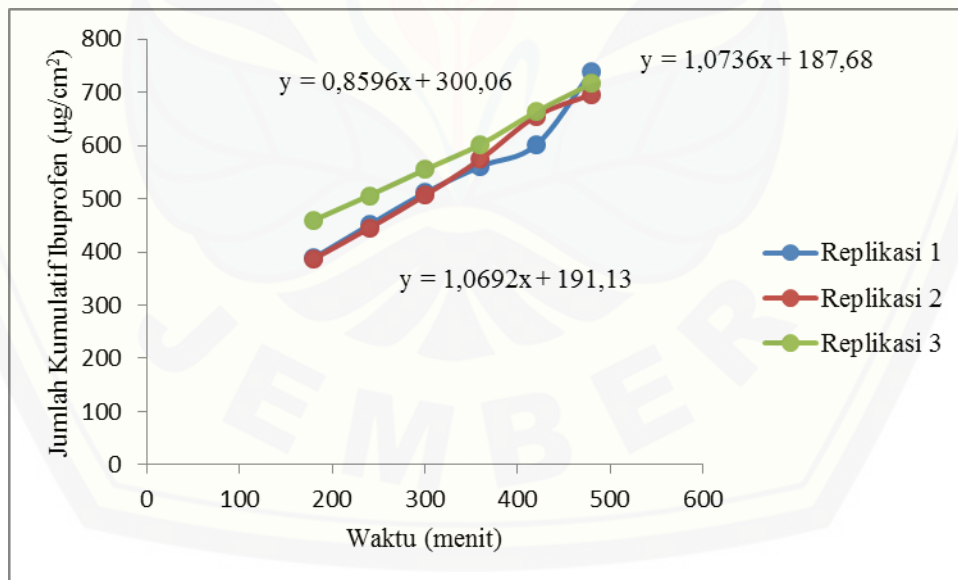


G.9 Grafik penentuan nilai fluks penetrasi sediaan gel formula AB

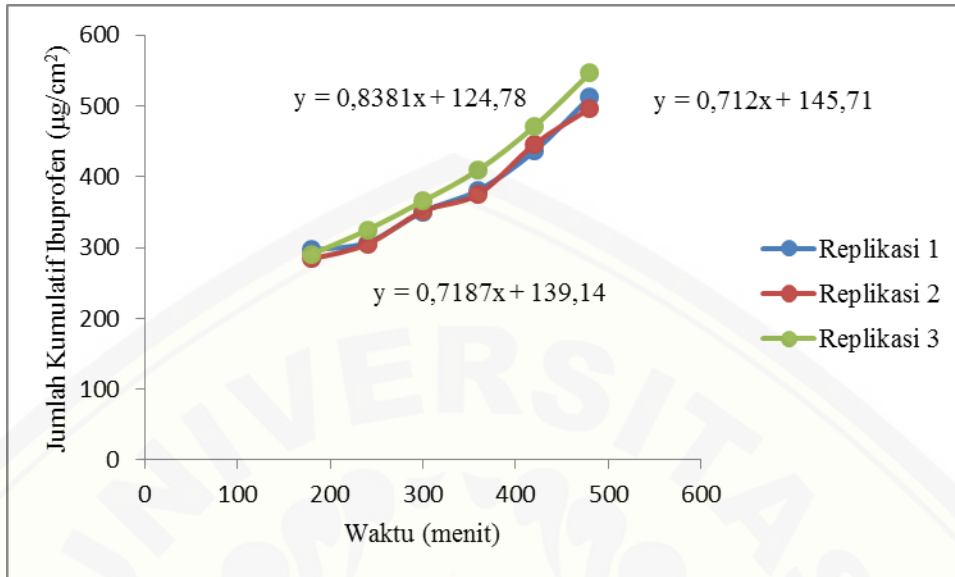


## H. Grafik Fluks Penetrasi Sediaan Gel

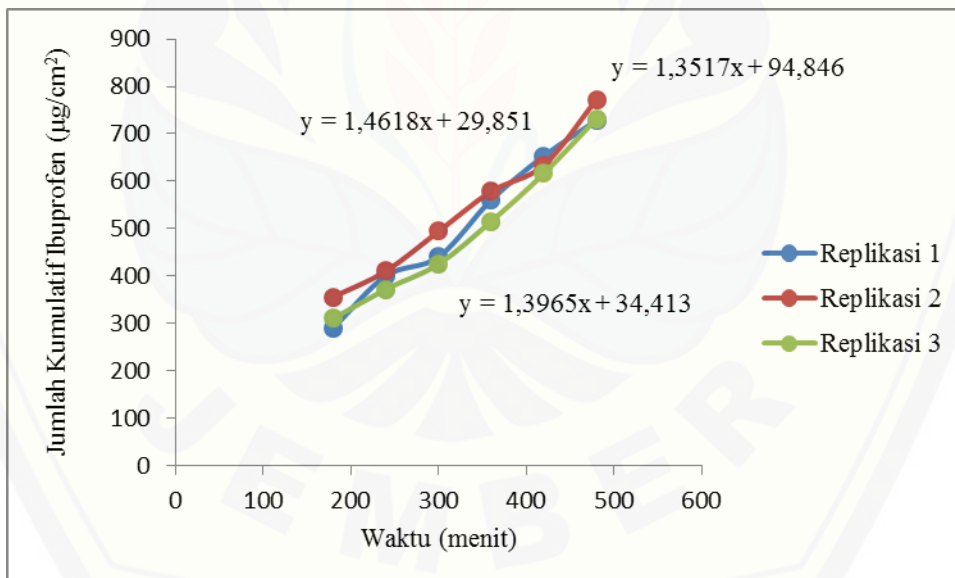
### H.1 Grafik Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula 1



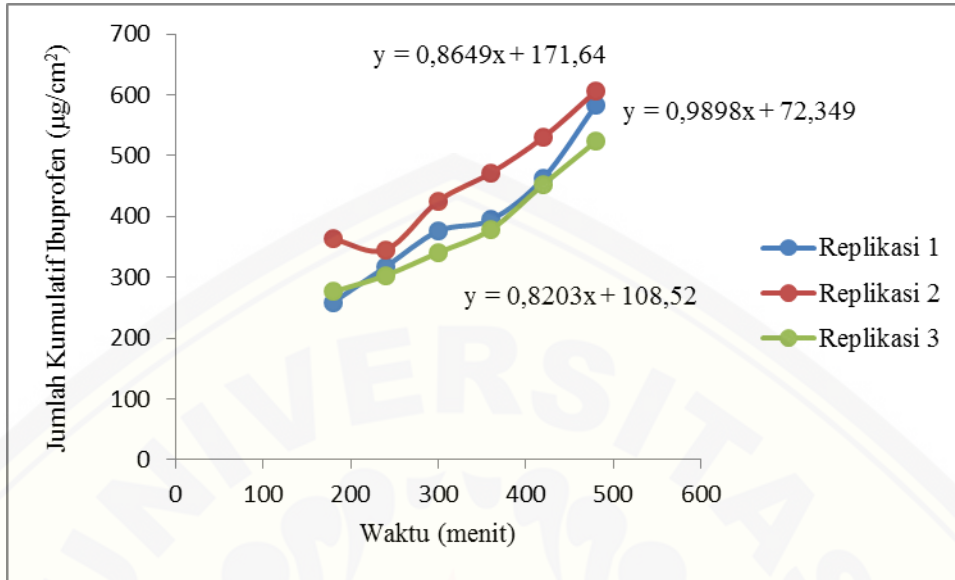
H.2 Grafik Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula A



H.3 Grafik Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula B



H.4 Grafik Fluks Penetrasi Sediaan Gel Formula AB



I. Analisa Data Menggunakan *Design Expert* versi 10

Respon 1 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      | 0.70           | 3  | 0.23        | 30.30   | 0.0001   | significant |
| A-HPMC     | 0.43           | 1  | 0.43        | 55.74   | < 0.0001 |             |
| B-Gliserin | 0.22           | 1  | 0.22        | 28.21   | 0.0007   |             |
| AB         | 0.054          | 1  | 0.054       | 6.96    | 0.0298   |             |
| Pure Error | 0.062          | 8  | 7.694E-003  |         |          |             |
| Cor Total  | 0.76           | 11 |             |         |          |             |

