

**PENETAPAN DAYA PENETRASI SECARA *IN VITRO*
DAN UJI STABILITAS FISIK SEDIAAN KRIM, SALEP, DAN GEL
YANG MENGANDUNG KURKUMIN DARI KUNYIT (*Curcuma longa* L.)**

RADITYA ISWANDANA

0305050493



UNIVERSITAS INDONESIA

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

DEPARTEMEN FARMASI

DEPOK

2009

**PENETAPAN DAYA PENETRASI SECARA *IN VITRO*
DAN UJI STABILITAS FISIK SEDIAAN KRIM, SALEP, DAN GEL
YANG MENGANDUNG KURKUMIN DARI KUNYIT (*Curcuma longa* L.)**

**Skripsi diajukan sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi**

Oleh:

RADITYA ISWANDANA

0305050493



DEPOK

2009

SKRIPSI : PENETAPAN DAYA PENETRASI SECARA *IN VITRO* DAN
UJI STABILITAS FISIK SEDIAAN KRIM, SALEP, DAN GEL
YANG MENGANDUNG KURKUMIN DARI KUNYIT (*Curcuma
longa L.*)

NAMA : RADITYA ISWANDANA

NPM : 0305050493

SKRIPSI INI TELAH DIPERIKSA DAN DISETUJUI

DEPOK, JULI 2009

PROF. DR. EFFIONORA ANWAR, MS.
PEMBIMBING I

DR. ABDUL MUN'IM, MS.
PEMBIMBING II

Tanggal lulus Ujian Sidang Sarjana: Juli 2009

Penguji I : Dr. Amarila Malik, MS. (.....)

Penguji II : Drs. Umar Mansur, M.Sc. (.....)

Penguji III : Dra. Rosmala Dewi (.....)

Bismillahirrahmanirrahim

(Dengan nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

“ Dan seandainya pohon-pohon di bumi menjadi pena dan laut (menjadi tinta), ditambahkan kepadanya tujuh laut (lagi) sesudah (kering)-nya, niscaya tidak akan habis-habisnya (dituliskan) kalimat Allah. Sesungguhnya Allah Maha Perkasa lagi Maha Bijaksana.” (QS. Luqman [31]: 27)



Saat diriku menulis, ketika itu aku telah meyakini bahwa tanganku akan hancur sedangkan yang tersisa hanyalah tulisannya ...

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT. atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi.

Skripsi ini disusun sebagai syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dari berbagai pihak yang telah penulis terima, kiranya sulit bagi penulis untuk menyelesaikan penulisan ini tepat pada waktunya. Pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih yang tulus kepada:

1. Ibu Prof. Dr. Effionora Anwar, MS. sebagai Pembimbing I dan Bapak Dr. Abdul Mun'im, MS. sebagai Pembimbing II yang selalu sabar membimbing dan memberi saran selama penelitian berlangsung sampai tersusunnya skripsi ini.
2. Ibu Dr. Retnosari Andrajati, MS. selaku Pembimbing Akademik yang telah memberikan perhatian dan bimbingan selama pendidikan di Farmasi FMIPA UI.
3. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS. sebagai Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI.
4. Ibu Prof. Dr. Atiek Soemiati, MS. sebagai Koordinator Skripsi dan seluruh Bapak dan Ibu Dosen Farmasi FMIPA UI atas bimbingannya selama ini.

5. Bapak/Ibu laboran dan karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI atas semua bantuan yang diberikan, terutama saat penelitian berlangsung.
6. Keluargaku tercinta, Papa, Mama, Bu Tuti, dan Kak Ratih, atas semua dukungan, kasih sayang, perhatian, kesabaran, dorongan semangat, do'a yang tidak henti-hentinya dan dana yang diberikan untuk penulis.
7. Teman-teman baikku, Eko, Hamka, Santo, Rezi, Wilzar, Rindo, serta adik-adik kelasku atas semua pertolongan, ukhuwah, persahabatan, dan kenangan indah bersama kalian selama ini.
8. Teman-teman penelitian di KBI Farmasetika, serta teman-teman Farmasi Angkatan 2005 atas dukungan dan kerja sama selama ini.
9. PT. Phytochemindo Reksa, PT. Cognis, dan semua pihak yang telah memberikan bantuan kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran untuk kesempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi ilmu pengetahuan dalam dunia farmasi khususnya dan masyarakat pada umumnya.

Penulis

2009

ABSTRAK

Kurkumin telah banyak digunakan dan masih terus diteliti pada pemakaian topikal karena mempunyai aktivitas sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Pada dasarnya untuk mendapatkan efek yang optimal dari sediaan topikal, zat berkhasiat yang ada dapat terpenetrasi melalui lapisan kulit teratas. Oleh karena itu, dibuat tiga bentuk sediaan guna membandingkan perbedaan jumlah kurkumin yang terpenetrasi, yaitu krim, salep, dan gel. Daya penetrasinya diuji secara *in vitro* dengan alat sel difusi Franz menggunakan membran abdomen tikus galur *Sprague-Dawley*. Jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi dari sediaan salep, krim, dan gel secara berturut-turut adalah sebanyak $192,22 \pm 2,25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, $69,18 \pm 2,79 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, dan $32,26 \pm 4,63 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Persentase jumlah kurkumin yang terpenetrasi dari sediaan salep, krim, dan gel secara berturut-turut adalah $0,53 \pm 0,01\%$, $0,20 \pm 0,01\%$, dan $0,09 \pm 0,01\%$. Selain itu juga dilakukan uji stabilitas fisik melalui *cycling test*, uji mekanik dan pengamatan pada penyimpanan selama 8 minggu di suhu kamar, suhu hangat ($40^\circ \pm 2^\circ\text{C}$), dan suhu dingin ($4^\circ \pm 2^\circ\text{C}$). Ketiga sediaan menunjukkan kestabilan fisik dengan parameter kestabilan di ketiga suhu yaitu organoleptis, pH, diameter globul rata-rata, dan konsistensi.

Kata kunci : kurkumin, krim, salep, gel, penetrasi, sel difusi Franz,
stabilitas fisik

Halaman : xii + 124 hal.; gambar; tabel; lampiran

Acuan : 38 (1958-2008)

ABSTRACT

Curcumin has been used and still being researched in topical use because it has antioxidant and antiinflammation activities. Basically, to get the optimum effect from topical preparation, drug should be penetrated through top skin layer. Therefore, three kinds of preparation were made to measure the total cumulative penetration of curcumin, i.e. cream, ointment, and gel. Penetration ability through skin was examined by *in vitro* Franz diffusion cell test using *Sprague-Dawley* rat abdomen skin as membrane diffusion. Total cumulative penetration of curcumin from ointment, cream, and gel preparations measured were $192.22 \pm 2.25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, $69.18 \pm 2.79 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, and $32.26 \pm 4.63 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, respectively. The percentage of penetrated curcumin from ointment, cream and gel preparations were $0.53 \pm 0.01\%$, $0.20 \pm 0.01\%$, and $0.09 \pm 0.01\%$, respectively. Besides that, it also done stability test including cycling test, mechanical test, and the storage for eight weeks at room temperature, warm temperature ($40^\circ \pm 2^\circ\text{C}$), and cold temperature ($4^\circ \pm 2^\circ\text{C}$). The three dosage forms showed physical stability with stability parameters in the three temperatures were organoleptic observation, pH, globule diameter, and consistency.

Keywords : curcumin, cream, ointment, gel, penetration, Franz diffusion cell, physical stability.

Pages : xii +124 pages; figures; tables; appendixes

References : 38 (1958-2008)

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
ABSTRAK	iii
ABSTRACT	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Tujuan Penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Kunyit (<i>Curcuma longa</i> L.)	4
1. Klasifikasi	4
2. Nama Umum dan Daerah	4
3. Morfologi	5
4. Ekologi dan Penyebaran	6
5. Kandungan Kimia	6
6. Penggunaan	7
B. Kulit	7
1. Anatomi Kulit	8
2. Fisiologi Kulit	10
3. Penetrasi Obat Melalui Kulit	13
C. Sediaan Topikal	16
1. Krim dan Basis Krim	16
2. Salep dan Basis Salep	17
3. Gel dan Basis Gel	18
D. Bahan Tambahan Formulasi	19
1. Asam stearat	20
2. Setil alkohol	20
3. Isopropil miristat	20
4. Trietanolamin	21
5. Gliseril monostearat	21
6. Propilen glikol	22
7. Metilparaben	22

8. Propilparaben	23
9. Butilhidroksitoluen (BHT).....	24
10. Adeps lanae	24
11. Vaseline kuning	25
12. Karbomer	25
13. Metilselulosa	26
14. Alkohol	26
E. Uji Penetrasi Secara <i>In Vitro</i> Menggunakan Sel Difusi Franz .	27
BAB III. ALAT, BAHAN, DAN CARA KERJA	30
A. Alat dan Bahan	30
1. Alat	30
2. Bahan	30
B. Cara Kerja	31
1. Penggunaan Dosis	31
2. Formula dan Pembuatan Sediaan	31
3. Evaluasi Sediaan	35
4. Uji Penetrasi Secara <i>In Vitro</i>	38
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	44
A. Hasil	44
1. Hasil Evaluasi Sediaan	44
2. Hasil Uji Stabilitas Fisik	45
3. Uji Penetrasi Secara <i>In Vitro</i>	49
B. Pembahasan	51
1. Pembuatan Sediaan	52
2. Evaluasi Sediaan	56
3. Pengujian Stabilitas Fisik	57
4. Uji Penetrasi Secara <i>In Vitro</i>	64
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	73
A. Kesimpulan	73
B. Saran	74
DAFTAR ACUAN	75

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. <i>Curcuma longa</i> L.	4
2. Struktur Kimia Kurkuminoid	7
3. Struktur Kulit	8
4. Rute Penetrasi Obat	14
5. Struktur Kimia Gliseril monostearat	21
6. Struktur Kimia Metilparaben	22
7. Struktur Kimia Propilparaben	23
8. Struktur Kimia Butilhidroksitoluen (BHT)	24
9. Sel Difusi Franz	27
10. Grafik Hubungan pH Terhadap Waktu Penyimpanan Untuk Krim dan Gel Selama 8 Minggu	47
11. Grafik Hubungan Diameter Globul Rata-rata Sediaan Krim Terhadap Waktu Penyimpanan Pada Berbagai Suhu Penyimpanan Selama 8 Minggu	48
12. Foto Hasil Pengamatan Organoleptis Krim, Salep, dan Gel Minggu Ke-0	80
13. Foto Mikroskopik Krim, Salep, dan Gel Pada Minggu Ke-0 Dengan Perbesaran 400 kali	80
14. Foto mikroskopik diameter globul rata-rata krim pada minggu ke-0 dengan perbesaran 1000 kali	81
15. Foto Hasil Pengamatan Organoleptis Krim, Salep, dan Gel Selama 8 Minggu Pada Suhu Kamar	81
16. Foto Hasil Pengamatan Organoleptis Krim, Salep, dan Gel Selama 8 Minggu Pada Suhu Hangat	82

17. Foto Hasil Pengamatan Organoleptis Krim, Salep, dan Salep Selama 8 Minggu Suhu Dingin	82
18. Foto Mikroskopik Sediaan Krim Selama 8 Minggu Pada Suhu Kamar Dengan Perbesaran 400 kali	83
19. Foto Mikroskopik Sediaan Krim Selama 8 Minggu Pada Suhu Hangat Dengan Perbesaran 400 kali	83
20. Foto Mikroskopik Sediaan Krim Selama 8 Minggu Pada Suhu Dingin Dengan Perbesaran 400 kali	84
21. Foto Mikroskopik Sediaan Salep Selama 8 Minggu Pada Suhu Kamar Dengan Perbesaran 400 kali	84
22. Foto Mikroskopik Sediaan Salep Selama 8 Minggu Pada Suhu Hangat Dengan Perbesaran 400 kali	85
23. Foto Mikroskopik Sediaan Salep Selama 8 Minggu Pada Suhu Dingin Dengan Perbesaran 400 kali	85
24. Foto Mikroskopik Sediaan Gel Selama 8 Minggu Pada Suhu Kamar Dengan Perbesaran 400 kali	86
25. Foto Mikroskopik Sediaan Gel Selama 8 Minggu Pada Suhu Hangat Dengan Perbesaran 400 kali	86
26. Foto Mikroskopik Sediaan Gel Selama 8 Minggu Pada Suhu Dingin Dengan Perbesaran 400 kali	87
27. Kurva Perubahan Konsistensi Krim, Salep, dan Gel Pada Minggu Ke-0 dan Minggu Ke-8	88
28. Foto Mikroskopik Diameter Globul Rata-rata Krim Selama 8 Minggu Pada Suhu Kamar Dengan Perbesaran 1000 kali	88
29. Foto Mikroskopik Diameter Globul Rata-rata Krim Selama 8 Minggu Pada Suhu Hangat Dengan Perbesaran 1000 kali	89
30. Foto Mikroskopik Diameter Globul Rata-rata Krim Selama 8 Minggu Pada Suhu Dingin Dengan Perbesaran 1000 kali	89
31. Foto Sediaan Sebelum dan Sesudah <i>Cycling test</i>	90
32. Foto Krim Sesudah Uji Mekanik	90

33. Spektrum Serapan Larutan Standar Kurkumin Dalam Metanol Dengan Konsentrasi 1,004 ppm Pada Panjang Gelombang Maksimum 420 nm	91
34. Kurva Kalibrasi Standar Kurkumin Pada Panjang Gelombang (λ) 420 nm	91
35. Spektrum Serapan Larutan Standar Kurkumin Dalam Dapar Asetat-Tween 80-Metanol Dengan Konsentrasi 10,06 ppm Pada Panjang Gelombang Maksimum 424 nm	92
36. Kurva Kalibrasi Standar Kurkumin Pada Panjang Gelombang (λ) 424 nm	92
37. Profil Jumlah Kumulatif Kurkumin Yang Terpenetrasi Dari Sediaan Krim, Salep, dan Gel	93
38. Profil Fluks Kurkumin Tiap Waktu Pengambilan Sampel Dari Sediaan Krim, Salep, dan Gel	93
39. Skema Sel Difusi Franz	94
40. Foto Alat: Mikroskopik Optik, Homogenizer, Penetrometer, Oven, Sentrifugator, dan pH Meter	95
41. Foto Alat: Spektrofotometer UV-Vis Jasco V-530 dan Komputer, Ekstrak Kurkumin 95%, Penangas Air, Timbangan Analitik, dan Termostat	96
42. Foto Alat: Sel Difusi Franz dan Pengaduk Magnetik, Rangkaian Alat Sel Difusi Franz yang Sedang Beroperasi	97

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Formula Krim Kurkumin	32
2. Formula Salep Kurkumin	32
3. Formula Gel Kurkumin	33
4. Perlakuan Evaluasi Masing-masing Sediaan	37
5. Hasil Evaluasi Ketiga Bentuk Sediaan Minggu Ke-0	99
6. Hasil Pengamatan Organoleptis Sediaan Krim Pada Suhu Kamar Selama Penyimpanan 8 Minggu	100
7. Hasil Pengamatan Organoleptis Sediaan Krim Pada Suhu Hangat Selama Penyimpanan 8 Minggu	100
8. Hasil Penyimpanan Organoleptis Sediaan Krim Pada Suhu Dingin Selama Penyimpanan 8 Minggu	101
9. Hasil Penyimpanan Organoleptis Sediaan Salep Pada Suhu Kamar Selama Penyimpanan 8 Minggu	101
10. Hasil Penyimpanan Organoleptis Sediaan Salep Pada Suhu Hangat Selama Penyimpanan 8 Minggu	102
11. Hasil Penyimpanan Organoleptis Sediaan Salep Pada Suhu Dingin Selama Penyimpanan 8 Minggu	102
12. Hasil Penyimpanan Organoleptis Sediaan Gel Pada Suhu Kamar Selama Penyimpanan 8 Minggu	103
13. Hasil Penyimpanan Organoleptis Sediaan Gel Pada Suhu Hangat Selama Penyimpanan 8 Minggu	103
14. Hasil Penyimpanan Organoleptis Sediaan Gel Pada Suhu Dingin Selama Penyimpanan 8 Minggu	104

15. Hasil Pengukuran pH Sediaan Krim dan Gel Pada Suhu Kamar Selama Penyimpanan 8 Minggu	104
16. Hasil Pengukuran pH Sediaan Krim dan Gel Pada Suhu Hangat Selama Penyimpanan 8 Minggu	104
17. Hasil Pengukuran pH Sediaan Krim dan Gel Pada Suhu Dingin Selama Penyimpanan 8 Minggu	105
18. Hasil Pemeriksaan Konsistensi Ketiga Bentuk Sediaan Pada Minggu Ke-0 dan Minggu Ke-8	105
19. Hasil Pengukuran Diameter Globul Rata-rata Sediaan Krim Pada Berbagai Suhu Penyimpanan Selama Penyimpanan 8 Minggu	105
20. Hasil Pengamatan <i>Cycling test</i>	106
21. Hasil Pengamatan Uji Mekanik	106
22. Serapan Kurkumin Standar Dengan Pelarut Metanol Dalam Pembuatan Kurva Kalibrasi Pada Panjang Gelombang (λ) 420 nm ..	106
23. Serapan Kurkumin Standar Dengan Pelarut Dapar Asetat-Tween 80-Metanol Dalam Pembuatan Kurva Kalibrasi Pada Panjang Gelombang (λ) 424 nm	107
24. Hasil Penetapan Kadar Uji Perolehan Kembali (UPK) Dalam Ketiga Bentuk Sediaan	107
25. Hasil Uji Penetrasi Kurkumin Dalam Larutan Penerima Dapar Asetat-Tween 80-Metanol Dari Sediaan Krim, Salep, dan Gel	108
26. Hasil Perhitungan Fluks Kurkumin Tiap Waktu Pengambilan Dari Sediaan Krim, Salep, dan Gel Berdasarkan Uji Penetrasi Selama 8 Jam	109
27. Hasil Jumlah Kumulatif Kurkumin yang Terpenetrasi, Persentase Jumlah Kumulatif Kurkumin yang Terpenetrasi dan Fluks Kurkumin Dari Sediaan Krim, Salep dan Gel Berdasarkan Uji Penetrasi Selama 8 Jam	109

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Perhitungan Diameter Globul Rata-rata Sediaan Krim Pada Minggu Ke-0	111
2. Perhitungan Diameter Globul Rata-rata Sediaan Krim Pada Suhu Kamar Selama Penyimpanan 8 Minggu	112
3. Perhitungan Diameter Globul Rata-rata Sediaan Krim Pada Suhu Hangat Selama Penyimpanan 8 Minggu	113
4. Perhitungan Diameter Globul Rata-rata Sediaan Krim Pada Suhu Dingin Selama Penyimpanan 8 Minggu	114
5. Contoh Perhitungan Penetapan Kadar Perolehan Kembali Kurkumin Dari Sediaan Krim	115
6. Contoh Perhitungan Jumlah Kurkumin yang Terpenetrasi Dari Sediaan Gel Pada Menit Ke-10	116
7. Contoh Perhitungan Jumlah Kurkumin yang Terpenetrasi Dari Sediaan Gel Pada Menit Ke-30	117
8. Contoh Perhitungan Fluks Kurkumin Dari Sediaan Gel	118
9. Contoh Perhitungan Persentase Jumlah Kumulatif Kurkumin yang Terpenetrasi Dari Sediaan Gel	119
10. Sertifikat Analisis Kurkumin	120
11. Sertifikat Analisis Karbomer 974 P	121
12. Sertifikat Analisis Asam Stearat	122
13. Sertifikat Analisis Propilparaben	123
14. Sertifikat Analisis Tikus Galur <i>Sprague-Dawley</i>	124

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Penggunaan obat herbal telah diterima secara luas di negara berkembang dan di negara maju. Menurut WHO (*World Health Organization*) atau badan kesehatan dunia, hingga 65% dari penduduk negara maju dan 80% dari penduduk negara berkembang telah menggunakan obat herbal (1). Masyarakat Indonesia sudah sejak lama memanfaatkan obat herbal yang berasal dari tumbuhan untuk meningkatkan kesehatan (promotif), memulihkan kesehatan (rehabilitatif), pencegahan penyakit (preventif) dan penyembuhan (kuratif). Ramuan obat bahan alam dimiliki oleh setiap suku bangsa di Indonesia, dan secara turun temurun dimanfaatkan dalam upaya penanggulangan masalah kesehatan (2). Salah satu dari tanaman yang berkhasiat sebagai obat tersebut adalah *Curcuma longa* L. atau lebih dikenal sebagai kunyit.

Salah satu kandungan zat aktif obat herbal yang berasal dari kunyit (*Curcuma longa* L.) adalah kurkumin, menunjukkan sebagai antioksidan, anti-inflamasi, antiviral, antibakteri, antifungi, dan antikanker, dan juga memiliki potensi dalam melawan beberapa penyakit maligna, diabetes, alergi, arthritis, Alzheimer's, dan penyakit kronis lainnya (3). Kurkumin memiliki bioavailabilitas yang rendah jika diberikan secara oral. Hal tersebut

disebabkan metabolisme lintas pertama yang dialami oleh kurkumin dan juga karena terjadinya metabolit hasil turunan kurkumin akibat adanya metabolisme pada saluran pencernaan. Untuk mengatasinya, Sharma, dkk. (2005) mengusulkan bahwa bioavailabilitas yang baik dari kurkumin mungkin didapatkan dengan salah satu caranya adalah memberikan secara topikal (4). Obat yang diberikan secara topikal diantaranya berbentuk setengah padat atau semipadat. Berbagai bentuk sediaan semipadat seperti salep, krim, dan gel umumnya digunakan untuk mengatasi masalah yang berhubungan dengan kulit baik untuk pengobatan maupun untuk pencegahan penyakit kulit (5).

Pada dasarnya untuk mendapatkan efek yang optimal dari sediaan semipadat, diharapkan zat berkhasiat yang ada dapat terpenetrasi melalui lapisan kulit teratas agar dapat dirasakan efek farmakologinya. Sediaan semipadat yang digunakan pada kulit antara lain untuk efek fisik, yaitu sebagai pelindung kulit, pelincir, pelembut, zat pengering dan lain-lain, atau untuk efek khusus dari bahan obat yang ada, seperti anti-inflamasi (6).

Sediaan topikal dapat bekerja secara efektif jika sediaan tersebut dapat berpenetrasi ke lapisan bawah kulit melalui rute transepidermal maupun transappendageal. Salah satu faktor yang mempengaruhi penetrasi obat melalui kulit adalah profil pelepasan obat dari pembawanya, afinitas zat aktif terhadap pembawa, kelarutan zat aktif dalam pembawa, dan pH pembawa (7).

Penelitian daya penetrasi dan pelepasan obat melalui kulit secara *in vitro* merupakan cara termudah dan hemat dalam mengarakterisasi absorpsi dan penetrasi obat melalui kulit. Hal tersebut diperlukan untuk pengembangan formula sediaan topikal agar diperoleh formula yang terbaik (8). Penelitian ini dilakukan dengan membandingkan bentuk sediaan krim, salep, dan gel untuk mengetahui adanya hubungan antara bentuk sediaan yang diuji dengan daya penetrasi kurkumin secara *in vitro*.

B. TUJUAN PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan daya penetrasi beberapa bentuk sediaan topikal (krim, salep, dan gel) yang mengandung kurkumin dari kunyit (*Curcuma longa* L.) secara *in vitro* dan menguji kestabilan fisik dari ketiga bentuk sediaan tersebut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. KUNYIT (*Curcuma longa* L.)

1. Klasifikasi (9)

Berdasarkan taksonominya, kunyit diklasifikasikan sebagai berikut:

Divisi : Spermatophyta
Sub divisi : Angiospermae
Kelas : Monocotyledoneae
Bangsa : Zingiberales
Suku : Zingiberaceae
Marga : *Curcuma*
Jenis : *Curcuma longa* L.



Gambar 1. *Curcuma longa* L. (3)

2. Nama Umum dan Daerah (10,11)

Di Indonesia *Curcuma longa* L. secara umum dikenal dengan nama kunyit. Di samping itu kunyit juga mempunyai nama yang berbeda, antara lain: *Sumatera*: Kuyet (Aceh), kuning, hunik, unik (Batak), under (Nias), kunyit (Melayu), kunyir, jinten (Lampung), *Kalimantan*: Kunit, janar (Banjar), cahang (Dayak Panyabung), *Jawa*: Kunyir, koneng, koneng temen (Sunda),

kunir, kunir bentis, temu kuning (Jawa), konye, temo koneng (Madura), *Nusa Tenggara*: Kunyik (Sasak), huni (Bima), kuneh, guni (Flores), *Sulawesi*: Alawahu (Gorontalo), uni, kuni (Toraja), kunyi (Makasar), unyi (Bugis), *Maluku*: Umino, unin, unine, unino, uninun (Ambon), gurati, gulati, gogohiki (Halmahera), guraci (Ternate, Tidore) *Irian*: Mingguai (Wandamen), yaw (Arzo). Sedangkan di luar negeri dikenal dengan nama turmeric (Amerika), turmeric (Inggris), curcuma (Prancis), kurkuma, gelbwurz (Jerman), kurkuma, geelwortel (Belanda), jiang huang (Cina), holdi, holud (Bengali), haldar (Gujarat), ukon (Jepang), kunyit (Malaysia), khamin (Thailand), kang hwang (Korea), nghê (Vietnam), manchal (Tamil), haridrā, varavaminī (Sansekerta) dan kurkum (Arab).

3. Morfologi (10)

Terna dengan batang berwarna semu hijau atau agak keunguan, rimpang terbentuk dengan sempurna, bercabang-cabang, berwarna jingga. Setiap tanaman berdaun 3 sampai 8 helai, panjang tangkai daun, beserta pelepah daun sampai 70 cm; tanpa lidah-lidah, berambut halus jarang-jarang, helaian daun berbentuk lanset lebar, ujung daun lancip berekor, keseluruhannya berwarna hijau atau hanya bagian atas dekat tulang utama berwarna agak keunguan, panjang 28 cm sampai 85 cm, lebar 10 cm sampai 25 cm. Perbungaan terminal, tenda bunga, panjang 10 cm sampai 19 cm, lebar 5 cm sampai 10 cm; daun kelopak berambut berbentuk lanset, panjang 4 cm sampai 8 cm, lebar 2 cm sampai 3,5 cm, daun kelopak yang paling

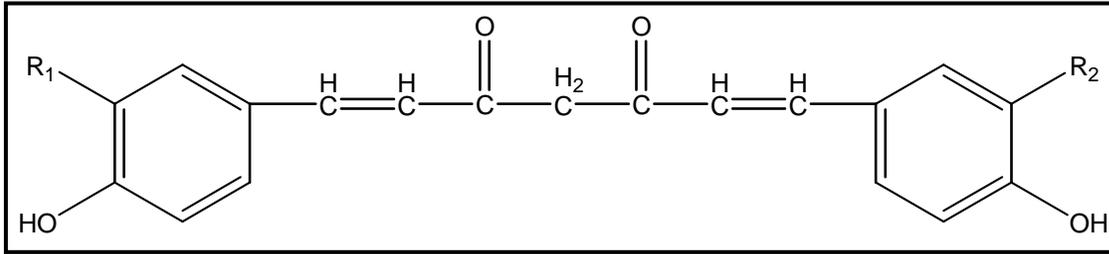
bawah berwarna hijau, bentuk bundar telur, makin ke atas makin menyempit serta memanjang, warna semu putih atau keunguan.

4. Ekologi dan Penyebaran (10)

Tumbuh dan ditanam di Asia Selatan, Cina Selatan, Taiwan, Indonesia dan Filipina. Tumbuh dengan baik di tanah yang baik tata pengairannya, curah hujan cukup banyak 2000 mm sampai 4000 mm tiap tahun dan di tempat yang sedikit kenaungan, tetapi untuk menghasilkan rimpang yang lebih besar dan baik menghendaki tempat yang terbuka. Tanah ringan seperti tanah lempung berpasir, baik untuk pertumbuhan rimpang.

5. Kandungan Kimia (11,12)

Kandungan utama adalah kurkumin (diferuloilmetan) yang merupakan fraksi paling penting dari *Curcuma longa* L. dan struktur kimia, telah dideterminasi oleh Roughley dan Whiting (1973). Di samping itu terkandung juga turmerin (sebuah peptida yang larut air), minyak esensial (seperti turmerone, atlantone, dan zingiberene). Kurkumin meleleh pada suhu 176°-177°C dan berbentuk garam merah kecoklatan dengan alkali. Kurkumin larut dalam etanol, alkali, keton, asam asetat, dan kloroform; dan tidak larut dalam air. Pada molekul kurkumin, rantai utama adalah rantai alifatik tak jenuh dan grup aril yang dapat disubstitusi atau tidak.



Gambar 2. Struktur kimia kurkuminoid

keterangan: kurkumin I, $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$

kurkumin II, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OCH}_3$

kurkumin III, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$ (3)

6. Penggunaan (10)

Curcuma longa L. memiliki fungsi anti-inflamasi, antioksidan, antiprotozoa, nematosidal, antibakterial, antivenom, anti-HIV, antitumor, antikanker, antiangiogenik, kemoterapeutik, kemopreventif pada kulit, hati, usus dan perut, penyembuhan luka, luka pada hati, katarak, *arthritis*, fibrosis paru, menstimulasi regenerasi otot, penyakit kardiovaskular, immunosupresif, penyakit Alzheimer's, multipel sklerosis, diabetes, penyembuhan luka, bahan pewarna makanan, analgesik, antimalaria, penolak serangga.

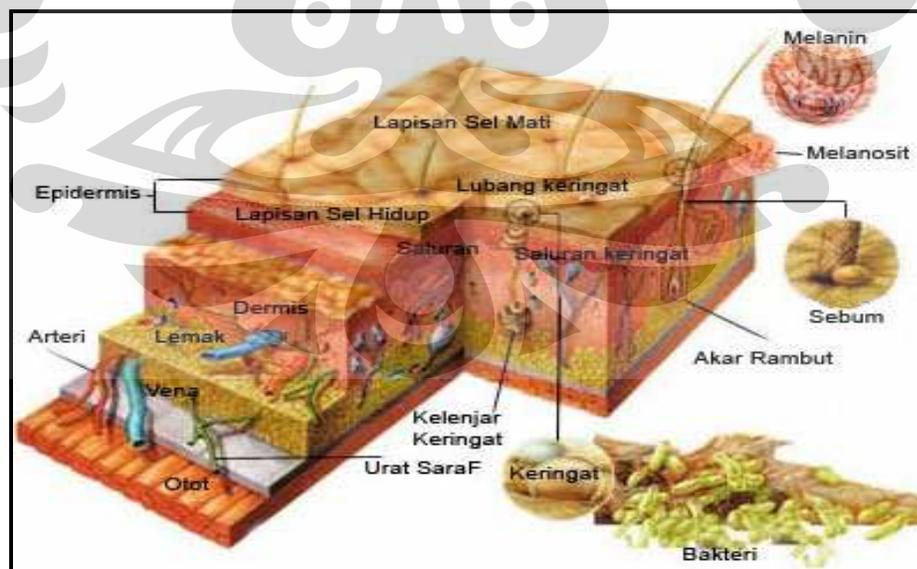
B. KULIT

Kulit adalah organ tubuh yang pertama kali terkena polusi oleh zat-zat yang terdapat di lingkungan hidup kita, termasuk jasad renik (mikroba) yang tumbuh dan hidup di lingkungan kita. Kulit adalah organ tubuh yang terletak paling luar dan membatasinya dari lingkungan hidup manusia. Luas kulit orang dewasa sekitar $1,5 \text{ m}^2$ dengan berat kira-kira 15% berat badan. Kulit merupakan organ yang essensial dan vital serta merupakan cermin

kesehatan dan kehidupan. Kulit juga sangat kompleks, elastis dan sensitif, serta bervariasi pada keadaan iklim, umur, jenis kelamin, ras dan lokasi tubuh (13).

