

FORMULASI SEDIAAN GEL DISPERSI PADAT IBUPROFEN : STUDI *GELLING AGENT* DAN SENYAWA PENINGKAT PENETRASI

Submitted : 5 Mei 2017

Edited : 15 Mei 2017

Accepted : 23 Mei 2017

Dwi Nurahmanto, Ifa Rosi Mahrifah, Rani Firda Nur Imaniah Azis, Viddy Agustian Rosyidi

Fakultas Farmasi Universitas Jember

Email : dwinurahmanto.farmasi@unej.ac.id

ABSTRACT

This study aims to determine the effect of using gelling agent and chemical penetration enhancer on the solid dispersion Ibuprofen gel in increasing the transdermal drug penetration. Inhibition of the COX-1 enzyme caused by ibuprofen in oral administration can cause side effects of gastrointestinal disorders, dyspepsia, diarrhea, upper gastrointestinal infections, nausea and bloating, resulting in a topical route to reduce side effects. The gel is prepared using hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC) and carbopol[®] as gelling agents, and also propylene glycol and glycerin as chemical penetration enhancer compounds. The gel evaluation are viscosity, pH, spreadability and penetration flux rate. The value of the formula 3 penetration flux is 1.5383 ± 0.029 ug / cm².minute, the formula 1 is 1.403 ± 0.055 ug / cm². minute, the formula 2 is 0.756 ± 0.071 ug / cm² minute, while the formula 4 is 0.5404 ± 0.106 ug / Cm². minute. The amount of gelling agent concentration and chemical penetration enhancer compound effect on the value of the flux penetration.

Keywords : Gel, Ibuprofen, transdermal, gelling agent, chemical penetration enhancer

PENDAHULUAN

Ibuprofen merupakan golongan *Non Steroid Anti-Inflammatory Drug* (NSAID) tidak selektif turunan asam propionat, salah satu fungsinya sebagai pengobatan nyeri dan inflamasi yang disebabkan beberapa kondisi yaitu Rheumatoid Arthritis dan Osteoarthritis⁽¹⁾. Ibuprofen memiliki efek samping reaksi alergi paling rendah yang berkaitan dengan intoleransi obat NSAID, sehingga ibuprofen menjadi alternatif yang baik untuk pasien yang tidak toleran terhadap obat NSAID lainnya. Ibuprofen memiliki efek samping yang lebih rendah dibandingkan aspirin dan indometasin⁽²⁾. Ibuprofen memiliki profil keamanan yang baik pada jaringan tubuh⁽³⁾. Ibuprofen

memiliki mekanisme kerja dengan cara menghambat enzim cyclooxygenase-1 (COX-1) dan cyclooxygenase-2 (COX-2) sehingga mengganggu sintesis prostaglandin⁽⁴⁾. Penghambatan enzim COX-1 menyebabkan ibuprofen pada penggunaan oral dapat menimbulkan efek samping yaitu gangguan gastrointestinal, dispepsia, diare, infeksi saluran cerna atas, mual dan kembung⁽⁵⁾, sehingga dibuat rute topikal untuk mengurangi efek samping yang ditimbulkan.

Sediaan topikal dapat meningkatkan bioavailabilitas obat karena tidak mengalami *first pass metabolism* di hati dan memberikan penghantaran yang konsisten pada jangka waktu yang lama⁽⁶⁾. Gel

merupakan sediaan semi padat bersuspensi partikel anorganik kecil atau molekul organik besar yang terpenetrasi dalam cairan⁽⁷⁾. Kandungan komponen air yang tinggi juga menyebabkan gel memiliki kemampuan menghidrasi stratum corneum sehingga penetrasi percutan obat menembus kulit menjadi lebih mudah dibandingkan dengan salep dan krim⁽⁸⁾.

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⁽⁹⁾. 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 peleburan⁽¹⁰⁾. Transfer obat melalui kulit pada sediaan transdermal dapat ditingkatkan menggunakan *penetration enhancer*. Mekanisme atau cara kerja senyawa peningkat penetrasi salah satunya yaitu dengan memodifikasi atau melemahkan susunan lipid interseluler stratum corneum sehingga transfer obat melalui kulit dapat ditingkatkan⁽¹¹⁾.