The Model F-value of 30.30 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. | 0.088 | R-Squared      | 0.9191 |
| Mean      | 1.01  | Adj R-Squared  | 0.8888 |
| C.V. %    | 8.66  | Pred R-Squared | 0.8180 |
| PRESS     | 0.14  | Adeq Precision | 12.777 |

The "Pred R-Squared" of 0.8180 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.8888; 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 12.777 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

| Factor     | Coefficient Estimate | df | Standard Error | 95% CI Low | 95% CI High | VIF  |
|------------|----------------------|----|----------------|------------|-------------|------|
| Intercept  | 1.01                 | 1  | 0.025          | 0.95       | 1.07        |      |
| A-HPMC     | -0.19                | 1  | 0.025          | -0.25      | -0.13       | 1.00 |
| B-Gliserin | 0.13                 | 1  | 0.025          | 0.076      | 0.19        | 1.00 |
| AB         | -0.067               | 1  | 0.025          | -0.13      | -8.391E-003 | 1.00 |

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

$$\begin{aligned} \text{Fluks} = & \\ & +1.01 \\ & -0.19 * A \\ & +0.13 * B \\ & -0.067 * AB \end{aligned}$$

Perhitungan Efek Faktor Fluks :

$$\begin{aligned} \text{Efek Faktor A} &= \frac{1}{2^n} (ab + a - b - (1)) \\ &= \frac{1}{2.3} (2,675 + 2,2688 - 4,21 - 3,0024) \\ &= \frac{1}{6} (-2,2686) \\ &= -0,38 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Efek Faktor B} &= \frac{1}{2^n} (ab + b - a - (1)) \\ &= \frac{1}{2.3} (2,675 + 4,21 - 2,2688 - 3,0024) \\ &= \frac{1}{6} (1,6138) \\ &= 0,26 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Efek Faktor AB} &= \frac{1}{2^n} (ab + (1) - a - b) \\ &= \frac{1}{2.3} (2,675 + 3,0024 - 2,2688 - 4,21) \\ &= \frac{1}{6} (-0,8014) \\ &= -0,13 \end{aligned}$$