1. Anatomi Kulit

Secara histologis kulit tersusun atas 3 lapisan utama yaitu: a) lapis epidermis atau kutikel; b) lapis dermis (korium, kutis vera, *true skin*); dan c) lapis subkutis (*hypodermis*). Tidak ada garis tegas yang memisahkan antara dermis dan subkutis. Subkutis ditandai dengan adanya jaringan ikat longgar dan sel-sel yang membentuk jaringan lemak. Lapis epidermis dan dermis dibatasi oleh taut dermoepidermal (*dermoepidermal junction*) yang berbeda, *irregular*, dengan *cones*, *ridges*, dan *cord* (13). Gambar struktur kulit dapat dilihat pada Gambar 3 berikut ini.



Gambar 3. Struktur kulit (13)

a. Epidermis

Epidermis merupakan jaringan epitel berlapis pipih, dengan sel epitel yang mempunyai lapisan tertentu. Lapisan ini terdiri dari 5 lapisan yaitu stratum germinativum, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lusidum, dan stratum korneum (5,13,14).

b. Dermis

Dermis merupakan jaringan ikat fibroelastis, dimana di dalamnya didapatkan banyak pembuluh-pembuluh darah, pembuluh-pembuluh limfa, serat-serat saraf, kelenjar keringat dan kelenjar minyak, yang masing-masing mempunyai arti fungsional untuk kulit itu sendiri (5,15).

Lapisan ini jauh lebih tebal daripada epidermis, terbentuk oleh jaringan elastis dan fibrosa padat dengan elemen seluler, kelenjar, dan rambut sebagai adneksa kulit (13).

c. Subkutis

Lapisan ini merupakan kelanjutan dermis, terdiri atas jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak di dalamnya. Sel lemak merupakan sel bulat, besar, dengan inti terdesak ke pinggir karena sitoplasma lemak yang bertambah. Sel-sel ini membentuk kelompok yang dipisahkan satu dengan yang lainnya oleh trabekula dan fibrosa. Lapisan sel lemak disebut panikulus adiposus, berfungsi sebagai cadangan makanan. Di lapisan ini

terdapat ujung-ujung saraf tepi, pembuluh darah, dan saluran getah bening. Tebal jaringan lemak tidak sama, bergantung pada lokasi, di abdomen 3 cm, sedangkan di daerah kelopak mata dan penis sangat tipis. Lapis lemak ini juga berfungsi sebagai bantalan (13).

2. Fisiologi Kulit (14)

Faal kulit sangat kompleks dan berkaitan satu dengan lainnya di dalam tubuh manusia, dengan berbagai fungsi antara lain:

a. Fungsi proteksi

Kulit melindungi bagian dalam tubuh manusia terhadap gangguan fisik maupun mekanik. Gangguan fisik misalnya tekanan, gesekan, tarikan, sedangkan gangguan kimiawi, seperti zat-zat kimia iritan (lisol, karbol, asam atau basa kuat lainnya). Gangguan fisik seperti panas atau dingin, gangguan sinar radiasi atau sinar ultraviolet, dan gangguan kuman, jamur, bakteri atau virus. Gangguan fisik dan mekanik ditanggulangi dengan adanya bantalan lemak subkutis, tebalnya lapisan kulit dan serabut penunjang yang berfungsi sebagai pelindung bagian luar tubuh. Gangguan sinar ultraviolet diatasi oleh sel melanin yang menyerap sebagian sinar tersebut. Gangguan kimia ditanggulangi dengan adanya lemak permukaan kulit yang berasal dari kelenjar palit kulit yang mempunyai pH 4,5-6,5.

b. Fungsi absorpsi

Kulit yang sehat tidak mudah menyerap air, larutan maupun benda padat. Tetapi cairan yang mudah menguap lebih mungkin mudah diserap kulit, begitu pula zat yang larut dalam minyak. Kemampuan absorpsi kulit dipengaruhi oleh tebal tipisnya kulit, hidrasi, kelembaban udara, metabolisme dan jenis pembawa zat yang menempel di kulit. Penyerapan dapat melalui celah antarsel, saluran kelenjar atau saluran keluar rambut.

c. Fungsi ekskresi

Kelenjar-kelenjar pada kulit mengeluarkan zat-zat yang tidak berguna atau sisa metabolisme dalam tubuh misalnya NaCl, urea, asam urat, ammonia, dan sedikit lemak. Sebum yang diproduksi kelenjar palit kulit melindungi kulit dan menahan penguapan yang berlebihan sehingga kulit tidak menjadi kering.

d. Fungsi pengindra (sensori)

Kulit mengandung ujung-ujung saraf sensorik di dermis dan subkutis. Badan Ruffini yang terletak di dermis, menerima rangsangan dingin dan rangsangan panas diperankan oleh badan Krause. Badan taktil Meissner yang terletak di papil dermis menerima rangsang rabaan, demikian pula badan Merkel-Renvier yang terletak di epidermis.

e. Fungsi pengaturan suhu tubuh (termoregulasi)

Kulit melakukan peran ini dengan cara mengeluarkan keringat dan mengerutkan otot dinding pembuluh darah kulit. Pada suhu tubuh meningkat, kelenjar kulit mengeluarkan banyak keringat ke permukaan kulit dan dengan penguapan keringat tersebut terbuang pula panas tubuh. Mekanisme termoregulasi ini diatur oleh sistem saraf simpatis yang mengeluarkan zat perantara asetilkolin.

f. Fungsi pembentukan pigmen (melanogenesis)

Sel pembentuk pigmen kulit (melanosit) terletak di lapisan basal epidermis. Sel ini berasal dari rigi saraf, jumlahnya 1:10 dari sel basal. Jumlah melanosit serta jumlah dan besarnya melanin yang terbentuk menentukan warna kulit. Paparan sinar matahari mempengaruhi produksi melanin. Bila paparan bertambah produksi melanin akan meningkat.

g. Fungsi keratinisasi

Keratinisasi dimulai dari sel basal yang kuboid, bermitosis ke atas berubah bentuk lebih poligonal yaitu sel spinosum, terangkat ke atas menjadi lebih gepeng, dan bergranula menjadi sel granulosum. Kemudian sel tersebut terangkat ke atas lebih gepeng, dan granula serta intinya hilang menjadi sel spinosum dan akhirnya sampai di permukaan kulit menjadi sel yang mati, protoplasmanya mengering menjadi keras, gepeng, tanpa inti yang disebut

sel tanduk. Proses ini berlangsung terus-menerus dan berguna untuk fungsi rehabilitasi kulit agar dapat melaksanakan fungsinya secara baik.

h. Fungsi produksi vitamin D

Kulit juga dapat membuat vitamin D dari bahan baku 7-dihidroksikolesterol dengan bantuan sinar matahari. Namun produksi ini masih lebih rendah dari kebutuhan tubuh akan vitamin D dari luar makanan.

3. Penetrasi Obat Melalui Kulit

Penetrasi melintasi stratum korneum dapat terjadi karena adanya proses difusi melalui dua mekanisme, yaitu (17,18):

a. Absorpsi transepidermal

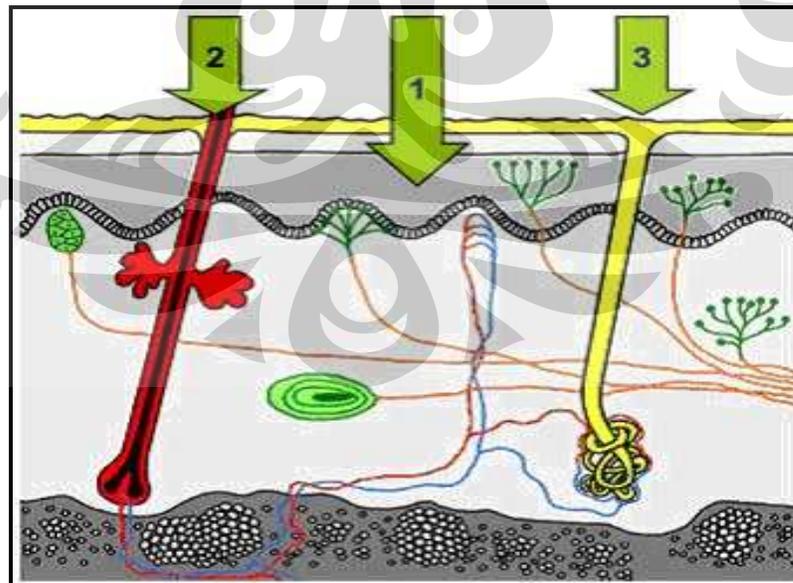
Jalur absorpsi transepidermal – yang melintasi epidermal – merupakan jalur utama bila dibandingkan dengan jalur melalui kelenjar-kelenjar lainnya karena luas permukaan epidermal 100 sampai 1000 kali lebih luas dari permukaan kelenjar-kelenjar tersebut. Lapisan penentu pada kulit yang menunjang absorpsi transepidermal adalah stratum korneum, yang telah dibuktikan bahwa apabila terjadi kerusakan atau perubahan pada lapisan ini akan memperbesar laju difusi suatu bahan obat, karena terjadi perubahan permeabilitas dari stratum korneum. Jalur absorpsi transepidermal merupakan jalur difusi melalui stratum korneum yang terjadi melalui dua jalur, yaitu jalur transelular yang berarti jalur melalui protein di dalam sel dan melewati daerah yang kaya akan lipid, dan jalur paraselular yang berarti jalur

melalui ruang antar sel. Penetrasi transepidermal berlangsung melalui dua tahap. Pertama, pelepasan obat dari pembawa ke stratum korneum, tergantung koefisien partisi obat dalam pembawa dan stratum korneum. Kedua, difusi melalui epidermis dan dermis dibantu oleh aliran pembuluh darah dalam lapisan dermis.

b. Absorpsi transappendageal

Jalur absorpsi transappendageal merupakan jalur masuknya obat melalui folikel rambut dan kelenjar keringat disebabkan karena adanya pori-pori di antaranya, sehingga memungkinkan obat berpenetrasi.

Penetrasi obat melalui jalur transepidermal lebih baik daripada jalur transappendageal, karena luas permukaan pada jalur transappendageal lebih kecil.



Gambar 4. Rute penetrasi obat (1. Rute transepidermal; 2&3. Rute transappendageal) (18)

Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi perkutan adalah sifat-sifat fisikokimia dari obat, sifat pembawa yang digunakan, dan kondisi fisiologi kulit. Dari sifat-sifat tersebut, dapat diuraikan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi absorpsi perkutan antara lain (18,19):

- i. Harga koefisien partisi obat yang tergantung dari kelarutannya dalam minyak dan air.
- ii. Kondisi pH akan mempengaruhi tingkat disosiasi serta kelarutan obat yang lipofil.
- iii. Konsentrasi obat.
- iv. Profil pelepasan obat dari pembawanya, bergantung pada afinitas zat aktif terhadap pembawa, kelarutan zat aktif dalam pembawa, dan pH pembawa.
- v. Komposisi sistem tempat pemberian obat, yang ditentukan dari permeabilitas stratum korneum yang disebabkan hidrasi dan perubahan struktur lipid.
- vi. Peningkatan suhu kulit dapat menyebabkan perubahan difusi yang disebabkan oleh peningkatan kelarutan obat.
- vii. Pembawa yang dapat meningkatkan kelembaban kulit akan mendorong terjadi absorpsi obat melalui kulit.
- viii. Waktu kontak obat dengan kulit.
- ix. Ketebalan kulit. Absorpsi perkutan lebih besar jika obat digunakan pada kulit dengan lapisan tanduk yang tipis daripada yang tebal.

- x. Bahan-bahan peningkat penetrasi (*enhancer*) dapat meningkatkan permeabilitas kulit dengan cara mengubah sifat fisikokimia stratum korneum sehingga mengurangi daya tahan difusi. Contohnya: DMSO, DMF, DMA, urea, dan lain-lain.
- xi. Adanya sirkulasi darah *in situ* pada kulit akan meningkatkan absorpsi obat.

C. SEDIAAN TOPIKAL

1. Krim dan Basis Krim

Krim didefinisikan sebagai sediaan setengah padat, berupa emulsi mengandung air tidak kurang dari 60% dan dimaksudkan untuk pemakaian luar (20).

Krim adalah tipe emulsi dari campuran 2 cairan yang tidak bercampur, misal minyak dan air, dan dibuat menjadi suatu dispersi yang stabil dengan membuat fase pendispersi dan fase terdispersi menjadi satu dengan bantuan medium pendispersi. Sebagai sediaan semisolid, krim lebih stabil dan memiliki jangkauan yang lebih besar dibanding *milky* dan *oily lotion*. Humektan dan air juga dapat ditambahkan dalam proporsi dan rentang yang besar. Karena fungsinya tersebut, krim sangat penting pada kosmetik perawatan kulit (21).

Krim sangat mudah digunakan pada kulit dan merupakan media pembawa dengan kapasitas yang cukup besar. Krim dapat memberikan efek mengkilap, berminyak, kelembaban, dan mudah tersebar merata, mudah

berpenetrasi pada kulit, mudah/sulit diusap, mudah/sulit dicuci air. Krim sendiri memiliki komposisi antara air, minyak, dan berbagai humektan sesuai tujuan penggunaan pada berbagai jenis kulit, kondisi kulit, musim, usia, dan lingkungan. Krim diklasifikasikan sesuai formulasinya (tipe emulsi, dan jumlah minyak) yaitu krim tipe M/A (minyak dalam air) dan tipe A/M (air dalam minyak) (21).

Basis krim yang digunakan dalam penelitian ini sesuai dengan formula di bawah ini, yaitu (22):

R/ Asam stearat	5%
Setil alkohol	3%
Isopropil miristat	3%
Trietanolamin	0,4%
Gliseril monostearat	2%
Propilen glikol	15%
Metilparaben	0,2%
Propilparaben	0,1%
Butilhidroksitoluen	0,1%
Alkohol 96%	5%
Aquadest	ad. 100%

2. Salep dan Basis Salep

Salep (Unguenta) adalah sediaan setengah padat yang mudah dioleskan dan digunakan sebagai obat luar. Bahan obatnya dapat larut atau terdispersi homogen dalam dasar salep yang cocok (19). Selain itu, Salep adalah sediaan setengah padat ditujukan untuk pemakaian topikal pada kulit

atau selaput lendir (23).

Salep pada prinsipnya digunakan untuk terapi lokal. Berbagai macam salep dipakai untuk melindungi kulit dari pengaruh yang merusak atau untuk mengobati penyakit kulit yang akut maupun kronis. Pada sediaan semacam itu, diharapkan adanya penetrasi ke dalam lapisan kulit teratas agar dapat memberikan efek penyembuhan (24).

Basis salep yang digunakan sebagai pembawa dibagi dalam 4 kelompok, antara lain basis hidrokarbon, basis absorpsi (basis serap), basis yang dapat dicuci dengan air, dan basis larut dalam air. Basis salep yang lain seperti basis lemak dan minyak lemak serta basis silikon. Setiap salep obat menggunakan salah satu basis salep tersebut (24).

Basis salep yang digunakan dalam penelitian ini sesuai dengan formula di bawah ini, yaitu (25):

R/ Adeps lanae	20%
Propilen glikol	15%
Alkohol 96%	5%
Vaselin kuning	ad. 100%

3. Gel dan Basis Gel

Gel kadang-kadang disebut jeli, merupakan sistem semipadat terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar, terpenetrasi oleh suatu cairan. Jika massa gel terdiri dari jaringan partikel kecil yang terpisah, gel digolongkan sebagai sistem dua fase

(misalnya gel aluminium hidroksida). Gel fase tunggal terdiri dari makromolekul organik yang tersebar serba sama dalam suatu cairan. Gel fase tunggal dapat dibuat dari makromolekul sintetik (misalnya karbomer) atau dari karbohidrat alam (misalnya CMC). Gel dapat digunakan untuk obat yang diberikan secara topikal atau dimasukkan ke dalam lubang tubuh (26).

Basis gel terdiri dari bahan pembentuk gel, humektan, pengawet, dan air. Bahan pembentuk gel yang digunakan dapat berupa polimer karbohidrat alam seperti tragakan, pektin, dan alginat, selulosa dan derivatnya maupun polimer sintesis seperti karbomer (26).

Basis gel yang digunakan dalam penelitian ini sesuai dengan formula di bawah ini, yaitu (27):

R/	Karbomer	0,75%
	Propilen glikol	15%
	Metilparaben	0,2%
	Natrium hidroksida	0,3%
	Metilselulosa	1,5%
	Alkohol 96%	5%
	Aquadest	ad. 100%

D. BAHAN TAMBAHAN FORMULASI

Bahan tambahan yang digunakan dalam pembuatan basis krim, salep, dan gel adalah:

1. Asam Stearat (28)

Asam stearat dengan struktur kimia $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$ berbentuk serbuk padatan mengkilat atau kristalin berwarna putih atau kekuningan. Asam stearat banyak digunakan pada formulasi oral dan topikal. Pada formulasi topikal konsentrasi asam stearat yang bisa digunakan berkisar antara 1-20%. Larut dalam etanol, heksan dan propilen glikol, dengan titik lebur $> 54^\circ\text{C}$.

2. Setil Alkohol (28)

Setil alkohol dengan struktur kimia $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_2\text{OH}$ berbentuk granul, butiran, atau kubus yang seperti lilin. Setil alkohol banyak digunakan pada formulasi topikal sebagai emolien, emulgator lemah, dan untuk memberi konsistensi. Sebagai pemberi konsistensi, setil alkohol digunakan sebesar 2-10%.

3. Isopropil Miristat (28)

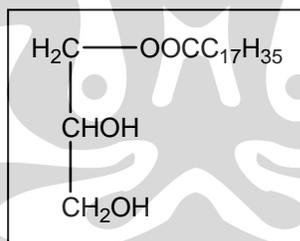
Isopropil miristat dengan struktur kimia $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$ merupakan cairan tidak berwarna, tidak berasa, dan tidak berbau. Isopropil miristat merupakan ester propan-2-ol dengan asam lemak jenuh berbobot molekul tinggi, asam miristat. Pada formulasi krim atau losion, isopropil miristat biasa digunakan sebagai emolien pada konsentrasi 1-10%.

4. Trietanolamin (21,28)

Trietanolamin dengan struktur kimia $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3$ berupa cairan kental jernih berwarna kuning pucat sampai tidak berwarna dan berbau amoniak yang samar.

Trietanolamin banyak digunakan pada formulasi sediaan topikal terutama sebagai emulgator. Trietanolamin jika dicampurkan dengan asam lemak seperti asam stearat atau asam oleat akan membentuk sabun anionik yang dapat berguna sebagai pengemulsi untuk membentuk emulsi M/A yang stabil. Konsentrasi yang biasa digunakan untuk mengemulsikan asam stearat adalah 8-20%.

5. Gliseril Monostearat (28)



Gambar 5. Struktur kimia gliseril monostearat (28)

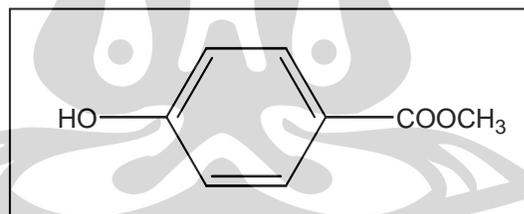
Gliseril monostearat berbentuk butiran, serpihan, atau serbuk yang berwarna putih sampai krem. Gliseril monostearat banyak digunakan sebagai emulgator nonionik. Gliseril monostearat mempunyai nilai HLB sebesar 3,8. Gliseril monostearat larut di etanol panas, eter, kloroform, aseton panas, dan tidak larut dalam air, tetapi dapat cepat larut dalam air panas dengan bantuan

zat anionik atau kationik.

6. Propilen Glikol (28)

Propilen glikol dengan rumus struktur $\text{CH}_3\text{CHOHCH}_2\text{OH}$ adalah suatu cairan kental, jernih, tidak berwarna, dengan rasa yang manis. Propilen glikol digunakan sebagai humektan, pelarut, penstabil untuk vitamin, kosolven, *plasticizer*, desinfektan, dan pengawet. Propilen glikol merupakan pelarut yang lebih baik dibandingkan gliserin dan dapat melarutkan berbagai materi seperti kortikosteroid, fenol, sulfa, barbiturat, vitamin A dan D, alkaloid, obat-obat anestesi lokal. Aktivitas antiseptiknya setara dengan etanol dan dapat menghambat pertumbuhan jamur.

7. Metilparaben (25,28)



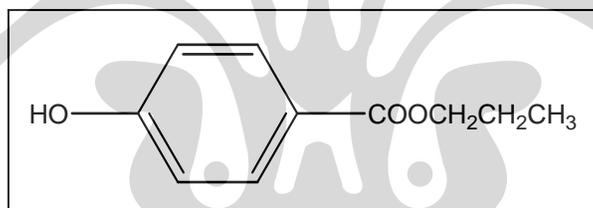
Gambar 6. Struktur kimia metilparaben (28)

Metilparaben berbentuk kristal tidak berwarna atau putih yang tidak berbau. Metilparaben digunakan secara luas sebagai pengawet pada kosmetik, produk makanan, dan formulasi farmasetik. Dapat digunakan secara tunggal, atau dengan kombinasi dengan paraben lain atau dengan antimikroba lain. Pada kosmetik, metilparaben merupakan pilihan utama yang

digunakan sebagai pengawet antimikroba.

Paraben (hidroksibenzoat) efektif pada rentang pH yang besar dan mempunyai spektrum antimikroba yang luas meskipun lebih efektif terhadap jamur dan kapang. Aktivitas antimikroba meningkat sejalan dengan panjang rantai dan moitas alkil yang meningkat, kelarutannya berkurang. Campuran paraben digunakan untuk mendapatkan pengawet yang efektif. Kekuatan pengawet meningkat dengan penambahan 2-5% propilen glikol, atau menggunakan paraben dengan kombinasi antimikroba lain seperti imidurea. Penggunaan topikal metilparaben berkisar antara 0,02-0,3%.

8. Propilparaben (25,28)

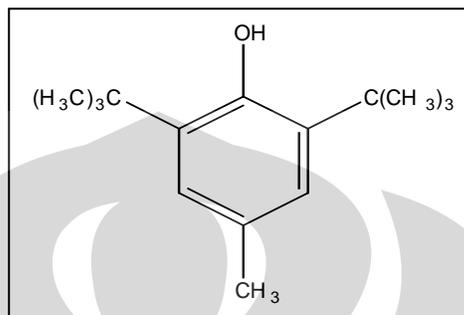


Gambar 7. Struktur kimia propilparaben (28)

Propilparaben berbentuk serbuk kristalin berwarna putih, tidak berbau dan tidak mempunyai rasa. Propilparaben digunakan secara luas sebagai pengawet antimikroba pada kosmetik, produk makanan, dan formulasi farmasetika. Dapat digunakan secara tunggal, kombinasi dengan ester paraben lain, atau antimikroba lain. Pada kosmetik merupakan pilihan kedua yang sering digunakan sebagai pengawet. Paraben efektif pada rentang pH yang luas dan memiliki spektrum antimikroba yang luas meskipun paling

efektif terhadap jamur dan kapang.

9. Butilhidroksitoluen (BHT) (28)



Gambar 8. Struktur kimia butilhidroksitoluen (28)

Butilhidroksitoluen berbentuk padatan kristalin atau serbuk dengan warna putih atau kuning pucat. Senyawa ini banyak digunakan pada formulasi sebagai antioksidan. Senyawa ini terutama digunakan untuk memperlambat atau mencegah oksidasi dari fase lemak dan minyak. Pada sediaan topikal biasa digunakan sebesar 0,0075-0,1%. BHT mudah larut dalam aseton, benzen, metanol, dan parafin cair. Walaupun telah dilaporkan adanya beberapa reaksi efek samping pada kulit, BHT tetap dinyatakan sebagai zat noniritan dan tidak mensensitasi jika digunakan dengan konsentrasi yang biasa digunakan sebagai antioksidan.

10. Adeps Lanae (28)

Sinonimnya lanolin anhidrat. Berbentuk wax berwarna kuning pucat dan berbau khas. Didapatkan dari bulu domba, *Ovis aries* L. (Fam. Bovidae) yang sudah dibersihkan, dihilangkan warnanya, dan dihilangkan baunya.

Mudah larut dalam benzen, kloroform, eter dan petroleum. Agak larut dalam etanol (95%) dingin, lebih larut dalam etanol (95%) yang dipanaskan. Praktis tidak larut dalam air. Berfungsi sebagai agen pengemulsi dan dasar salep.

11. Vaseline Kuning (28)

Vaseline merupakan suatu bentuk campuran semi padat hidrokarbon jenuh yang dimurnikan, yang memiliki rumus molekul secara umum C_nH_{2n+2} dan didapatkan dari minyak tanah. Vaseline kuning merupakan massa dengan warna kuning pucat, transparan dan lembek. Ia tidak berbau, tidak berasa dan hanya sedikit terfluoresensi oleh cahaya matahari, bahkan saat telah dilelehkan. Ia meleleh pada suhu antara 38° dan $60^\circ C$ dan dapat digunakan secara tunggal maupun dalam kombinasi dengan agen lain sebagai basis salep.

Vaseline utamanya digunakan pada formulasi farmasetik topikal sebagai basis salep emolien. Ia tidak diserap dengan baik oleh kulit. Vaseline juga digunakan dalam formulasi krim dan transdermal.

12. Karbomer (25,28)

Karbomer atau karbopol merupakan homopolimer dari polimer akrilik. Pemeriananya berupa serbuk berwarna putih, halus, higroskopis, dan bersifat asam. Karbomer larut dalam air dan setelah dinetralkan larut dalam etanol 95%.

Karbomer digunakan sebagai bahan pengemulsi, pembentuk gel, penyuspensi, dan pengikat tablet pada berbagai produk farmasi. Karbomer dengan konsentrasi 0,5-2,0% digunakan sebagai bahan pembentuk gel. Karbomer dalam larutan 0,5% memiliki pH asam yaitu sebesar 2,7-3,5. Larutannya memiliki viskositas yang rendah dan bila telah dinetralkan dengan basa, seperti NaOH, akan memiliki viskositas yang tinggi. Viskositas akan berkurang apabila pH kurang dari 3 atau lebih besar dari 12.

13. Metilselulosa (28)

Metilselulosa merupakan suatu selulosa rantai panjang yang tersubstitusi dengan kira-kira 27-32% dari gugus hidroksil dalam bentuk metil eter.

Metilselulosa viskositas rendah digunakan sebagai bahan pengemulsi, penyuspensi atau bahan pengental pada cairan yang diberikan secara oral. Metilselulosa viskositas tinggi digunakan sebagai bahan pengental pada sediaan topikal, misalnya krim atau gel.

14. Alkohol (28)

Etanol dan larutan etanol pada berbagai konsentrasi digunakan secara luas pada formulasi farmasetika dan kosmetik. Meskipun etanol umumnya digunakan sebagai pelarut, namun etanol juga digunakan sebagai pengawet antimikroba. Etanol secara topikal juga digunakan sebagai peningkat penetrasi dan desinfektan.

E. UJI PENETRASI SECARA *IN VITRO* MENGGUNAKAN SEL DIFUSI FRANZ



Gambar 9. Sel difusi Franz (8)

Penelitian daya penetrasi dan pelepasan obat melalui kulit secara *in vitro* merupakan cara termudah dan hemat dalam mengarakterisasi absorpsi dan penetrasi obat melalui kulit. Selain itu, diperlukan saat pengembangan formulasi sediaan topikal untuk mengidentifikasi dan memilih formulasi yang baik. Formulasi yang baik akan memberikan pelepasan obat yang optimal dan deposisi obat menuju lapisan kulit yang diinginkan yaitu stratum korneum, epidermis, atau dermis (8).

Langkah pertama pada pengantaran obat secara topikal adalah pelepasan obat dari pembawanya. Kecepatan pelepasan tergantung pada

aktivitas termodinamik obat terkait formulasi dan hal ini dapat dipastikan dengan menggunakan suatu sistem sel difusi yang biasa digunakan pada penelitian daya penetrasi obat pada kulit secara *in vitro*. Kecepatan pelepasan obat yang kecil berhubungan dengan rendahnya bioavailabilitas dari formula yang digunakan. Umumnya, konsentrasi formula obat yang kecil dengan kelarutan obat yang besar akan menahan obat pada permukaan kulit dan memiliki kecepatan pelepasan obat yang kecil. Oleh karena itu, karakterisasi dari pelepasan obat dari suatu formulasi akan memberikan informasi berharga mengenai strategi dan pemilihan formula (8).

Studi penetrasi kulit secara *in vitro* berhubungan dengan mengukur kecepatan dan jumlah komponen yang menembus kulit dan jumlah komponen yang tertahan pada kulit. Salah satu cara untuk mengukur jumlah obat yang terpenetrasi melalui kulit yaitu dengan menggunakan sel difusi Franz. Sel difusi Franz terbagi atas dua komponen yaitu kompartemen donor dan kompartemen reseptor. Membran yang digunakan dapat berupa kulit manusia atau kulit hewan. Membran diletakkan di antara kedua kompartemen, dilengkapi dengan *o-ring* untuk menjaga letak membran. Kompartemen reseptor diisi dengan larutan penerima. Suhu pada sel dijaga dengan sirkulasi air menggunakan *water jacket* disekeliling kompartemen reseptor. Sediaan yang akan diuji diaplikasikan pada membran kulit. Pada interval waktu tertentu diambil beberapa ml cairan dari kompartemen reseptor dan jumlah obat yang terpenetrasi melalui kulit dapat dianalisis dengan metode analisis yang sesuai. Setiap diambil sampel cairan dari kompartemen

reseptor harus selalu digantikan dengan cairan yang sama sejumlah volume yang terambil (29).



BAB III

ALAT, BAHAN, DAN CARA KERJA

A. ALAT DAN BAHAN

1. Alat

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah sel difusi Franz dengan diameter 1,33 cm dan volume kompartemen reseptor 14 cm (Bengkel Gelas ITB, Indonesia), spektrofotometer UV-Vis (Jasco V-530, Jepang), pH-meter tipe 510 (Eutech Instrument, Singapura), mikroskop optik (Nikon model Eclipse E 200, Jepang), kamera digital (Canon Power Shot A470, Jepang), pengaduk magnetik (Boeco MSH-300, Jerman), homogenizer (Omni-Multimix Inc., Malaysia), penetrometer (Herzoo, Jerman), sentrifugator (Kubota 5100, Jepang), oven (Memmert, Jerman), penangas air (Memmert, Hongkong), termostat (Polyscience model 9000, Amerika Serikat), jangka sorong (Vernier Caliper, Cina), timbangan analitik tipe 210-LC (ADAM, Amerika Serikat), spuit 1 ml dan 5 ml (Terumo Corp., Filipina), silet Goal (The Gillette Company, Jerman), alat-alat bedah (Gold Cross, Australia), klem, selang dan alat-alat gelas.

2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak kurkumin 95% dari *Curcuma longa* L. (PT. Phytochemindo Reksa, Indonesia), standar

kurkumin (Merck, Jerman), asam stearat, setil alkohol, isopropil miristat, trietanolamin, gliseril monostearat (Indonesia), metilparaben, propilparaben (Ueno, Jepang), BHT (Indonesia), adeps lanae (Lanor, Perancis), vaselin kuning (Indonesia), karbomer 974 P (Noveon, Swiss), metilselulosa, propillen glikol (Dow Chemical Pacific, Singapura), natrium asetat (Merck, Jerman), asam asetat glasial, tween 80 (Indonesia), natrium hidroksida (Mallinckrodt, Swedia), metanol (Merck, Jerman), petroleum eter, alkohol 96% (OneMed, Indonesia).

Hewan coba: Tikus betina galur *Sprague-Dawley* dengan berat \pm 150 gram berumur 8-10 minggu (Institut Pertanian Bogor, Indonesia).

B. CARA KERJA

1. Penggunaan Dosis

Dosis yang dipergunakan dalam penelitian ini mengacu pada dosis yang telah diujicobakan secara klinis khasiat pengobatan yang dilakukan secara topikal oleh peneliti sebelumnya. Dalam tiap sediaan, dosis kurkumin yang digunakan sebesar 3,5-7,5% (30).