Pada penelitian ini memformulasi sediaan gel ibuprofen menggunakan basis gel dan senyawa peningkat penetrasi yang berbeda. Basis gel yang digunakan adalah hidroksi propil metil selulosa dan Carbopol[®] serta senyawa peningkat penetrasi propilen glikol dan gliserin. Hidroksi propil metil selulosa dan Carbopol[®] serta Propilen glikol dan gliserin pada penelitian ini dibandingkan untuk mengetahui besarnya peningkatan penetrasi ketoprofen sediaan gel. Penelitian ini menggunakan metode analisa statistika dengan uji *One Way ANOVA* untuk mengetahui nilai fluks antar formula apakah menunjukkan berbeda makna atau tidak, untuk mengetahui data yang menunjukkan berbeda bermakna, dilakukan uji LSD (*Least Significant Difference*).

BAHAN DAN METODE

Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan adalah Ibuprofen (HuBei Granules – biocause pharmaceutical CO., LTD), Gliserin (PT. Bratachem), propilen glikol (PT. Bratachem), Carbopol[®] 940 (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 (KH₂PO₄) (PT. Bratachem), Natrium Fosfat Dibasik (Na₂HPO₄) (PT. Bratachem), Natrium Klorida (NaCl) (PT. Bratachem), Kalium Klorida (KCl) (PT. Bratachem), Asam Klorida (HCl) (PT. Bratachem), Aquadestilata.

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.

Metode

Preparasi Sampel Dispersi Padat

Metode pembuatan dispersi padat yang digunakan pada penelitian ini adalah metode peleburan. Pembuatan dispersi padat dilakukan dengan perbandingan ibuprofen-PEG 6000 1 : 1,5. Bahan ibuprofen dan PEG 6000 ditimbang sesuai dengan formulasi. Dengan peleburan pada suhu 80°C di atas water bath. Awalnya PEG dimasukkan ke dalam cawan yang diletakkan di atas water bath sampai melebur sempurna, lalu ditambahkan ibuprofen sedikit demi sedikit dan lalu diaduk sampai homogen. Leburan didinginkan pada ice bath lalu disimpan dalam desikator selama 24 jam sebelum dihaluskan menggunakan mortir dan stamper. Setelah itu ayak menggunakan

ayakan no.80 dan yang terakhir lakukan penetapan kadar ibuprofen dalam dispersi padat ibuprofen-PEG 6000⁽¹²⁾.

Pembuatan gel dispersi padat ibuprofen

Pada penelitian yang menggunakan basis HPMC, Basis gel HPMC dibuat dengan cara menimbang HPMC lalu didispersikan dalam aquades bebas CO₂ sebanyak 10 kali jumlah HPMC kemudian didiamkan selama 24 jam sampai terbentuk basis gel berwarna jernih. Sejumlah tertentu dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 1:1,5 ditambah dengan trietanolamin, propilen glikol, gliserin dan sisa aquadest bebas CO₂ dicampur menjadi satu dalam beaker glass, diaduk hingga bahan aktif terlarut. Pencampuran larutan dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 dalam basis gel Larutan ibuprofen dimasukkan sedikit demi sedikit sambil diaduk kedalam basis gel HPMC hingga homogen.

Pada sediaan gel yang berbasis carbopol[®], Carbopol[®] didispersikan dalam 30 mL aquades bebas CO₂ diaduk sampai homogen kemudian ditambah TEA dan diaduk sampai terbentuk basis gel. 2,77 g dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 ditambah dengan propilen glikol dan aquades 20 mL dicampur menjadi satu dalam beaker glass, diaduk dengan batang pengaduk hingga homogen. Larutan dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 dimasukkan sedikit demi sedikit sambil diaduk ke dalam basis gel carbopol[®] sampai homogen. Sisa aquades dimasukkan ke dalam gel sedikit demi sedikit sambil diaduk hingga homogen.

Pengujian pH

Pengujian pH dilakukan dengan cara menimbang 1 gram sampel formula gel

kemudian ditambahkan 10 mL aquades bebas CO₂ dalam beaker glass. Selanjutnya diuji menggunakan pH meter digital⁽¹³⁾. Persyaratan pH sediaan gel yang dapat ditoleransi untuk tidak mengiritasi kulit yaitu 5-9⁽¹⁴⁾.

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⁽¹⁵⁾.

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⁽¹⁶⁾.

