

Pelepasan Ibuprofen dari Gel Karbomer 940 Kokristal Ibuprofen-Nikotinamida

The Release Of Ibuprofen from Carbomer 940 Gel of Ibuprofen-Nicotinamide Cocrystal

Rini Agustin, Novica Sari, Erizal Zaini

Keywords:
co-crystal,
ibuprofen-
nicotinamide,
solubility, gel
carbomer, release
test.

Kata kunci:
kokristal,
ibuprofen-
nicotinamida,
kelarutan, gel
karbomer, uji
pelepasan.

ABSTRACT: *Ibuprofen (2-(4-isobutylphenyl) propionic acid) is a propionic acid derivate and classified in class II of biopharmaceutic classification system (BCS) which has low solubility high permeability. One of methods to increase its solubility is co-crystallization. As Ibuprofen can used in topical application for rheumatoid arthritis, a study about formulation and release of ibuprofen-nicotinamide co-crystal in carbomer gel had been conducted. Co-crystal was obtained from a dissolve method, which ibuprofen and nicotinamida were mixed with equimol composition (1:1). Gel consisted of two formulas with the same amount of ibuprofen (5%). The first formula was gel co-crystal ibuprofen-nicotinamide and the second formula was pure ibuprofen. The basis used was carbormer 940. The release test was done using the horizontal type of Franz diffusion cell and measured using HPLC (High Performance Liquid Chromatography) with mobile phase of methanol: aquabidest (80:20) pH 3.5 with orthophosphate acid. The results showed both formulas were not stable in homogeneity aspect for several storage days. Separation was occurred at low and high temperatures. The result of release profiles at the 120th minutes was 4.4793 % and 4.4293 % and the release efficiencies were 3.8891 and 3.8612. The statistic analysis showed that release efficiencies of both formulas were not significantly different ($p>0.05$) using One-Way ANOVA test (SPSS 17.0). In a conclusion, the process of making gel of co-crystal ibuprofen-nicotinamide did not influenced ibuprofen release in gel preparation.*

ABSTRAK: *Ibuprofen (2-(4-isobutilfenil) propionat) adalah turunan asam propionat dan diklasifikasikan dalam kelas II dari biopharmaceutic classification systems (BCS) yang memiliki kelarutan rendah permeabilitas tinggi. Salah satu metode untuk meningkatkan kelarutan adalah co-kristalisasi. Ibuprofen dapat digunakan dalam aplikasi topikal untuk rheumatoid arthrisi, sehingga telah dilakukan sebuah studi tentang formulasi dan pelepasan kokristal ibuprofen-nikotinamida dari gel karbomer 940. Kokristal diperoleh dari metode penguapan pelarut dengan komposisi equimol (1:1). Gel terdiri dari dua formula dengan jumlah ibuprofen yang sama (5%). Formula pertama adalah gel kokristal ibuprofen-nicotinamida dan Formula dua adalah gel ibuprofen murni. Basis digunakan adalah carbormer 940. Uji pelepasan dilakukan dengan menggunakan sel difusi Franz jenis horizontal dan diukur menggunakan HPLC (High Performance Liquid Chromatography) dengan fase gerak metanol: aquabidest (80:20) pH 3,5 dengan asam ortofosfat. Hasil penelitian menunjukkan kedua formula tidak stabil dalam aspek homogenitas selama beberapa hari penyimpanan. Pemisahan terjadi pada suhu rendah dan tinggi. Hasil profil pelepasan pada menit ke-120 adalah 4,4793% dan 4,4293% dan efisiensi pelepasan 3,8891 dan 3,8612. Analisis statistik menunjukkan bahwa efisiensi pelepasan kedua formula tidak berbeda nyata ($p>0,05$) dengan menggunakan One-Way ANOVA (SPSS 17.0). Pembentukan kokristal ibuprofen-nicotinamida ternyata tidak mempengaruhi pelepasan ibuprofen dari sediaan gel walaupun dapat meningkatkan kelarutan ibuprofen.*

Fakultas Farmasi, Universitas Andalas

Korespondensi:
Rini Agustin
(rini_agustin74@yahoo.com)

PENDAHULUAN

Ibuprofen merupakan derivat asam propionat yang diperkenalkan pertama kali di banyak negara. Obat ini adalah golongan NSAID dengan sifat analgesik dan antipiretik. Ibuprofen digunakan dalam manajemen nyeri ringan hingga sedang dan peradangan (1, 2).