2. Formula dan Pembuatan Sediaan

a. Formula sediaan

Untuk mendapatkan sediaan topikal (krim, salep, gel) kunyit dengan kadar kurkumin 5% tiap sediaan, dirancang formulasi sebagai berikut:

Tabel 1. Formula krim kurkumin

Bahan	Formula (gram)
Ekstrak kurkumin kunyit	25
Asam stearat	25
Setil alkohol	15
Isopropil miristat	15
Trietanolamin	2
Gliseril monostearat	10
Propillen glikol	75
Metilparaben	1
Propillparaben	0,5
Butilhidroksitoluen	0,5
Alkohol 96%	25
Aquadest	ad. 500

Tabel 2. Formula salep kurkumin

Bahan	Formula (gram)
Ekstrak kurkumin kunyit	25
Adeps lanae	50
Propillen glikol	75
Alkohol 96%	25
Vaselin kuning	ad. 500

Tabel 3. Formula gel kurkumin

Bahan	Formula (gram)
Ekstrak kurkumin kunyit	25
Karbomer	3,75
Propillen glikol	75
Metilparaben	1
Natrium hidroksida	1,5
Metilselulosa	7,5
Alkohol 96%	25
Aquadest	ad.500

b. Pembuatan sediaan

1) Pembuatan sediaan krim yang mengandung kurkumin

Bahan-bahan yang larut dalam fase minyak yang meliputi asam stearat, setil alkohol, isopropil miristat, propilparaben, butilhidroksitoluen, dan gliseril monostearat serta trietanolamin dipanaskan pada suhu 70°C hingga melebur. Ekstrak kurkumin dipanaskan di atas penangas air (70°C) bersama dengan propillen glikol dan alkohol 96% sambil terus diaduk. Selanjutnya campurkan larutan ekstrak ke dalam leburan fase minyak sambil diaduk. Kemudian metilparaben dilarutkan dalam aquadest panas dengan suhu 70°C. Campurkan fase minyak yang telah bercampur dengan ekstrak kurkumin dan fase air lalu diaduk dengan homogenizer pada suhu 70°C dengan kecepatan 2500 rpm. Massa krim yang terbentuk dibiarkan mendingin sampai suhu kamar. Krim yang dihasilkan disimpan dalam wadah tidak tembus cahaya.

2) Pembuatan sediaan salep yang mengandung kurkumin

Adeps lanae dan vaselin kuning dipanaskan di cawan porselen di atas penangas air hingga melebur sempurna. Ekstrak kurkumin dipanaskan di atas penangas air (70°C) bersama dengan propillen gliko I dan alkohol 96%. Larutan ekstrak dicampurkan ke dalam leburan basis, aduk sambil terus dipanaskan. Setelah tercampur, basis diaduk dengan menggunakan alat homogenizer dengan kecepatan 2500 rpm hingga terbentuk massa salep dan homogen. Massa salep yang terbentuk dibiarkan mendingin sampai suhu kamar. Salep yang dihasilkan disimpan dalam wadah tidak tembus cahaya.

3) Pembuatan sediaan gel yang mengandung kurkumin

Karbomer dicampurkan dengan propillen glikol dalam gelas piala, lalu ditambahkan aquadest (70°C) dan diaduk dengan menggunakan alat homogenizer dengan kecepatan 1500 rpm hingga terbentuk massa kental. Kemudian natrium hidroksida, metilparaben, dan propillen glikol dilarutkan bersama dengan aquadest (70°C) hingga larut sempurna. Larutan tersebut ditambahkan ke dalam massa gel dengan terus diaduk menggunakan alat homogenizer pada 1500 rpm hingga terbentuk basis gel yang bening. Selanjutnya metilselulosa dikembangkan dengan aquadest, gerus hingga terbentuk massa gel. Ekstrak kurkumin dipanaskan di atas penangas air (70°C) bersama dengan propillen glikol dan alkohol 96% sambil terus diaduk. Larutan ekstrak dicampurkan ke dalam massa metilselulosa lalu digerus hingga homogen. Kemudian massa gel ekstrak tersebut ditambahkan ke

dalam massa karbomer dan diaduk dengan homogenizer pada 2500 rpm hingga terbentuk gel yang homogen. Gel yang dihasilkan disimpan dalam wadah tidak tembus cahaya.

3. Evaluasi Sediaan

Evaluasi dari masing-masing sediaan:

a. Pengamatan organoleptis

Sediaan diamati terjadinya pemisahan fase atau tidak, bau serta perubahan warna.

b. Pemeriksaan homogenitas (29)

Sediaan diletakkan di antara dua kaca objek lalu diperhatikan adanya partikel-partikel kasar atau ketidakhomogenan di bawah cahaya.

c. Pengukuran pH (23,29)

Uji pH dapat dilakukan menggunakan indikator universal atau pH meter. Jika pH diukur dengan menggunakan pH meter, mula-mula elektroda dikalibrasi dengan dapar standar pH 4 dan pH 7. Kemudian elektroda dicelupkan ke dalam sediaan, catat nilai pH yang muncul di layar. Pengukuran dilakukan pada suhu ruang.

d. Pemeriksaan konsistensi (29)

Sediaan yang akan diperiksa dimasukkan ke dalam wadah khusus dan diletakkan pada meja penetrometer. Peralatan diatur hingga ujung kerucut

menyentuh bayang permukaan krim yang dapat diperjelas dengan menghidupkan lampu. Batang pendorong dilepas dengan mendorong tombol *start*. Angka penetrasi dibaca lima detik setelah kerucut menembus sediaan. Dari pengukuran konsistensi dengan penetrometer akan diperoleh *yield value*. Pemeriksaan konsistensi dilakukan pada minggu ke-0 dan minggu ke-8 dengan penyimpanan pada suhu kamar.

e. Pengukuran diameter globul rata-rata (29)

Sediaan diletakkan diatas kaca objek dan ditutup dengan gelas penutup, kemudian diamati menggunakan mikroskop dengan perbesaran 1000 kali yang dilengkapi lensa okuler mikrometer yang telah dikalibrasi. Diameter partikel diukur dan dikali dengan faktor koreksi.

f. Uji stabilitas fisik sediaan (22,31)

1) Uji stabilitas pada suhu hangat

Stabilitas sediaan meliputi bau, warna, pH, dan diameter globul dievaluasi pada suhu $40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ selama 8 minggu dengan pengamatan setiap 2 minggu sekali.

2) Uji stabilitas pada suhu kamar

Stabilitas sediaan meliputi bau, warna, pH, dan diameter globul dievaluasi pada suhu kamar ($\pm 28^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu dengan pengamatan setiap 2 minggu sekali.

3) Uji stabilitas pada suhu dingin

Stabilitas sediaan secara fisik meliputi bau, warna, pH, dan diameter

globul dievaluasi pada suhu antara $4^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ selama 8 minggu dengan pengamatan setiap 2 minggu sekali.

4) *Cycling test*

Sediaan disimpan pada suhu 4°C selama 24 jam lalu dikeluarkan dan ditempatkan pada suhu 40°C selama 24 jam. Perlakuan ini adalah satu siklus. Percobaan diulang sebanyak 6 siklus. Kondisi fisik sediaan dibandingkan selama percobaan dengan sediaan sebelumnya.

5) Uji mekanik (sentrifugasi)

Sampel disentrifugasi dengan kecepatan putaran 3800 rpm pada radius *sentrifuge* selama 5 jam karena hasilnya ekuivalen dengan efek gravitasi selama 1 tahun. Setelah disentrifugasi, diamati apakah terjadi pemisahan antara fase minyak dengan fase air.

Tabel 4. Perlakuan evaluasi masing-masing sediaan

Bentuk Sediaan	Jenis Evaluasi									
	a	b	c	d	e	f(1)	f(2)	f(3)	f(4)	f(5)
Krim	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v
Salep	v	v	-	v	-	v	v	v	v	-
Gel	v	v	v	v	-	v	v	v	v	-

Keterangan:

- | | |
|---|---------------------------------------|
| a. pengamatan organoleptis | f(1). Uji stabilitas pada suhu hangat |
| b. pemeriksaan homogenitas | f(2). Uji stabilitas pada suhu kamar |
| c. pengukuran pH | f(3). Uji stabilitas pada suhu dingin |
| d. pemeriksaan konsistensi | f(4). <i>Cycling test</i> |
| e. pengukuran diameter globul rata-rata | f(5). Uji mekanik |

4. Uji Penetrasi Secara *In Vitro*

a. Pembuatan dapar asetat pH 5,5 (32)

Dapar asetat dipilih sebagai simulasi kondisi pH kulit manusia 5,5. Untuk menyiapkan 1000,0 ml larutan dapar asetat, 3,60 g natrium asetat anhidrat dilarutkan dalam 250 ml aquadest. Kemudian tambahkan 3 ml asam asetat 2 N secara perlahan, aduk homogen. Terakhir, aquadest ditambahkan untuk mencukupi volumenya.

b. Pembuatan kurva kalibrasi kurkumin dalam pelarut metanol (22)

Standar kurkumin ditimbang seksama sebanyak $\pm 50,0$ mg, kemudian dilarutkan dalam metanol dalam labu tentukur sampai 50,0 ml. Didapat larutan dengan konsentrasi 1000 ppm. Larutan tersebut, dipipet 1,0 ml, dan diencerkan dengan metanol dan dicukupkan volumenya sampai 100,0 ml sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 10 ppm. Dari larutan 10 ppm, dipipet masing-masing 1,0 ml; 2,0 ml; 3,0 ml; 4,0 ml; 5,0 ml; dan 6,0 ml, kemudian diencerkan dalam metanol masing-masing dalam labu tentukur sampai 10,0 ml, sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 1 ppm, 2 ppm, 3 ppm, 4 ppm, 5 ppm, dan 6 ppm. Pada larutan dengan konsentrasi 1 ppm diamati dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis, dan ditentukan panjang gelombang maksimumnya. Panjang gelombang (λ) maksimum kurkumin dalam metanol, ditentukan dengan melakukan *scanning* pada panjang gelombang antara 200 – 600 nm. Serapan larutan-larutan tersebut diukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum,

kemudian dihitung persamaan regresi linearnya. Pada proses preparasi dan pengukuran serapan, larutan standar dihindarkan dari cahaya.

- c. Pembuatan kurva kalibrasi kurkumin dalam pelarut campuran dapar asetat, tween 80, dan metanol (22,33)

Standar kurkumin ditimbang seksama sebanyak $\pm 50,0$ mg, kemudian dilarutkan dalam pelarut berupa 96,5% v/v dapar asetat, 0,5% v/v tween 80, dan 3% v/v metanol (selanjutnya disebut larutan A-T-M) dalam labu tentukur sampai 50,0 ml. Didapat larutan dengan konsentrasi 1000 ppm. Larutan tersebut, dipipet 1,0 ml, dan diencerkan dengan pelarut A-T-M dan dicukupkan volumenya sampai 100,0 ml sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 10 ppm. Serapan larutan tersebut diamati dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis, dan ditentukan panjang gelombang maksimumnya. Dari larutan 10 ppm, dipipet masing-masing 2,0 ml; 3,0 ml; 4,0 ml; 5,0 ml; dan 6,0 ml, kemudian diencerkan masing-masing dengan pelarut A-T-M dalam labu tentukur sampai 10,0 ml, sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 2 ppm, 3 ppm, 4 ppm, 5 ppm, dan 6 ppm. Serapan larutan-larutan tersebut diukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum, kemudian dihitung persamaan regresi linearnya. Pada proses preparasi dan pengukuran serapan, larutan standar dihindarkan dari cahaya.

d. Uji perolehan kembali (UPK) kadar kurkumin dalam sediaan (22)

1) Sediaan krim

Krim kurkumin ditimbang secara seksama sebanyak $\pm 1,0$ g, kemudian dilarutkan dengan metanol dalam labu tentukur sampai 50,0 ml. Larutan tersebut disaring secara kuantitatif dengan menggunakan kertas saring. Kertas saring pertama kali dijenuhkan terlebih dahulu dengan metanol, kemudian larutan sampel disaring dan 2-3 ml filtrat pertama dibuang. Filtrat yang dihasilkan dipipet sebanyak 1,0 ml dan diencerkan dalam labu tentukur sampai 10,0 ml dengan metanol. Kemudian larutan tersebut dipipet sebanyak 1,0 ml dan diencerkan dengan metanol dalam labu tentukur hingga mencapai volume 10,0 ml. Serapan larutan tersebut diukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum kurkumin, dan dihitung kadarnya dengan menggunakan persamaan kurva kalibrasi. Pada proses preparasi dan pengukuran serapan, larutan sampel dihindarkan dari cahaya. Percobaan dilakukan sebanyak 3 kali.

2) Sediaan salep

Salep kurkumin ditimbang secara seksama sebanyak $\pm 1,0$ g, kemudian dimasukkan ke dalam corong pisah, selanjutnya ditambahkan petroleum eter 20,0 ml dan metanol 20,0 ml, dikocok hingga terbentuk dua lapisan pelarut. Bagian metanol dipipet lalu dimasukkan ke dalam labu tentukur 100,0 ml. Ulangi proses ekstraksi ini sebanyak 4 kali. Dicapai volume labu tentukur dengan metanol hingga 100,0 ml. Larutan tersebut disaring secara kuantitatif dengan menggunakan kertas saring. Kertas saring

pertama kali dijenuhkan terlebih dahulu dengan metanol, kemudian larutan sampel disaring dan 2-3 ml filtrat pertama dibuang. Filtrat yang dihasilkan dipipet sebanyak 2,0 ml dan diencerkan dalam labu tentukur sampai 10,0 ml dengan metanol. Kemudian larutan tersebut dipipet sebanyak 1,0 ml dan diencerkan dengan metanol dalam labu tentukur hingga mencapai volume 10,0 ml. Serapan larutan tersebut diukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum kurkumin, dan dihitung kadarnya dengan menggunakan persamaan kurva kalibrasi. Pada proses preparasi dan pengukuran serapan, larutan sampel dihindarkan dari cahaya. Percobaan dilakukan sebanyak 3 kali.

3) Sediaan gel

Gel kurkumin ditimbang secara seksama sebanyak $\pm 1,0$ g, kemudian dilarutkan dengan metanol dalam labu tentukur sampai 50,0 ml. Larutan tersebut disaring secara kuantitatif dengan menggunakan kertas saring. Kertas saring pertama kali dijenuhkan terlebih dahulu dengan metanol, kemudian larutan sampel disaring dan 2-3 ml filtrat pertama dibuang. Filtrat yang dihasilkan dipipet sebanyak 1,0 ml dan diencerkan dalam labu tentukur sampai 10,0 ml dengan metanol. Kemudian larutan tersebut dipipet sebanyak 1,0 ml dan diencerkan dengan metanol dalam labu tentukur hingga mencapai volume 10,0 ml. Serapan larutan tersebut diukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum kurkumin, dan dihitung kadarnya dengan menggunakan persamaan kurva kalibrasi. Pada proses preparasi dan pengukuran serapan, larutan sampel dihindarkan dari cahaya.

Percobaan dilakukan sebanyak 3 kali.

e. Uji penetrasi kurkumin (16,29,33)

Membran yang digunakan adalah membran abdomen kulit tikus betina *Sprague-Dawley* usia 8 – 10 bulan dengan berat ± 150 gram. Pertama-tama tikus dibius dengan eter hingga mati kemudian bulu tikus dicukur dengan hati-hati. Setelah itu kulit tikus disayat pada bagian perut dengan ketebalan $0,6 \pm 0,1$ mm. Kemudian kulit tikus direndam dalam medium yang akan digunakan selama 30 menit setelah itu disimpan dalam suhu 4°C . Kulit dapat digunakan pada rentang waktu 24 jam. Uji penetrasi dilakukan menggunakan sel difusi Franz dengan luas area difusi $1,39 \text{ cm}^2$ dan volume kompartemen 14 ml. Kompartemen reseptor diisi dengan larutan A-T-M (96,5% v/v dapar asetat, 0,5% v/v tween 80, dan 3% v/v metanol), dan dijaga suhunya sekitar $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ serta diaduk dengan pengaduk magnetik kecepatan 500 rpm. Kulit abdomen tikus kemudian diletakkan di antara kompartemen donor dengan kompartemen reseptor dengan posisi stratum korneum menghadap ke atas. Sampel 1 gram diaplikasikan pada permukaan kulit. Kemudian pada menit ke-10, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480 diambil sampel sebanyak 0,5 ml dari kompartemen reseptor menggunakan *syringe* dan segera digantikan dengan larutan A-T-M sejumlah volume yang sama. Setelah itu, sampel dimasukkan ke dalam labu tentukur 5,0 ml untuk krim, salep, dan gel. Kemudian dicukupkan volumenya dengan pelarut A-T-M yang

digunakan. Sampel diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum dengan spektrofotometer UV-Vis. Percobaan dilakukan sebanyak tiga kali.

Jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi per luas area difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dihitung dengan rumus:

$$Q = \frac{\{C_n \cdot V + \sum_{i=1}^{n-1} C \cdot S\}}{A}$$

Keterangan:

- Q = Jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi per luas area difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
 C_n = Konsentrasi kurkumin ($\mu\text{g}/\text{ml}$) pada *sampling* menit ke- n
 V = Volume sel difusi Franz (14,0 ml)
 $\sum_{i=1}^{n-1} C$ = Jumlah konsentrasi kurkumin ($\mu\text{g}/\text{ml}$) pada *sampling* pertama (menit ke-10) hingga sebelum menit ke- n
 S = Volume *sampling* (0,5 ml)
 A = Luas area membran (1,39 cm^2)

Kemudian dilakukan perhitungan fluks (kecepatan penetrasi tiap satuan waktu) obat berdasarkan hukum Fick I:

$$J = \frac{M}{S \times t}$$

Keterangan:

- J = Fluks ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$)
 M = Jumlah kumulatif kurkumin yang melalui membran (μg)
 S = Luas area difusi (cm^2)
 t = Waktu (jam)

Selanjutnya dibuat grafik jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi (μg) per luas area difusi (cm^2) terhadap waktu (jam) dan grafik fluks ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$) terhadap waktu (jam).

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL

1. Hasil Evaluasi Sediaan

Hasil evaluasi sediaan pada minggu ke-0 dapat dilihat pada Tabel 5, yang meliputi:

a. Pengamatan organoleptis

Ketiga bentuk sediaan berwarna jingga sesuai dengan standar warna Pantone 137 C (34), berbau kunyit, dan tidak tampak pemisahan fase. Foto pengamatan organoleptis pada minggu ke-0 dapat dilihat pada Gambar 12 dan foto pengamatan mikroskopik pada minggu ke-0 dapat dilihat pada Gambar 13.

b. Pemeriksaan homogenitas

Hasil pemeriksaan ketiga bentuk sediaan pada minggu ke-0 adalah homogen.

c. Pemeriksaan pH

pH sediaan krim dan gel pada minggu ke-0 secara berturut-turut adalah 6,14 dan 6,44.

d. Pemeriksaan konsistensi

Hasil pemeriksaan konsistensi krim, salep, dan gel didapatkan angka kedalaman penetrasi kerucut pada minggu ke-0 secara berturut-turut adalah $311 \frac{1}{10}$ mm, $315 \frac{1}{10}$ mm, dan $354 \frac{1}{10}$ mm.

e. Pemeriksaan diameter globul rata-rata

Diameter globul rata-rata pada sediaan krim pada minggu ke-0 adalah $0,36 \mu\text{m}$. Perhitungan diameter globul rata-rata dapat dilihat pada Lampiran

1. Foto mikroskopik diameter globul rata-rata dapat dilihat pada Gambar 14.

2. Hasil Uji Stabilitas Fisik

a. Penyimpanan krim pada suhu kamar, suhu dingin ($4^\circ \pm 2^\circ\text{C}$), dan suhu hangat ($40^\circ \pm 2^\circ\text{C}$)

1) Pengamatan organoleptis

Ketiga bentuk sediaan tetap homogen, tidak terjadi pemisahan fase, dan berbau kunyit pada penyimpanan suhu kamar, suhu hangat ($40^\circ \pm 2^\circ\text{C}$), dan suhu dingin ($4^\circ \pm 2^\circ\text{C}$) selama 8 minggu. Hasil pengamatan organoleptis ketiga bentuk sediaan pada suhu kamar, suhu hangat, dan suhu dingin selama 8 minggu dapat dilihat pada Tabel 6 – 14. Foto hasil pengamatan organoleptis masing-masing sediaan selama 8 minggu pada suhu kamar, suhu hangat, dan suhu dingin dapat dilihat pada Gambar 15, 16, dan 17. Foto hasil pengamatan mikroskopik masing-masing sediaan selama 8 minggu pada suhu kamar, suhu hangat, dan suhu dingin dapat dilihat pada Gambar

18 – 26. Warna sediaan krim dan salep pada penyimpanan selama 8 minggu mengalami perubahan, sedangkan untuk sediaan gel tidak mengalami perubahan.

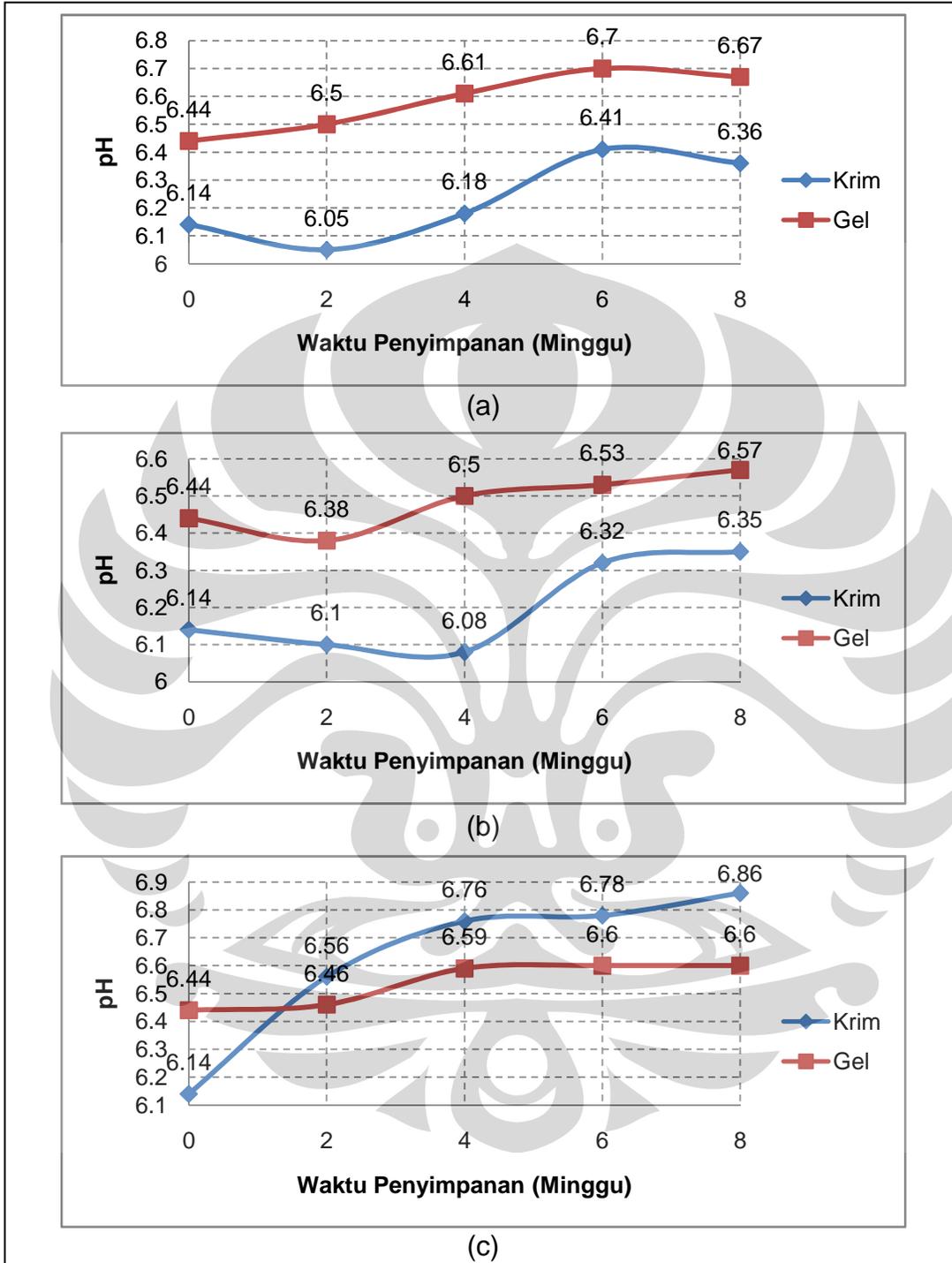
Pada pengamatan secara fisik, krim berwarna jingga sesuai dengan standar warna Pantone 137 C (34) pada minggu ke-0. Berubah pada minggu ke-2 menjadi lebih gelap sesuai dengan standar warna Pantone 151 C (34) untuk suhu kamar, dan berubah pada minggu ke-2 menjadi lebih gelap sesuai dengan standar warna Pantone 138 C (34) pada suhu hangat. Hasil pengamatan dapat dilihat pada Tabel 6 – 8.

Pada pengamatan secara fisik, salep berwarna jingga sesuai dengan standar warna Pantone 137 C (34) pada minggu 0. Berubah pada minggu ke-2 menjadi lebih pucat sesuai dengan standar warna Pantone 1495 C (34) untuk suhu dingin. Hasil pengamatan dapat dilihat pada Tabel 9 – 11.

Pada pengamatan secara fisik, gel berwarna jingga sesuai dengan standar warna Pantone 137 C (34) pada minggu ke-0 sampai dengan minggu ke-8. Hasil pengamatan dapat dilihat pada Tabel 12 – 14.

2) Pengukuran pH

Selama 8 minggu, pemeriksaan pH krim dan gel tidak menunjukkan pH yang tetap. Hasil pengukuran pH krim dan gel pada suhu kamar, hangat ($40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$), dan dingin ($4^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu dapat dilihat pada Tabel 15, 16, dan 17. Grafik hubungan pH dengan waktu penyimpanan pada suhu kamar, suhu hangat, dan suhu dingin dapat dilihat pada Gambar 10 berikut ini.



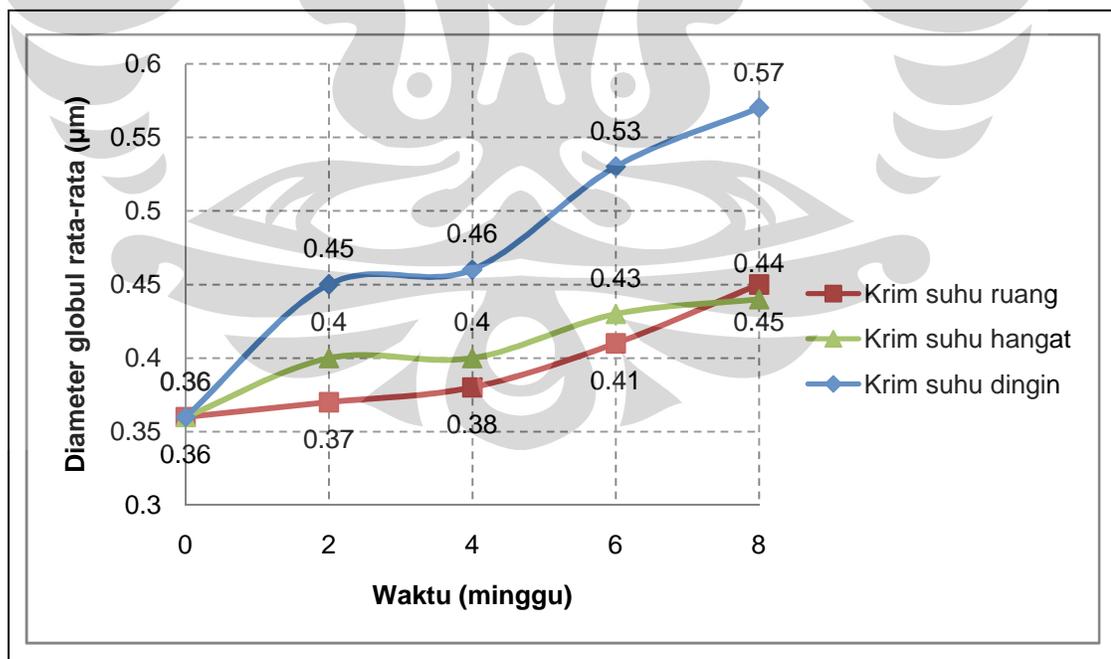
Gambar 10. Grafik hubungan pH terhadap waktu penyimpanan untuk krim dan gel selama 8 minggu: (a) suhu kamar, (b) suhu hangat, (c) suhu dingin

3) Pemeriksaan konsistensi

Hasil pengukuran konsistensi yaitu angka kedalaman penetrasi kerucut masing-masing bentuk sediaan pada minggu ke-0 dan minggu ke-8 dapat dilihat pada Tabel 18, sedangkan grafik perubahan konsistensi ketiga bentuk sediaan setelah penyimpanan selama 8 minggu pada suhu kamar dapat dilihat pada Gambar 27.

4) Pengukuran diameter globul rata-rata

Dari hasil pengamatan menggunakan mikroskop optik, didapatkan diameter globul rata-rata dari sediaan krim yang dibuat berkisar antara $0,36 \mu\text{m}$ – $0,57 \mu\text{m}$. Grafik hubungan diameter globul rata-rata dan waktu penyimpanan pada suhu kamar, suhu hangat ($40^\circ \pm 2^\circ\text{C}$), dan suhu dingin ($4^\circ \pm 2^\circ\text{C}$) dapat dilihat pada Gambar 11 di bawah ini.



Gambar 11. Grafik hubungan diameter globul rata-rata sediaan krim terhadap waktu penyimpanan pada berbagai suhu penyimpanan selama 8 minggu

Hasil pengukuran diameter globul rata-rata pada suhu kamar, suhu hangat ($40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$), dan suhu dingin ($4^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu dapat dilihat pada Tabel 19. Foto mikroskopik diameter globul rata-rata sediaan krim selama 8 minggu pada ketiga suhu dapat dilihat pada Gambar 28 – 30. Contoh perhitungan diameter globul dengan menggunakan rumus Edmunson dapat dilihat pada Lampiran 2 – 4.

b. Hasil *cycling test*

Hasil pengamatan *cycling test* dapat dilihat pada Tabel 20, sedangkan foto sediaan sebelum dan sesudah *cycling test* dapat dilihat pada Gambar 31.

c. Pengamatan uji mekanik

Hasil pengamatan uji mekanik dapat dilihat pada Tabel 21. Gambar krim sesudah uji mekanik dapat dilihat pada Gambar 32.

3. Uji Penetrasi Secara *In Vitro*

a. Pembuatan kurva kalibrasi kurkumin dalam pelarut metanol

Kurva serapan kurkumin 1 ppm dalam larutan metanol menunjukkan panjang gelombang (λ) maksimum pada 420 nm. Spektrum serapan kurkumin 1 ppm dalam metanol dapat dilihat pada Gambar 33. Data kurva kalibrasi kurkumin dalam metanol dapat dilihat pada Tabel 22 dan kurva kalibrasinya ditunjukkan pada Gambar 34. Persamaan regresi yang diperoleh yaitu:

$$y = - 0,02445 + 0,17638x \text{ dengan } r = 0,99835$$

- b. Pembuatan kurva kalibrasi kurkumin dalam pelarut campuran dapar asetat, tween 80, dan metanol

Kurva serapan kurkumin 10 ppm dalam larutan campuran dapar asetat, tween 80, dan metanol menunjukkan panjang gelombang (λ) maksimum pada 424 nm. Spektrum serapan kurkumin 10 ppm dalam larutan A-T-M dapat dilihat pada Gambar 35. Data kurva kalibrasi kurkumin dalam dapat dilihat pada Tabel 23 dan kurva kalibrasinya ditunjukkan pada Gambar 36. Persamaan regresi yang diperoleh yaitu:

$$y = 0,006642 + 0,07021x \text{ dengan } r = 0,99831$$

- c. Uji perolehan kembali (UPK) kadar kurkumin dalam sediaan

Kadar perolehan kembali rata-rata kurkumin yang didapat dari perhitungan adalah sebesar 105,75% untuk sediaan krim, 91,25% untuk sediaan salep, dan 104,73% untuk sediaan gel. Data uji perolehan kembali dapat dilihat pada Tabel 24.