Tabel 1. Rancangan Formula Gel Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000

Komposisi	Fungsi	Formula (%)			
		1	2	3	4
Dispersi padat ibuprofen – PEG 6000	Bahan aktif	2,77*	2,77*	2,77*	2,77*
Propilen glikol	Senyawa peningkat penetrasi	-	-	25	0
Gliserin	Senyawa peningkat penetrasi	15	5	-	-
Carbopol®	<i>Gelling agent</i>	-	-	1	1,5
HPMC	<i>Gelling agent</i>	2,5	3	-	-
Propilen glikol	Kosolven	15	15	15	15
TEA	<i>Alkalizing agent</i>	3	3	2	2
Aquadestilata bebas CO ₂	Pelarut	Ad 100	Ad 100	Ad 100	Ad 100

*Dispersi pada ibuprofen-PEG 6000 setara dengan 1% ibuprofen

Pengujian Laju Penetrasi In Vitro

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⁽¹⁷⁾.

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 ± 0,05 sebanyak 500 ml dan kemudian diatur suhunya pada 37 ± 0,5°C.

Persiapan sel difusi

Cakram bagian bawah ditimbang, kemudian pada bagian tengahnya diisi dengan gel ibuprofen sampai penuh dan permukaan rata. Kulit dipasang di bagian 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.

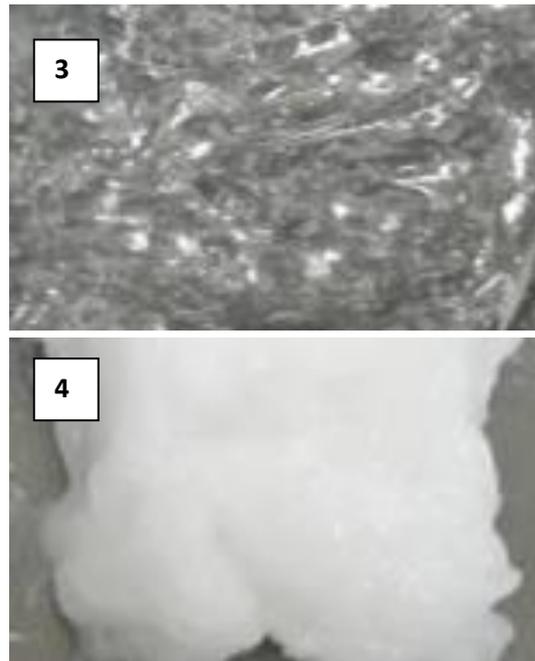
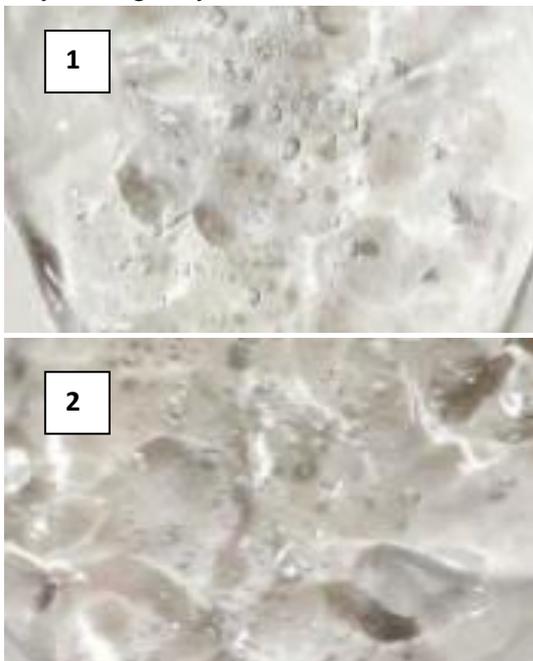
Uji penetrasi in vitro gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 dalam larutan dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0.05.

Cakram dimasukkan ke dalam chamber alat disolusi dayung dengan jarak ± 2 cm antar cakram dan ujung paddle. Pengaturan suhu sebesar 37 ± 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.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini pembuatan dispersi padat ibuprofen dengan pembawa PEG 6000 menggunakan perbandingan ibuprofen : PEG 6000 (1:1,5) dibuat dengan metode peleburan. Proses pembuatan dispersi padat dengan meleburkan ibuprofen dan PEG 6000 diatas waterbath pada suhu 80°C . Campuran segera dipadatkan di atas icebath sampai memadat dan disimpan dalam desikator selama 24 jam. Tujuan campuran tersebut segera dipadatkan agar ibuprofen berada pada bentuk amorf, karena zat dalam bentuk amorf lebih mudah larut daripada bentuk kristal⁽¹⁸⁾. Dispersi padat dihaluskan menggunakan mortir dan stamper kemudian diayak dengan ayakan no. 80.