Kelarutan ibuprofen adalah praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam aseton, diklormetan, kloroform dan metanol; sukar larut dalam etil asetat. Ibuprofen memiliki titik lebur 75-78°C (3). Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia senyawa obat yang penting dalam meramalkan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat-obat dengan kelarutan kecil dalam air seringkali menunjukkan ketersediaan hayati rendah dan kecepatan disolusi merupakan tahap penentu (*rate limiting step*) pada proses absorpsi obat (4).

Berbagai metode untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat telah banyak dilaporkan seperti pembuatan dispersi padat, pembentukan prodrug, kompleks inklusi obat dengan pembawa, dan modifikasi senyawa menjadi bentuk garam dan solvat. Salah satu metode yang telah dikembangkan dalam bidang ilmu bahan dan rekayasa kristal untuk meningkatkan laju pelarutan dan ketersediaan hayati obat-obat yang sukar larut adalah teknik kokristalisasi untuk menghasilkan kokristal (senyawa molekular) dengan sifat-sifat fisika dan fisikokimia yang lebih unggul obat (4).

Pembentuk kokristal (*cocrystal former*) yang digunakan nikotinamida (vitamin B3) yang bersifat inert dan memiliki toksisitas yang rendah. Nikotinamida memiliki dua bonding sites yang dapat membentuk

ikatan non kovalen dengan senyawa lain, yaitu gugus piridin dan gugus amina. Dua gugus ini dapat membentuk ikatan hidrogen dengan senyawa yang memiliki gugus asam karboksilat seperti ibuprofen, asam mandelat, dan teofilin (5).

Pembuatan kokristal ibuprofen-nikotinamida ini telah dilakukan oleh beberapa peneliti dan menunjukkan laju disolusi yang lebih baik dibandingkan ibuprofen murni (6,7). Pengolahan produk antara (kokristal ibuprofen-nikotinamida) menjadi produk jadi berupa tablet kokristal ibuprofen-nikotinamida juga telah dilakukan. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa semua tablet memenuhi persyaratan tablet yang baik menurut Farmakope Indonesia yaitu dari segi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, keseragaman kandungan, dan waktu hancur (8).

Namun, pada pemakaian oral ibuprofen sering menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan seperti tukak lambung yang kadang-kadang disertai anemia sekunder akibat pendarahan saluran cerna. Oleh karena itu, untuk meminimalkan efek samping serta memperoleh konsentrasi obat yang terlokalisir pada tempat kerjanya, maka produk antara (kokristal ibuprofen-nikotinamida) ini dikembangkan menjadi sediaan transdemal dalam bentuk gel.

Sediaan transdermal merupakan sistem penghantaran obat yang menggunakan kulit sebagai tempat pemasukan obat berdasarkan mekanisme difusi pasif zat aktif dan memasuki sirkulasi darah memberikan efek sistemik (9). Berdasarkan latar belakang diatas, diharapkan kokristal ibuprofen-nikotinamida bisa diformulasi menjadi sediaan jadi yaitu dalam bentuk gel dan memiliki pelepasan yang lebih bagus

dari pada sediaan gel ibuprofen murni.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan: peralatan gelas standar laboratorium, timbangan digital (Shimadzu-AUX 220), HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) (Shimadzu LC-20AD), *magnetic stirrer*, *stopwatch*, mortir, stamper, pot salep, inkubator, oven, pH meter, jangka sorong, viskometer *stormer*, dan sel difusi Franz.

Bahan-bahan yang digunakan adalah ibuprofen (Kimia Farma), nikotinamida (Kimia Farma), etanol 96% (PT. Brataco), metanol (Mitra Sasindo), asam orthophosphat, kalium dihidrogen fosfat (KH₂PO₄) (PT. Brataco), natrium hidroksida (NaOH) (PT. Brataco),

karbomer 940 (CV. Cipta Anugrah Bakti Mandiri), trietanolamin (CV. Cipta Anugrah Bakti Mandiri), propilen glikol (Kimia Farma), Nipagin (PT. Brataco), Tween 80 (PT. Brataco), membran selulosa asetat pori 0,45 µm.