- d. Uji penetrasi kurkumin

Jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi melalui kulit tikus dari sediaan krim selama uji penetrasi 8 jam adalah $69,18 \pm 2,79 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, salep $192,22 \pm 2,25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, dan gel $32,26 \pm 4,63 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Presentase jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi dari sediaan krim adalah $0,20 \pm 0,01\%$, salep $0,53 \pm 0,01\%$, dan gel $0,09 \pm 0,01\%$. Fluks kurkumin dari sediaan krim $8,65 \pm 0,35 \mu\text{g cm}^{-2} \text{ jam}^{-1}$, salep $24,03 \pm 0,28 \mu\text{g cm}^{-2} \text{ jam}^{-1}$, dan gel $4,03 \pm$

0,58 $\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$. Cara perhitungan jumlah kumulatif kurkumin terpenetrasi dapat dilihat dalam Lampiran 6 dan 7, dan cara perhitungan fluks dapat dilihat dalam Lampiran 8. Hasil pengujian penetrasi kurkumin dalam larutan A-T-M dapat dilihat pada Tabel 25, sedangkan hasil fluks kurkumin dari ketiga bentuk sediaan dapat dilihat pada Tabel 26. Persen kurkumin yang terpenetrasi dapat dilihat pada Tabel 27. Profil jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi dapat dilihat pada Gambar 37 dan kurva fluks kurkumin dapat dilihat pada Gambar 38. Gambar skema alat sel difusi Franz dapat dilihat pada Gambar 39, sedangkan gambar alat sel difusi Franz yang sedang beroperasi dapat dilihat pada Gambar 42 (b).

B. PEMBAHASAN

Pada penelitian kali ini peneliti bermaksud untuk membandingkan daya penetrasi beberapa bentuk sediaan topikal (krim, salep, dan gel) yang mengandung kurkumin dari kunyit (*Curcuma longa* L.) secara *in vitro*. Langkah pertama pada pengantaran obat secara topikal adalah pelepasan obat dari pembawanya. Kecepatan pelepasan tergantung pada aktivitas termodinamik obat terkait formulasi dan hal ini dapat dipastikan dengan menggunakan suatu sistem sel difusi yang biasa digunakan pada penelitian daya penetrasi obat pada kulit secara *in vitro*. Studi penetrasi kulit secara *in vitro* berhubungan dengan mengukur kecepatan dan jumlah komponen yang menembus kulit dan jumlah komponen yang tertahan pada kulit. Salah satu cara untuk mengukur jumlah obat yang terpenetrasi melalui kulit yaitu dengan

menggunakan sel difusi Franz (8). Di samping itu juga dilakukan pengujian kestabilannya secara fisik terhadap ketiga bentuk sediaan tersebut.

Kurkumin merupakan zat yang sensitif terhadap pH, oleh karena itu formula yang dirancang mempunyai pH yang mendekati netral. Walaupun pH sediaan berbeda-beda, pH sediaan tersebut dirancang masih dalam batas pH fisiologis kulit. Basis yang digunakan pada masing-masing bentuk sediaan merupakan basis standar yang umum digunakan sehingga diharapkan tidak akan memberikan pengaruh terhadap daya penetrasinya.

1. Pembuatan Sediaan

a. Sediaan krim

Sediaan krim dibuat dengan pencampuran antara fase minyak dengan fase air menjadi satu dengan bantuan medium pendispersi. Dalam sediaan ini fase minyak terdiri dari isopropil miristat yang merupakan suatu emolien. Setil alkohol digunakan sebagai emolien dan agen pengemulsi. Di samping itu trietanolamin digunakan karena dapat menetralkan asam stearat dan kemudian ditambahkan gliseril monostearat sebagai emulgator dan BHT sebagai antioksidan. Bahan-bahan fase minyak tersebut dilebur pada suhu 70°C karena suhu tersebut merupakan suhu optimal dimana semua bahan dapat melebur sempurna. Trietanolamin ditambahkan ke dalam fase minyak, tidak ke dalam fase air, karena dalam hal ini diharapkan trietanolamin tidak membuat kurkumin menjadi merah dan rusak akibat dari sifat alkali yang

dimiliki oleh trietanolamin. Fase air dalam sediaan ini terdiri dari metilparaben yang dilarutkan dalam aquadest 70°C dengan tujuan agar metilparaben mudah larut. Kurkumin dipanaskan (70°C) bersama dengan propilen glikol dan alkohol 96% dengan tujuan untuk meningkatkan kelarutan kurkumin dalam sediaan. Selanjutnya larutan ekstrak kurkumin dicampurkan ke dalam leburan fase minyak dengan tujuan untuk membantu kelarutan karena kurkumin larut dalam minyak. Fase minyak dan fase air dicampur dan diaduk menggunakan homogenizer pada suhu 70°C dengan kecepatan 2500 rpm untuk mendapatkan homogenitas yang baik. Kemudian krim yang terbentuk dibiarkan mendingin pada suhu kamar dan disimpan dalam wadah tidak tembus cahaya dengan tujuan agar tidak terjadi peruraian kurkumin oleh cahaya.

Krim yang diformulasikan menggunakan pengawet metilparaben dan propilparaben dengan konsentrasi 0,2% dan 0,1%. Kombinasi kedua pengawet dengan komposisi tersebut diketahui dapat menghambat pertumbuhan mikroba (31). Bahan pengawet biasa ditambahkan pada sediaan semipadat untuk mencegah kontaminasi dan kerusakan oleh bakteri serta jamur, karena sebagian besar komponen dalam sediaan ini dapat bertindak sebagai substrat bagi mikroorganisme. Krim diformulasikan menggunakan butilhidroksitoluen (BHT) sebagai antioksidan. Antioksidan biasanya ditambahkan dalam sediaan krim untuk mencegah teroksidasinya fase minyak, dalam formula ini antioksidan ditambahkan untuk mencegah teroksidasinya kurkumin. Aktivitas antioksidan kurkumin, demetoksikurkumin,

dan bisdemetoksikurkumin telah banyak diteliti dengan menggunakan metode tiosianat dengan menggunakan BHT sebagai perbandingan. Kurkumin, demetoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin dapat mencegah oksidasi asam linoleat dibandingkan dengan BHT berturut-turut sebesar 81,98%, 81,77%, dan 73%. Hal ini menunjukkan bahwa BHT lebih mudah teroksidasi dibandingkan dengan ketiga kurkuminoid tersebut (35). Kurkumin juga diketahui dapat dihambat proses penguraiannya dengan adanya antioksidan (4). Oleh karena itu diharapkan BHT dapat mencegah proses penguraian kurkumin.

b. Sediaan salep

Adeps lanae dan vaselin kuning dipanaskan di cawan poselen di atas penangas air (70°C) dengan tujuan agar bahan-bahan tersebut dapat melebur sehingga mudah untuk dicampurkan. Selanjutnya kurkumin dipanaskan (70°C) bersama dengan propilen glikol dan al kohol 96% dengan tujuan untuk meningkatkan kelarutan kurkumin dalam sediaan, lalu larutan ekstrak kurkumin ini dicampurkan ke dalam leburan basis. Penggunaan adeps lanae diharapkan dapat mencampurkan propilen glikol dan alkohol 96% yang digunakan. Selanjutnya diaduk menggunakan homogenizer pada suhu 70°C dengan kecepatan 2500 rpm untuk mendapatkan homogenitas yang baik. Kemudian salep yang terbentuk dibiarkan mendingin pada suhu kamar dan disimpan dalam wadah tidak tembus cahaya dengan tujuan agar tidak terjadi peruraian kurkumin oleh cahaya.

c. Sediaan gel

Sediaan gel dibuat menggunakan karbomer sebagai *gelling agent*. Karbomer dicampurkan dengan propilen glikol dengan tujuan untuk mempermudah kelarutannya dengan air dan mencegah agar tidak mudah mengeras. Selanjutnya karena karbomer memiliki sifat asam, oleh karena itu untuk meningkatkan pH hingga mendekati netral ditambahkan natrium hidroksida dan juga sebagai peningkat viskositas. Metilparaben juga ditambahkan sebagai pengawet yang dapat menghambat pertumbuhan mikroba karena adanya kandungan air dalam jumlah besar. Kemudian metilselulosa dikembangkan dengan aquadest dan gerus hingga terbentuk massa gel. Penggunaan metilselulosa dimaksudkan untuk mencegah proses kristalisasi lebih lanjut dari kurkumin karena banyaknya kandungan air yang ada dan juga untuk meningkatkan viskositas dari sediaan (28). Kurkumin dipanaskan (70°C) bersama dengan propilen glikol dan al kohol 96% dengan tujuan untuk meningkatkan kelarutan kurkumin dalam sediaan. Kemudian larutan ekstrak kurkumin dimasukkan ke dalam massa metilselulosa agar ekstrak kurkumin dapat terdispersi homogen dalam sediaan. Selanjutnya massa gel ekstrak tersebut ditambahkan ke dalam massa karbomer, diaduk menggunakan homogenizer dengan kecepatan 2500 rpm untuk mendapatkan homogenitas yang baik. Kemudian gel yang terbentuk dibiarkan mendingin pada suhu kamar dan disimpan dalam wadah tidak tembus cahaya dengan tujuan agar tidak terjadi peruraian kurkumin oleh cahaya.

2. Evaluasi Sediaan

Evaluasi terhadap ketiga bentuk sediaan perlu dilakukan untuk mengetahui perbedaan kondisi krim, salep, dan gel saat baru dibuat dan setelah penyimpanan pada suhu yang berbeda-beda. Pada penelitian diamati perubahan-perubahan secara fisik yang terjadi pada masing-masing bentuk sediaan tersebut. Hasil evaluasi ketiga bentuk sediaan minggu ke-0 dapat dilihat pada Tabel 5. Foto hasil pengamatan organoleptis ketiga bentuk sediaan minggu ke-0 dapat dilihat pada Gambar 12. Ketiga bentuk sediaan berwarna jingga, homogen dan berbau kunyit. Warna jingga dan bau pada ketiga sediaan disebabkan oleh kandungan 5% kurkumin yang dikandung dalam masing-masing bentuk sediaan. Pengukuran pH hanya dilakukan terhadap sediaan krim dan gel saja, sedangkan pada sediaan salep tidak. Hal ini dikarenakan dalam sediaan salep hanya terdiri dari minyak, sehingga tidak dapat memberikan nilai pada elektode pH meter akibat tidak terjadinya peristiwa ionisasi (23). Sediaan krim dan gel berturut-turut memiliki pH 6,14 dan 6,44 dimana rentang tersebut masuk dalam rentang pH kulit yaitu 4,5 – 6,5. Dari data dapat dilihat adanya perbedaan nilai pH karena pada formula krim, selain terjadi reaksi penyabunan antara asam stearat dan trietanolamin, juga ditambahkan gliseril monostearat sebagai emulgator sehingga dapat sedikit menurunkan pH sediaan menjadi 6,14. Pada formula gel, sifat asam yang dimiliki oleh karbomer dinetralkan dengan adanya penambahan natrium hidroksida sehingga memiliki nilai pH yang sedikit lebih tinggi yaitu 6,44.

Selain itu, konsistensi yang dimiliki oleh ketiga bentuk sediaan juga berbeda-beda tergantung dari bahan penyusun masing-masing sediaan. Hasil pengukuran diameter globul rata-rata sediaan krim pada minggu ke-0 seperti dapat dilihat pada Tabel 5 memiliki nilai 0,36 μm , sehingga hasil diameter globul tersebut sesuai dengan literatur yaitu 0,1 – 10 μm (19). Ukuran globul dari suatu emulsi dipengaruhi oleh jumlah dan efisiensi emulgator, pencampuran dan pengadukan.

3. Pengujian Stabilitas Fisik

Pengujian stabilitas fisik krim dilakukan pada tiga suhu yang berbeda yaitu suhu kamar ($\pm 28^\circ\text{C}$), suhu hangat ($40^\circ \pm 2^\circ\text{C}$), dan suhu dingin ($4^\circ \pm 2^\circ\text{C}$). Perbedaan suhu ini dilakukan dengan tujuan untuk membandingkan kestabilan fisik dari sediaan pada kondisi yang berbeda. Pada penyimpanan di suhu hangat, sampel disimpan di dalam oven yang diatur suhunya. Sedangkan pada suhu dingin, sampel disimpan pada lemari es yang diatur suhunya. Pada penyimpanan di suhu kamar, sampel disimpan di lemari yang suhunya diperiksa dari waktu ke waktu.

Pada penyimpanan di tiga suhu yang berbeda, masing-masing bentuk sediaan tersebut dilihat perubahan organoleptis, pH, diameter globul rata-rata setiap 2 minggu selama 8 minggu. Uji mekanik dilakukan hanya terhadap sediaan krim saja, karena sediaan ini terdiri dari dua fase sehingga perlu diuji stabilitasnya. Uji *cycling test* dilakukan terhadap ketiga bentuk sediaan untuk membandingkan kondisi fisik sediaan dari sebelumnya.

a. Penyimpanan krim pada suhu kamar, suhu dingin ($4^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$), dan suhu hangat ($40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$)

1) Pengamatan organoleptis

Organoleptis ketiga bentuk sediaan mengalami sedikit perubahan. Pada minggu ke-0, ketiga bentuk sediaan sama-sama berwarna jingga yang sesuai dengan standar warna Pantone 137 C (34). Pada minggu ke-2 terjadi perubahan warna untuk sediaan krim dan salep. Sediaan krim mengalami perubahan warna menjadi lebih gelap sesuai dengan standar warna Pantone 151 C (34) untuk suhu kamar dan standar warna Pantone 138 C (34) pada suhu hangat sedangkan pada suhu dingin tetap. Hal ini dapat terjadi karena adanya hubungan dengan peningkatan pH menjadi lebih basa dimana kurkumin akan lebih berwarna merah kecoklatan jika berada dalam suasana basa (4). Sediaan salep berwarna jingga sesuai dengan standar warna Pantone 137 C (34) pada minggu 0. Berubah pada minggu ke-2 menjadi lebih pucat sesuai dengan standar warna Pantone 1495 C (34) untuk suhu dingin, sedangkan pada suhu kamar dan suhu hangat tetap. Sediaan salep menjadi lebih pucat pada suhu dingin akibat dari minyak yang menyusun sediaan salep ini mengalami sedikit pembekuan sehingga warna menjadi lebih pucat, sama halnya ketika minyak disimpan dalam suhu dingin sehingga minyak tersebut tampak seperti berkabut. Hasil pengamatan organoleptis ini dapat dilihat pada Tabel 6 – 14. Ketiga bentuk sediaan berbau kunyit selama penyimpanan 8 minggu pada ketiga suhu tanpa adanya bau lain, hal ini dikarenakan kandungan kurkumin dari kunyit yang ada sebesar 5% sehingga

sedikit banyak akan memberikan bau kunyit pada sediaan. Namun tidak ditemukan adanya bau lain, hal ini menunjukkan bahwa fase minyak dalam krim dan salep tidak mengalami oksidasi yang berarti. Semua bentuk sediaan di ketiga suhu yang berbeda tidak memperlihatkan terjadinya pemisahan, hanya saja pada sediaan salep sedikit meleleh pada penyimpanan suhu hangat akan tetapi akan kembali mengeras jika dikembalikan kepada suhu ruang, sehingga ketiga bentuk sediaan tersebut dinyatakan stabil secara organoleptis. Tidak adanya pemisahan disebabkan karena emulgator yang digunakan mampu untuk menstabilkan emulsi pada sediaan krim, dan *gelling agent* yang digunakan mampu untuk menjaga penyerapan air didalamnya pada sediaan gel.

2) Pengukuran pH

Selama 8 minggu, pemeriksaan pH krim dan gel tidak menunjukkan pH yang tetap, seperti yang dapat dilihat pada Tabel 15 – 17. Nilai pH sediaan krim pada penyimpanan selama 8 minggu di ketiga suhu berkisar antara 6,14 – 6,86. Nilai pH krim umumnya meningkat tiap pengukuran, dengan peningkatan pH tertinggi terjadi pada penyimpanan krim suhu dingin. Hal ini diduga terkait hubungannya dengan hasil pengukuran diameter globul rata-rata sediaan krim dimana diameter globul rata-rata terbesar juga dimiliki oleh sediaan krim pada suhu dingin. Sedangkan nilai pH sediaan gel pada penyimpanan selama 8 minggu di ketiga suhu berkisar antara 6,44 – 6,70. Nilai pH gel umumnya juga meningkat tiap pengukuran, dengan peningkatan pH tertinggi terjadi pada penyimpanan gel suhu kamar. Peningkatan pH yang

terjadi pada sediaan diduga akibat terjadinya pelepasan ion hidroksida (OH^-) yang dimiliki oleh kurkumin akibat adanya proses oksidasi lambat yang bergantung pada kondisi penyimpanan masing-masing sediaan.

Perubahan tersebut masih dapat diterima karena tidak jauh dari *range* pH kulit (4,5-6,5) dengan catatan bahwa pH tertinggi masih dalam tingkat netral (13). Hal tersebut sangat baik mengingat bila pH sediaan terlalu asam dapat menyebabkan kulit iritasi sedangkan bila pH sediaan terlalu basa dapat menyebabkan kulit gatal-gatal dan bersisik.

3) Pemeriksaan konsistensi krim, salep, dan gel

Pemeriksaan konsistensi ketiga bentuk sediaan dilakukan dengan menggunakan penetrometer. Pemeriksaan ini bertujuan untuk memeriksa konsistensi sediaan sehingga dapat diketahui apakah sediaan yang dihasilkan termasuk semipadat yang mudah diaplikasikan kepada kulit atau tidak. Pemeriksaan dilakukan pada minggu ke-0 dan minggu ke-8 pada suhu kamar. Dari hasil pemeriksaan konsistensi ketiga bentuk sediaan seperti yang ditampilkan pada Tabel 18 dan Gambar 27 menunjukkan bahwa masing-masing sediaan mengalami kenaikan angka kedalaman penetrasi kerucut yang menunjukkan adanya penurunan konsistensi pada minggu ke-8 jika dibandingkan dengan minggu ke-0. Dari hasil pengukuran konsistensi ketiga sediaan, gel memberikan nilai tertinggi, diikuti oleh krim dan kemudian salep. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan gel konsistensinya lebih kecil dan lebih mudah menyebar dibandingkan krim dan salep. Perbedaan konsistensi dari masing-masing sediaan dapat diakibatkan dari karakter bahan-bahan

penyusun sediaan, dimana karakter bahan penyusun sediaan salep memberikan konsistensi yang lebih besar. Disamping itu kandungan air yang ada juga memberikan pengaruh terhadap konsistensi, sehingga sediaan gel dengan kandungan air terbanyak memiliki konsistensi terkecil.

4) Pengukuran diameter globul rata-rata

Hasil pengukuran diameter globul rata-rata sediaan krim pada penyimpanan selama 8 minggu pada ketiga suhu berkisar antara 0,36 – 0,57 μm seperti yang terdapat pada Tabel 19. Hal ini menunjukkan bahwa diameter globul rata-rata krim sesuai dengan persyaratan diameter globul emulsi keruh yaitu 0,1 – 10 μm (36). Hasil pengukuran diameter globul rata-rata sediaan krim di ketiga suhu secara umum mengalami perubahan dan mengalami peningkatan ukuran. Peningkatan ukuran dari yang paling besar secara berurutan terjadi pada penyimpanan suhu dingin, suhu hangat, dan suhu ruang.

Peningkatan ukuran diameter dari globul tampak merupakan faktor utama dalam menentukan laju *creaming*. Pada *creaming*, fase minyak pertama-tama akan membentuk bulatan-bulatan globul. Globul-globul ini kemudian akan bergabung membentuk globul yang lebih besar. Semakin lama, globul yang berukuran besar ini juga akan bergabung dengan globul besar lainnya dan membentuk lapisan minyak yang terpisah dari fase air. Peningkatan diameter dari globul-globul minyak akan meningkatkan laju *creaming* sebesar empat kalinya (36). Semakin besar kenaikan ukuran

diameter globul rata-rata diduga krim tersebut yang akan paling cepat tidak stabil.

Peningkatan ukuran diameter globul yang terjadi dapat disebabkan oleh peningkatan suhu selama penyimpanan. Panas dapat mengurangi efektifitas dari surfaktan, meningkatkan jumlah koalesens, mengubah muatan dua lapisan dan menurunkan efektifitas zat penstabil.

Suhu dingin juga dapat merusak suatu emulsi lebih dari pemanasan karena kelarutan emulgator baik dalam fase minyak maupun dalam fase air lebih sensitif terhadap pendinginan daripada terhadap pemanasan sedang. Pada suhu 4°C, air akan mengalami peningkatan volume sehingga dapat mengembangkan tekanan yang dapat merusak bulatan dari tetesan emulsi sehingga dapat meningkatkan ukuran globul (36).

b. *Cycling test*

Cycling test dilakukan untuk menguji produk terhadap kemungkinan mengalami kristalisasi atau berawan dan untuk menguji emulsi sebagai indikator kestabilan emulsi (37), sedangkan pada gel untuk menguji apakah terjadi sineresis pada gel. Sineresis adalah gejala pada saat gel mengerut secara alamiah dan sebagian dari cairannya terperas ke luar. Hal ini terjadi karena struktur matriks serat gel yang terus mengeras dan akhirnya mengakibatkan terperasnya air ke luar. Uji ini dilakukan dengan menyimpan masing-masing sediaan pada suhu $4^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ selama 24 jam ke mudian dipindahkan ke dalam oven pada suhu $40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ selama 24 jam. Perlakuan

ini disebut satu siklus, siklus ini dilakukan sebanyak 6 kali untuk memperjelas perubahan yang terjadi. Setelah sediaan didinginkan akan terjadi pelepasan air pada sediaan, namun jika film pengemulsi dapat bekerja kembali di bawah tekanan yang diinduksi oleh kristal es sebelum koalesens terjadi maka sistem emulsi tersebut akan stabil pada sediaan krim, sedangkan jika struktur matriks serat gel dapat bertahan pada kondisi ini maka sineresis tidak terjadi. Hasil pengamatan *cycling test* pada ketiga bentuk sediaan seperti yang dapat dilihat pada Tabel 20 dan Gambar 31 menunjukkan hasil yang stabil dimana tidak terjadi pemisahan fase.

c. Pengamatan uji mekanik

Uji mekanik atau uji sentrifugasi juga merupakan salah satu indikator kestabilan fisik sediaan semipadat. Walaupun emulsi akan stabil pada pengocokan, viskositasnya tidak kembali seperti semula. Hukum Stokes menunjukkan bahwa pembentukan krim merupakan suatu fungsi gravitasi dan kenaikan gravitasi dapat mempercepat pemisahan fase. Sampel krim yang disentrifugasi dengan kecepatan 3800 rpm selama 5 jam hasilnya ekuivalen dengan efek gravitasi selama satu tahun (21). Seperti yang ditunjukkan pada Tabel 21 dan Gambar 32, sediaan krim menunjukkan hasil yang stabil atau tidak terjadi pemisahan fase. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan krim stabil secara fisik selama 1 tahun.

4. Uji Penetrasi Secara *In Vitro*

a. Uji perolehan kembali (UPK) kadar kurkumin dalam sediaan

Kurkuminoid dapat ditetapkan kadarnya dengan beberapa metode, yaitu spektrofotometri secara langsung, fluorometri secara langsung, spektrofotometri dengan pembentukan kompleks kurkumin, kromatografi lapis tipis (KLT), dan kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) (35). Pada dua metode terakhir terdapat tahap pemisahan kurkuminoid sehingga kadar kurkumin dapat ditetapkan secara tepat.

Penetapan kadar kurkumin dalam sediaan ditetapkan secara spektrofotometri secara langsung dengan menggunakan pelarut metanol. Metode ini dipilih karena metode kromatografi memerlukan waktu yang lama sehingga pada pelaksanaannya tidak efisien. Walaupun demikian penetapan kadar secara spektrofotometri secara langsung hanya dapat mendeteksi kurkuminoid secara total. Pelarut metanol dipilih karena dapat melarutkan kurkumin secara sempurna. Selain kurkumin, basis krim dan gel juga dapat larut dalam metanol, sedangkan untuk basis salep diperlukan ekstraksi terlebih dahulu dengan menggunakan campuran pelarut berupa petroleum eter dan metanol. Petroleum eter dipilih karena dapat melarutkan basis salep dan juga tidak bercampur dengan metanol sehingga proses penarikan kurkumin dapat dilakukan dengan mudah.

Larutan sampel diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum kurkumin yaitu 420 nm. Kurva serapan larutan standar kurkumin

dalam metanol dapat dilihat pada Gambar 33. Basis krim dan basis gel yang ikut terlarut di dalam metanol tidak memberikan serapan pada panjang gelombang 420 nm. Oleh karena itu pada larutan sampel tidak diperlukan ekstraksi lebih lanjut untuk memisahkan kurkumin dari basis krim dan basis gel.

Hasil penetapan kadar kurkumin pada ketiga bentuk sediaan tersebut masih memenuhi batas spesifikasi uji perolehan kembali yang dinyatakan dalam spesifikasi periksa.

Spesifikasi waktu simpan atau spesifikasi periksa atau spesifikasi umur produk adalah spesifikasi yang harus dipenuhi sepanjang waktu simpannya, yaitu 90 – 110% (32). Kadar perolehan kembali rata-rata kurkumin yang didapat dari perhitungan adalah sebesar 105,75% untuk sediaan krim, 91,25% untuk sediaan salep, dan 104,73% untuk sediaan gel. Kadar perolehan kembali rata-rata kurkumin yang melebihi dari yang sebenarnya diduga karena terjadi kesalahan dalam teknis pengerjaan. Hasil ini dapat dilihat pada Tabel 24. Contoh perhitungan kadar perolehan kembali dapat dilihat pada Lampiran 5.

b. Uji penetrasi kurkumin

Uji penetrasi dapat dilakukan baik secara *in vivo* maupun secara *in vitro*. Dalam penelitian ini, dilakukan uji penetrasi secara *in vitro* dengan menggunakan sel difusi Franz. Pengujian dilakukan untuk mengetahui jumlah kurkumin yang dapat berpenetrasi melalui kulit selama interval waktu tertentu.

Membran yang digunakan yaitu kulit bagian abdomen tikus betina dari galur *Sprague-Dawley* yang berumur 8-10 minggu, dengan berat ± 150 gram dengan ketebalan membran $0,6 \pm 0,1$ mm dan luas membran $1,39 \text{ cm}^2$. Kulit hewan sering digunakan secara luas untuk menggantikan kulit manusia terutama dikarenakan sulitnya untuk mendapatkan kulit manusia, walaupun memang terdapat beberapa variabilitas di antara keduanya. Alasan penggunaan kulit tikus sebagai membran karena cukup mudah didapat dan telah dilaporkan bahwa permeabilitas kulit tikus yang telah dicukur bulunya mirip dengan permeabilitas kulit manusia. Kulit manusia memiliki koefisien permeabilitas sebesar $92,27 \text{ cm/jam} \times 10^5$, sedangkan kulit tikus yang sudah dicukur bulunya memiliki koefisien permeabilitas sebesar $103,08 \text{ cm/jam} \times 10^5$ (38).

Terlebih dahulu rambut tikus dicukur karena dikhawatirkan bahan kimia yang diaplikasikan dapat menempel pada keratin rambut sehingga akan mengurangi jumlah zat aktif yang akan mencapai stratum korneum (16). Rambut tikus dicukur dengan hati-hati agar kulit tidak terluka karena kulit yang luka akan berpengaruh pada penetrasi zat aktif. Lemak subkutan harus dihilangkan terlebih dahulu agar tidak mengganggu penetrasi kurkumin masuk ke dalam kulit. Kulit dapat disimpan dalam lemari pendingin sebelum digunakan tetapi sebaiknya digunakan kulit yang masih segar, kulit dapat digunakan dalam rentang waktu tidak lebih dari 24 jam. Selanjutnya kulit dihidrasi dengan menggunakan larutan medium A-T-M dengan tujuan untuk mengembalikan kulit ke kondisi semula sebelum disimpan dalam lemari

pendingin (38). Hal penting lainnya yang perlu diperhatikan adalah zat aktif dalam hal ini kurkumin harus larut dalam cairan kompartemen reseptor yang digunakan. Ke dalam cairan reseptor juga dapat ditambahkan zat pensolubilisasi untuk zat-zat yang sukar larut dalam cairan reseptornya (16). Contoh cairan reseptor lainnya antara lain etanol, air, serum albumin, dan lainnya. Larutan A-T-M (96,5% v/v dapar asetat, 0,5% v/v tween 80, dan 3% v/v metanol) merupakan cairan reseptor digunakan dalam penelitian ini agar kurkumin dapat larut dalam cairan kompartemen, di samping itu dapar asetat dipilih sebagai simulasi kondisi pH kulit manusia 5,5. Pengadukan pada kompartemen reseptor berfungsi untuk homogenisasi yang dapat mempercepat proses pelarutan zat yang terpenetrasi (16). Pengadukan dilakukan dengan menggunakan pengaduk magnetik dengan kecepatan konstan. Suhu dijaga dengan menggunakan *water jacket* pada $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan menggunakan air yang dialirkan dari termostat. Suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ini menggambarkan suhu tubuh manusia. Suhu harus tetap dijaga karena suhu juga berpengaruh pada banyaknya zat aktif yang dapat terdifusi masuk ke dalam kulit. Semakin tinggi suhu, maka akan semakin banyak zat aktif yang larut dalam kompartemen reseptor sehingga nilai serapan yang diukur akan semakin besar (19). Membran harus kontak dengan cairan reseptor agar sediaan yang diaplikasikan pada membran dapat berpenetrasi langsung menembus kulit menuju cairan reseptor.

Karena banyaknya hal-hal secara teknis yang harus diperhatikan dalam uji penetrasi, maka setiap perbedaan perlakuan dapat memberikan

hasil yang berbeda. Di samping itu, dapat terurainya kurkumin oleh cahaya menyebabkan selama proses sampel dilindungi dari cahaya. Oleh karena itu, dalam penelitian ini diusahakan untuk mengeliminasi segala kemungkinan-kemungkinan yang dapat mengganggu uji penetrasi dengan cara mengkondisikan perlakuan yang sama pada ketiga bentuk sediaan tersebut. Kecepatan pengadukan dan pengambilan sampel juga dapat mempengaruhi hasil uji penetrasi. Makin besar kecepatan pengadukan maka obat dalam kompartemen reseptor akan menjadi semakin homogen sehingga diusahakan menggunakan kecepatan yang sama yaitu 500 rpm pada setiap perlakuan. Tempat dan alat pengambilan sampel juga mempengaruhi hasil uji penetrasi. Adanya variasi dalam ketebalan kulit dapat juga memberikan hasil yang berbeda tetapi sedapat mungkin diusahakan ketebalan kulit yang digunakan kurang lebih sama yaitu sekitar 0,6 mm.

Pengujian dilakukan selama 8 jam dan pengambilan sampel dilakukan sebanyak 11 kali yaitu pada menit ke-10, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480. Sampel setiap kali diambil sebanyak 0,5 ml dan diencerkan dalam labu ukur 5,0 ml. Berarti telah dilakukan pengenceran sebanyak 10 kali. Setiap kali dilakukan pengambilan sampel larutan kompartemen reseptor diganti kembali sebanyak yang diambil menggunakan larutan A-T-M untuk menjaga volume cairan reseptor tetap konstan selama percobaan. Dalam percobaan difusi, larutan dari kompartemen reseptor dipindahkan dan diganti terus-menerus dengan pelarut baru untuk menjaga konsentrasi selalu rendah. Keadaan ini disebut sebagai suatu keadaan "sink", dimana kompartemen

donor sebagai sumber dan kompartemen reseptor sebagai "sink" (36). Dengan demikian dalam perhitungan digunakan faktor koreksi akibat adanya proses pengenceran yang dilakukan. Selanjutnya dilakukan pengukuran serapan sampel dengan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum kurkumin dalam larutan A-T-M yaitu pada 424 nm. Panjang gelombang maksimum didapatkan dari hasil pembuatan kurva serapan. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis karena prosesnya lebih cepat dan mudah, walaupun selektivitas dan spesifisitasnya kurang baik. Untuk setiap formula, uji penetrasi dilakukan sebanyak tiga kali dengan menggunakan krim, salep, dan gel yang juga disiapkan sebanyak tiga kali.