Gambar 1. Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen

Pengamatan organoleptis dilakukan terhadap sediaan gel secara visual untuk memenuhi persyaratan estetika dari sediaan gel. Pengamatan ini meliputi bentuk, warna, dan bau dari masing-masing formula. Hasil dari sediaan gel dapat dilihat pada Gambar 1 dan hasil pengamatan organoleptis dapat dilihat pada Tabel 2.

Pada gambar 1 menunjukkan bahwa sediaan gel formula 1,2 dan 3 jernih tidak berwarna, sedangkan pada formula 4 sediaan berwarna putih. Sediaan yang mengandung geling agent HPMC keseluruhan berwarna jernih sedangkan sediaan yang mengandung *gelling agent* carbopol[®] dengan konsentrasi 1,5% berwarna putih dengan jumlah propilen glikol lebih sedikit. Propilen glikol selain berfungsi sebagai senyawa peningkat penetrasi, propilen glikol juga dapat meningkatkan kelarutan ibuprofen. Konsentrasi propilen glikol yang rendah mengakibatkan ibuprofen tidak larut sempurna, sehingga sediaan berwarna putih.

Tabel 2. Hasil pengujian organoleptis sediaan gel

Formula	Bentuk	Warna	Bau
1	Gel	Jernih tidak berwarna	Tidak berbau
2	Gel	Jernih tidak berwarna	Tidak berbau
3	Gel	Jernih tidak berwarna	Tidak berbau
4	Gel	Putih	Tidak berbau

Pengujian viskositas dilakukan untuk mengetahui viskositas masing-masing formula dan pengaruh penambahan jumlah *gelling agent* dan senyawa peningkat penetrasi terhadap viskositas sediaan gel masing-masing formula. Hasil pengujian viskositas dapat dilihat pada Tabel 3.

Viskositas sediaan semisolidida yang baik berdasarkan kemampuannya untuk dikeluarkan dari tube dan mudah untuk pemakaian adalah sebesar 50 sampai 100 dPa.s, dan optimalnya adalah 200 dPa.s⁽¹⁵⁾. Hasil uji viskositas keempat sediaan menunjukkan bahwa viskositas sediaan gel yang dihasilkan telah memenuhi kriteria sediaan semisolidida yang baik. Hasil pengukuran besarnya viskositas menunjukkan pada formula 1 viskositas lebih rendah dibandingkan formula 2, karena jumlah HPMC pada formula 2 lebih besar. Konsentrasi HPMC memberikan pengaruh yang signifikan terhadap viskositas sediaan gel. HPMC berfungsi sebagai *gelling agent* yang mekanisme kerjanya dengan membentuk ikatan hidrogen dengan air. Interaksi antara HPMC dan gliserin dapat menurunkan viskositas sediaan, hal ini dikarenakan gugus hidroksil pada gliserin dapat mengganggu ikatan hidrogen yang terbentuk antara *gelling agent* dan air⁽¹⁹⁾. Pada formula 4 memiliki viskositas yang

lebih tinggi dibanding formula 3, hal ini dikarenakan jumlah carbopol[®] pada formula 4 lebih tinggi.