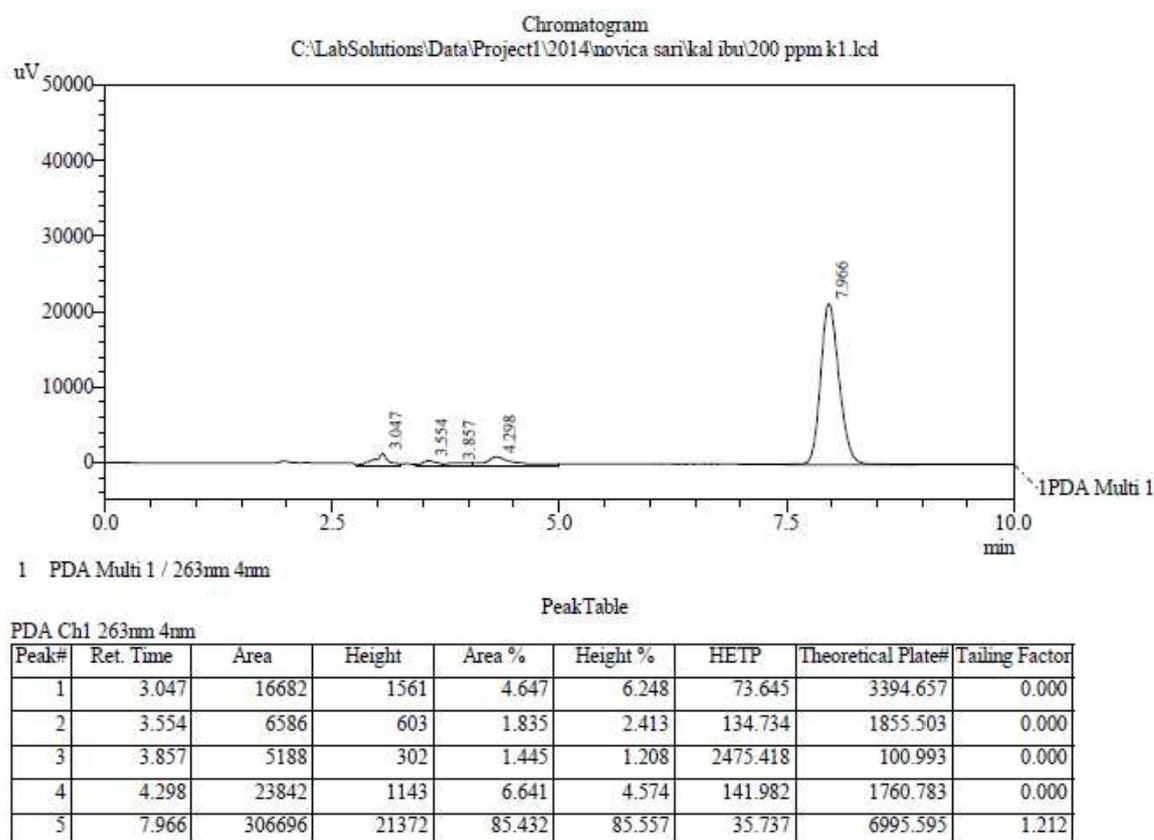
Pelaksanaan Penelitian

Pembuatan Kokristal Ibuprofen-Nikotinamida

Ibuprofen dan nikotinamida dicampur dengan komposisi 1:1 mol. Kemudian, dilarutkan di dalam etanol 96% sebanyak 200 mL hingga semua larut sempurna dan pelarut dibiarkan menguap pada suhu kamar.

Perhitungan Perolehan Kembali Ibuprofen dalam Kokristal

Perhitungan perolehan kembali dimulai



Gambar 1. Penentuan waktu retensi ibuprofen dengan fase gerak metanol : aquabidest (80:20) pH 3,5 dengan asam orthophosphat.

Tabel 1. Formula gel ibuprofen

Bahan	F1 (%)	F2 (%)
Kokrisal ibuprofen-nikotinamida setara dengan 5% ibuprofen	7,959	-
Ibuprofen	-	5
Karbomer 940	1,5	1,5
Trietanolamin	4,4	3,2
Propilen glikol	15	15
Tween 80	8	8
Nipagin	0,1	0,1
Aquadest (g) ad	100	100

Dimana:

F1= gel mengandung kokristal ibuprofen - nikotinamida

F2 = gel mengandung ibuprofen murni

dengan pembuatan larutan induk ibuprofen dengan konsentrasi 1000 ppm. Kemudian, larutan ini diencerkan menjadi 200 ppm untuk menentukan waktu retensi ibuprofen. Penentuan waktu retensi menggunakan HPLC dengan fase gerak metanol:aquabidest (80:20) pH 3,5 dengan asam orthophosphat.

Setelah diketahui waktu retensi ibuprofen, dibuat kurva kalibrasi ibuprofen menggunakan HPLC. Ibuprofen dilarutkan kedalam metanol dan dibuat beberapa seri konsentrasi bertingkat yaitu; 160, 180, 200, 220 dan 240 ppm. Kemudian, luas areanya ditentukan menggunakan HPLC dengan fase gerak metanol:aquabidest (80:20) pH 3,5 dengan asam orthophosphat.