Hasil uji penetrasi menunjukkan jumlah kurkumin yang terpenetrasi terbanyak pada sediaan salep, berikutnya adalah krim, sedangkan yang terkecil adalah sediaan gel dengan jumlah kurkumin yang terpenetrasi selama 8 jam, berturut-turut adalah $192,22 \pm 2,25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$; $69,18 \pm 2,79 \mu\text{g}/\text{cm}^2$; $32,26 \pm 4,63 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Contoh perhitungan jumlah kurkumin yang terpenetrasi dapat dilihat pada Lampiran 6 dan 7. Berdasarkan jumlah kurkumin yang terpenetrasi dapat dihitung persentase jumlah kurkumin yang terpenetrasi dari dosis yang diaplikasikan. Persen kurkumin yang terpenetrasi dari sediaan salep, krim, dan gel secara berturut-turut yaitu $0,53 \pm 0,01\%$; $0,20 \pm 0,01\%$; $0,09 \pm 0,01\%$. Contoh perhitungan persentase jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi dapat dilihat pada Lampiran 9.

Salah satu faktor yang mempengaruhi penetrasi melalui membran adalah harga koefisien partisi obat yang tergantung dari kelarutannya dalam minyak dan air. Dalam hal ini, kurkumin memiliki kelarutan yang baik pada minyak, sehingga basis salep yang memiliki kandungan minyak paling tinggi di antara semua sediaan dapat membuat kurkumin yang terlarut lebih banyak dan memudahkan penetrasi kurkumin dari salep. Di samping itu, penetrasi melintasi stratum korneum dapat terjadi karena adanya proses difusi. Dalam hal ini proses penetrasi terjadi lebih banyak melalui absorpsi transepidermal jalur transelular yang berarti jalur melalui protein di dalam sel dan melewati daerah yang kaya akan lipid. Hal ini dimungkinkan karena kurkumin memiliki kelarutan yang baik dalam minyak sehingga akan memudahkan proses penetrasi bila melalui jalur tersebut (18).

Krim mengandung fase minyak sebagai fase dalam dan fase air sebagai fase luar. Dimana fase minyak akan membantu melarutkan kurkumin. Namun, penetrasi kurkumin dari sediaan krim lebih kecil dibandingkan salep. Hal ini dikarenakan adanya fase air dalam basis krim yang mempengaruhi tingkat kelarutan kurkumin dibandingkan salep yang kandungannya minyaknya lebih tinggi sehingga penetrasi juga menjadi lebih tinggi.

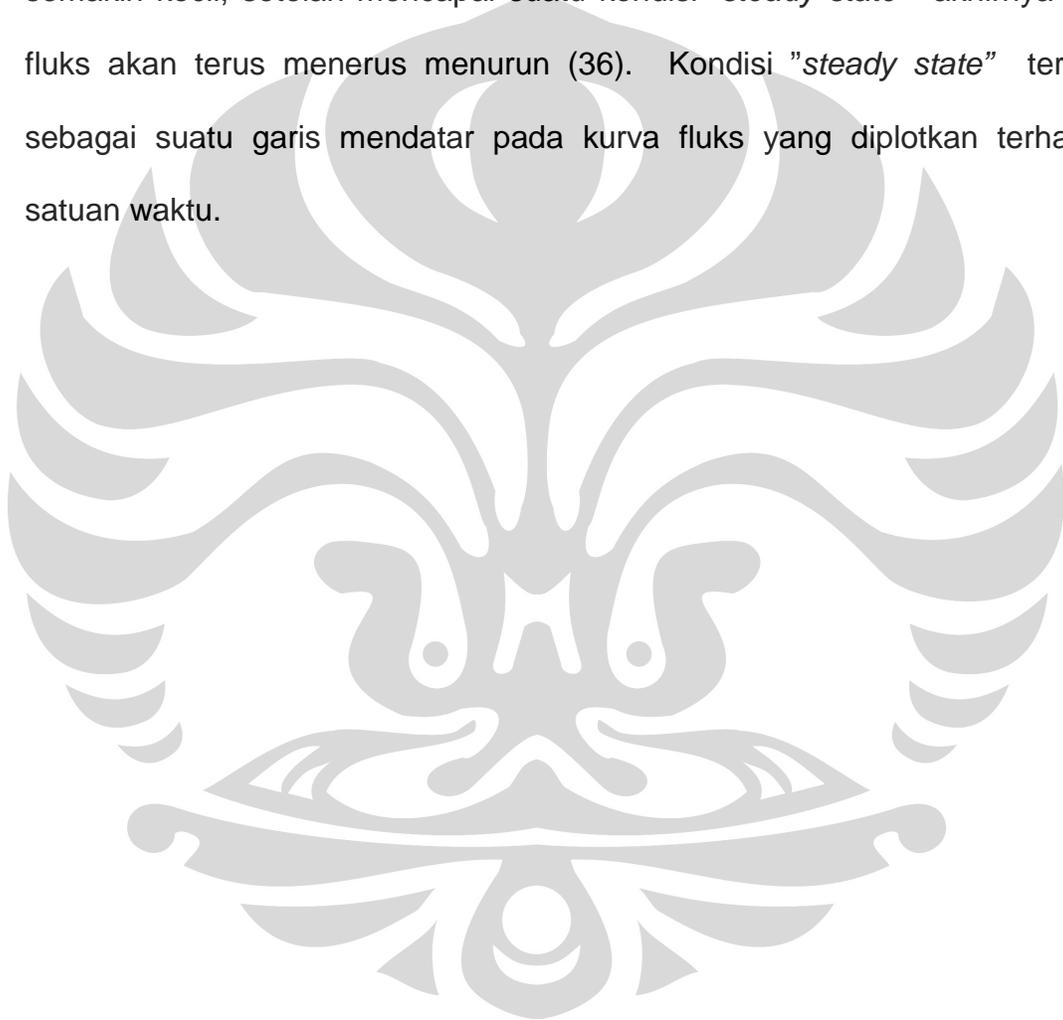
Pada gel menunjukkan jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi dan kecepatan penetrasi yang terkecil. Hal ini disebabkan karena penyusun utama dari sediaan gel adalah air sedangkan kurkumin tidak larut dalam air sehingga tidak dapat membantu kelarutan. Kurkumin pada sediaan gel

umumnya hanya terdispersi secara merata, hal inilah yang menyebabkan penetrasi kurkumin dari sediaan gel paling kecil dibandingkan bentuk sediaan lainnya.

Penetran terdifusi dari kompartemen donor menuju kompartemen reseptor secara difusi pasif sesuai dengan kaidah hukum Fick. Hukum Fick pertama memberikan aliran (laju difusi melalui satuan luas) dalam aliran pada keadaan tunak (*steady state*). Hukum Fick kedua secara umum menyatakan suatu perubahan dalam konsentrasi difusan terhadap waktu pada setiap jarak, x , yakni suatu aliran keadaan tunak (36).

Mula-mula konsentrasi difusan dalam kompartemen donor akan turun dan konsentrasi difusan dalam kompartemen reseptor akan naik sampai sistem tersebut mencapai keseimbangan. Bila sistem tersebut telah berada dalam periode waktu yang cukup, konsentrasi difusan dalam kompartemen donor dan kompartemen reseptor menjadi konstan terhadap waktu. Pada penetrasi dalam keadaan tunak, laju hilangnya obat dari pembawa dalam kompartemen donor adalah sama dengan laju berkurangnya obat dalam kompartemen reseptor. Laju penetrasi akan meningkat mencapai puncak, kemudian selanjutnya akan mengalami penurunan. Hal ini terlihat dalam nilai fluks kurkumin yang meningkat pada menit-menit awal, selanjutnya setelah menurun lalu nilai fluks akan meningkat kembali pada waktu yang berbeda. Pada umumnya fluks akan meningkat pada menit ke-120 sampai menit ke-180. Hal ini diduga karena jarak waktu pengambilan sampel yang berubah dari sebelumnya dan belum tercapainya nilai "*steady state*". Di samping itu,

hal ini dikarenakan pada menit tersebut, masih terdapat gradien konsentrasi yang cukup besar antara kompartemen donor dan kompartemen reseptor. Gradien konsentrasi merupakan "*driving force*" untuk suatu molekul melewati membran secara difusi pasif. Lama-kelamaan gradien konsentrasi akan semakin kecil, setelah mencapai suatu kondisi "*steady state*" akhirnya nilai fluks akan terus menerus menurun (36). Kondisi "*steady state*" terlihat sebagai suatu garis mendatar pada kurva fluks yang diplotkan terhadap satuan waktu.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil uji penetrasi secara *in vitro* dapat disimpulkan bahwa sediaan kurkumin dalam bentuk salep pada penelitian ini memberikan hasil penetrasi tertinggi dibandingkan dengan krim dan gel dalam uji penetrasi yang dilakukan selama 8 jam dengan alat sel difusi Franz menggunakan membran abdomen tikus galur *Sprague-Dawley*.

Ketiga bentuk sediaan baik krim, salep, dan gel yang disimpan pada suhu kamar, suhu hangat ($40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$), dan suhu dingin ($4^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu dapat dinyatakan stabil secara fisik.

B. SARAN

1. Perlu dilakukan uji stabilitas kimia dan stabilitas mikrobiologi karena parameter kestabilan fisik saja tidak cukup untuk mengetahui kestabilan suatu sediaan.
2. Perlu dilakukan uji penetrasi kurkumin dalam basis krim, salep, dan gel secara *in vitro* dengan alat sel difusi Franz menggunakan membran kulit kadaver manusia.

3. Perlu digunakan alat Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) dalam analisa sampel sehingga didapatkan hasil yang lebih spesifik dan sensitif.



DAFTAR ACUAN

1. Oktors, L. *Pemanfaatan Obat Tradisional dengan Pertimbangan Manfaat dan Keamanannya*. Majalah Ilmu Kefarmasian Vol.III No.1. Departemen Farmasi FMIPA UI. April 2006: 1-7.
2. Anonim. *Monografi Ekstrak Tumbuhan Indonesia*. Vol. 1. Jakarta: Departemen Kesehatan RI – Direktorat Jendral Badan POM RI. 1989: 77-79.
3. Aggarwal, Bharat B., C. Sundaram, N. Malani, H. Ichikawa. *Curcumin: The Indian Solid Gold*. ETO. 2006: 1-5.
4. Sharma, R.A., A.J. Gescher, W.P. Steward. *Curcumin: The Story So Far*. United Kingdom: European Journal of Cancer. 2005: 1959.
5. Harry, Ralph G. *Harry's Cosmetology 7th Ed*. London: Longman Group Ltd. 1982: 5-6.
6. Orkin, M., H.I. Maibach, M.V. Dahl. *Dermatology*. Philadelphia: Appleton & Large. 15.
7. Syamsuhidayat, S. S & J. R. Hutapea. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*, Jilid I. Jakarta: Departemen Kesehatan RI Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Indonesia. 1991.
8. Witt, Krista & D. Bucks. *Studying In Vitro Skin Penetration and Drug Release to Optimize Dermatological Formulations*, Dalam: *Pharmaceutical Technology*. New York: Anvanstar Communication Inc.. 2003.
9. Anonim. *Materia Medika Indonesia*. Jilid 1. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1977: 47.
10. Anonim. *Vedemekum Bahan Obat Alam*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI – Dirjen Badan POM. 1989.
11. Aggarwal, Bharat B. *Curcumin Derived from Tumeric (Curcuma longa): a Spice for All Season*. CRC Press. 2005: 359.

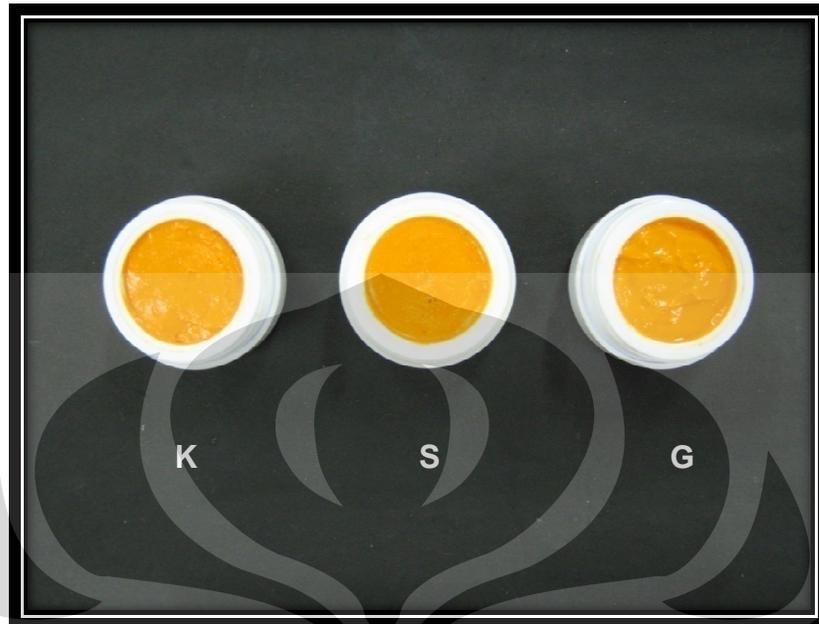
12. Araújo, CAC., LL. Leon. *Biological Activities of Curcuma longa. L.* Rio de Janeiro: Mem Inst Oswaldo Cruz. 2001: 724-726.
13. Subowo. *Histologi Umum Edisi I.* Jakarta: Bumi aksara. 1992: 11-12.
14. Langley, & Lenny Lester. *Dynamic anatomy and physiology.* USA: Mc Graww Hill Inc. 1958: 67.
15. Willis, R A. *The Principles of Phatology including Bacteriology, 2nd edition.* London: Butterworths. 1961: 12-20.
16. Angel. *Pengaruh Natrium Askorbat dan Tokoferol Asetat Terhadap Penetrasi Kafein Dalam Sediaan Krim Antiselulit Secara In Vitro Dengan Menggunakan Sel Difusi Franz.* Skripsi Sarjana Farmasi. Depok: FMIPA UI. 2008: 7, 13, 25.
17. Lund, W. *The Pharmaceutical Codex, 12th edition.* London: The Pharmaceutical Press. 1994.
18. Walters, K.A. & Jonathan H. *Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement.* New York: Marcel Dekker Inc. 1993: 335-361.
19. Ansel, Howard C., Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, Edisi 4. Terj. Dari *Introduction to Pharmaceutical Dosage Form*, oleh Farida Ibrahim Jakarta: UI Press. 1989: 314, 492.
20. Anonim. *Farmakope Indonesia Edisi III.* Jakarta: Departemen Kesehatan RI. 1979: 8, 33.
21. Roger, M. *Harry's Cosmetology 8th Ed.* New York: Chemical Publishing Co. Inc. 2000.
22. Sulistiyani, Dewi. *Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Serta Kimia Krim Kurkumin.* Skripsi Sarjana Farmasi. Depok: FMIPA UI. 2008: 32.
23. Anonim. *Farmakope Indonesia Edisi IV.* Jakarta: Departemen Kesehatan RI. 1995: 18, 1030, 1038, 1039.
24. Ansel, Howard C. *Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems 7 th edition.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 1999.

25. Anonim. *Martindale the Extra Pharmacopeia 28th edition*. London: The pharmaceutical Press. 1982: 1065.
26. Aulton, M.E. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. New York: Churchill Livingstone. 1988.
27. Juliana. *Stabilitas Gel Dari Serbuk Hasil Freeze Dry Perasan Daun Rumput Lidah Lembu (Aneilema nudiflora (L.) Wall.)*. Skripsi Sarjana Farmasi. Depok: FMIPA UI. 2005: 1, 6.
28. Anonim. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London: American Pharmaceutical Association. 1994: 7, 71, 99, 209, 243, 262, 306, 310, 314, 331, 407, 411, 494, 538.
29. Anggraeni, Citra Ayu. *Pengaruh Bentuk Sediaan Krim, Gel, dan Salep Terhadap Penetrasi Aminofilin sebagai Antiselulit Secara In Vitro Menggunakan Sel Difusi Franz*. Skripsi Sarjana Farmasi. Depok: FMIPA UI. 2008.
30. Crandal, Wilson T. *Method For Topical Treatment of Carpal Tunel Syndrome*. United States of America. 2005.
31. Lachman, L., Lieberman HA & Kanig JL. *Teori dan Praktek Farmasi Industri I*. Terj. Dari *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, oleh Siti Suyatmi. Jakarta: UI Press, 1994:1080, 1097.
32. Anonim. *United States Pharmacopoeia 30th Edition*. USA: The Official Compendia of Standards. 2007.
33. Suwantong, Orawan, P. opanasopit, U. Ruktanonchai, P. Supaphol. *Electrospun Cellulose Acetate Fiber Mats Containing Curcumin and Release Characteristic of The Herbal Substance*. Polymer. 2007: 7548.
34. Anonim. *PANTONE[®] Formula Guide Coated / Uncoated*, Second edition. New Jersey: Pantone, Inc., 2004-2005: 137C, 138C, 151C, 1495C.
35. Jayaprakasha, G.K., Rao L.J.M., & Sakariah K.K. Antioxidant Activities of Curcumin, Demethoxycurcumin, Bisdemethoxycurcumin. *Food Chemistry*. 2005: 720-724.
36. Martin, A. *Farmasi Fisik*, edisi ketiga. Terjemah dari *Phisical Pharmacy*, oleh Joshita. Jakarta: UI Press, 1993: 1077-1119, 1143-1183.

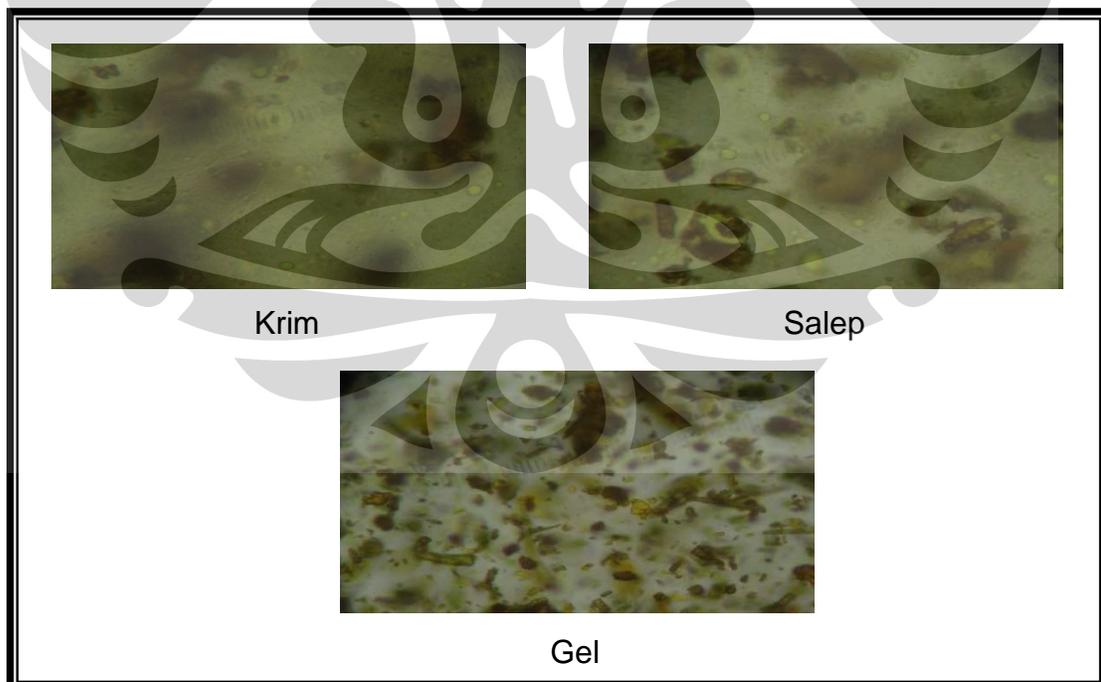
37. Wilkinson, JB. *Harry's Cosmetology*, seventh edition. London: George Godwin, 1982: 13.
38. Wester, R.C. & H.I. Maibach. In Vitro Testing of Topical Pharmaceutical Formulations. Dalam: *Topical Drug Delivery Formulations*. New York: Marcel Dekker Inc., 1990: 215.



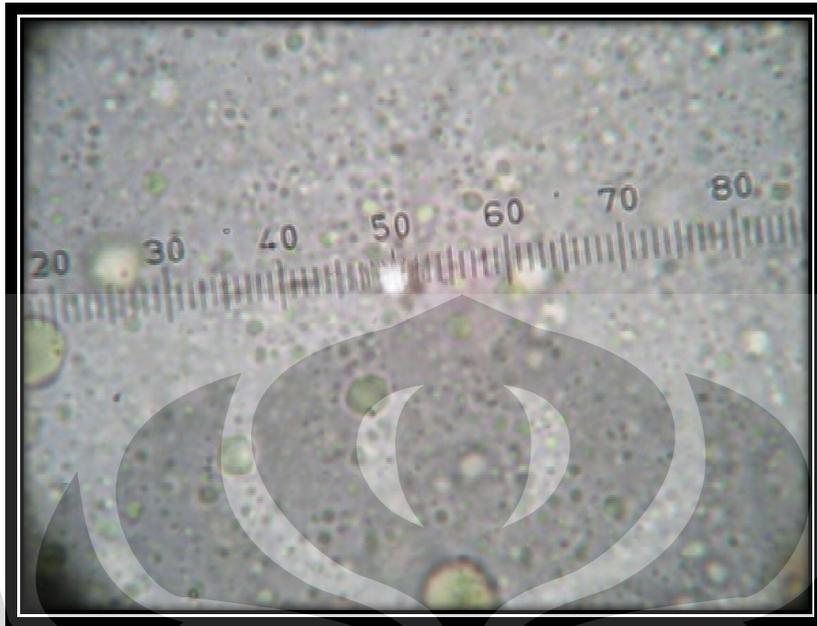




Gambar 12. Foto hasil pengamatan organoleptis krim, salep, dan gel minggu ke-0



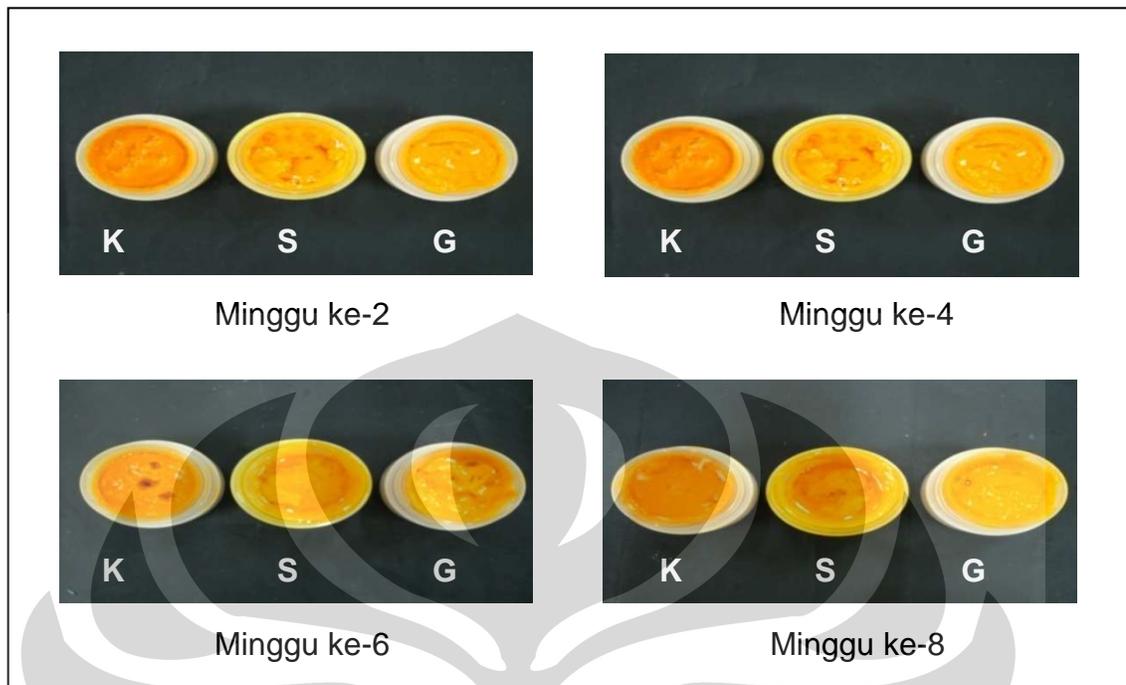
Gambar 13. Foto mikroskopik krim, salep, dan gel pada minggu ke-0 dengan perbesaran 400 kali



Gambar 14. Foto mikroskopik diameter globul rata-rata krim pada minggu ke-0 dengan perbesaran 1000 kali



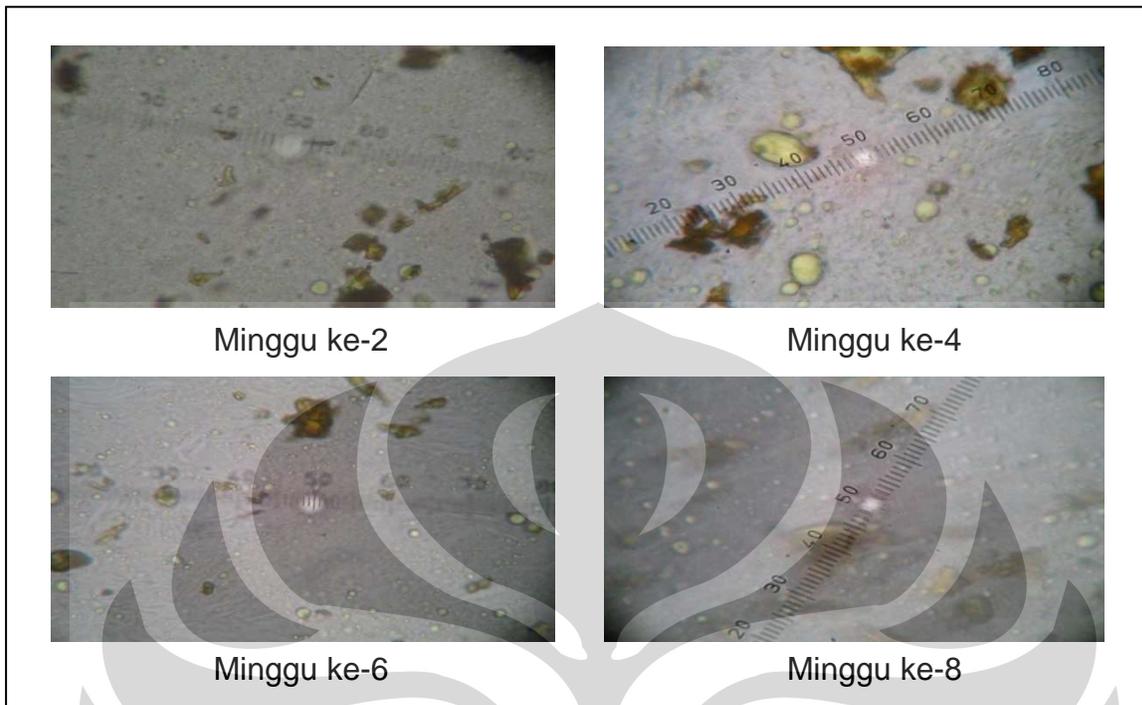
Gambar 15. Foto hasil pengamatan organoleptis krim, salep, dan gel selama 8 minggu pada suhu kamar



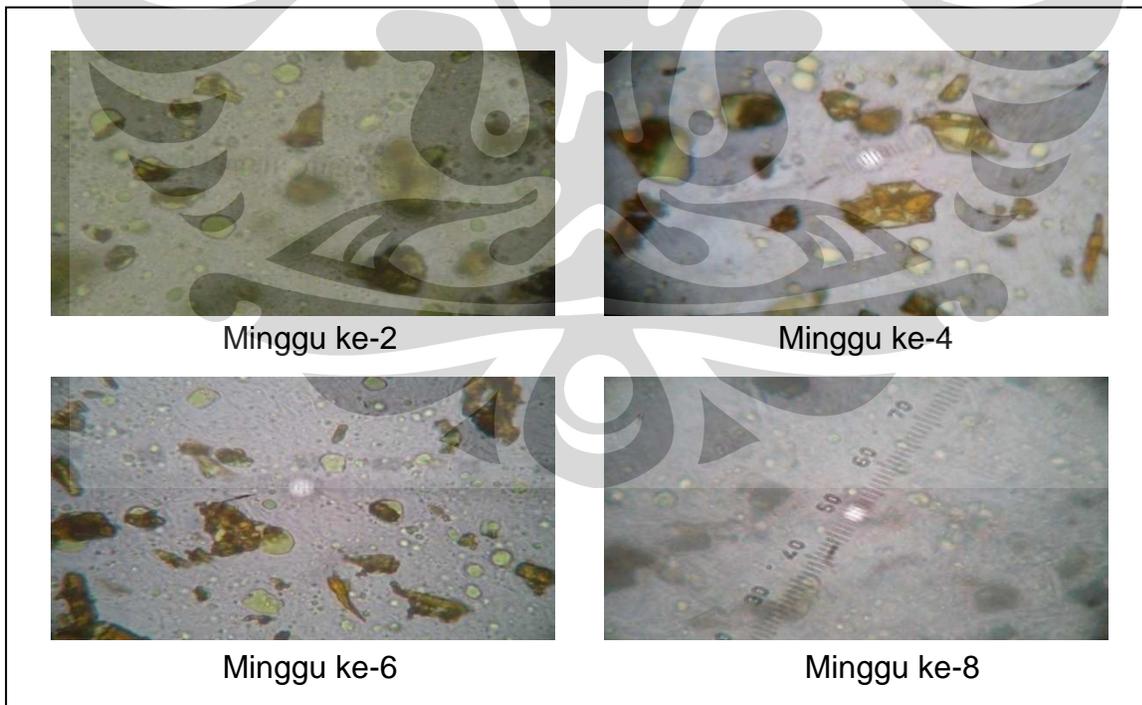
Gambar 16. Foto hasil pengamatan organoleptis krim, salep dan gel selama 8 minggu pada suhu hangat



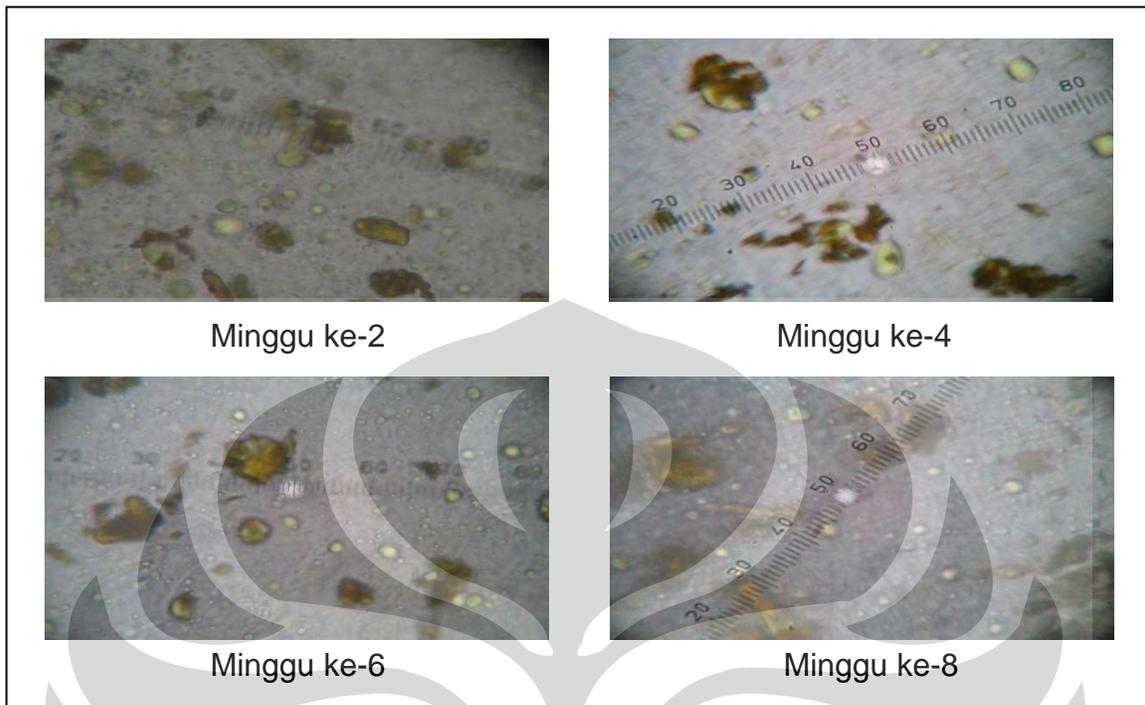
Gambar 17. Foto hasil pengamatan organoleptis krim, salep, dan gel selama 8 minggu pada suhu dingin