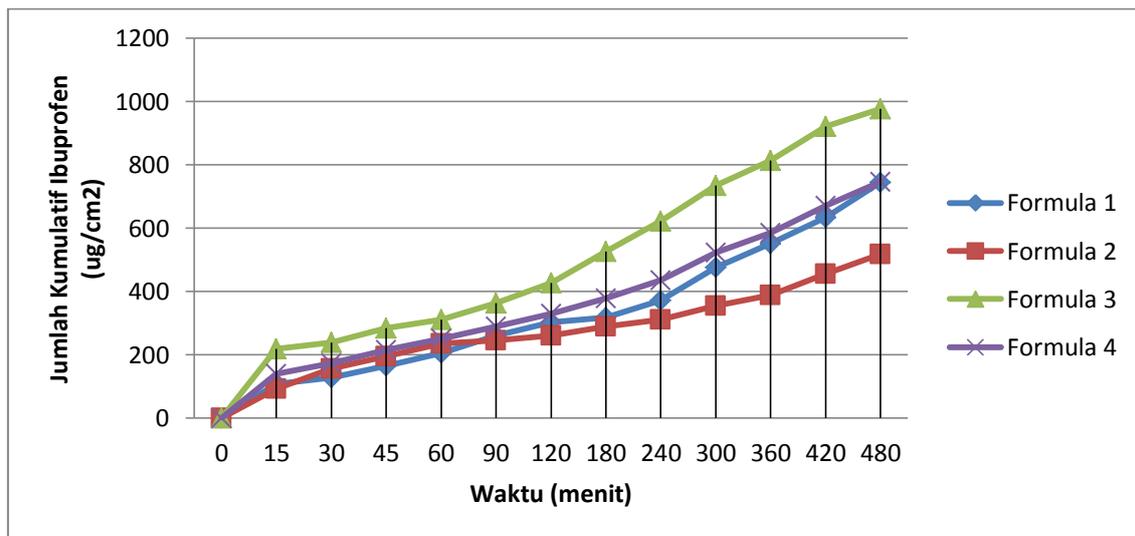
Persyaratan pH yang dapat ditoleransi untuk tidak mengiritasi kulit yaitu berkisar antara 5-9⁽¹⁴⁾. Hasil uji pH keempat formula menunjukkan bahwa pH gel yang dihasilkan telah memenuhi kriteria rentang pH yang ditoleransi sehingga tidak mengiritasi kulit.

Pengujian daya sebar dilakukan untuk melihat daya sebar sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000. Daya sebar yang diperlihatkan dengan perluasan diameter sebar sediaan diamati secara berkala terhadap beban yang ditambahkan hingga mencapai nilai yang konstan. Diameter sebar yang diinginkan sebesar 3-7 cm⁽²⁰⁾. Hasil pengujian menunjukkan bahwa keempat formula secara keseluruhan daya sebar telah memenuhi kriteria rentang 3-7 cm. Daya sebar untuk sediaan gel berhubungan dengan viskositas gel. Semakin besar jumlah *gelling agent* yang digunakan dapat menyebabkan viskositas gel semakin besar. Semakin besar viskositas gel maka semakin besar tahanan atau hambatan sediaan gel untuk menyebar yang mengakibatkan daya sebar gel juga rendah⁽²¹⁾.

Pengujian daya sebar dilakukan untuk melihat daya sebar sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000. Daya sebar yang diperlihatkan dengan perluasan diameter sebar sediaan diamati secara berkala terhadap beban yang ditambahkan hingga mencapai nilai yang konstan. Diameter sebar yang diinginkan sebesar 3-7 cm⁽²⁰⁾. Hasil pengujian menunjukkan bahwa keempat formula secara keseluruhan daya sebar telah memenuhi kriteria rentang 3-7 cm. Daya sebar untuk sediaan gel berhubungan dengan viskositas gel. Semakin besar jumlah *gelling agent* yang digunakan dapat menyebabkan viskositas gel semakin besar. Semakin besar viskositas gel maka semakin besar tahanan atau hambatan sediaan gel untuk menyebar yang mengakibatkan daya sebar gel juga rendah⁽²¹⁾.

Tabel 3. Hasil Pengujian Sediaan Gel

Replikasi	Formula			
	F1	F2	F3	F4
Viskositas	181,67±2,89	303,33±5,77	133,33±2,89	163,33±2,89
pH	7,58±0,075	7,00±0,061	6,37±0,030	5,85±0,120
Daya sebar	3,53±1,630	4,87±0,120	4,47±0,058	4,23±1,360



Gambar 2. Profil Penetrasi Empat Formula terhadap Mencit

Pengujian penetrasi in vitro bertujuan untuk mengetahui jumlah ibuprofen yang tertransport melalui kulit tiap satuan luas dan tiap satuan waktu. Pengujian penetrasi dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe dayung. Profil penetrasi ibuprofen dalam sediaan gel yang telah dianalisis dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 222 nm dapat dilihat pada gambar 2. Profil penetrasi keempat formula menunjukkan dengan bertambahnya waktu maka jumlah ibuprofen yang tertransport per satuan luas akan semakin meningkat. Berdasarkan hasil profil penetrasi maka dapat ditentukan nilai fluks masing-masing formula. Pada penelitian ini didapatkan fluks dari nilai slope hasil regresi jumlah kumulatif ibuprofen terhadap t (waktu) yang dihitung pada saat tercapainya

kondisi steady state dapat ditunjukkan dengan kurva linear. Kurva linear memiliki nilai koefisien korelasi (r) sama dengan mendekati satu. Nilai fluks keempat formula dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Fluks laju penetrasi Ibuprofen