Penetapan kadar perolehan kembali sampel di dalam kokristal dilakukan dengan menimbang kokristal setara dengan 25 mg ibuprofen kemudian dilarutkan dalam metanol pada labu ukur 25 mL hingga tanda batas, sehingga didapatkan konsentrasi 1000 ppm. Dibuat pengenceran 100 ppm dan ditentukan

luas areanya dengan HPLC. Konsentrasi ibuprofen dalam kokristal ditentukan dengan menyelesaikan persamaan regresi dari kurva kalibrasi ibuprofen.

Pemeriksaan Kadar Ibuprofen dalam Gel

Sejumlah 0,5 g sediaan gel yang setara dengan 25 mg ibuprofen, dilarutkan dengan metanol dalam labu ukur 25 mL, diperoleh konsentrasi ibuprofen dalam larutan 1000 ppm. Kemudian, larutan ini dipipet 2 mL ke dalam labu 10 mL dicukupkan hingga tanda batas dengan metanol, diperoleh konsentrasi 200 ppm. Selanjutnya, luas area sampel ditentukan dengan HPLC menggunakan fase gerak metanol : aquabidest (80:20) pH 3,5 dengan asam orthophosphat. Konsentrasi ibuprofen dalam sediaan gel didapat dengan menyelesaikan persamaan regresi dari kurva kalibrasi ibuprofen.

Uji Pelepasan Secara *In Vitro*

Uji pelepasan dilakukan menggunakan

Tabel 1. Evaluasi gel ibuprofen

Evaluasi	F1	F2
Organoleptis	Setengah padat agak encer, berbau khas, dan putih buram	Setengah padat, berbau khas, dan putih buram
pH	6,70± 0,14	6,48± 0,09
Daya Sebar (cm ²)	1,33	1,15
Uji iritasi	Tidak mengiritasi	Tidak mengiritasi
Homogenitas	Tidak homogen pada	Tidak homogen pada
Stabilitas Fisik	minggu ke-3 Memisah	minggu ke-3 Memisah

Dimana:

F1= gel mengandung kokristal ibuprofen - nikotinamida

F2 = gel mengandung ibuprofen murni

sel difusi Franz. Kompartemen reseptor diisi dengan dapar fosfat pH 7,4 dan dijaga suhunya $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, serta diaduk dengan stirer dengan kecepatan yang sama. Kemudian, membran selulosa asetat pori 0,45 μm diletakkan di antara kompartemen donordan kompartemen reseptor. Sampel 0,5 g diaplikasikan pada permukaan membran. Kemudian sampel diambil sebanyak 0,5 mL pada menit ke-5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, dan 120 dari kompartemen reseptor menggunakan pipet mikro dan segera digantikan dengan dapar fosfat pH 7,4 sejumlah volume yang sama. Setelah itu, sampel dimasukkan ke dalam labu ukur 10,0 mL dicukupkan dengan dapar fosfat. Luas area ditentukan dengan HPLC menggunakan fase gerak metanol:aquabidest (80:20) pH

3,5 dengan asam orthophosphat.

HASIL DAN DISKUSI

Perhitungan perolehan kembali ibuprofen dalam kokristal

Sebelum menentukan kadar ibuprofen dalam kokristal, terlebih dahulu dilakukan optimasi fase gerak yang akan digunakan. Optimasi fase gerak ini, dapat dilihat dari waktu retensi yang dihasilkan, linearitas, akurasi, dan persisi (9). Waktu retensi ibuprofen yang diperoleh adalah 7,966 menit. Fase gerak ini hanya mampu memisahkan ibuprofen dengan baik, dan bukan merupakan fase gerak yang cocok untuk memisahkan nikotinamida.

Dari beberapa konsentrasi seri larutan

yang dibuat, didapat persamaan regresi ibuprofen yaitu $y=1573,9x-10468$ dan nilai $r=0,999$. Syarat dari suatu metode uji mempunyai linearitas yang baik jika nilai r mendekati satu (9). Dari persamaan regresi tersebut terlihat bahwa antara konsentrasi dengan luas area terdapat hubungan yang linear.

Dari data kurva kalibrasi dapat dihitung nilai LOD (batas deteksi) dan LOQ (batas kuantitasi). Nilai LOD yang diperoleh adalah $4,08 \mu\text{g/mL}$ dan nilai LOQ yang diperoleh adalah $13,60 \mu\text{g/mL}$. Hasil uji penetapan perolehan kembali ibuprofen dalam kokristal ibuprofen-nikotinamida adalah 101,73%.