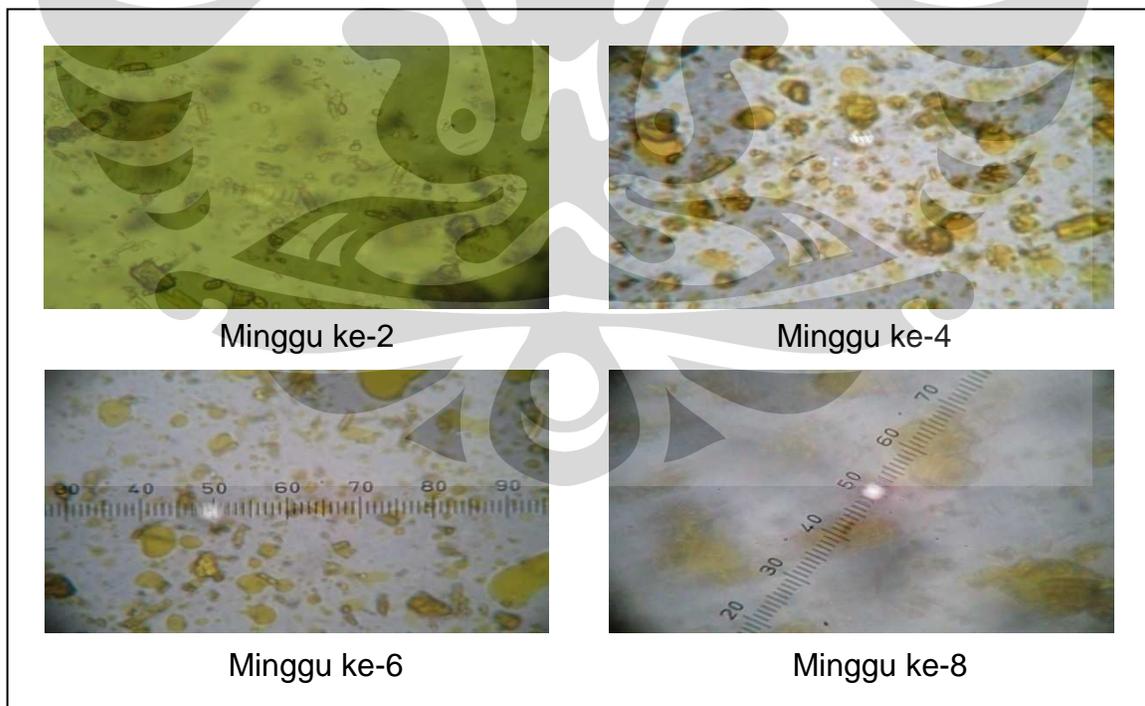
Gambar 18. Foto mikroskopik sediaan krim selama 8 minggu pada suhu kamar dengan perbesaran 400 kali



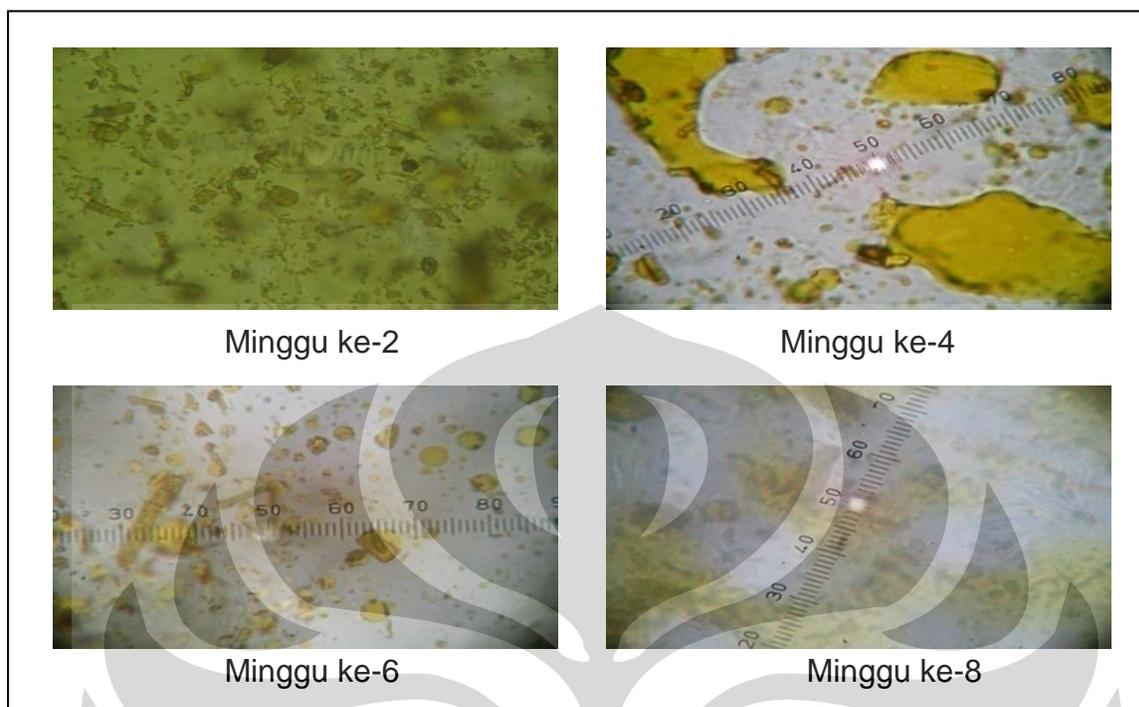
Gambar 19. Foto mikroskopik sediaan krim selama 8 minggu pada suhu hangat dengan perbesaran 400 kali



Gambar 20. Foto mikroskopik sediaan krim selama 8 minggu pada suhu dingin dengan perbesaran 400 kali



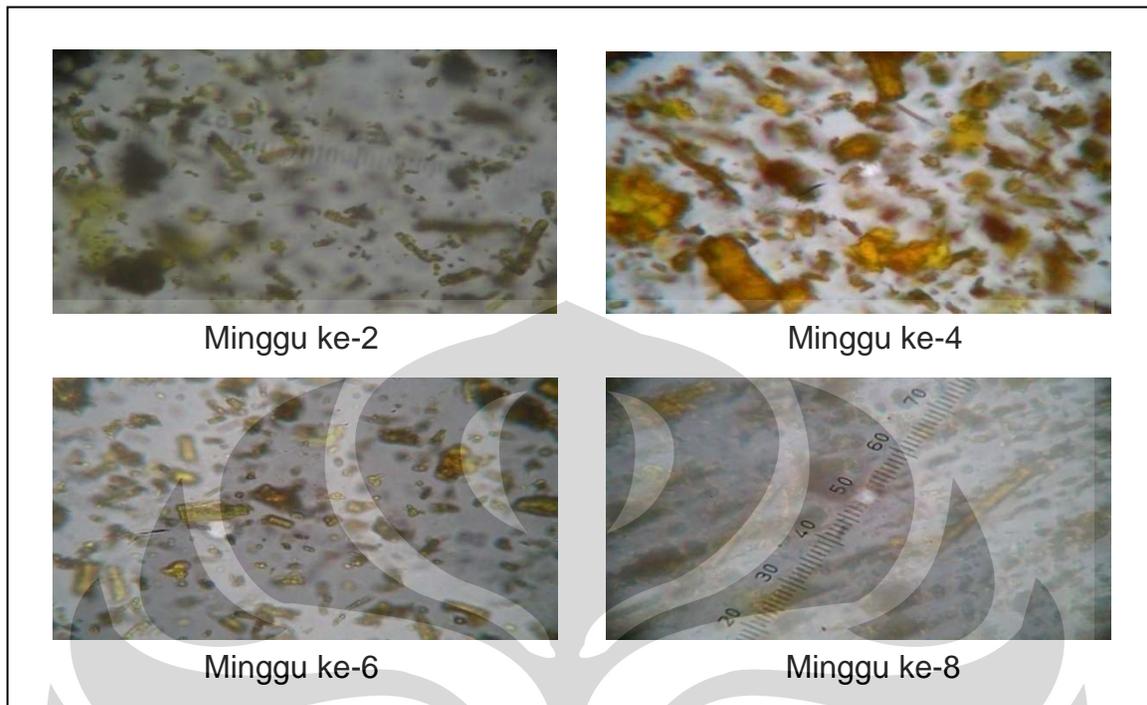
Gambar 21. Foto mikroskopik sediaan salep selama 8 minggu pada suhu kamar dengan perbesaran 400 kali



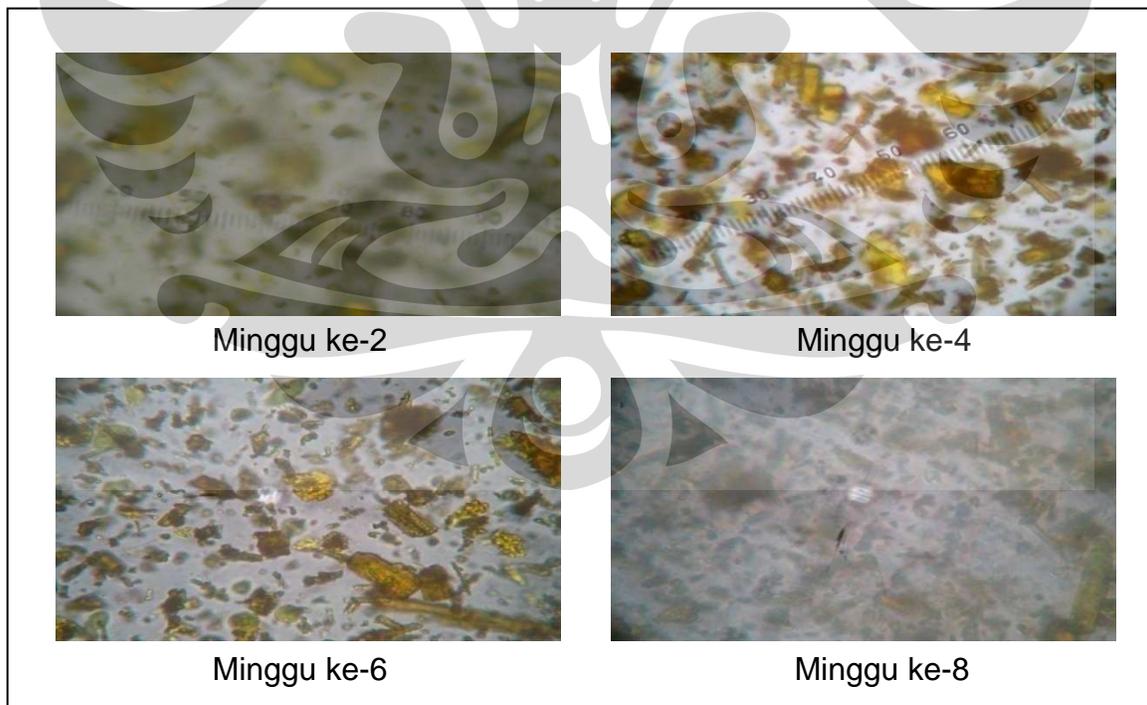
Gambar 22. Foto mikroskopik sediaan salep selama 8 minggu pada suhu hangat dengan perbesaran 400 kali



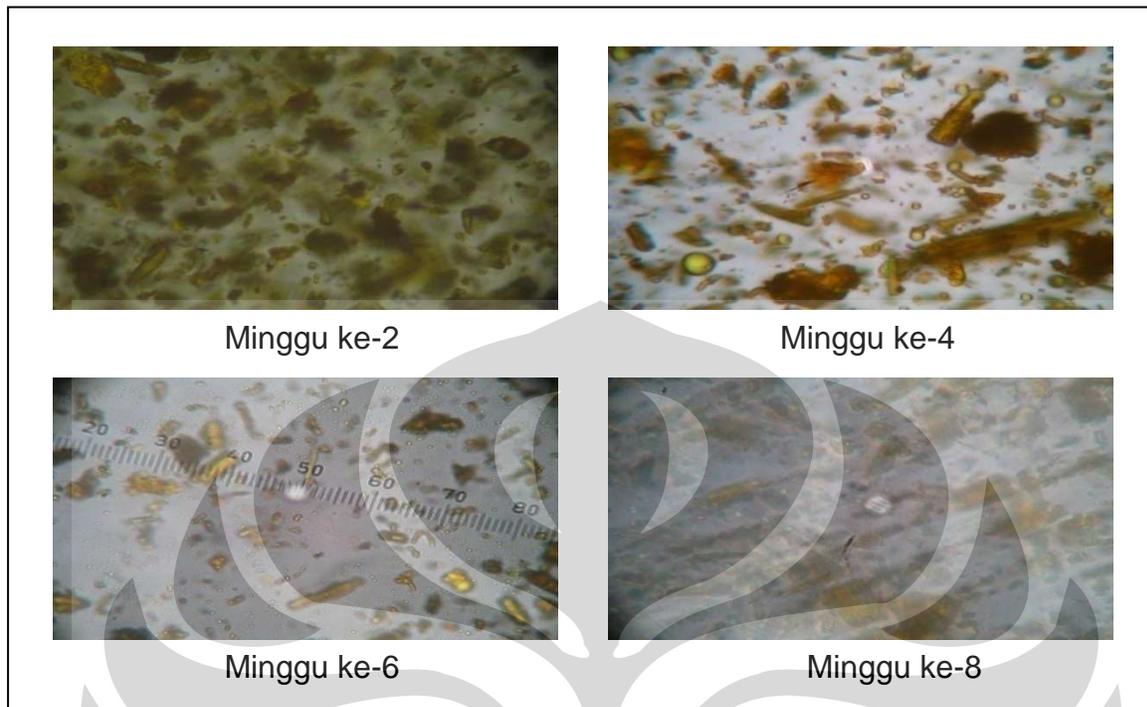
Gambar 23. Foto mikroskopik sediaan salep selama 8 minggu pada suhu dingin dengan perbesaran 400 kali



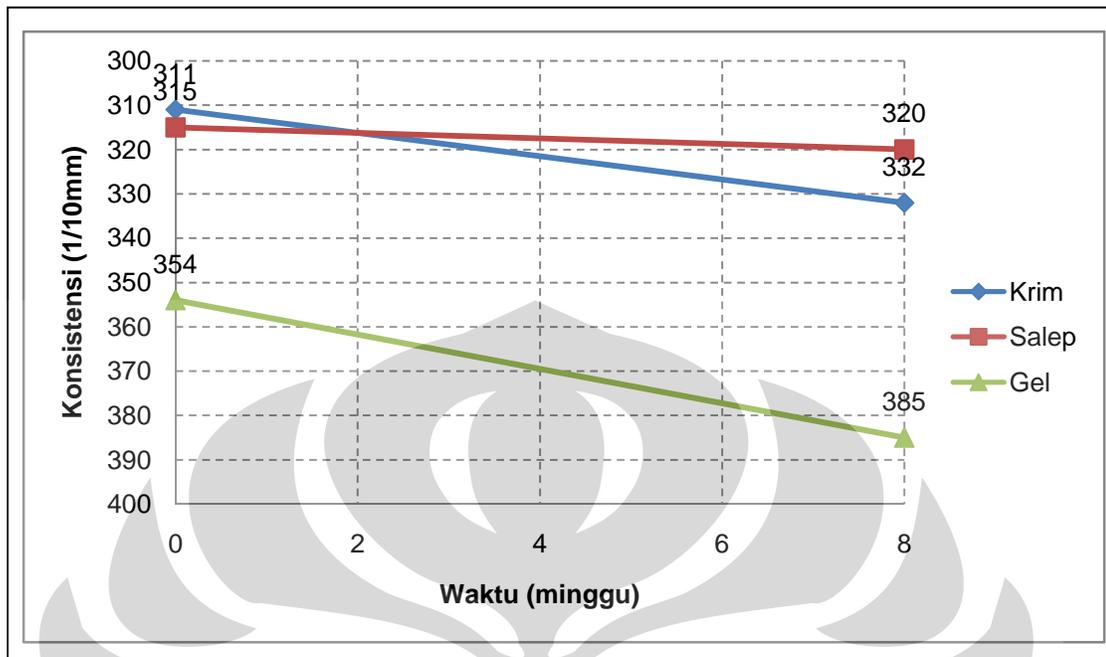
Gambar 24. Foto mikroskopik sediaan gel selama 8 minggu pada suhu kamar dengan perbesaran 400 kali



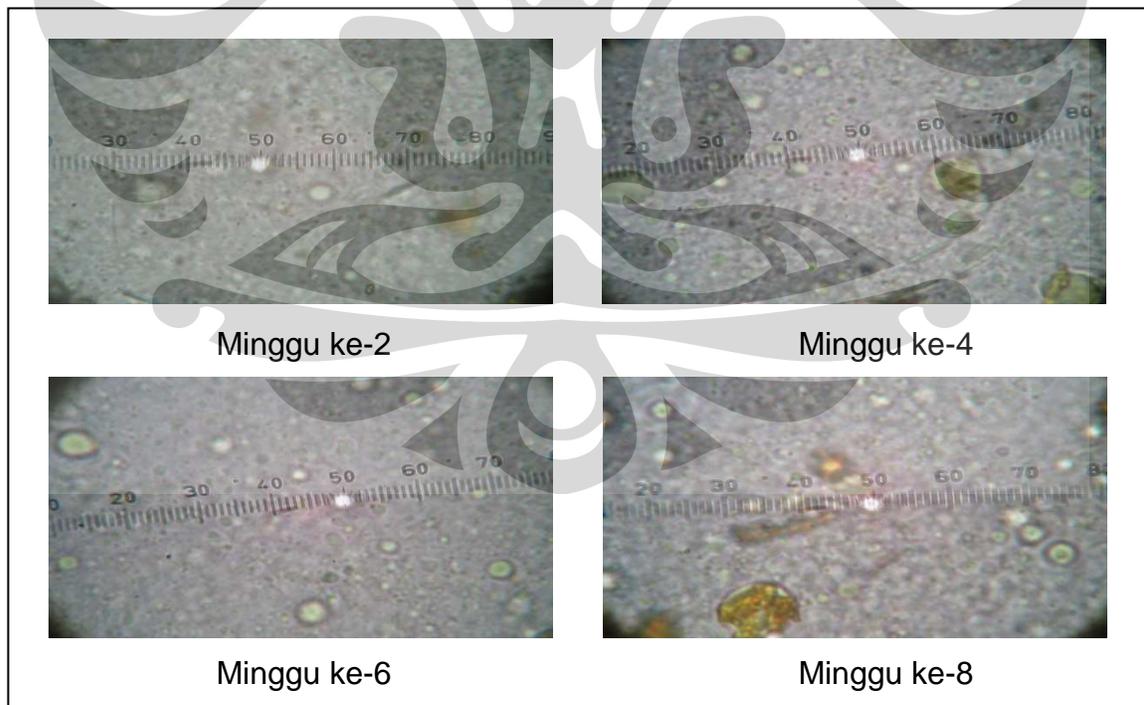
Gambar 25. Foto mikroskopik sediaan gel selama 8 minggu pada suhu hangat dengan perbesaran 400 kali



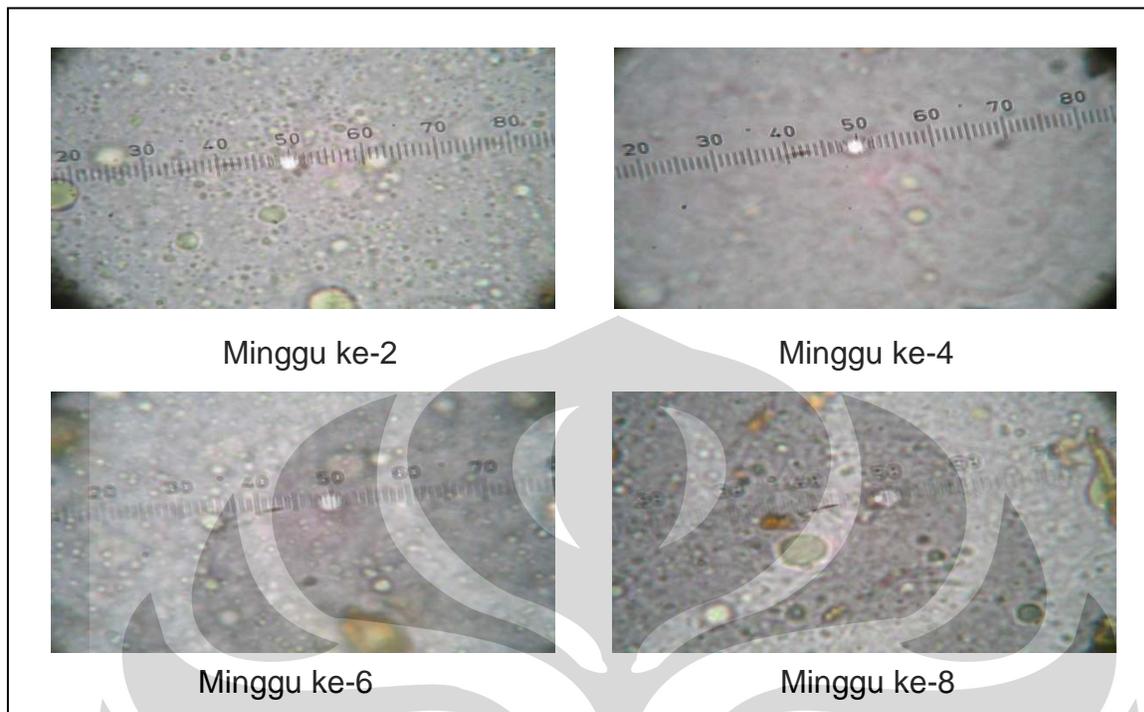
Gambar 26. Foto mikroskopik sediaan gel selama 8 minggu pada suhu dingin dengan perbesaran 400 kali



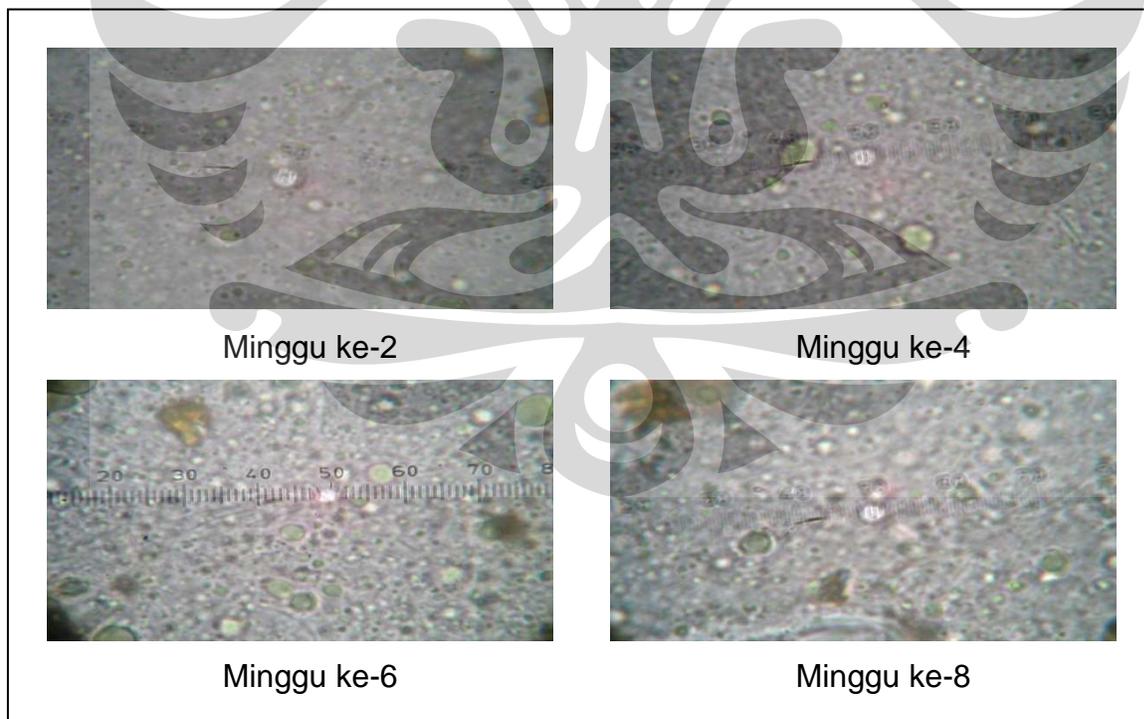
Gambar 27. Kurva perubahan konsistensi krim, salep, dan gel pada minggu ke-0 dan minggu ke-8



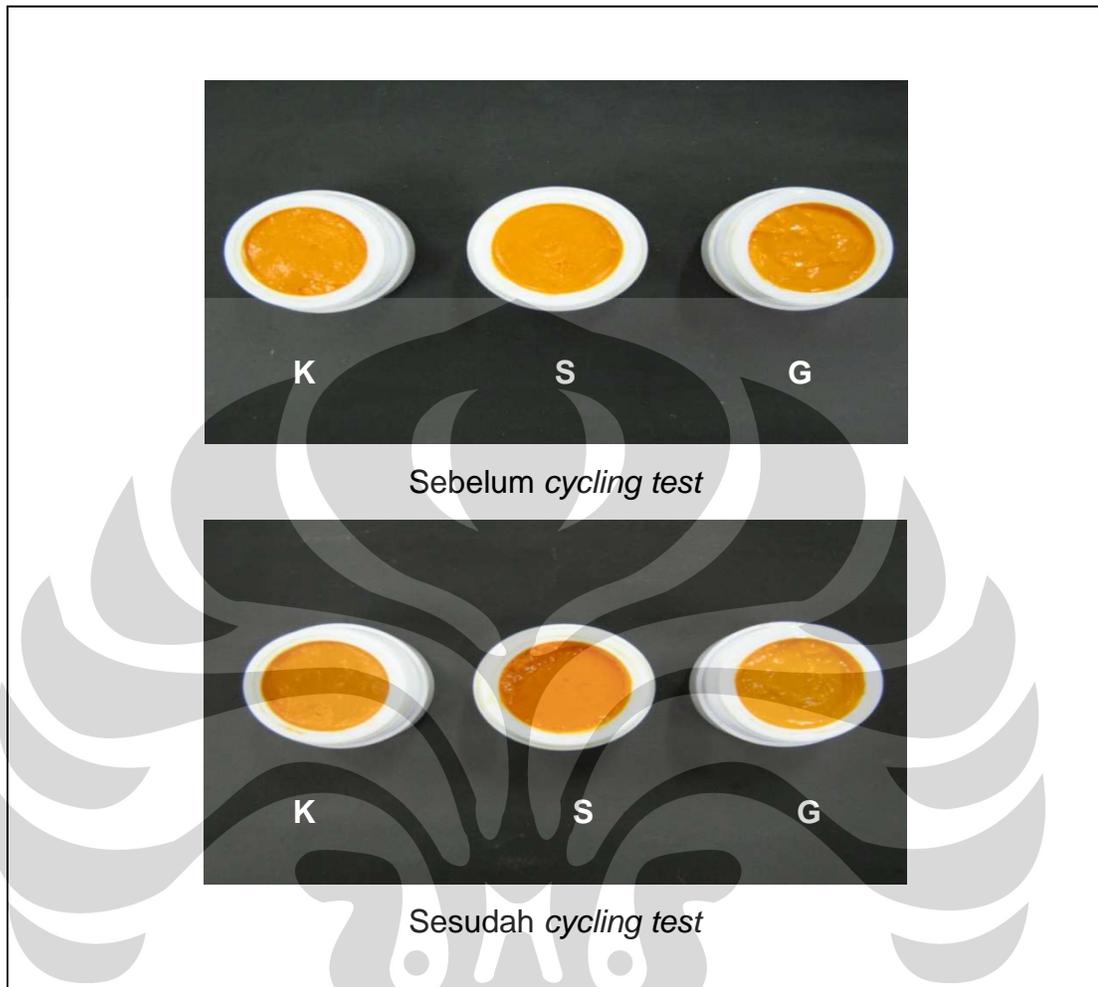
Gambar 28. Foto mikroskopik diameter globul rata-rata krim selama 8 minggu pada suhu kamar dengan perbesaran 1000 kali



Gambar 29. Foto mikroskopik diameter globul rata-rata krim selama 8 minggu pada suhu hangat dengan perbesaran 1000 kali



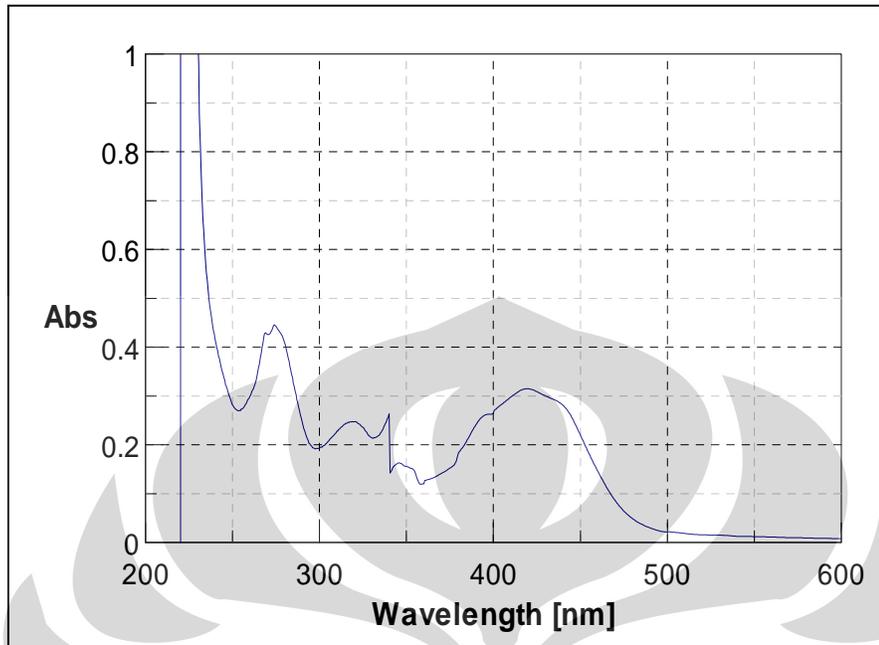
Gambar 30. Foto mikroskopik diameter globul rata-rata krim selama 8 minggu pada suhu dingin dengan perbesaran 1000 kali



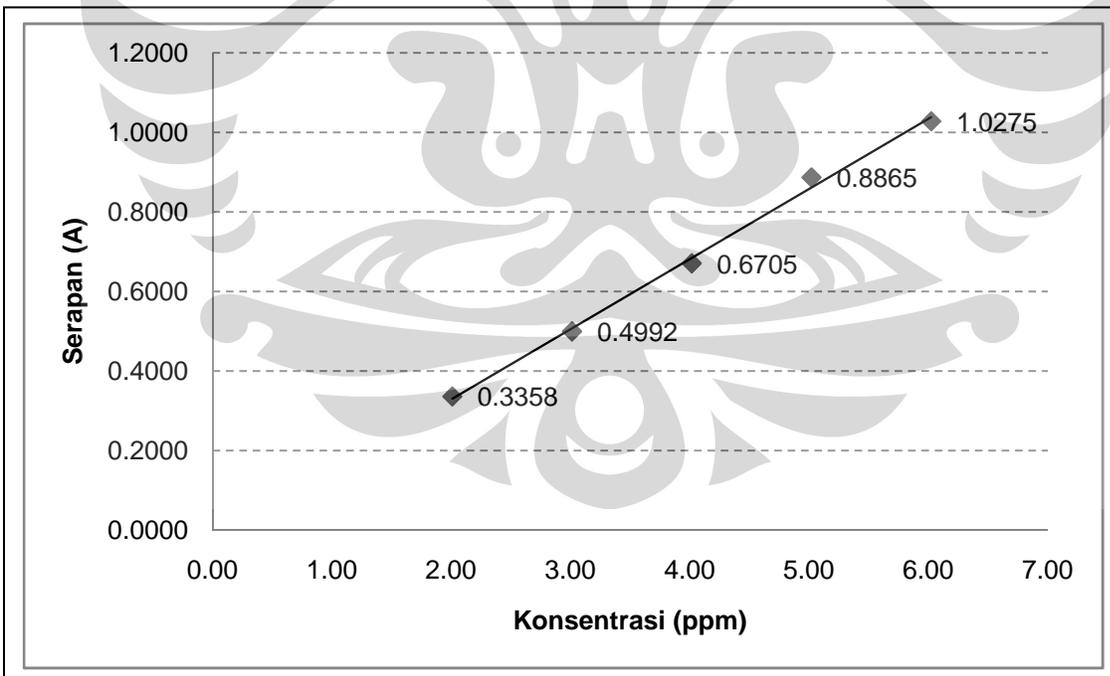
Gambar 31. Foto sediaan sebelum dan sesudah *cycling test*