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

---

**Final Equation in Terms of Actual Factors:**

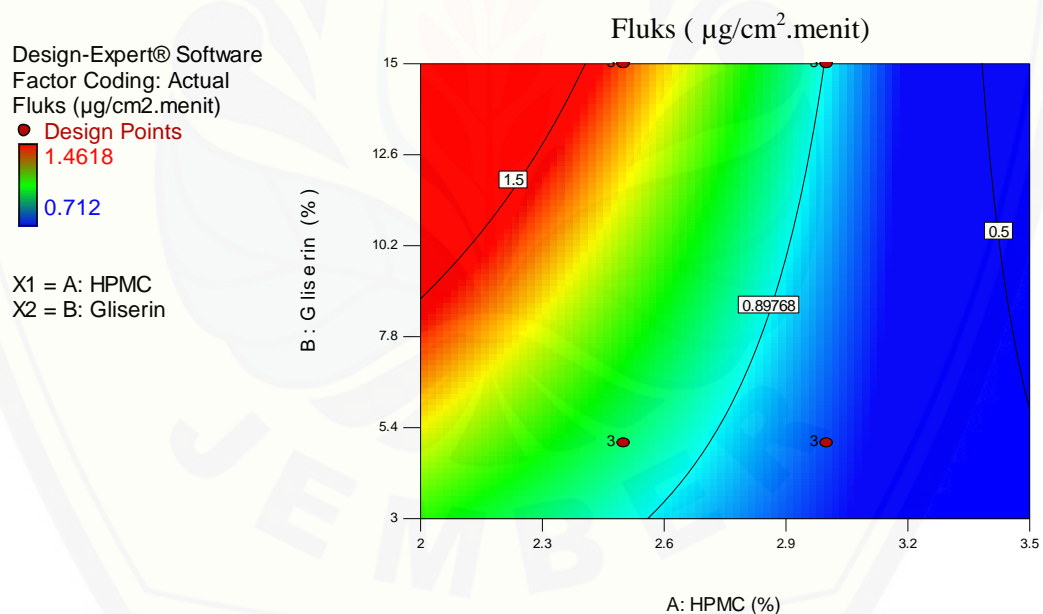
---

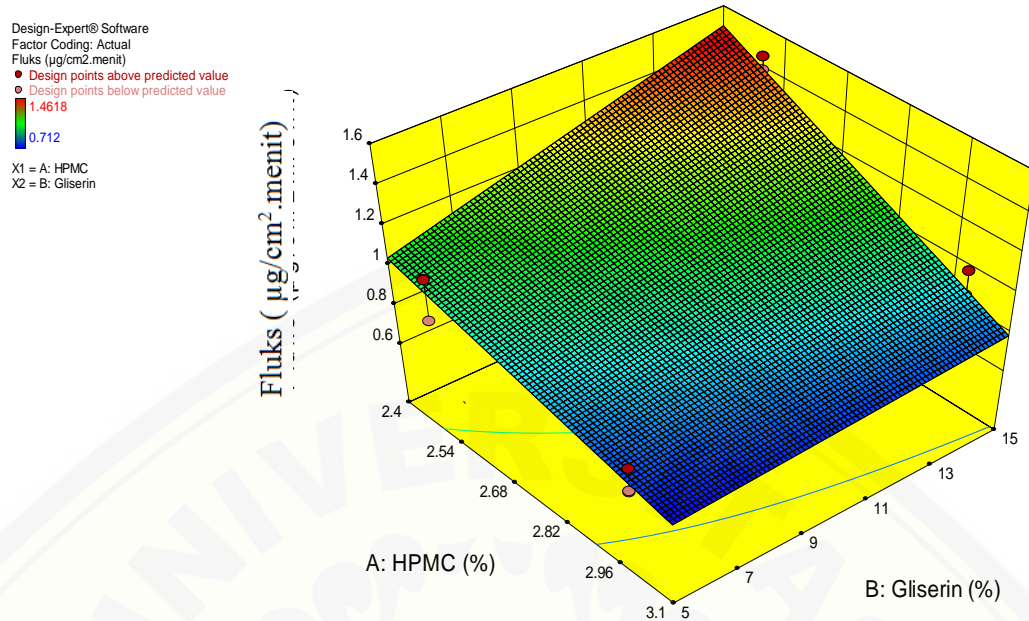
$$\begin{aligned} \text{Fluks} &= \\ &+1.35437 \\ &-0.22193 \quad * \text{ HPMC} \\ &+0.17382 \quad * \text{ Gliserin} \\ &-0.053427 \quad * \text{ HPMC} * \text{ Gliserin} \end{aligned}$$


---

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.





**Respon 2 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      | 26116.67       | 3  | 8705.56     | 348.22  | < 0.0001         | significant |
| A-HPMC     | 21675.00       | 1  | 21675.00    | 867.00  | < 0.0001         |             |
| B-Gliserin | 4033.33        | 1  | 4033.33     | 161.33  | < 0.0001         |             |
| AB         | 408.33         | 1  | 408.33      | 16.33   | 0.0037           |             |
| Pure Error | 200.00         | 8  | 25.00       |         |                  |             |
| Cor Total  | 26316.67       | 11 |             |         |                  |             |

The Model F-value of 348.22 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. | 5.00   | R-Squared      | 0.9924 |
| Mean      | 236.67 | Adj R-Squared  | 0.9896 |
| C.V. %    | 2.11   | Pred R-Squared | 0.9829 |
| PRESS     | 450.00 | Adeq Precision | 42.147 |