Formula	Fluks (ug/cm2.menit)
F1	1,403 ± 0,055
F2	0,756 ± 0,071
F3	1,5383 ± 0,029
F4	0,5404 ± 0,106

Pada tabel 4 menunjukkan nilai rata-rata fluks gel ibuprofen F3>F1>F2>F4. Formula 3 memiliki nilai fluks penetrasi yang paling tinggi yaitu 1,5383 ± 0,029 ug/cm2.menit, formula 3 mengandung

komposisi propilen glikol 25% dan carbopol[®] 1%. Jika dibandingkan dengan formula 4 yang mengandung senyawa peningkat penetrasi dan gelling agent yang sama dengan formula 3, formula 4 nilai fluks penetrasinya lebih rendah yaitu $0,5404 \pm 0,106$ ug/cm².menit. Formula 4 mengandung komposisi propilen glikol 0% dan carbopol[®] sebanyak 1,5%. Formula 1 dan formula 2 memiliki senyawa peningkat penetrasi dan *gelling agent* yang sama. Formula 1 memiliki nilai fluks yang lebih tinggi yaitu $1,403 \pm 0,055$ ug/cm².menit, dibanding formula 2 sebesar $0,756 \pm 0,071$ ug/cm², formula 1 menggunakan komposisi 15% gliserin dan 2,5 HPMC, sedangkan formula 2 menggunakan 5% gliserin dan 3 % HPMC.

Hasil perhitungan statistik parameter fluks penetrasi, uji normalitas menunjukkan bahwa data terdistribusi normal. Data terdistribusi normal ditunjukkan dengan nilai $p > 0,05$. Setelah uji normalitas kemudian dilanjutkan uji homogenitasnya. Hasil uji homogenitasnya menunjukkan nilai $p > 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan varian antara kelompok yang dibandingkan dan data bersifat homogen. Selanjutnya, dianalisis menggunakan *Analysis of Variance* (ANOVA) dengan taraf kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$) menunjukkan nilai signifikan $p < 0,05$ yaitu sebesar 0,034. Hal ini berarti ada perbedaan bermakna pada parameter besar penetrasi.

Nilai fluks penetrasi yang tinggi di sebabkan oleh kemudahan pelepasan obat dari basis dan kemudahan bahan obat berpenetrasi melalui kulit. Pelepasan obat dari basis dapat dipengaruhi oleh besarnya viskositas sediaan gel. Sediaan yang semakin tinggi viskositasnya akan membuat obat akan lebih sulit berdifusi keluar dari basis. Hal ini mengakibatkan jumlah obat yang siap diabsorpsi juga sedikit dan berakibat pada fluks penetrasi yang kecil⁽²²⁾. Penambahan jumlah *gelling agent* seperti

HPMC dan carbopol[®] yang bertindak sebagai basis, akan meningkatkan viskositas dan berakibat pada penurunan pelepasan sehingga fluks penetrasi kecil.

Senyawa peningkat penetrasi juga berpengaruh pada jumlah obat yang diabsorpsi dan laju fluks penetrasi. Keempat formula ini menunjukkan dengan basis yang sama, perbedaan jumlah senyawa peningkat penetrasi berpengaruh pada besarnya fluks penetrasi sediaan gel ibuprofen. Propilen glikol pada formula 3 yang konsentrasinya lebih besar dibanding formula 4, laju fluks penetrasi menunjukkan formula 3 yang lebih besar. Sama halnya gliserin pada formula 2 yang konsentrasinya lebih besar dibanding formula 1, laju fluks penetrasinya lebih besar formula 2. Penetrasi obat melalui kulit akan lebih besar pada obat yang kadar senyawa peningkat penetrasinya lebih tinggi dibanding yang rendah⁽⁶⁾.

