

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

## (Optimization of Hydroxypropyl Methyl Cellulose and Menthol in Ibuprofen Gel Solid Dispersion-Polyethyleneglycol using Factorial Design Methods)

Maharani Dwi Pratiwi, Dwi Nurahmanto, Viddy Agustian Rosyidi  
Fakultas Farmasi Universitas Jember  
Jln. Kalimantan 37, Jember 68121  
e-mail korespondensi: dwinurahmanto.farmasi@unej.ac.id

### Abstract

*Ibuprofen is included in non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) which is used for the treatments of arthritis and inflammation. Ibuprofen gel is an effective approach evading ibuprofen's side effect in GI tract and first pass effect. The aims of this study was to determine the effect of HPMC and menthol combination on viscosity, penetration flux and to obtain the optimum formula. The gel evaluations were organoleptic testing, pH, viscosity, spreadability test, assay of ibuprofen gel, and in vitro penetration rate. In vitro penetration testing used the paddle type dissolution tester. Furthermore ibuprofen which penetrated through rat skin were analyzed by UV-Vis spectrophotometer. Ibuprofen gel were prepared into four formulas based on factorial design and the data were analyzed using design expert trial 9.0.3. The viscosity testing of F1, Fa, Fb, and Fab were  $183.30 \pm 14.433$ ,  $261.67 \pm 16.07$ ,  $158.33 \pm 7.637$ , and  $310.0 \pm 13.23$  dPa.s. The in vitro penetration rate of F1, Fa, Fb, and Fab were 0.7225, 0.6716, 1.5587 And  $1.0702 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{minutes}$ . It can be concluded that Fb has the optimum formula.*

**Keyword:** optimization, HPMC, menthol, factorial design

### Abstrak

Ibuprofen merupakan obat golongan anti inflamasi non steroid (AINS) yang digunakan untuk pengobatan rematik dan inflamasi. Ibuprofen dibuat dalam bentuk sediaan gel dengan tujuan untuk menghindari efek samping iritasi pada gastrointestinal dan *first pass effect* di hati. Tujuan dilakukan penelitian ini yaitu untuk menentukan efek yang ditimbulkan dari kombinasi HPMC dan mentol terhadap viskositas, fluks penetrasi dan untuk memperoleh formula optimum. Evaluasi sediaan meliputi pengujian organoleptis, pH, viskositas, daya sebar, penetapan kadar ibuprofen dalam gel, dan laju penetrasi in vitro. Pengujian penetrasi dilakukan menggunakan alat disolusi tipe dayung. Selanjutnya ibuprofen yang tertransportasi dari kulit tikus dianalisis dengan spektrofotometer UV-Vis untuk melihat kadar ibuprofen yang terpenetrasi. Sediaan gel ibuprofen dibuat dalam empat formula berdasarkan rancangan formula desain faktorial dan data dianalisis menggunakan software design expert trial 9.0.3. Hasil pengujian viskositas F1, Fa, Fb, dan Fab berturut-turut sebesar  $83,30 \pm 14,433$ ;  $261,67 \pm 16,07$ ;  $158,33 \pm 7,637$ ; dan  $310,0 \pm 13,23$  dPa.s. Hasil pengujian laju penetrasi F1, Fa, Fb, dan Fab berturut-turut sebesar 0,7225; 0,6716; 1,5587; dan  $1,0702 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$ . Berdasarkan hasil pengujian, dapat disimpulkan bahwa formula optimum terdapat pada Fb.

**Kata kunci:** optimasi, HPMC, mentol, desain faktorial

## 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]. Pada penggunaan ibuprofen secara peroral dapat menimbulkan efek samping yaitu gangguan gastrointestinal, dispepsia, diare, infeksi saluran cerna atas, mual, dan kembung [2]. Rute transdermal merupakan rute alternatif untuk mengurangi efek samping yang ditimbulkan. Keuntungan rute transdermal yaitu obat tidak kontak secara langsung dengan mukosa lambung dan dapat menghindari *first pass metabolism* di hati [3].