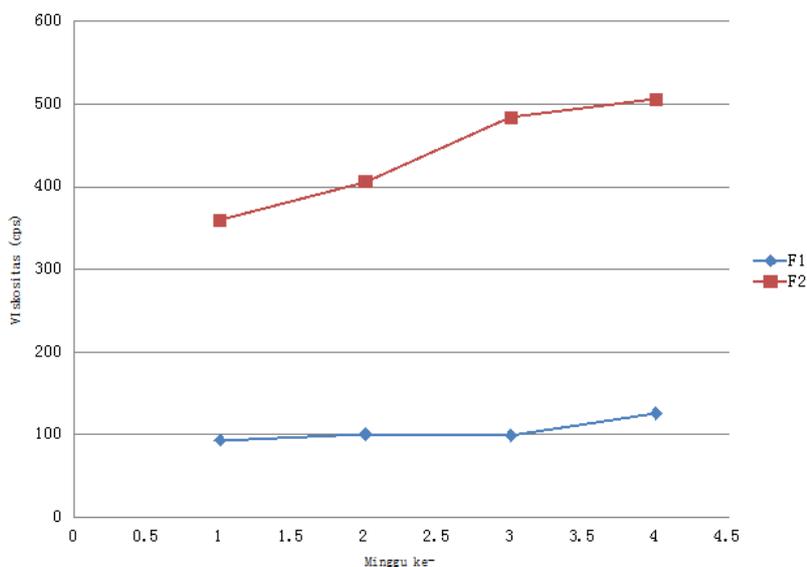
Pemeriksaan organoleptis sediaan dilakukan selama 4 minggu penyimpanan secara visual. Pengamatan dilakukan tiap minggu meliputi bentuk, warna, dan bau. Bentuk sediaan berupa setengah padat, tetapi gel dengan bahan aktif kokristal lebih agak encer dibandingkan gel ibuprofen murni. Untuk warna sediaan, F1 berwarna putih buram sedangkan F2 berwarna putih susu. Kedua formula memiliki bau yang sama, yaitu berbau khas. Masing-masing

formula menunjukkan hasil yang stabil dari segi organoleptis dalam setiap minggunya.

Sediaan terlihat buram karena gel mengandung partikel-partikel dengan ukuran koloid yang dapat menyebarkan cahaya sehingga tampak keruh. (10).

Pemeriksaan homogenitas dilakukan selama empat minggu penyimpanan. Hasil menunjukkan homogenitas yang stabil hingga minggu ke-2, sedangkan minggu ke-3 dan ke-4 kedua formula tidak homogen lagi sama-sama mengalami mengalami pengkristalan kembali. Hal ini terjadi karena kondisi lewat jenuh dari ibuprofen, jumlah pelarut yang tersedia tidak cukup untuk mempertahankan kondisi jenuh ibuprofen selama penyimpanan sehingga terjadi pengkristalan. Jumlah pelarut ini berkurang karena adanya sifat dari gel yaitu mengalami pemisahan atau sineresis. Jika gel dibiarkan beberapa saat maka gel seringkali mengerut, sebagian cairannya terperas keluar sehingga terjadi perubahan kelarutan dari bahan-bahan yang ada di dalam gel.

Uji daya menyebar dilakukan untuk mengetahui kemampuan sediaan untuk



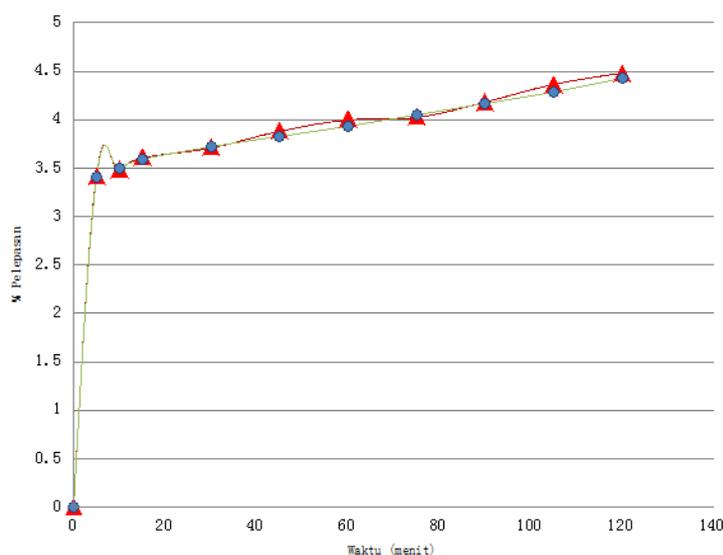
Gambar 2. Perubahan viskositas gel ibuprofen selama 4 minggu penyimpanan.