The "Pred R-Squared" of 0.9829 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9896; 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 42.147 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

| Factor     | Coefficient Estimate | df | Standard Error | 95% CI Low | 95% CI High | VIF  |
|------------|----------------------|----|----------------|------------|-------------|------|
| Intercept  | 236.67               | 1  | 1.44           | 233.34     | 240.00      |      |
| A-HPMC     | 42.50                | 1  | 1.44           | 39.17      | 45.83       | 1.00 |
| B-Gliserin | -18.33               | 1  | 1.44           | -21.66     | -15.00      | 1.00 |
| AB         | -5.83                | 1  | 1.44           | -9.16      | -2.50       | 1.00 |

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

$$\begin{aligned}
 \text{Viskositas} = & \\
 & +236.67 \\
 & +42.50 * A \\
 & -18.33 * B \\
 & -5.83 * AB
 \end{aligned}$$

Perhitungan Nilai Efek Faktor Viskositas:

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{1}{2^n} (ab + a - b - (1))$$



$$\begin{aligned}
 &= \frac{1}{2.3} (765 + 910 - 545 - 620) \\
 &= \frac{1}{6} (510) \\
 &= 85 \\
 \text{Efek Faktor B} &= \frac{1}{2^n} (ab + b - a - (1)) \\
 &= \frac{1}{2.3} (765 + 545 - 910 - 620) \\
 &= \frac{1}{6} (-220) \\
 &= -36,66 \\
 \text{Efek Faktor AB} &= \frac{1}{2^n} (ab + (1) - a - b) \\
 &= \frac{1}{2.3} (765 + 620 - 910 - 545) \\
 &= \frac{1}{6} (-70) \\
 &= -11,66
 \end{aligned}$$

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:**

---

$$\begin{aligned}
 \text{Viskositas} &= \\
 &-322.50000 \\
 &+216.66667 * \text{HPMC} \\
 &+9.16667 * \text{Gliserin} \\
 &-4.66667 * \text{HPMC} * \text{Gliserin}
 \end{aligned}$$


---

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.

Design-Expert® Software  
Factor Coding: Actual  
Viskositas (dPa.s)