Salah satu sediaan transdermal yang dapat digunakan untuk penghantaran obat adalah gel. Keuntungan sediaan gel memberikan rasa dingin pada kulit, mudah dicuci, lembut, dan tidak lengket pada kulit [3].

Pelepasan dan penetrasi bahan aktif dipengaruhi oleh sifat fisika kimia salah satunya kelarutan. Ibuprofen termasuk obat golongan *biopharmaceutical classification system* (BCS) kelas II yang memiliki sifat praktis tidak larut dalam air [1]. Salah satu cara untuk meningkatkan kelarutan yaitu dengan metode pembuatan dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 (1:1,5) menggunakan metode pelepasan. Dispersi padat merupakan dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam eksipien inert atau matriks dalam fase padat [4].

Stratum korneum merupakan penghalang utama obat terpenetrasi masuk melalui kulit karena memiliki struktur yang sulit ditembus. Salah satu cara agar obat dapat menembus struktur kulit diperlukan suatu *penetration enhancer* [5]. Mentol merupakan salah satu *penetration enhancer* golongan monoterpen monosiklik [6].

Salah satu komponen penting dalam sediaan gel adalah *gelling agent*. Salah satu *gelling agent* yang digunakan adalah HPMC. Keuntungan basis HPMC yaitu memiliki polimer hidrofilik yang akan mengembang bila terkena cairan [7].

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kombinasi mentol dan HPMC pada sediaan gel dispersi padat ibuprofen terhadap fluks penetrasi dan viskositas, serta untuk mengetahui formula optimumnya, digunakan rancangan formula desain faktorial.

## Metode Penelitian

### Alat dan bahan

Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorik. Tahapan yang dilakukan pada penelitian ini adalah pembuatan dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 (1:1,5), pembuatan gel ibuprofen, pengujian sifat fisika kimia, dan laju penetrasi ibuprofen.

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer (*Genesys 10S UV-Vis*), alat uji disolusi tipe dayung (*Logan UDT 804*), sel difusi, pH meter (*Elmetron*), alat uji viskositas (*Viskotester Rion VT 04*), alat uji daya sebar (*ekstensometer*), *waterbath*, desikator (*Normax*), *ultrasonicator* (*Elmasonic E 30H*) dan alat-alat gelas.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian adalah ibuprofen (Hubei Granules-Bioclause Pharmaceutical CO.,LTD), PEG 6000 (PT. Bratacho), propilen glikol (PT.Bratacho), HPMC (PT. Bratacho), trietanolamin (PT. Bratacho), natrium hidroksida (NaOH) (PT. Bratacho), kalium fosfat dibasik (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) (PT. Bratacho), natrium fosfat dibasik (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) (PT. Bratacho), natrium klorida (NaCl) (PT. Bratacho), kalium klorida (KCl) (PT. Bratacho), asam klorida (HCl) (PT. Bratacho), dan akuadestilata.

### Pembuatan gel

Pembuatan gel dispersi padat ibuprofen-polietilenglikol dilakukan dengan cara mendispersikan basis HPMC ke dalam akuades bebas CO<sub>2</sub> dengan perbandingan 1 : 10. Hasil dispersi HPMC kemudian didiamkan selama 24 jam hingga terbentuk massa gel yang baik. Basis gel yang terbentuk dicampurkan secara bertahap dengan larutan dispersi padat yang terdiri dari propilen glikol, trietanolamin, dan leburan mentol.

Sediaan gel yang terbentuk didiamkan terlebih dahulu selama 24 jam sebelum dilakukan pengujian, supaya didapat gel dengan campuran yang homogen dan konsistensi yang baik, sehingga gel akan lebih mudah untuk diformulasi. Rancangan formula dapat dilihat pada Tabel 1.