menyebar di atas permukaan kulit saat pemakaian. Pemeriksaan ini dilakukan secara manual dengan prinsip menghitung pertambahan luas yang diberikan oleh sediaan pada waktu tertentu apabila diberi beban dengan berat tertentu (Voigt, 1994). Pengerjaan secara manual ini disebut juga dengan cara ekstensiometer. Pemeriksaan dengan cara ekstensiometer ini memiliki keuntungan lebih sederhana dalam pengerjaan, tidak membutuhkan banyak alat. Sedangkan kelemahannya yaitu dari segi data-data yang dihasilkan bukanlah data yang absolut karena tidak ada literatur yang menyatakan nilai pastinya. Formula dari kokristal ibuprofen-nikotinamida memiliki daya sebar lebih tinggi dari pada gel ibuprofen murni. Data tersebut tidak dapat dijadikan tolak ukur yang pasti, karena tidak ada literatur yang menyatakan angka pertambahan luas yang pasti untuk menentukan baik tidaknya daya menyebar suatu sediaan (11).

Uji terhadap iritasi kulit dilakukan dengan metoda uji tempel tertutup pada lengan atas bagian dalam dengan diameter 2 cm selama

24 jam (12). Pengujian ini bertujuan untuk melihat adanya reaksi iritasi yang tidak diinginkan saat pemakaian pada kulit. Dari pengujian yang dilakukan menunjukkan bahwa tidak ada reaksi iritasi yang terjadi pada setiap sukarelawan. Hal ini karena pH sediaan memiliki pH yang mendekati pH fisiologis kulit, sehingga tidak menimbulkan reaksi negatif pada kulit.

Pengujian viskositas sediaan dilakukan menggunakan alat viskometer *stormer* dengan beban 200-400. Pengujian viskositas ini bertujuan untuk menentukan kestabilan sediaan, penyebaran sediaan saat dioleskan, dan kemudahan pengeluaran sediaan dari tube. Dari hasil yang didapatkan terlihat bahwa sifat aliran yang didapatkan adalah aliran tiksotropi karena kurva turun berada dibagian kiri kurva naik. Hal ini menunjukkan bahwa kedua sediaan mempunyai konsistensi yang lebih rendah pada setiap harga kecepatan putar pada kurva turun dibandingkan kurva naik, karena adanya pemecahan struktur yang tidak terbentuk kembali dengan segera jika beban dihilangkan atau dikurangi (13).



Gambar 3. Profil pelepasan ibuprofen pada masing-masing formula

Kedua formula memiliki viskositas yang berbeda. Viskositas gel ibuprofen murni lebih tinggi dibandingkan viskositas gel kokristal ibuprofen-nikotinamida. Viskositas kedua formula tidak stabil selama 4 minggu penyimpanan. Nilai viskositas F1 mengalami peningkatan dan penurunan, sedangkan F2 mengalami peningkatan, tetapi dalam rentang yang tidak terlalu jauh.

Sifat alir sediaan sampai minggu ke-2 tetap dalam keadaan plastis tiksotropi, kurva turun berada di sebelah kiri kurva naik. Perubahan aliran terjadi pada minggu ke-3 untuk F1, minggu ke-3 dan ke-4 untuk F2. Aliran yang terbentuk plastis saja yaitu tidak melewati titik nol, kurva naik dan kurva turunnya berhimpit. Konsistensi pada setiap harga kecepatan putar kurva naik dan kurva turun sama, dan menunjukkan bahwa sifat alir tidak dipengaruhi waktu.

Pengujian stabilitas fisik sediaan dilakukan menggunakan metode freeze thaw dengan suhu penyimpanan yang berbeda dalam interval waktu tertentu untuk mempercepat terjadinya perubahan yang biasa terjadi pada kondisi normal sehingga sediaan akan mengalami stress yang bervariasi dari stress statis. Pengujian ini dilakukan pada gel ibuprofen yang disimpan pada suhu ($4\pm 2^\circ\text{C}$) selama 2 hari lalu dipindahkan pada suhu ($40\pm 2^\circ\text{C}$) selama 2 hari juga. Perlakuan ini disebut satu siklus, dilakukan sebanyak 6 siklus selama 24 hari. Selain itu, juga dibuat kontrol yang diletakkan pada suhu kamar ($29\pm 2^\circ\text{C}$).