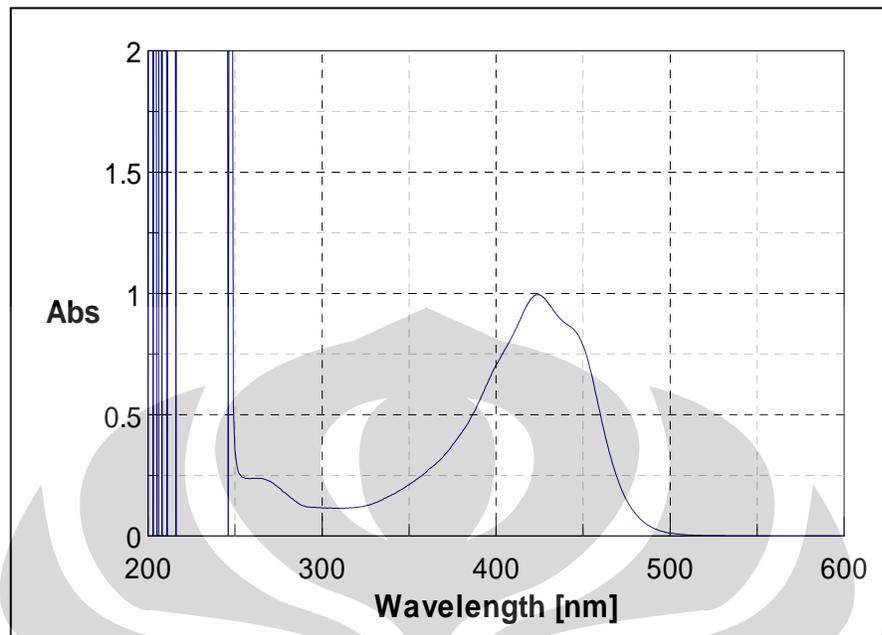
Gambar 32. Foto krim sesudah uji mekanik



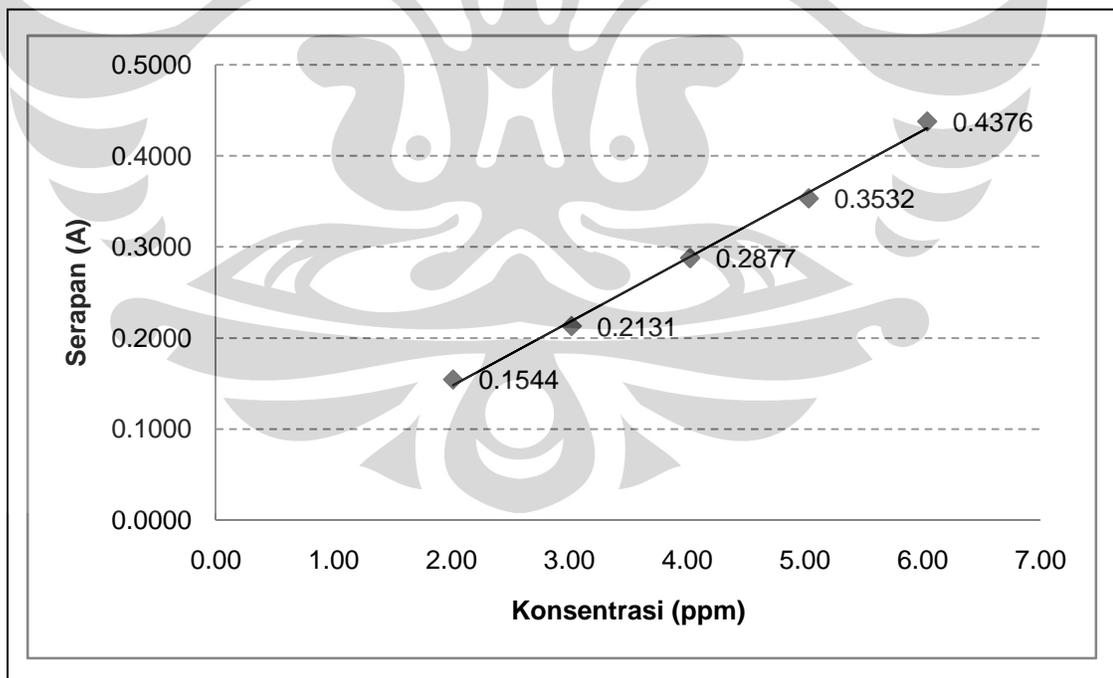
Gambar 33. Spektrum serapan larutan standar kurkumin dalam metanol dengan konsentrasi 1,004 ppm pada panjang gelombang maksimum 420 nm



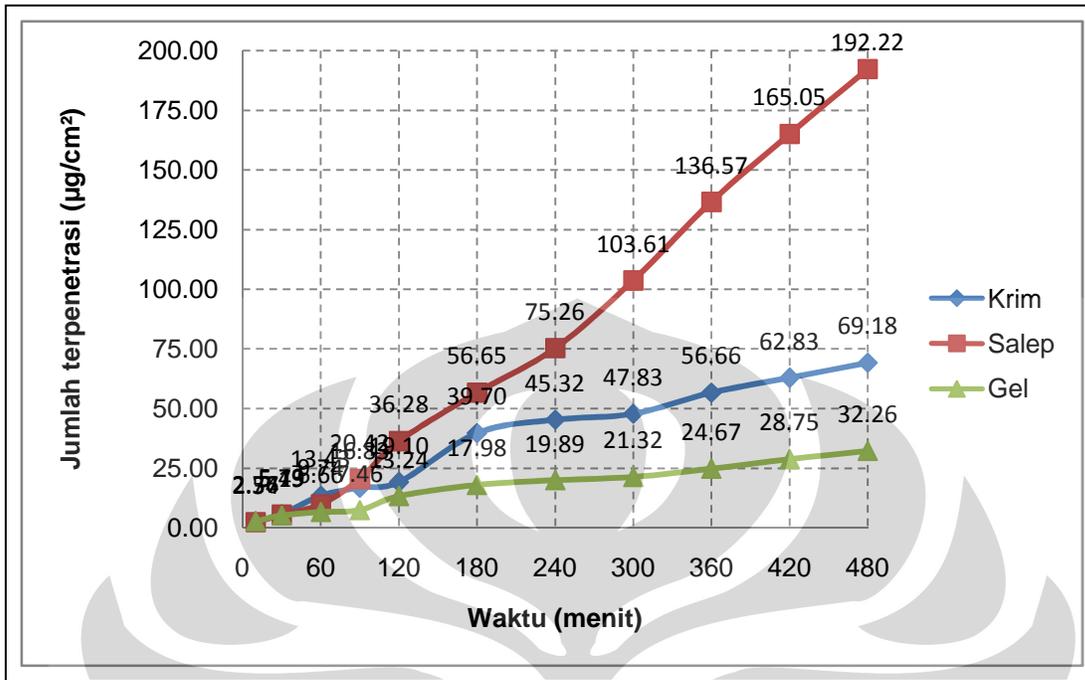
Gambar 34. Kurva kalibrasi standar kurkumin pada $\lambda=420$ nm
 $y = -0,02445 + 0,17638x$
 $r = 0,99835$



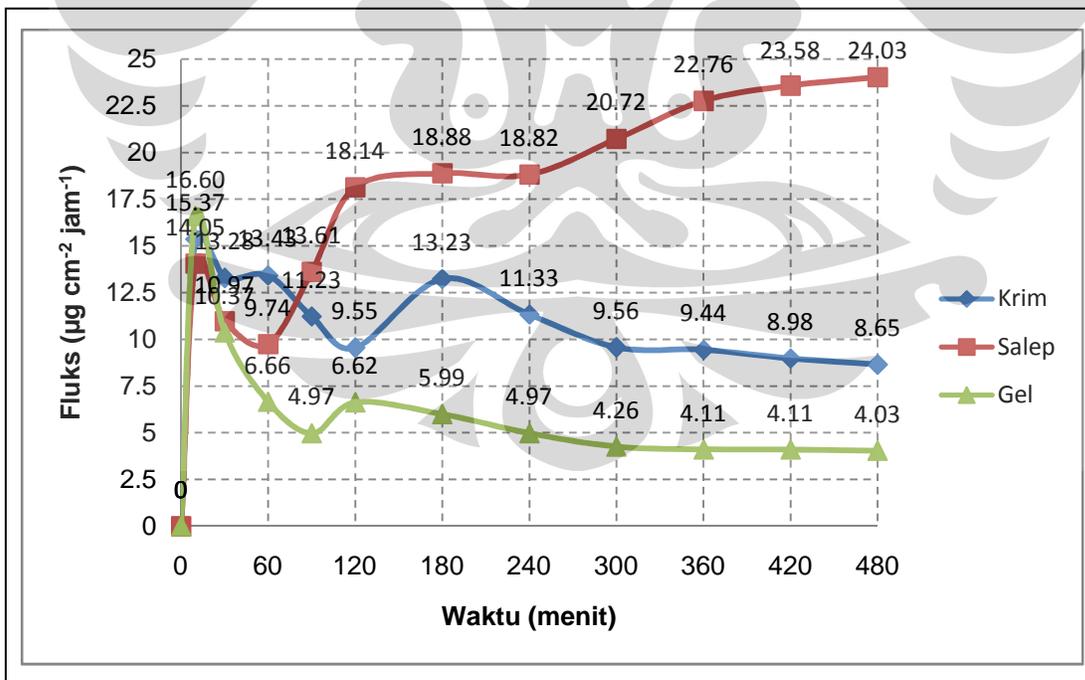
Gambar 35. Spektrum serapan larutan standar kurkumin dalam dapar asetat-tween 80-metanol dengan konsentrasi 10,06 ppm pada panjang gelombang maksimum 424 nm



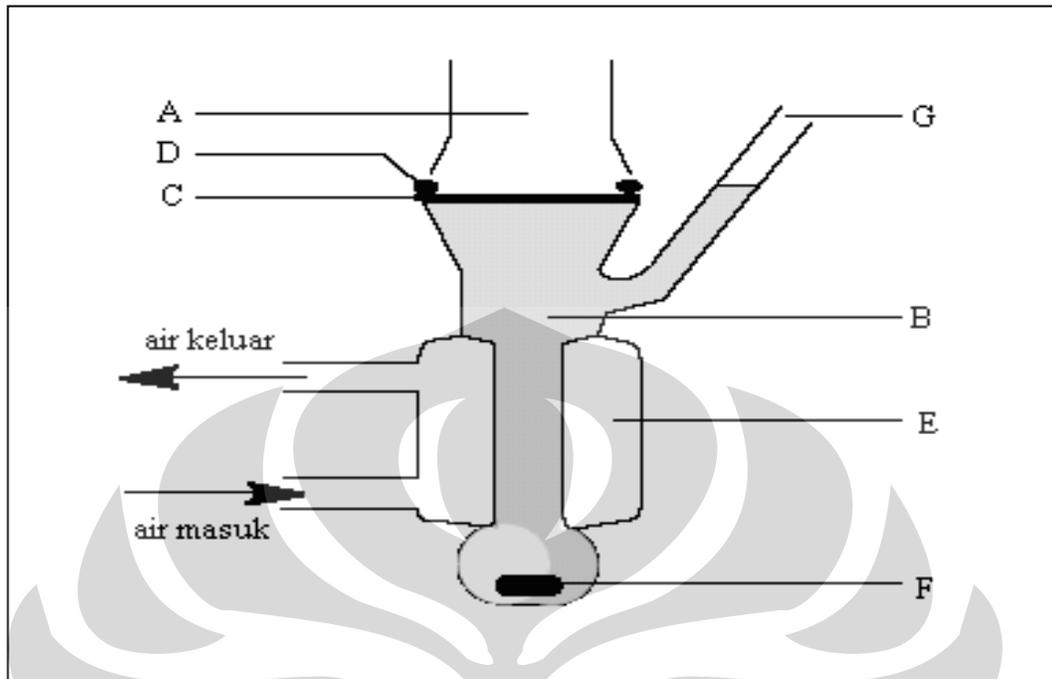
Gambar 36. Kurva kalibrasi standar kurkumin pada $\lambda=424$ nm
 $y = 0,006642 + 0,07021x$
 $r = 0,99831$



Gambar 37. Profil jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi dari sediaan krim, salep, dan gel

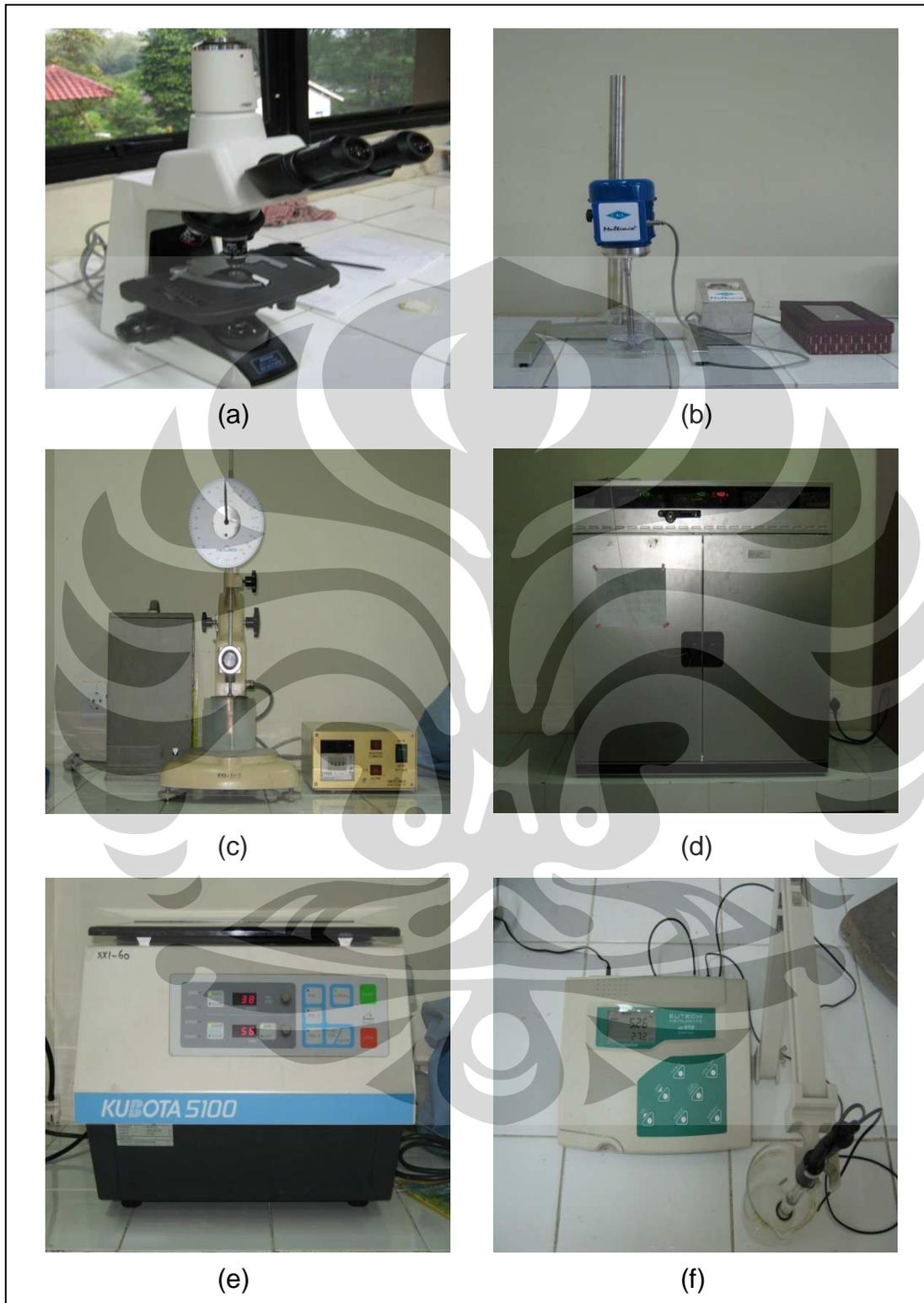


Gambar 38. Profil fluks kurkumin tiap waktu pengambilan sampel dari sediaan krim, salep, dan gel

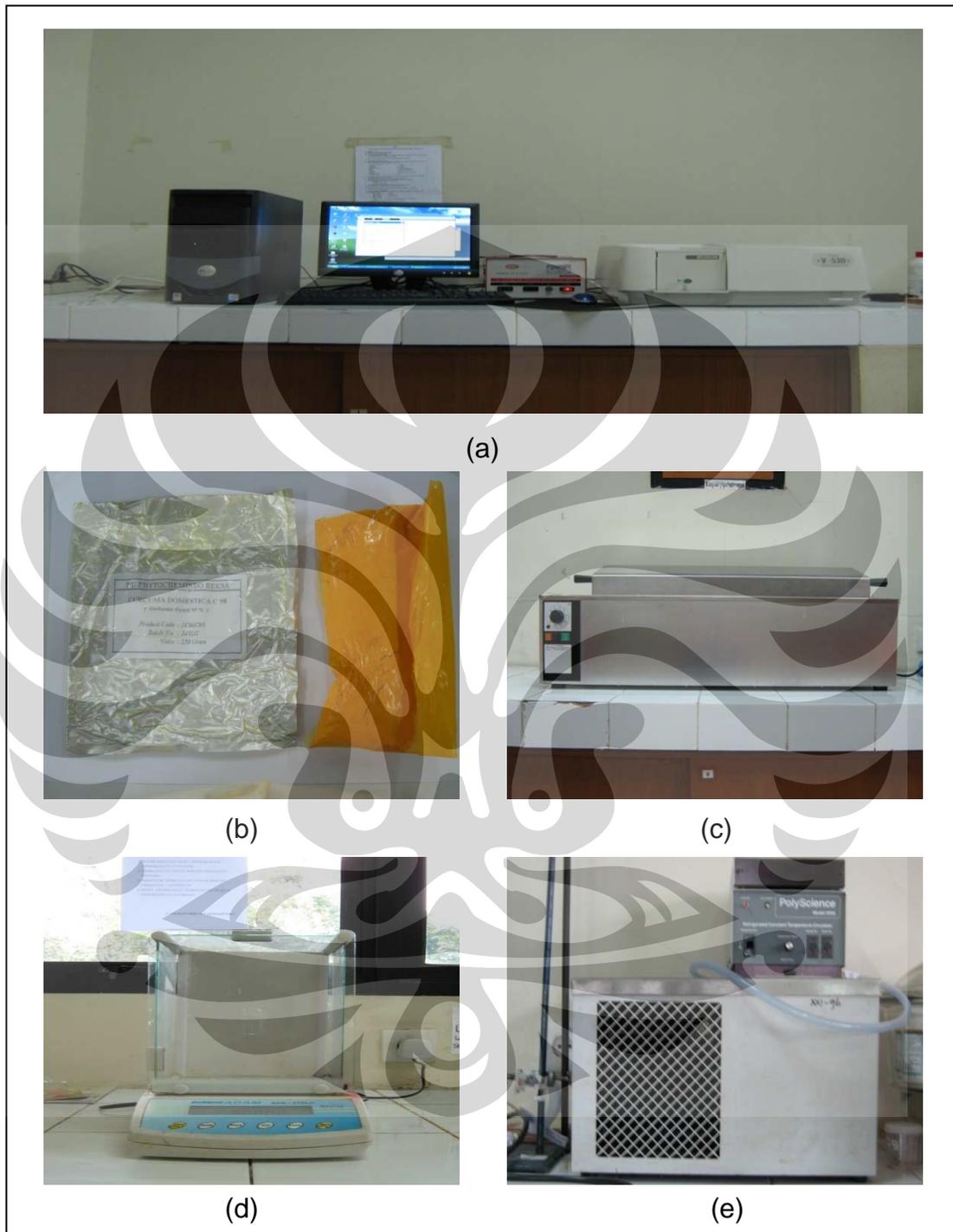


Gambar 39. Skema sel difusi Franz (16)

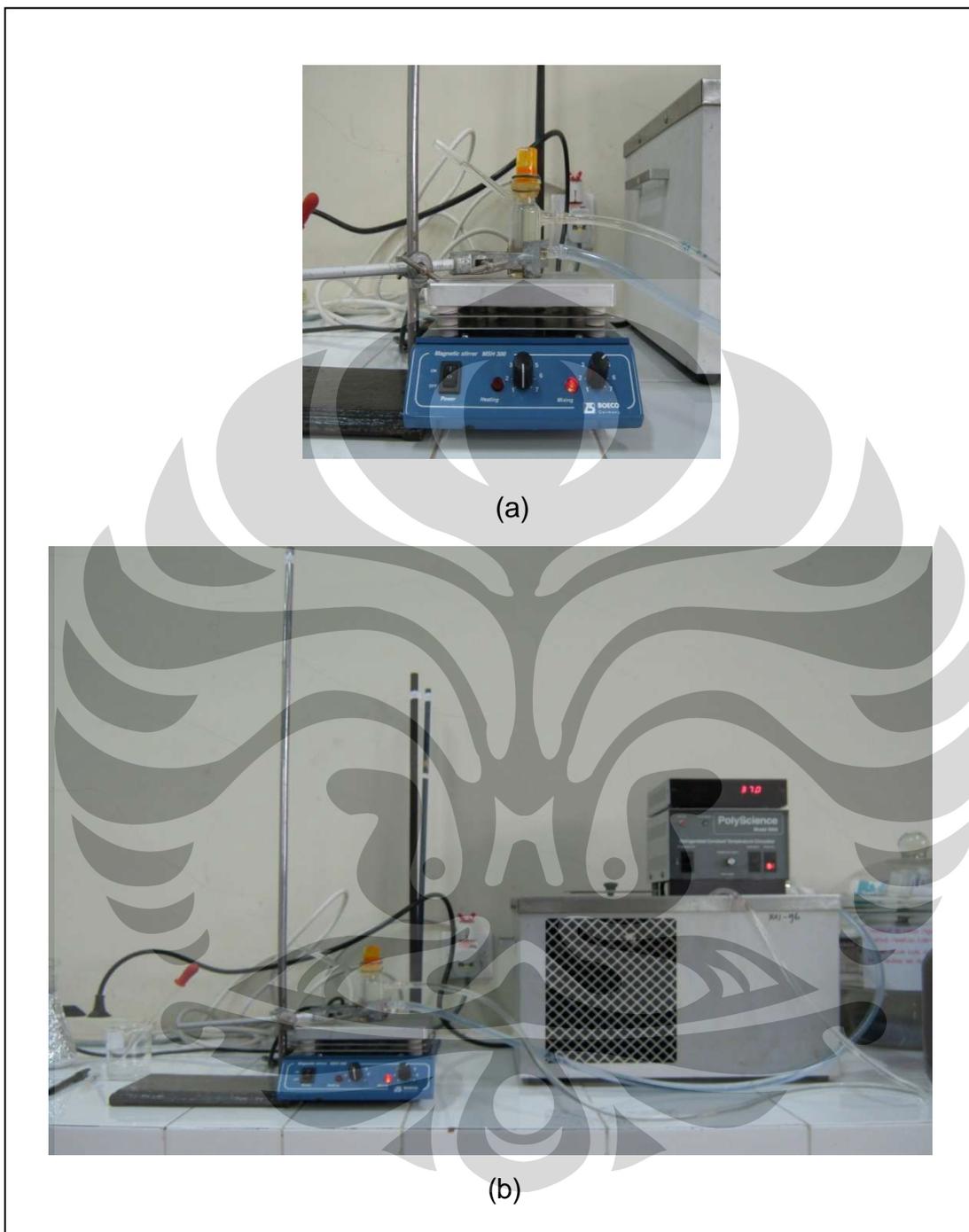
A = kompartemen donor; B = kompartemen reseptor; C = membran;
 D = O-ring; E = *water jacket*; F = pengaduk magnetik; G = tempat
 pengambilan sampel



Gambar 40. Foto alat: (a) mikroskop optik, (b) homogenizer, (c) penetrometer, (d) oven, (e) sentrifugator, (f) pH meter



Gambar 41. Foto alat: (a) spektrofotometer UV-Vis Jasco V-530 dan komputer, (b) ekstrak kurkumin 95%, (c) penangas air, (d) timbangan analitik, (e) termostat



Gambar 42. Foto alat: (a) sel difusi Franz dan pengaduk magnetik, (b) rangkaian alat sel difusi Franz yang sedang beroperasi



Tabel 5. Hasil evaluasi ketiga bentuk sediaan minggu ke-0

Sediaan	Warna	Bau	Homogenitas	pH	Angka kedalaman penetrasi kerucut (1/10 mm)	Diameter globul rata-rata (μm)
Krim	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen	6,14	311	0,36
Salep	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen	-	315	-
Gel	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen	6,44	354	-



Tabel 6. Hasil pengamatan organoleptis sediaan krim pada suhu kamar selama penyimpanan 8 minggu

Minggu ke-	Warna	Bau	Homogenitas
0	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
2	Jingga Pantone 151 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
4	Jingga Pantone 151 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
6	Jingga Pantone 151 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
8	Jingga Pantone 151 C (34)	Berbau kunyit	Homogen

Tabel 7. Hasil pengamatan organoleptis sediaan krim pada suhu hangat ($40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama penyimpanan 8 minggu

Minggu ke-	Warna	Bau	Homogenitas
0	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
2	Jingga Pantone 138 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
4	Jingga Pantone 138 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
6	Jingga Pantone 138 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
8	Jingga Pantone 138 C (34)	Berbau kunyit	Homogen

Tabel 8. Hasil pengamatan organoleptis sediaan krim pada suhu dingin ($4^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama penyimpanan 8 minggu

Minggu ke-	Warna	Bau	Homogenitas
0	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
2	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
4	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
6	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
8	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen

Tabel 9. Hasil pengamatan organoleptis sediaan salep pada suhu kamar selama penyimpanan 8 minggu

Minggu ke-	Warna	Bau	Homogenitas
0	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
2	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
4	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
6	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
8	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen

Tabel 10. Hasil pengamatan organoleptis sediaan salep pada suhu hangat ($40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama penyimpanan 8 minggu

Minggu ke-	Warna	Bau	Homogenitas
0	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
2	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
4	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
6	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
8	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen

Tabel 11. Hasil pengamatan organoleptis sediaan salep pada suhu dingin ($4^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama penyimpanan 8 minggu

Minggu ke-	Warna	Bau	Homogenitas
0	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
2	Jingga Pantone 1495 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
4	Jingga Pantone 1495 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
6	Jingga Pantone 1495 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
8	Jingga Pantone 1495 C (34)	Berbau kunyit	Homogen

Tabel 12. Hasil pengamatan organoleptis sediaan gel pada suhu kamar selama penyimpanan 8 minggu

Minggu ke-	Warna	Bau	Homogenitas
0	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
2	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
4	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
6	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
8	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen

Tabel 13. Hasil pengamatan organoleptis sediaan gel pada suhu hangat ($40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama penyimpanan 8 minggu

Minggu ke-	Warna	Bau	Homogenitas
0	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
2	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
4	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
6	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
8	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen

Tabel 14. Hasil pengamatan organoleptis sediaan gel pada suhu dingin ($4^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama penyimpanan 8 minggu

Minggu ke-	Warna	Bau	Homogenitas
0	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
2	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
4	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
6	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen
8	Jingga Pantone 137 C (34)	Berbau kunyit	Homogen

Tabel 15. Hasil pengukuran pH sediaan krim dan gel pada suhu kamar selama penyimpanan 8 minggu

Sediaan	Minggu ke-				
	0	2	4	6	8
Krim	6,14	6,05	6,18	6,41	6,36
Gel	6,44	6,50	6,61	6,70	6,67

Tabel 16. Hasil pengukuran pH sediaan krim dan gel pada suhu hangat ($40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama penyimpanan 8 minggu

Sediaan	Minggu ke-				
	0	2	4	6	8
Krim	6,14	6,10	6,08	6,32	6,35
Gel	6,44	6,38	6,50	6,53	6,57

Tabel 17. Hasil pengukuran pH ketiga formula krim dan gel pada suhu dingin ($4^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama penyimpanan 8 minggu

Sediaan	Minggu ke-				
	0	2	4	6	8
Krim	6,14	6,56	6,76	6,78	6,86
Gel	6,44	6,46	6,59	6,60	6,60

Tabel 18. Hasil pemeriksaan konsistensi ketiga bentuk sediaan pada minggu ke-0 dan minggu ke-8

Sediaan	Angka kedalaman penetrasi kerucut (1/10mm)	
	Minggu ke-0	Minggu ke-8
Krim	311	332
Salep	315	320
Gel	354	385

Tabel 19. Hasil pengukuran diameter globul rata-rata sediaan krim pada berbagai suhu penyimpanan selama penyimpanan 8 minggu

Suhu Penyimpanan	Diameter globul rata-rata minggu ke- (μm)				
	0	2	4	6	8
Kamar ($\pm 28^{\circ}\text{C}$)	0,36	0,37	0,38	0,41	0,45
Hangat ($40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$)	0,36	0,40	0,43	0,43	0,44
Dingin ($4^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$)	0,36	0,45	0,46	0,53	0,57

Tabel 20. Hasil pengamatan *cycling test*

Sediaan	Awal siklus	Akhir siklus
Krim	Stabil	Stabil (tidak terjadi pemisahan fase)
Salep	Stabil	Stabil (tidak terjadi pemisahan fase)
Gel	Stabil	Stabil (tidak terjadi pemisahan fase)

Tabel 21. Hasil pengamatan uji mekanik

Sediaan	Hasil
Krim	Stabil

Tabel 22. Serapan kurkumin standar dengan pelarut metanol dalam pembuatan kurva kalibrasi pada $\lambda = 420 \text{ nm}$

Konsentrasi kurkumin standar (ppm)	Serapan (A)
2,008	0,33578
3,012	0,49915
4,016	0,67050
5,020	0,88647
6,024	1,02754

Persamaan kurva kalibrasi : $y = - 0,02445 + 0,17638x$
 $r = 0,99835$

Tabel 23. Serapan kurkumin standar dengan pelarut dapar asetat – tween 80 – metanol dalam pembuatan kurva kalibrasi pada $\lambda = 424 \text{ nm}$

Konsentrasi kurkumin standar (ppm)	Serapan (A)
2,012	0,15441
3,018	0,21310
4,024	0,28774
5,030	0,35317
6,036	0,43757

Persamaan kurva kalibrasi : $y = 0,006642 + 0,07021x$
 $r = 0,99831$

Tabel 24. Hasil penetapan kadar uji perolehan kembali (UPK) dalam ketiga bentuk sediaan

Sediaan	Konsentrasi (ppm)	Serapan (A)	Kadar perolehan kembali (%)	Kadar perolehan kembali rata-rata (%)
Krim	10,05	1,86775	106,75	105,75
	10,07	1,87670	107,04	
	10,06	1,81150	103,47	
Salep	10,04	1,58731	91,02	91,25
	10,04	1,59891	91,67	
	10,04	1,58817	91,06	
Gel	10,04	1,76296	100,93	104,73
	10,06	1,87827	107,23	
	10,05	1,85526	106,04	

Tabel 25. Hasil uji penetrasi kurkumin dalam larutan penerima dapar asetat – tween 80 – metanol dari sediaan krim, salep, dan gel