### Evaluasi sediaan gel ibuprofen

Evaluasi sediaan gel meliputi pengamatan organoleptis, pengujian pH, pengujian viskositas, dan pengujian daya sebar. Hasil pengujian laju penetrasi menggunakan alat *dissolution tester paddle over disk*, analisis

Tabel 1. Rancangan formulasi gel dispersi padat ibuprofen-polietilenglikol 6000

Komposisi	Fungsi	Formula (%)			
Dispersi padat ibuprofen	Bahan aktif	2,77	2,77	2,77	2,77
HPMC	<i>Gelling agent</i>	2,75	3,25	2,75	3,25
Mentol	<i>Penetration enhancer</i>	0,5	0,5	1,25	1,25
Trietanolamin	<i>Alkalizing agent</i>	1	1	1	1
Propilenglikol	<i>Cosolvent</i>	15	15	15	15
Akuades bebas CO <sub>2</sub>	Pelarut	hingga 100	hingga 100	hingga 100	hingga 100

\*) dispersi padat ibuprofen-polietilenglikol 6000 1% setara dengan 2,77g sesuai pada *recovery*.

desain faktorial dan daerah optimum. Pengujian organoleptis berupa pengamatan terhadap bentuk, warna dan aroma gel yang dihasilkan.

Pengujian pH dilakukan dengan cara menimbang sejumlah sampel formula gel kemudian ditambahkan 10 mL akuades bebas CO<sub>2</sub> dalam *beaker glass*. Selanjutnya diuji menggunakan pH meter digital. Persyaratan pH sediaan gel yang dapat ditoleransi untuk tidak mengiritasi kulit yaitu 5-9 [8].

Viskositas sediaan gel diuji menggunakan alat *Viscotester* VT-04 pada suhu ruang. Ditimbang 50 g sampel sediaan gel dengan basis gel HPMC. 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. [9].

Pengujian daya sebar sebanyak 1 gram sampel gel diletakkan pada pusat antara dua lempeng gelas kaca bulat. Ditambahkan beban sejumlah sampel pada bagian atas lempeng selama 1 menit. 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. Daya sebar yang menunjukkan konsistensi semisolid yang sangat nyaman dalam penggunaannya adalah sebesar 5 - 7 cm [10].

Pengujian laju penetrasi *in vitro* gel dilakukan dengan cara gel dimasukkan pada bagian tengah cakram sampai terisi penuh, sedangkan kulit dipasang antara kompartemen

sel difusi dengan epidermis menghadap ke atas kompartemen donor kemudian ditempatkan masing-masing ke dalam alat uji disolusi. Studi *in vitro* dilakukan dengan medium disolusi 500 mL larutan dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05, suhu 37 ± 0,5<sup>o</sup> C dengan kecepatan putar 50 rpm yang dilakukan selama 8 jam. Sampel diambil dari kompartemen reseptor sebanyak 5,0 mL kemudian dianalisis dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 222 nm.

Analisis data hasil penelitian dilakukan dengan metode desain faktorial. Berdasarkan data hasil pengujian, didapatkan harga untuk masing-masing respon sehingga persamaan umum menjadi  $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$  dan didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor (konsentrasi mentol dan konsentrasi HPMC) dan respon (fluks dan viskositas). Hasil yang diperoleh dibuat *contour plot* menggunakan program *design expert*, meliputi fluks dan viskositas sehingga dapat diketahui efek faktor terhadap respon dan efek kombinasi faktor terhadap respon. *Contour plot* yang diperoleh kemudian digabungkan menjadi *overlay plot* untuk mengetahui komposisi optimum kombinasi mentol dan HPMC terhadap fluks dan viskositas pada sediaan gel ibuprofen [11].