SIMPULAN

Besar fluks penetrasi sediaan gel Ibuprofen dipengaruhi oleh besarnya konsentrasi *gelling agent* dan senyawa peningkat penetrasi. Semakin besar konsentrasi *gelling agent*, semakin kecil fluks penetrasi dan sebaliknya. Semakin tinggi konsentrasi senyawa peningkat penetrasi, semakin tinggi fluks penetrasi, dan sebaliknya. Besar fluks penetrasi formula 3 sebesar $1,5383 \pm 0,029$ ug/cm².menit, formula 1 sebesar $1,403 \pm 0,055$ ug/cm².menit, formula 2 adalah $0,756 \pm 0,071$ ug/cm², sedangkan formula 4 sebesar $0,5404 \pm 0,106$ ug/cm².menit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Garzon, C. L. dan Martinez, F. 2004. Temperature Dependence of Solubility for Ibuprofen in Some Organic and Aqueous Solvents. *J. Sol. Chem.* Vol. 33 No. 11: 1379-1395.
2. Jorge, L. L., Feres, C.C. dan Teles., V. EP., 2011. Topical Preparations for

- Pain Relief: Efficacy and Patient Adherence. *J. Pain. Res.* 4 : 11-24.
3. Braund, R. dan Abbot, J. H. 2007. Analgesic Recommendations when Treating Musculoskeletal Sprains and Strains. *NZ. J. Physio.* Vol.35 (2).
 4. Rainsford, K. D. 2009. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacol.* 17: 275-342.
 5. Rainsford, K. D., Stetsko, P. I., Sirko, S. P. dan Debski, S. 2003. Gastrointestinal Mucosal Injury Following Repeated Daily Oral Administration of Conventional Formulations of Indometacin and Other Non-Steroidal AntiInflammatory Drugs to Pigs: A Model for Human Gastrointestinal Disease. *J. Pharm. Pharmacol.* Vol. 55 (5): 661-668.
 6. Prausnitz, M. R. dan Langer, R. 2008. Transdermal drug delivery. *Nature Biotech.* Vol. 26 (11): 1261-1268.
 7. Escobar, J. J., Cervantes, M. L., Naik, A., Kalia, Y.N., Guerrero, D. Q. dan Quintanar, A. G. 2006. Applications of Thermoreversible Pluronic F-127 Gels in Pharmaceutical Formulations. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* Vol. 9 (3): 339-358.
 8. Rawat, S. 2011. Release Enhancement of Meloxicam from Transdermal Gel through Cyclodextrin Complexation. *Int. J. Pharm. Sci. and Res.* Vol. 2 (2): 357-365.
 9. Sweetman, S. C. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference.* Thirty-sixth Edition. London: Pharmaceutical Press.
 10. Erizal dan Salman. 2007. Karakterisasi Fisikokimia dan Laju Disolusi Dispersi Padat Ibuprofen dengan Pembawa Polietilenglikol 6000. Padang: Jurusan Farmasi FMIPA, Universitas Andalas. Diakses tanggal 5 maret 2016.
 11. Swarbrick, J. dan Boylan, J. 1995. Percutaneous Absorption. *En. Pharm.Tech.* Vol. 11 : 413-445.
 12. Chiou, W.L., dan Riegelman, S. 1971. Pharmaceutical Applications of Solid of solid Dispersion System. *J. Pharm. Sci.* 60(9): 1281-1302.
 13. Mario, J., Mia, B.L., dan Biserka. 2005. Influence of Cyclodextrin Complexation Piroxicam gel Formulation. *Acta Pharma,* 55 : 223-236.
 14. Murahata, R.I., dan Aronson, P.M. 1994. The Relationship Between Solution pH and Clinical Irritancy for Carboxylic Acid-based Personal Washing Products. *J. Soc. Cosmet. Che,* 45: 239-246.
 15. Langenbacher 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.
 16. Garg, A., Aggarwal, D., Garg, S., dan Sigla, A.K. 2002. Spreading of Semisolid Formulation: An Update. *J. Pharm. Technol.* 84 – 105.
 17. 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.
 18. Patil, M. P. dan Gaikwad, N. J. 2011. Characterization of gliclazide-polyethylene glycol solid dispersion and its effect on dissolution. *Brazililian. J. Pharm. Sci.,* Vol 47. No. 1.
 19. 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.
 20. 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.
21. Voight, R.1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi* Edisi V, diterjemahkan Noerono, S. Yogyakarta : Gajah Mada University Press.
22. Agustin,R., Sari, N., Zaini, E. 2014. Pelepasan Ibuprofen dari Gel Karbomer 940 Kokristal Ibuprofen-Nikotinamida. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 1(1), 79-88