Waktu (menit)	Jumlah kurkumin terpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		
	Krim	Salep	Gel
10	2,56 \pm 0,13	2,34 \pm 0,30	2,77 \pm 0,10
30	5,73 \pm 0,54	5,49 \pm 0,56	5,19 \pm 2,65
60	13,43 \pm 3,04	9,74 \pm 0,35	6,66 \pm 2,85
90	16,83 \pm 0,91	20,42 \pm 2,06	7,46 \pm 3,59
120	19,10 \pm 0,12	36,28 \pm 0,50	13,24 \pm 4,00
180	39,70 \pm 2,56	56,65 \pm 0,19	17,98 \pm 3,67
240	45,33 \pm 0,49	75,26 \pm 0,61	19,89 \pm 4,18
300	47,83 \pm 0,29	103,61 \pm 5,22	21,32 \pm 3,97
360	56,66 \pm 1,02	136,57 \pm 3,08	24,67 \pm 4,45
420	62,83 \pm 0,14	165,05 \pm 5,85	28,75 \pm 1,95
480	69,18 \pm 2,79	192,22 \pm 2,25	32,26 \pm 4,63

Tabel 26. Hasil perhitungan fluks kurkumin tiap waktu pengambilan dari sediaan krim, salep, dan gel berdasarkan uji penetrasi selama 8 jam

Waktu (menit)	Fluks kurkumin ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$)		
	Krim	Salep	Gel
10	15,37 \pm 0,78	14,05 \pm 1,80	16,60 \pm 0,62
30	13,28 \pm 2,07	10,97 \pm 1,12	10,37 \pm 5,29
60	13,43 \pm 3,04	9,74 \pm 0,35	6,66 \pm 2,85
90	11,23 \pm 0,62	13,61 \pm 1,38	4,97 \pm 2,39
120	9,55 \pm 0,06	18,14 \pm 0,25	6,62 \pm 2,00
180	13,23 \pm 0,85	18,88 \pm 0,06	5,99 \pm 1,22
240	11,33 \pm 0,12	18,82 \pm 0,15	4,97 \pm 1,05
300	9,56 \pm 0,06	20,72 \pm 1,05	4,26 \pm 0,79
360	9,44 \pm 0,17	22,76 \pm 0,52	4,11 \pm 0,74
420	8,98 \pm 0,02	23,58 \pm 0,83	4,11 \pm 0,28
480	8,65 \pm 0,35	24,03 \pm 0,28	4,03 \pm 0,58

Tabel 27. Hasil jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi, persentase jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi dan fluks kurkumin dari sediaan krim, salep, dan gel berdasarkan uji penetrasi selama 8 jam

Sediaan	Jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi ($\mu\text{g/cm}^2$)	% jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi	Fluks ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$)
Krim	69,18 \pm 2,79	0,19 \pm 0,01	8,65 \pm 0,35
Salep	192,22 \pm 2,25	0,53 \pm 0,01	24,03 \pm 0,28
Gel	32,26 \pm 4,63	0,09 \pm 0,01	4,03 \pm 0,58



Lampiran 1. Perhitungan diameter globul rata-rata sediaan krim pada minggu ke-0

Rumus:

$$k \text{ (kelas)} = 1 + 3,322 \log n$$

n = jumlah globul

$$d \text{ rata-rata} = \frac{\sum nd}{\sum n}$$

$$k = 1 + 3,322 \log 736 = 10,52 \sim 11$$

Rentang (Km)	Nilai tengah (d)	Frekuensi (n)
0,241 – 0,309	0,275	340
0,310 – 0,378	0,344	240
0,379 – 0,447	0,413	0
0,448 – 0,516	0,482	128
0,517 – 0,585	0,551	0
0,586 – 0,654	0,620	8
0,655 – 0,723	0,689	0
0,724 – 0,792	0,758	0
0,793 – 0,861	0,827	0
0,862 – 0,930	0,896	0
0,931 – 0,999	0,965	20
		$\sum n = 736$

$$d \text{ rata-rata} = \frac{\sum nd}{\sum n} = 0,36\text{Km}$$

Lampiran 2. Perhitungan diameter globul rata-rata sediaan krim pada suhu kamar selama penyimpanan 8 minggu

Rumus:

$$k \text{ (kelas)} = 1 + 3,322 \log n$$

n = jumlah globul

$$d \text{ rata-rata} = \frac{\sum nd}{\sum n}$$

1. Minggu ke-2

$$k = 1 + 3,322 \log 828 = 10,69 \sim 11$$

Rentang (Km)	Nilai tengah (d)	Frekuensi (n)
0,241 – 0,309	0,275	296
0,310 – 0,378	0,344	372
0,379 – 0,447	0,413	0
0,448 – 0,516	0,482	120
0,517 – 0,585	0,551	0
0,586 – 0,654	0,620	0
0,655 – 0,723	0,689	0
0,724 – 0,792	0,758	0
0,793 – 0,861	0,827	0
0,862 – 0,930	0,896	0
0,931 – 0,999	0,965	40
		$\sum n = 828$

$$d \text{ rata-rata} = \frac{\sum nd}{\sum n} = 0,37 \text{ Km}$$

2. Minggu ke-4

$$k = 1 + 3,322 \log 884 = 10,79 \sim 11$$

Rentang (Km)	Nilai tengah (d)	Frekuensi (n)
0,241 – 0,309	0,275	284
0,310 – 0,378	0,344	392
0,379 – 0,447	0,413	0
0,448 – 0,516	0,482	160
0,517 – 0,585	0,551	0
0,586 – 0,654	0,620	0
0,655 – 0,723	0,689	0
0,724 – 0,792	0,758	0
0,793 – 0,861	0,827	12
0,862 – 0,930	0,896	0
0,931 – 0,999	0,965	36
		$\sum n = 884$

$$d \text{ rata-rata} = \frac{\sum nd}{\sum n} = 0,38 \text{ Km}$$

3. Minggu ke-6

$$k = 1 + 3,22 \log 1040 = 11,02 \sim 11$$

Rentang (Km)	Nilai tengah (d)	Frekuensi (n)
0,241 – 0,309	0,275	276
0,310 – 0,378	0,344	480
0,379 – 0,447	0,413	0
0,448 – 0,516	0,482	160
0,517 – 0,585	0,551	28
0,586 – 0,654	0,620	0
0,655 – 0,723	0,689	0
0,724 – 0,792	0,758	0
0,793 – 0,861	0,827	12
0,862 – 0,930	0,896	0
0,931 – 0,999	0,965	84
		$\sum n = 1040$

$$d \text{ rata-rata} = \frac{\sum nd}{\sum n} = 0,41 \text{ Km}$$

4. Minggu ke-8

$$k = 1 + 3,322 \log 1148 = 11,16 \sim 11$$

Rentang (Km)	Nilai tengah (d)	Frekuensi (n)
0,241 – 0,309	0,275	256
0,310 – 0,378	0,344	384
0,379 – 0,447	0,413	0
0,448 – 0,516	0,482	428
0,517 – 0,585	0,551	56
0,586 – 0,654	0,620	0
0,655 – 0,723	0,689	0
0,724 – 0,792	0,758	0
0,793 – 0,861	0,827	8
0,862 – 0,930	0,896	0
0,931 – 0,999	0,965	96
		$\sum n = 1148$

$$d \text{ rata-rata} = \frac{\sum nd}{\sum n} = 0,45 \text{ Km}$$

Lampiran 3. Perhitungan diameter globul rata-rata sediaan krim pada suhu hangat selama penyimpanan 8 minggu

Rumus:

$$k \text{ (kelas)} = 1 + 3,322 \log n$$

n = jumlah globul

$$d \text{ rata-rata} = \frac{\sum nd}{\sum n}$$

1. Minggu ke-2

$$k = 1 + 3,322 \log 756 = 10,56 \sim 11$$

Rentang (Km)	Nilai tengah (d)	Frekuensi (n)
0,241 – 0,309	0,275	180
0,310 – 0,378	0,344	304
0,379 – 0,447	0,413	0
0,448 – 0,516	0,482	228
0,517 – 0,585	0,551	0
0,586 – 0,654	0,620	0
0,655 – 0,723	0,689	0
0,724 – 0,792	0,758	0
0,793 – 0,861	0,827	0
0,862 – 0,930	0,896	0
0,931 – 0,999	0,965	44
		$\sum n = 756$

$$d \text{ rata-rata} = \frac{\sum nd}{\sum n} = 0,40 \text{ Km}$$

3. Minggu ke-6

$$k = 1 + 3,22 \log 1006 = 10,97 \sim 11$$

Rentang (Km)	Nilai tengah (d)	Frekuensi (n)
0,241 – 0,309	0,275	120
0,310 – 0,378	0,344	440
0,379 – 0,447	0,413	0
0,448 – 0,516	0,482	360
0,517 – 0,585	0,551	28
0,586 – 0,654	0,620	0
0,655 – 0,723	0,689	4
0,724 – 0,792	0,758	0
0,793 – 0,861	0,827	6
0,862 – 0,930	0,896	0
0,931 – 0,999	0,965	48
		$\sum n = 1006$

$$d \text{ rata-rata} = \frac{\sum nd}{\sum n} = 0,43 \text{ Km}$$

2. Minggu ke-4

$$k = 1 + 3,322 \log 912 = 10,83 \sim 11$$

Rentang (Km)	Nilai tengah (d)	Frekuensi (n)
0,241 – 0,309	0,275	244
0,310 – 0,378	0,344	404
0,379 – 0,447	0,413	0
0,448 – 0,516	0,482	200
0,517 – 0,585	0,551	0
0,586 – 0,654	0,620	0
0,655 – 0,723	0,689	0
0,724 – 0,792	0,758	0
0,793 – 0,861	0,827	0
0,862 – 0,930	0,896	0
0,931 – 0,999	0,965	64
		$\sum n = 912$

$$d \text{ rata-rata} = \frac{\sum nd}{\sum n} = 0,40 \text{ Km}$$

4. Minggu ke-8

$$k = 1 + 3,322 \log 1208 = 11,24 \sim 11$$

Rentang (Km)	Nilai tengah (d)	Frekuensi (n)
0,241 – 0,309	0,275	240
0,310 – 0,378	0,344	392
0,379 – 0,447	0,413	0
0,448 – 0,516	0,482	444
0,517 – 0,585	0,551	24
0,586 – 0,654	0,620	0
0,655 – 0,723	0,689	0
0,724 – 0,792	0,758	4
0,793 – 0,861	0,827	12
0,862 – 0,930	0,896	0
0,931 – 0,999	0,965	92
		$\sum n = 1208$

$$d \text{ rata-rata} = \frac{\sum nd}{\sum n} = 0,44 \text{ Km}$$

Lampiran 4. Perhitungan diameter globul rata-rata sediaan krim pada suhu dingin selama penyimpanan 8 minggu

Rumus:

$$k \text{ (kelas)} = 1 + 3,322 \log n$$

n = jumlah globul

$$d \text{ rata-rata} = \frac{\sum nd}{\sum n}$$

1. Minggu ke-2

$$k = 1 + 3,322 \log 872 = 10,77 \sim 11$$

Rentang (Km)	Nilai tengah (d)	Frekuensi (n)
0,241 – 0,309	0,275	280
0,310 – 0,378	0,344	324
0,379 – 0,447	0,413	0
0,448 – 0,516	0,482	108
0,517 – 0,585	0,551	0
0,586 – 0,654	0,620	0
0,655 – 0,723	0,689	0
0,724 – 0,792	0,758	0
0,793 – 0,861	0,827	0
0,862 – 0,930	0,896	0
0,931 – 0,999	0,965	160
		$\sum n = 872$

$$d \text{ rata-rata} = \frac{\sum nd}{\sum n} = 0,45 \text{ Km}$$

2. Minggu ke-4

$$k = 1 + 3,322 \log 772 = 10,59 \sim 11$$

Rentang (Km)	Nilai tengah (d)	Frekuensi (n)
0,241 – 0,309	0,275	240
0,310 – 0,378	0,344	304
0,379 – 0,447	0,413	0
0,448 – 0,516	0,482	80
0,517 – 0,585	0,551	0
0,586 – 0,654	0,620	0
0,655 – 0,723	0,689	0
0,724 – 0,792	0,758	0
0,793 – 0,861	0,827	0
0,862 – 0,930	0,896	8
0,931 – 0,999	0,965	140
		$\sum n = 772$

$$d \text{ rata-rata} = \frac{\sum nd}{\sum n} = 0,46 \text{ Km}$$

3. Minggu ke-6

$$k = 1 + 3,22 \log 1020 = 10,99 \sim 11$$

Rentang (Km)	Nilai tengah (d)	Frekuensi (n)
0,241 – 0,309	0,275	240
0,310 – 0,378	0,344	328
0,379 – 0,447	0,413	0
0,448 – 0,516	0,482	100
0,517 – 0,585	0,551	32
0,586 – 0,654	0,620	0
0,655 – 0,723	0,689	0
0,724 – 0,792	0,758	0
0,793 – 0,861	0,827	64
0,862 – 0,930	0,896	0
0,931 – 0,999	0,965	256
		$\sum n = 1020$

$$d \text{ rata-rata} = \frac{\sum nd}{\sum n} = 0,53 \text{ Km}$$

4. Minggu ke-8

$$k = 1 + 3,322 \log 1236 = 11,27 \sim 11$$

Rentang (Km)	Nilai tengah (d)	Frekuensi (n)
0,241 – 0,309	0,275	256
0,310 – 0,378	0,344	384
0,379 – 0,447	0,413	0
0,448 – 0,516	0,482	220
0,517 – 0,585	0,551	56
0,586 – 0,654	0,620	0
0,655 – 0,723	0,689	0
0,724 – 0,792	0,758	0
0,793 – 0,861	0,827	84
0,862 – 0,930	0,896	0
0,931 – 0,999	0,965	308
		$\sum n = 1236$

$$d \text{ rata-rata} = \frac{\sum nd}{\sum n} = 0,57 \text{ Km}$$

Lampiran 5. Contoh perhitungan penetapan kadar perolehan kembali kurkumin dari sediaan krim

Persamaan regresi: $y = -0,02445 + 0,17638x$

Bobot krim yang ditimbang = $\pm 1,0$ g (mengandung kurkumin $\pm 0,05$ g)

Krim dicukupkan volumenya dalam labu tentukur 50,0 ml
dengan metanol = 1000 ppm

Larutan tersebut disaring secara kuantitatif dengan menggunakan kertas saring. Kertas saring pertama kali dijenuhkan terlebih dahulu dengan metanol, kemudian larutan sampel disaring dan 2-3 ml filtrat pertama dibuang

Filtrat yang dihasilkan dipipet sebanyak 1,0 ml dan diencerkan dalam labu tentukur sampai 10,0 ml dengan metanol = 100 ppm

Dipipet sebanyak 1,0 ml dan diencerkan dengan metanol dalam labu tentukur hingga mencapai volume 10,0 ml = 10 ppm

Data 1

Konsentrasi kurkumin seharusnya = 10,05 ppm

Serapan yang terukur (y) = 1,86775

Konsentrasi kurkumin perolehan kembali = 10,1338 ppm

Kadar perolehan kembali kurkumin dalam krim = 106,75%

Data 2

Konsentrasi kurkumin seharusnya = 10,07 ppm

Serapan yang terukur (y) = 1,87670

Konsentrasi kurkumin perolehan kembali = 10,779 ppm

Kadar perolehan kembali kurkumin dalam krim = 107,04%

Data 3

Konsentrasi kurkumin seharusnya = 10,06 ppm

Serapan yang terukur (y) = 1,81150

Konsentrasi kurkumin perolehan kembali = 10,409 ppm

Kadar perolehan kembali kurkumin dalam krim = 103,47%

Kadar perolehan kembali kurkumin rata-rata dalam krim =

$\frac{(106,75 + 107,04 + 103,47)\%}{3} = 105,75\%$

3

Jadi kadar perolehan kembali kurkumin rata-rata dalam krim adalah 105,75%

Lampiran 6. Contoh perhitungan jumlah kurkumin yang terpenetrasi dari sediaan gel pada menit ke-10

Serapan (y) = 0,00865

$y = 0,006642 + 0,07021x$

$x = 0,02860$

Faktor pengenceran (FP) = volume labu tentukur : volume *sampling*
 = 5 ml : 0,5 ml = 10x

Konsentrasi terpenetrasi = $x \times \text{FP}$
 = $0,02860 \times 10$
 = $0,2860 \mu\text{g/ml}$

Rumus jumlah kumulatif yang terpenetrasi :

$$Q = \frac{\{C_n \cdot V + \sum_{i=1}^{n-1} C \cdot S\}}{A}$$

C_n = Konsentrasi kurkumin ($\mu\text{g/ml}$) pada *sampling* menit ke-10 = $0,2860 \mu\text{g/ml}$

V = Volume sel difusi Franz = 14,0 ml

$\sum_{i=1}^{n-1} C$ = Nilainya 0 untuk *sampling* pertama (menit ke-10)

S = Volume *sampling* = 0,5 ml

A = Luas area membran = $1,39 \text{ cm}^2$

$Q = \frac{(0,2860 \mu\text{g/ml} \times 14 \text{ ml}) + (0 \times 0,5 \text{ ml})}{1,39 \text{ cm}^2} = 2,8820 \mu\text{g/cm}^2$

Jadi, jumlah kurkumin yang terpenetrasi dari sediaan gel pada menit ke-10 adalah $2,8820 \mu\text{g/cm}^2$

Lampiran 7. Contoh perhitungan jumlah kurkumin yang terpenetrasi dari sediaan gel pada menit ke-30

$$\text{Serapan (y)} = 0,00869$$

$$y = 0,006642 + 0,07021x$$

$$x = 0,02917$$

$$\begin{aligned} \text{Faktor pengenceran (FP)} &= \text{volume labu tentukur} : \text{volume } \textit{sampling} \\ &= 5 \text{ ml} : 0,5 \text{ ml} = 10x \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Konsentrasi terpenetrasi} &= x \times \text{FP} \\ &= 0,02917 \times 10 \\ &= 0,2917 \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

Rumus jumlah kumulatif yang terpenetrasi :

$$Q = \frac{\{C_n \cdot V + \sum_{i=1}^{n-1} C \cdot S\}}{A}$$

C_n = Konsentrasi kurkumin ($\mu\text{g/ml}$) pada *sampling* menit ke-30 = 0,2917 $\mu\text{g/ml}$

V = Volume sel difusi Franz = 14,0 ml

$\sum_{i=1}^{n-1} C$ = Konsentrasi terpenetrasi pada *sampling* menit sebelumnya (menit ke-10) = 0,2860 $\mu\text{g/ml}$

S = Volume *sampling* = 0,5 ml

A = Luas area membran = 1,39 cm^2

$$Q = \frac{(0,2917 \mu\text{g/ml} \times 14 \text{ ml}) + (0,2860 \mu\text{g/ml} \times 0,5 \text{ ml})}{1,39 \text{ cm}^2} = 3,0424 \mu\text{g/cm}^2$$

Jadi, jumlah kurkumin yang terpenetrasi dari sediaan gel pada menit ke-10 adalah 3,0424 $\mu\text{g/cm}^2$

Lampiran 8. Contoh perhitungan fluks kurkumin dari sediaan gel

Kecepatan penetrasi kurkumin (fluks; J , $\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$) dihitung dengan rumus:

$$J = \frac{M}{S \times t}$$

Dimana: J = Fluks ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$)
 M = Jumlah kumulatif kurkumin yang melalui membran (μg)
 S = Luas area difusi (cm^2)
 t = Waktu (jam)

Diketahui: M / S = $32,26 \pm 4,63 \mu\text{g}/\text{cm}^2$
 $(M / S)_1$ = $28,2993 \mu\text{g}/\text{cm}^2$
 $(M / S)_2$ = $31,1328 \mu\text{g}/\text{cm}^2$
 $(M / S)_3$ = $37,3594 \mu\text{g}/\text{cm}^2$

$$J_1 = \frac{28,2993}{8} = 3,5374 \mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$$

$$J_2 = \frac{31,1328}{8} = 3,8916 \mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$$

$$J_3 = \frac{37,3594}{8} = 4,6699 \mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$$

$$J \text{ rata-rata} = 4,0330 \pm 0,5793 \mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$$

Jumlah fluks kurkumin dari sediaan gel adalah $4,0330 \pm 0,5793 \mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$.

Lampiran 9. Contoh perhitungan persentase jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi dari sediaan gel

$$\% \text{ jumlah kumulatif terpenetrasi} = \frac{\text{jumlah kumulatif terpenetrasi} \times \text{luas membran} \times 100\%}{\text{berat kurkumin}}$$

Jumlah kurkumin dalam 100 g sampel adalah 5 g

Sampel yang diaplikasikan pada kulit sebanyak 1 g

Dalam 1 g sampel mengandung kurkumin sebanyak 0,05 g = 50.000 µg

Data 1

$$\begin{aligned} \% \text{ jumlah kumulatif terpenetrasi} &= \frac{28,30 \text{ } \mu\text{g/cm}^2 \times 1,39 \text{ cm}^2 \times 100\%}{50.000 \text{ } \mu\text{g}} \\ &= 0,08\% \end{aligned}$$

Data 2

$$\begin{aligned} \% \text{ jumlah kumulatif terpenetrasi} &= \frac{31,13 \text{ } \mu\text{g/cm}^2 \times 1,39 \text{ cm}^2 \times 100\%}{50.000 \text{ } \mu\text{g}} \\ &= 0,09\% \end{aligned}$$

Data 3

$$\begin{aligned} \% \text{ jumlah kumulatif terpenetrasi} &= \frac{37,36 \text{ } \mu\text{g/cm}^2 \times 1,39 \text{ cm}^2 \times 100\%}{50.000 \text{ } \mu\text{g}} \\ &= 0,10\% \end{aligned}$$

Jadi % jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi dari sediaan gel adalah $0,09 \pm 0,01\%$

Lampiran 10. Sertifikat analisis kurkumin

 **PT PHYTOCHEMINDO REKSA**
Your Partner in Herbal Health

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name : Curcuma domestica C 95
 Indonesian Name : Kunyit
 Product Code : 1C06C95
 Batch No. : 239GG

GENERAL DATA
 Plant Species : Curcuma domestica Rhizome
 Ratio Botanical Extract : 80 : 1
 Presevatives : NA

PHYSICS – CHEMICALS DATA

ITEM	STANDARD	RESULT
Appearance	Orange-Yellow	Conform
Mesh Size 80	Min. 90% Pass	Conform
Water Content	Max. 10%	1.93%
Curcuminoid	Min. 95%	95.10%
Solvent Residue	Max. 0.05%	Conform
Heavy Metal	Max. 5 ppm	Conform
Solubility	Not soluble in water	Conform

MICROBIOLOGICAL DATA

ITEM	STANDARD	RESULT
Total Aerobic Bacteria	Max. 10^4 CFU/g	Conform
Fungi	Max. 10^3 CFU/g	Conform
E. Coli	Negative	Negative
Staphylococcus A.	Negative	Negative
Salmonella	Negative	Negative
Pseudomonas aeruginosa	Negative	Negative

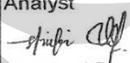
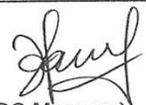
JUDGEMENTS : PASSED

Date of Issue : July 24, 2007
 Issue by :
 Quality Control, 

Office : Graha Darya-Varia Jl. Melawai Raya No. 93 Jakarta 12130 - Indonesia Telp. (62-21) 725 7981, 726 8026 Fax. (62-21) 725 7980
 Factory : Jl. Mercedes Benz No. 105 Cicadas, Gunung Putri Bogor. 16964 - Indonesia Telp. Fax: (62-21) 807 1036/37 E-mail: phychem@cbn.net.id



Lampiran 11. Sertifikat analisis karbomer 974 P

 NOVARTIS PT Novartis Indonesia Quality Assurance Departement		Page : 1 of 1		
ANALYTICAL REPORT OF RAW MATERIAL CARBOPOL 974 P (CARBOMER 974 P)		SAP Code No. : 7205738		
Manufacturer : <i>Noveon</i>		Code No. : 62-10146		
Control Procedure No : EX3008075NR2 Rev.02		Analyt.No. : <i>816</i>		
Analytical Report No : AR-QAC.01-361/02 Rev.01		Manuf. Date : <i>01 - Desember - 2006</i>		
Batch No : <i>070013</i>		Expiry Date : <i>01 - Desember - 2008</i>		
Test	Requirements	Result	C	N
- Appearance (#)	White, fluffy powder	white, fluffy powder	✓	
IDENTITY				
- Identification A (IR Spectrum) (#)	The IR Spectrum complies with the requirements	complies	✓	
- Identification A (#)	Complies with the test for viscosity	complies	✓	
- Identification B (#)	An orange and a yellow colour is produced	complies	✓	
- Identification E (#)	A very viscous gel is formed	complies	✓	
PURITY				
- Apparent viscosity (#)	29400 - 39400 mPa.s	<i>38430,80</i>	✓	
- Loss on drying (#)	Not more than 2.0 %	<i>1,44 %</i>	✓	
- Heavy metals	Not more than 20 ppm	<i>< 20 ppm *</i>	✓	
- Organic volatile impurities	Complies with the requirements	complies *	✓	
- Sulphated ash	Not more than 4.0 %	<i>< 4,0 % *</i>	✓	
- Free acrylic acid	Not more than 0.25 %	<i>0,01 *</i>	✓	
- Benzene	Not more than 2 ppm	<i>2 ppm *</i>	✓	
- Ethyl acetate	Not more than 0.5 %	<i>0,2 % *</i>	✓	
ASSAY				
- Carboxylic acid content (#)	56.0 - 68.0 %	<i>56,63 %</i>	✓	
MICRO TEST	Must comply	<i>N/A</i>	<i>N</i>	<i>A</i>
Remark : (*) : Based on CoA (#) Reduced test Every 6th batch full analysis 1. Ex. Schweizerhall (Noveon)		Analyst : <i>Simbi + stamel</i> Date : <i>17/12/07</i>  Checked By : <i>[Signature]</i> Date : <i>17/12/07</i>		
Decision : <i>Approved</i> Date : <i>19-12-2007</i>		 (QC Manager)		
Analysis hours : <i>24 H</i>		PT NOVARTIS INDONESIA Quality Assurance REGISTERED FOR USE FORM-QAC.01-041		

Lampiran 12. Sertifikat analisis asam stearat

FROM : PT. BRATACO CHEMIKA#JBEK# FAX NO. :

up. 184. titik Haram Sari
(Kawi)

BRATACO CHEMIKA

HASIL PEMERIKSAAN

Nama Bahan : Acid Stearic Lokal
Batch : J 739/07 (2022701)
Ex : lokal
E.D : 3-2009

Jenis pemeriksaan	Persyaratan	Hasil
Pemerian	Zat padat mengkilat menunjukkan susunan hablur, putih atau kuning pucat, mirip lemak ilin	butiran, putih
Kelarutan	Praktis tidak larut dalam air, larut dalam 2 bagian kloroform, larut dalam 20 bagian ethanol 95% dan dalam 3 bagian eter	sesuai
Suhu lebur	54° C	54.6° C
Bilangan asam		210.5
Bilangan sabun		211.3

Kesimpulan : Memenuhi syarat

Pemeriksa : 
Nur Komarawati, S. Si
Analisis

Cikarang, 3 Mei 2007
Penanggung Jawab

Dra. Tri Hartati
Apoteker
S.I.K. 3836/B

KANTOR PUSAT : Jl. Cideng Barat No. 78 Jakarta Pusat 10150, Telp. : (021) 3522733 (Hunting 5 Lines)
Fax. : (021) 3452625, E-mail : brataco@idola.net.id

KANTOR CABANG :

- JAKARTA : Jl. Mangga Besar V No. 5, Jakarta 11180
Telp. : (021) 6120312 (Hunting 3 Lines), (021) 6290113 (Hunting 3 Lines), Fax. : (021) 6292430
- SURABAYA : Jl. Tidar No. 89, Telp. (031) 5322887, 5467667, 5325057, Fax. : (031) 6310465
- SEMARANG : Jl. Peterongan Timur No. 4, Telp. (024) 414980, 412300, Fax. : (024) 412300
- BANDUNG : Jl. Kienteng No. 8, Telp. : (022) 677129, 630907, 630808, Fax. : (022) 631979
- MEDAN : Jl. Terusan Jakarta No. 77 G, Telp. : (022) 7101277, 7210308-310, Fax. : (022) 7101277
- JI. Abdulllah Lubis No. 27 A / 41, Telp. : (061) 579303, 542041, Fax. : (061) 542041

KANTOR PERWAKILAN : PALEMBANG, PADANG, LAMPUNG, BALIKPAPAN, UJUNG PANDANG, BANJARMASIN, MANADO dan DENPASAR

Lampiran 13. Sertifikat analisis propilparaben

HASIL PEMERIKSAAN

Nama Bahan : Propyl Paraben (Nipasol)
 Batch : J 1248/07 (F1 0111)
 Ex : Ueno JPN
 E.D : 8-2009



Jenis pemeriksaan	Periyaratan	Hasil
Pemerian	Serbuk putih, halus, tidak berbau, tidak berwarna	sesuai
Kelarutan	Sangat sukar larut dalam air dan air mendidih, mudah larut dalam etanol dan dalam eter	sesuai
Identifikasi	Menghasilkan warna seperti pada uji cara A, B, dan C (1 ml, 1 ml)	sesuai
pH 10% b/v	4,5 - 7,5	6,5
Suhu lebur	Antara 95° - 98° C	98,1°
Sesut pengeringan	Tidak lebih dari 0,5%	0,2%
Kadar	99,0% - 101,0%	99,97%

Kesimpulan : *Memenuhi syarat*

Pemeriksa


 Nur Komarawati, S. Si
 Analis

Cikarang, 8 Agustus 2007
 Penanggung Jawab


 Dra. Tri Hartati
 Apoteker
 S.I.K. 3836/B

KANTOR PUSAT : Jl. Cideng Barat No. 75 Jakarta Pusat 10150, Telp. : (021) 3522733 (Hunting 5 Lines)
 Fax : (021) 3452925 E-mail : brataco@idola.net.id

KANTOR CABANG :

- JAKARTA : Jl. Mangga Besar V No. 5, Jakarta 11180
 Telp. : (021) 6120312 (Hunting 3 Lines), (021) 6290113 (Hunting 3 Lines) Fax : (021) 6292430
- SURABAYA : Jl. Tidar No. 88 Telp. (031) 5222687, 5467667, 5325057 Fax (031) 5310465
- SEMARANG : Jl. Pterongan Timur No. 4 Telp. (024) 414980, 412300 Fax. (024) 412300
- BANDUNG : Jl. Kienteng No. 8 Telp. (022) 677129, 630807, 630808 Fax (022) 631878
- MEDAN : Jl. Terusan Jakarta No. 77 G Telp. (022) 7101277, 7210308-310 Fax : (022) 7101277
- MEDAN : Jl. Abdulla Lubis No. 27 A/41 Telp. : (061) 878303, 542041 Fax : (061) 542041

KANTOR PERWAKILAN : PALEMBANG, PADANG, LAMPUNG, BALIKPAPAN, UJUNG PANDANG, BANJARMASIN, MENADO dan DENPASAR

Lampiran 14. Sertifikat analisis tikus galur *Sprague-Dawley*

**ILMU PRODUKSI DAN TEKNOLOGI PETERNAKAN
BAGIAN NON RUMINANSIA DAN SATWA HARAPAN**



**FAKULTAS PETERNAKAN
I P B**

Lantai 3, Wing 9 No. 301. Jl. Agatis,
Kampus IPB Darmaga, Bogor 16680
Tel/Fax. 0251-624774

Nomor : 17/NRSH/IV/2008
Lampiran : -
Perihal : Keterangan

SURAT KETERANGAN

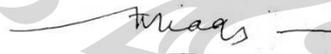
Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Prof. Dr. Ir. Pollung H. Siagian, MS
Jabatan : Kepala Bagian Non Ruminansia dan Satwa Harapan
Alamat : Jl. Agatis kampus IPB Darmaga-Bogor
Telp. 0251-624774, Fax. 0251-624774

Menyatakan bahwa Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) yang dikembangkan di Bagian Non Ruminansia dan Satwa Harapan, Fakultas Peternakan IPB, adalah Tikus Putih dengan strain Sprague Dawley (SD) dan telah memenuhi standar untuk digunakan sebagai hewan penelitian.

Demikian surat keterangan ini dibuat dengan sebenar-benarnya.

Kepala Bagian
Non Ruminansia dan Satwa Harapan
Fakultas Peternakan IPB



Prof. Dr. Ir. Pollung H. Siagian, MS
NIP. 130 674 521