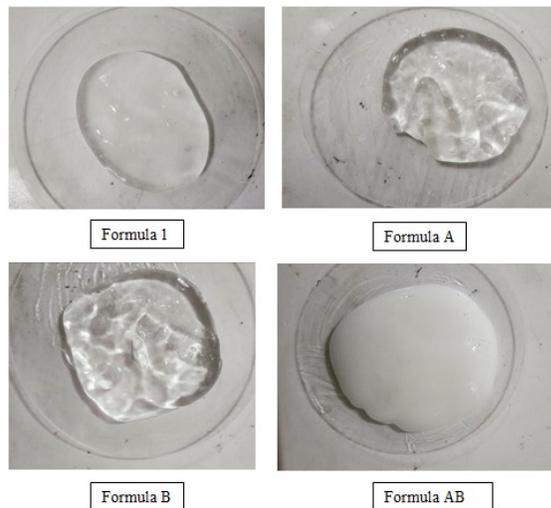
## Hasil Penelitian

### Pengamatan organoleptis

Hasil pengujian organoleptis gel ibuprofen menunjukkan bahwa keempat formula memiliki bentuk yang berbeda yaitu pada formula 1 terlihat bening agak buram atau keruh dan berbau mentol. Formula A dan formula B terlihat bening dan berbau mentol, hasil gel yang bening didapat karena pada formula A dan B memiliki konsentrasi HPMC dan mentol yang cukup untuk saling mengikat sehingga tidak ada mentol yang membentuk kristal kembali. Sedangkan pada formula AB gel terlihat putih dan bau mentol kuat. Hasil sediaan gel yang diperoleh dapat dilihat pada Gambar 1.

### Pengujian viskositas

Pengujian viskositas sediaan gel dispersi padat ibuprofen - polietilen glikol rentang yang diinginkan yaitu antara 50 dPa.s sampai 200 dPa.s. Hasil pengujian tiap formula menunjukkan  $FAB > FA.F1 > FB$ . FB memiliki nilai viskositas yang paling rendah karena memiliki konsentrasi HPMC yang rendah yaitu 2,75 % dan mentol dengan konsentrasi tingginya 1,25 %



Gambar 1. Sediaan gel dispersi padat ibuprofen

sedangkan FAB nilai viskositasnya paling besar karena konsentrasi HPMC dalam sediaan tinggi yaitu 3,25 % dan konsentrasi mentol yang tinggi juga yaitu 1,25 %. Hasil pengujian viskositas gel dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil pengujian viskositas sediaan gel

Formulasi	Viskositas (dPa.s)
F1	183,30 ± 14,433
FA	261,67 ± 16,07
FB	158,33 ± 7,637
FAB	310,00 ± 13,23

\*) Data disajikan sebagai rerata ± SD (n=3)

### Hasil pengujian nilai pH

Persyaratan pH yang dapat ditoleransi untuk tidak mengiritasi kulit yaitu 5–9, sedangkan pH pada kulit yang inflamasi yaitu 8 [6]. Hasil uji pH keempat sediaan menunjukkan bahwa FB>F1>FA>FAB. Sediaan gel yang dihasilkan telah memenuhi kriteria pH sediaan, sehingga tidak akan mengiritasi kulit. Hasil pada nilai pH pada sediaan gel dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil pengujian pH sediaan gel

Formulasi	pH
F1	7,125 ± 0,106
FA	7,053 ± 0,710
FB	7,130 ± 0,330
FAB	7,020 ± 0,121

\*) Data disajikan sebagai rerata ± SD (n=3)

### Hasil pengujian daya sebar

Daya sebar gel diperlihatkan oleh diameter sebar gel terhadap beban yang ditambah secara berkala hingga dihasilkan diameter yang konstan. Pengujian dilakukan sampai pembebanan 30 gram. Diameter sebar yang diinginkan sebesar 3-7 cm [8].