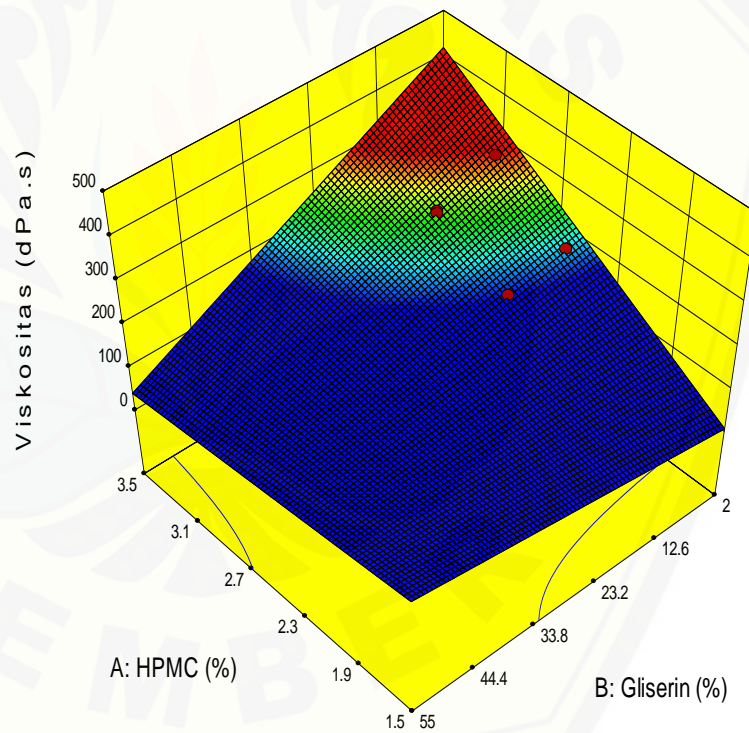
● Design points above predicted value

○ Design points below predicted value

310

180

X1 = A: HPMC  