Dari pengamatan yang dilakukan pada berbagai suhu penyimpanan yaitu suhu rendah ($4\pm 2^\circ\text{C}$), suhu kamar ($29\pm 2^\circ\text{C}$), dan suhu tinggi ($40\pm 2^\circ\text{C}$), terlihat bahwa gel stabil secara organoleptis, tidak terjadi perubahan warna, bentuk, dan bau. pH

sediaan umumnya stabil selama 6 siklus. Namun, terjadi peningkatan pH pada siklus ke-2 saat penyimpanan pada suhu rendah ($4\pm 2^\circ\text{C}$) maupun suhu kamar ($29\pm 2^\circ\text{C}$). Hal ini mungkin disebabkan oleh kesalahan alat yang digunakan. Alat tersebut digunakan bersama sehingga tidak bisa memastikan kestabilan dari alat.

Homogenitas sediaan tidak stabil selama penyimpanan pada suhu rendah ($4\pm 2^\circ\text{C}$), suhu kamar ($29\pm 2^\circ\text{C}$), dan suhu tinggi ($40\pm 2^\circ\text{C}$). Sama dengan uji homogenitas sediaan, yaitu mengalami pengkristalan kembali kecuali untuk formula dari kokristal ibuprofen-nikotinamida yang disimpan pada suhu rendah ($4\pm 2^\circ\text{C}$) dan suhu tinggi ($40\pm 2^\circ\text{C}$) menunjukkan kestabilan selama 6 siklus.

Kedua formula sama-sama mengalami pemisahan pada suhu rendah ($4\pm 2^\circ\text{C}$) dan suhu tinggi ($40\pm 2^\circ\text{C}$). Gel kokristal ibuprofen-nikotinamida mulai memisah pada suhu tinggi ($40\pm 2^\circ\text{C}$) siklus IV dan berlanjut pada suhu dingin ($4\pm 2^\circ\text{C}$) sampai akhir siklus. Sedangkan gel ibuprofen murni hanya memisah pada suhu tinggi ($40\pm 2^\circ\text{C}$) dimulai dari siklus III. Gel yang disimpan pada suhu kamar ($29\pm 2^\circ\text{C}$) tidak menunjukkan adanya pemisahan. Perubahan suhu mengakibatkan pemisahan cepat terjadi.

Hal-hal yang menyebabkan pemisahan yaitu; karena struktur serat gel yang terus mengeras dan akhirnya mengakibatkan air terperas keluar (13), pengkerutan struktur gel yang menyebabkan kemampuan mengikat air berkurang, perubahan suhu yang meningkatkan kemungkinan terjadinya pemisahan karena air cenderung keluar dari gel, dan karena penurunan konsentrasi polimer selama penyimpanan.

Penetapan perolehan kembali

ibuprofen dalam sediaan gel dilakukan menggunakan alat HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*), fase gerak metanol:aquabidest (80:20) pH 3,5 dengan asam orthophosphat menggunakan pelarut metanol. Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui apakah sediaan memenuhi batas spesifikasi uji perolehan kembali atau tidak. Persentase perolehan kembali dinyatakan sebagai rasio antara hasil kadar yang diperoleh dengan hasil kadar yang sebenarnya. Hasil yang didapat untuk gel kokristal ibuprofen-nikotinamida yaitu $96,44 \pm 3,27\%$, sedangkan gel ibuprofen murni yaitu $103,86 \pm 1,78\%$. Persen perolehan kembali gel ibuprofen murni lebih tinggi dari pada gel dari kokristal ibuprofen-nikotinamida.

Uji pelepasan zat aktif ibuprofen dilakukan menggunakan alat sel Franz tipe horizontal. Tipe horizontal digunakan untuk sediaan transdermal, sedangkan tipe vertikal digunakan untuk sediaan topikal. Prinsip kerja dari sel difusi Franz adalah dengan meletakkan membran semi permeabel di antara kompartemen donor dan reseptor, kemudian senyawa-senyawa yang masuk ke dalam cairan reseptor diukur kadarnya menggunakan HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*), fase gerak metanol:aquabidest (80:20) pH 3,5 dengan asam orthophosphat.

Uji pelepasan dari kedua formula dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan masing-masing setara dengan 25 mg ibuprofen. Pengambilan sampel dilakukan pada menit ke-5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, dan 120 dari cairan penerima. Setiap pengambilan 0,5 mL selalu diganti dengan cairan penerima dengan volume yang sama untuk menjaga agar konsentrasi selalu rendah, akibatnya akan terjadi penurunan

konsentrasi ibuprofen dalam cairan penerima. Sehingga pada perhitungan kadar diperlukan faktor koreksi konsentrasi ibuprofen dan diperoleh konsentrasi ibuprofen yang sebenarnya.