Hasil pengujian menunjukkan bahwa formula 1,A,B secara keseluruhan memiliki daya sebar yang memenuhi kriteria rentang 3-7 cm. Pada formula AB daya sebar yang dihasilkan kecil sehingga tidak sesuai dengan rentang persyaratan. Daya sebar yang rendah disebabkan karena konsentrasi HPMC yang tinggi sehingga akan menyebabkan hasil viskositas yang tinggi. Viskositas yang tinggi menyebabkan gel akan sukar untuk disebar atau dioles, sehingga akan didapat hasil gel dengan nilai daya sebar yang kurang dari rentang yang dipersyaratkan bila viskositasnya tinggi. Hasil pengujian daya sebar gel dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil pengujian daya sebar sediaan gel

Formula	Daya sebar (cm)
F1	3,38 ± 0,04
FA	3,33 ± 0,05
FB	3,66 ± 0,05
FAB	2,99 ± 0,05

\*) Data disajikan sebagai rerata ± SD (n=3)

### Uji keseragaman kadar

Suatu sediaan dikatakan memenuhi persyaratan homogen apabila nilai %recovery bahan aktif dalam sediaan tersebut berkisar antara 97 % - 103 % dan nilai CV tidak melebihi 2,7 %. Hasil uji %recovery sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 pada masing-masing formulasi memiliki nilai yang bagus karena sesuai dengan rentang yang dipersyaratkan. Hasil uji keseragaman kadar ibuprofen dapat disimak dalam Tabel 5.

Tabel 5. Hasil perhitungan recovery ibuprofen dalam setiap formula

Formula	recovery (%)	CV (%)
F1	99,66 ± 0,503	0,51
FA	99,12 ± 0,425	0,44
FB	100,42 ± 0,750	0,75
FAB	99,69 ± 0,964	0,96

\*) Data disajikan sebagai rerata ± SD (n=3)

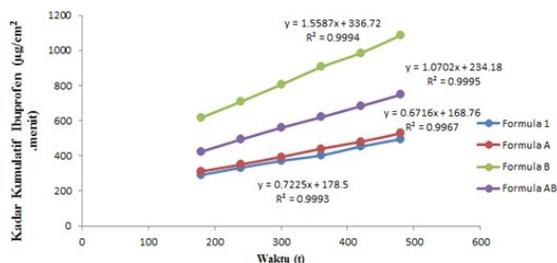
### Pengujian laju penetrasi

Pada pengujian laju penetrasi menggunakan alat *dissolution tester paddle over disk*. Hasil untuk pengujian dapat dilihat pada Tabel 6 dan Gambar 2. Pada kurva tersebut terlihat bahwa untuk hasil fluks tertinggi didapat dari formula B. Hasil fluks tertinggi di dapat dari konsentrasi mentol yang tinggi dengan konsentrasi HPMC yang rendah, pada konsentrasi mentol dan HPMC yang rendah maka bahan obat akan lebih mudah keluar dari basis gel karna berkurangnya penghalang pada viskositas basis.

Tabel 6. Hasil perhitungan fluks penetrasi tiap formula

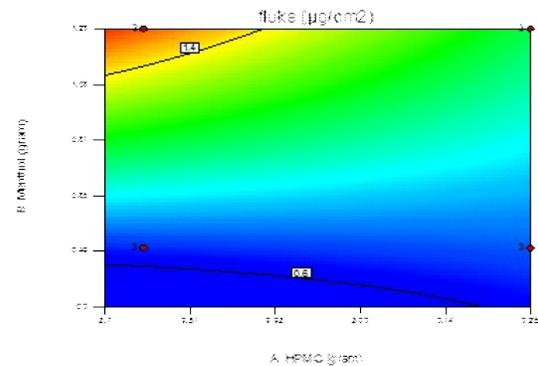
Formulasi	Fluks ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$ )
F1	0,7225
FA	0,6716
FB	1,5587
FAB	1,0702

\*) Data disajikan sebagai rerata  $\pm$  SD (n=3)