X2 = B: Gliserin

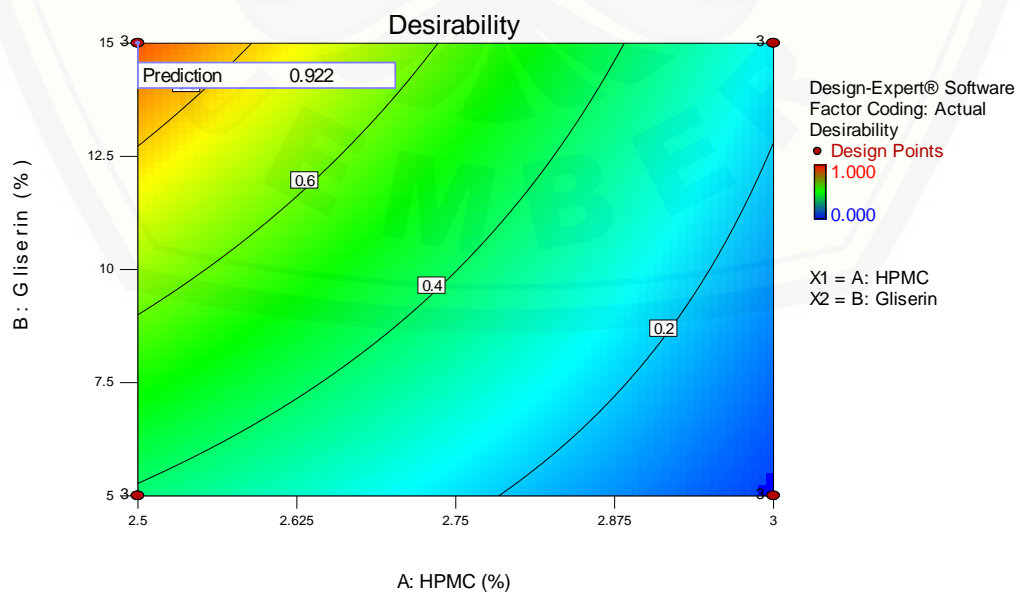


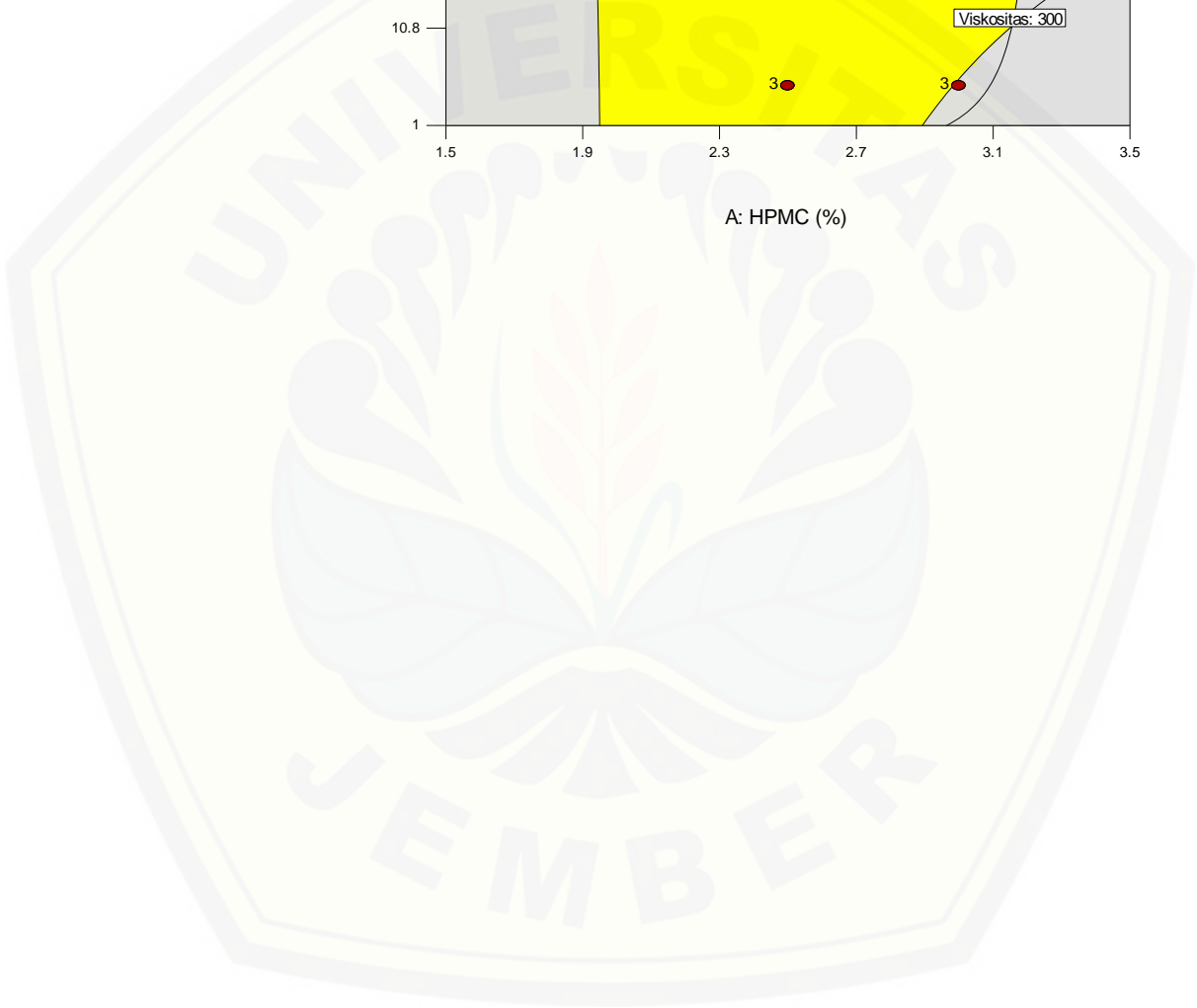
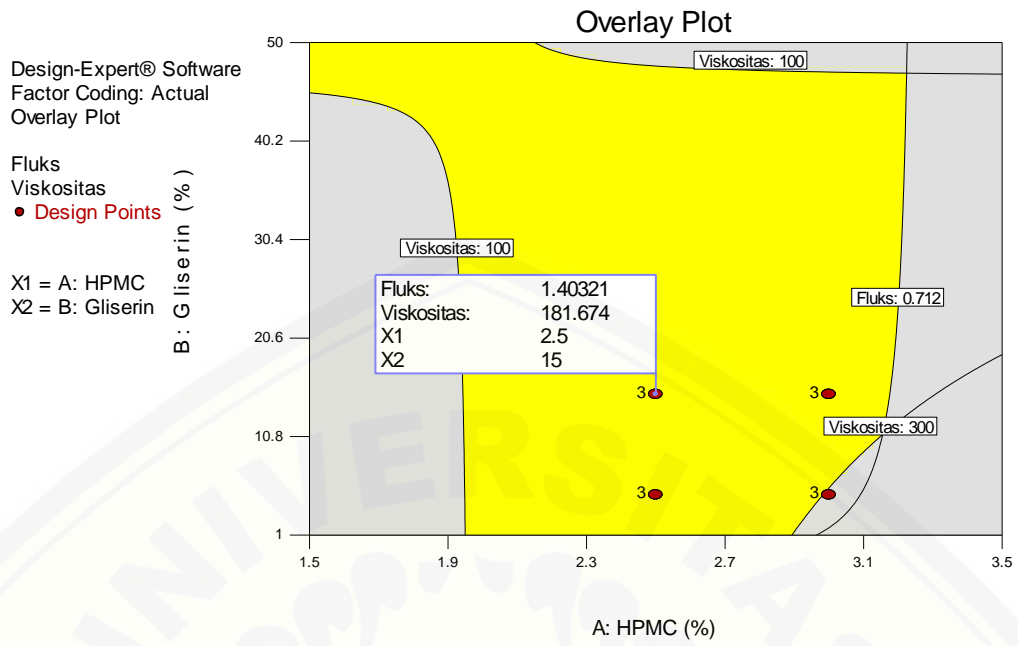
**Constraints**