Hasil persentase pelepasan zat aktif dari kedua formula menunjukkan hasil yang hampir sama, berturut-turut yaitu 4,4793 % dan 4,4293 % pada menit ke-120. Begitu juga dengan efisiensi pelepasannya. Efisiensi pelepasan untuk F1 dan F2 yaitu $3,89 \pm 0,12$ dan $3,86 \pm 0,02$. Hasil persentase dan efisiensi pelepasan terlihat bahwa F1 (kokristal ibuprofen-nikotinamida) memiliki persentase dan efisiensi pelepasan lebih besar sedikit dari pada F2 (ibuprofen murni). Namun, perbedaan keduanya tidak signifikan.

Pelepasan obat dari pembawa tergantung kepada sifat fisikokimia obat. Dimana, partikel obat harus berada dalam keadaan terlarut agar dapat berdifusi dan terlepas dari pembawa. Semakin larut zat aktif dalam pembawa, semakin cepat proses difusinya.

Kokristal ibuprofen - nikotinamida terbukti meningkatkan kelarutan ibuprofen di dalam air. Namun, pada penelitian ini tidak dapat meningkatkan pelepasan zat aktif dari pembawa. Hal ini diduga karena pengkristalan kembali zat aktif dalam pembawa selama penyimpanan. Sehingga zat aktif berada dalam keadaan tidak terlarut, tidak dapat menembus membran dan kristal yang terbentuk dapat menutupi pori-pori membran. Hal ini menyebabkan pelepasan zat aktif dari pembawa dipengaruhi.

Selain itu, sifat bahan pembawa juga mempengaruhi. Semakin tinggi konsentrasi bahan pembawa berarti semakin kuat afinitas pembawa terhadap zat aktif, sehingga zat

aktif sukar dilepaskan. Pada formula ini pembawa digunakan dalam konsentrasi yang tinggi, namun dalam jumlah sama untuk kedua formula, sehingga pengaruh pembawa terhadap pelepasan tidak mempengaruhi.

Hasil analisa efisiensi pelepasan zat aktif pada kedua formula diolah sesecara statistik menggunakan anova satu arah pada program SPSS 17. Hasil perhitungan menunjukkan nilai F hitung = 0,118 dengan Sig. = 0,749. Ini berarti H_0 diterima dan menunjukkan hasil efisiensi pelepasan ibuprofen tidak berbeda secara nyata ($p > 0,05$).

DAFTAR PUSTAKA

1. Anderson, P.O., James, E.K., & William G. T. (2002). *Handbook of Clinical Drug Data* (10th ed). USA: McGraw-Hill Companies.
2. Sweetman, S.C., (2009). *Martindale: the complete drug reference* (Edisi 36). London: Pharmaceutical Press.
3. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia* (Edisi IV). Jakarta. Depkes RI.
4. Zaini, E., Auzal H., S.N. Soewandhi, & D. Setyawan. (2011). Peningkatan laju pelarutan trimetoprim melalui metode kokristalisasi dengan nikotinamida. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5(4), 195-204.
5. Wouters, J., & Luc Q., (2011). *Pharmaceutical Salts and Cocrystals*. London: RSC Drug Discovery.
6. Fernandes, R. D. (2012). *Pembuatan Kokristal Ibuprofen dan Nikotinamida dengan Metode Pemanasan Tertutup*. (Skripsi). Padang: Universitas Andalas.
7. Firmandes, O. (2012). *Pembuatan Kokristal Ibuprofen-Nikotinamid dengan Metode Solid State Grinding*. (Skripsi). Padang: Universitas Andalas.
8. Pratiwi, W. (2013). *Preparasi Tablet Kokristal Ibuprofen-Nikotinamida dan Evaluasi Laju Disolusinya*. (Skripsi). Padang: Universitas Andalas
9. Harmita. (2004). Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 1(3), 117-135.
10. Agustin, R., Agoes, G., & T., Susanti. (2007). Studi Pengaruh Komplek Siklodekstrin Terhadap Penetrasi Perkuatan Piroksikam. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 3(3), 111-118.
11. Ansel, H. C. (2005). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* (Edisi IV). Penerjemah: F. Ibrahim. Jakarta: UI Press.
12. Lachman, L., H. A. Lieberman, & J. L. Kang. (1994). *The Theory & Practice of Industrial Pharmacy* (2nd Edition). Philadelphia: Lea & Febringer.

KESIMPULAN

1. Gel kokristal ibuprofen-nikotinamida dan gel ibuprofen murni memiliki homogenitas yang tidak stabil selama penyimpanan, kedua formula sama-sama mengalami pengkristalan kembali.
2. Pembuatan kokristal ibuprofen-nikotinamida tidak dapat meningkatkan laju pelepasan pada sediaan gel, karena memiliki pelepasan yang hampir sama dengan gel ibuprofen murni.