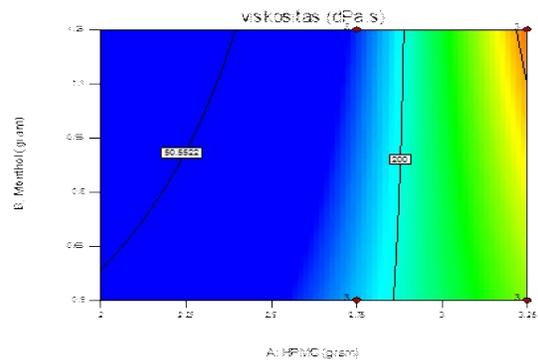


Gambar 2. Profil penetrasi ibuprofen

Analisis menggunakan *software design expert trial 9.0.3* akan diperoleh suatu *contour plot* dari masing-masing respon (viskositas dan fluks), serta diperoleh kurva *overlay plot* yang menunjukkan kombinasi kedua faktor yang menghasilkan formula optimum dengan respon fluks yang paling tinggi dan viskositas yang sesuai rentang yang dipersyaratkan. Nilai fluks didapat dari nilai yang paling maksimum, sedangkan nilai viskositas dalam rentang 50-200 dPa.s, karena pada rentang tersebut akan didapat hasil gel dengan konsistensi yang baik yang mempengaruhi daya sebar. *Contour plot* dari respon viskositas dapat dilihat pada Gambar 3. *Contour plot* dari respon fluks dapat dilihat pada Gambar 4. *Overlay plot* yang dapat menghasilkan daerah optimum dapat dilihat pada Gambar 5. Persamaan umum desain faktorial pada masing-masing respon diperoleh dari analisis menggunakan *program design expert 9.0.3 trial*, sehingga didapatkan hasil



Gambar 3. Contour plot 2D kriteria respon fluks



Gambar 4. Contour plot 2D kriteria respon viskositas persamaan umum hubungan antara faktor dan respon yang sesuai dengan persamaan umum 1 dan 2.

Persamaan 1:

a. Fluks

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$Y = 1.00 - 0.11X_A + 0.31X_B - 0.13X_{AB}$$

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$Y = -2.09294 + 0.79296 \cdot \text{HPMC} + 5.02858 \cdot \text{mentol} - 1.40391 \cdot \text{HPMC} \cdot \text{mentol}$$

Persamaan 2:

b. Viskositas

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$Y = 228.33 + 57.50X_A + 5.83X_B + 18.33X_{AB}$$

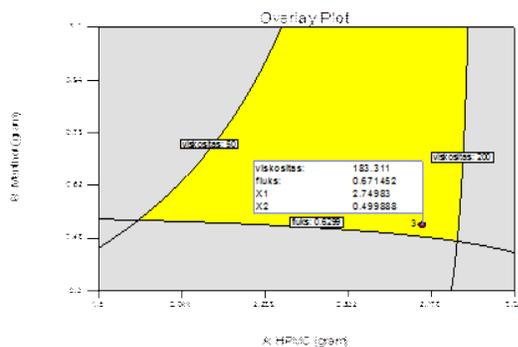
Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$Y = 38.05556 + 58.88889 \cdot \text{HPMC} + 571.11111 \cdot \text{mentol} + 195.55556 \cdot \text{HPMC} \cdot \text{mentol}$$

### Pembahasan

Pada pengujian organoleptis didapatkan hasil F1 berwarna keruh, dan FAB berwarna putih, hal ini disebabkan karena sedikitnya jumlah HPMC yang digunakan untuk mengikat

mentol. Sedangkan pada formulasi FA dan FB didapatkan hasil yang bening.



Gambar 5. Overlay plot daerah optimum

Keterangan: Pada *overlay plot* dapat dibuat flag di sembarang titik yang akan menampilkan jumlah HPMC dan mentol beserta respon yang dihasilkan pada titik tersebut sehingga menunjukkan salah satu titik respon optimum dengan komposisi HPMC 183,311 gram dan mentol 0,671452 gram akan menghasilkan fluks sebesar 0,499888  $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$  dan viskositas sebesar 2,74983 dPa.s.