| Name                   | Goal     | Lower Limit | Upper Limit | Lower Weight | Upper Weight | Importance |
|------------------------|----------|-------------|-------------|--------------|--------------|------------|
| A:HPMC is in range     |          | 2.5         | 3           | 1            | 1            | 3          |
| B:Gliserin is in range |          | 5           | 15          | 1            | 1            | 3          |
| Fluks                  | maximize | 0.712       | 1.4618      | 1            | 1            | 5          |
| Viskositas is in range |          | 100         | 300         | 1            | 1            | 3          |

**Solutions**

| Number | HPMC  | Gliserin | Fluks | Viskositas | Desirability |          |
|--------|-------|----------|-------|------------|--------------|----------|
| 1      | 2.500 | 15.000   | 1.403 | 181.667    | 0.922        | Selected |
| 2      | 2.500 | 14.961   | 1.402 | 181.763    | 0.920        |          |
| 3      | 2.500 | 14.834   | 1.397 | 182.083    | 0.913        |          |
| 4      | 2.500 | 14.526   | 1.384 | 182.851    | 0.897        |          |
| 5      | 2.500 | 13.584   | 1.346 | 185.206    | 0.846        |          |





**J. Dokumentasi Alat**

Timbangan analitik digital



pH meter



Waterbath



Viscotester



Desikator



Dissolution Tester



Spektrofotometer Uv-Vis



Ekstensometer



## K. Sertifikat Analisis Ibuprofen


| Items  | Specifications  | Results      |
|--|---|--------------|
| Characteristics  | White Crystalline Powder  | Conforms     |
| Solubility   | Practically insoluble in water, freely soluble in acetone, in methanol and in methylene chloride. It dissolves in dilute solutions of alkali hydroxides and carbonates. | Conforms     |
| Identification   | A. Melting Point :75.0—78.0°C   | 75.5-76.4°C  |
|  | C. IR Spectral Match  | Conforms     |
| Optical Rotation   | -0.05° — +0.05°   | 0.00°        |
| Appearance of Solution   | Clear and Colorless   | Conforms     |
| Related Substances   | 2-[3-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid(impurity A): not more than 0.15%   | 0.02%        |
|  | 2-[4-(2-methylpropanoyl)phenyl]propanoic acid(impurity J): not more than 0.15%  | Not detected |
|  | 2-(4-methylphenyl)propanoic acid(impurity D): not more than 0.05%   | Not detected |
|  | 2-(4-ethylphenyl)propanoic acid(impurity N): not more than 0.15%  | 0.02%        |
|  | 2-(4-propylphenyl)propanoic acid: not more than 0.05%   | 0.01%        |
|  | 2-(4-butylphenyl)propanoic acid(impurity B): not more than 0.05%  | Not detected |
|  | Any unknown impurity: not more than 0.05%   | 0.03%        |
| 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%        |
| Sulfated Ash   | Not More Than 0.1%  | 0.01%        |
| Assay(Dry Basis)   | 98.5 - 101.0%   | 99.9%        |
| Residual solvents (Petroleum ether)  | Not more than 250ppm  | 47ppm        |
| <b>ADDITIONAL TESTS</b>  |   |              |
| Bulk Density   | 0.20-0.50g/ml   | 0.30g/ml     |
| Tapped Density   | 0.40-0.70g/ml   | 0.50g/ml     |
| Median Particle Size $d_{50}$  | 30-60um   | 39.9um       |
| Conclusion: The product meets BP specifications.   |   |              |
| *Note: The test for impurity F described in the monograph is not necessary since this impurity cannot be present with the route of synthesis used. |   |              |

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

CREDIT NUMBER 014ITSY053093 DATED 150706

COMMERCIAL INVOICE NUMBER: GIB15032187 DATED 150706

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

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