Komposisi HPMC mempengaruhi viskositas dari sediaan gel. Gel yang memiliki viskositas yang rendah karena memiliki konsentrasi HPMC yang rendah yaitu 2,75 % dan mentol dengan konsentrasi yang tinggi yaitu 1,25 %, sedangkan FAB nilai viskositasnya paling besar karena konsentrasi HPMC dalam sediaan tinggi yaitu 3,25 % dan konsentrasi mentol yang tinggi juga yaitu 1,25 %. Pengaruh konsentrasi dari HPMC mempengaruhi daya sebar pada gel. Konsentrasi HPMC yang tinggi menyebabkan nilai daya sebar yang kecil dan tidak masuk dalam rentang yang diinginkan, karena dengan tingginya nilai viskositas maka untuk menyebar pada permukaan kulit juga makin sulit.

Pada hasil penentuan laju penetrasi didapatkan hasil bahwa FB memiliki laju penetrasi yang paling tinggi. Hal ini dikarenakan FB memiliki konsentrasi HPMC terendah dan konsentrasi mentol tertinggi. Sehingga obat akan lebih mudah untuk keluar dari basis, tidak tertahan oleh tahanan dari HPMC.

Analisis menggunakan *design expert 9.0.3* menunjukkan bahwa formula optimum terpilih adalah formula yang memiliki nilai fluks 1,547  $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$ , nilai viskositas 158,333 dPa.s dan nilai *desirability* tertinggi yaitu 0,918 dengan jumlah mentol 1,250 g dan HPMC 2,750 g. Nilai viskositas didapat dalam rentang 50-200 dPa.s, karena pada rentang tersebut gel akan lebih mudah keluar dari *tube* dan memiliki daya sebar yang baik. Nilai fluks pelepasan yang

didapatkan merupakan nilai paling maksimum. Hal ini dikarenakan semakin tinggi nilai fluks maka obat yang terlepas dari basis akan semakin banyak.

## Simpulan dan Saran

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa formula optimum sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 diperoleh dari komposisi HPMC 2,74983 gram dan mentol 0,499 gram, dengan nilai viskositas 158,333 dPa.s dan nilai fluks 1,547  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

Saran untuk penelitian selanjutnya adalah untuk dilakukan pengujian stabilitas, pengujian *in vivo*, dan pengujian mengenai sensitivitas dan iritasi.

## Daftar Pustaka

- [1] Sweetman SC. Martindale: The complete drug reference. 36<sup>th</sup> ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
- [2] Rainsford KD, Stetsko PI, Sirko SP, Debski S. 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 Phramacol. 2003; 55 (5): 661-668.
- [3] Saroha K, Singh S, Aggarwal A, Nanda S. Transdermal gels an alternative vehicle for drug delivery. J Pharm Chem Bio Sci. 2010; 3 (3): 495-503.
- [4] Chiou WL, Riegelman S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. J Pharm Sci. 1971; 60(9): 1281-1302.
- [5] Williams AC, Barry BW. Penetration enhancers. Adv. Drug. Del. Rev. 2004; 603-618.
- [6] Liu XI. Menthol facilitates the skin analgesiceffect of tetracaine gel. Chi Int J Pharm. 2005; 305: 31-36
- [7] Mason ML. The influence of polymer content on early gel-layer formation in HPMC matrices. Eur J Pharm Biopharm. 2015; 35(7) 485-492.
- [8] Murahata RI, Aronson PM. The relationship between solution pH and clinical iritancy for carboxylic acid-based personel washing Products. J Soc Cosmet Che. 1994; 239-246.
- [9] Garg A, Aggarwal D, Garg S, Sigla AK. Spreading of semisolid formulation: an update. J Pharm Tecnol. 2002; 84-105.

[10] Langenbucher L. Reologi Farmasetik. Jakarta: Universitas Indonesia Press, 2007.

[11] Montgomery DC. Design and analysis of experiments. 8<sup>th</sup> ed. Arizona State University; 2012.