

**PENGARUH PENGGUNAAN EMOLIEN PRIMER DAN SEKUNDER  
TERHADAP PENETRASI VITAMIN E ASETAT BERDASARKAN  
KOEFSIEN PARTISI KE DALAM KULIT SECARA *IN VITRO***

**SYARIFUDIN**

**0606041144**



**UNIVERSITAS INDONESIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI EKSTENSI  
DEPOK  
2010**

**PENGARUH PENGGUNAAN EMOLIEN PRIMER DAN SEKUNDER  
TERHADAP PENETRASI VITAMIN E ASETAT BERDASARKAN  
KOEFSIEN PARTISI KE DALAM KULIT SECARA *IN VITRO***

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

**Oleh :  
SYARIFUDIN  
0606041144**



**DEPOK  
2010**

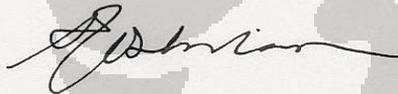
**SKRIPSI : PENGARUH PENGGUNAAN EMOLIEN PRIMER DAN  
SEKUNDER TERHADAP PENETRASI VITAMIN E ASETAT  
BERDASARKAN KOEFISIEN PARTISI KE DALAM KULIT  
SECARA *IN VITRO***

**NAMA : SYARIFUDIN**

**NPM : 0606041144**

**SKRIPSI INI TELAH DIPERIKSA DAN DISETUJUI**

**DEPOK, JANUARI 2010**



**Pharm. Dr. Joshita Djajadisastra, MS., Ph.D**

**PEMBIMBING I**



**Dr. Hasan Rachmat M., Apt**

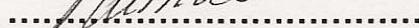
**PEMBIMBING II**

**Tanggal Lulus Ujian Sidang Sarjana : Januari 2010**

**Penguji I : Dr. Iskandarsyah, MSi.**

**Penguji II : Dra. Maryati K, MSi., Apt**

**Penguji III : Drs. Jahja Atmadja**



## KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah, penulis panjatkan kepada Allah SWT, atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan dan penyusunan skripsi yang berjudul Pengaruh Penggunaan Emolien Primer dan Sekunder Terhadap Penetrasi Vitamin E Asetat Berdasarkan Koefisien Partisi ke dalam Kulit Secara *In Vitro*.

Dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini, antara lain :

1. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS, selaku Ketua Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.
2. Bapak Dr. Abdul Mun'im, MSi, selaku Ketua Program S1 Ekstensi Departemen Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu pengetahuan Alam Universitas Indonesia.
3. Ibu Dr. Katrin, MS, selaku Pembimbing Akademis yang telah memberikan dukungan dan saran selama masa pendidikan.
4. Ibu Pharm. Dr. Joshita Djajadisastra, MS., Ph.D selaku pembimbing I dan Bapak Dr. Hasan Rachmat Marsono, Apt, selaku pembimbing II yang telah memberi banyak pengarahan, pemahaman, serta memberikan usulan-usulan dan ilmu yang bermanfaat selama penelitian dan penyusunan skripsi.

5. Seluruh staf pengajar, laboran, dan karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah membantu kelancaran dalam perkuliahan dan penelitian serta penyusunan skripsi.
6. Keluargaku tercinta, Almarhum bapak ku, ibu dan kakak-kakak yang telah banyak memberikan dukungan juga doa kepada penulis.
7. Teman-teman terutama : Farmasi Ekstensi 2006 atas tiga tahun yang menyenangkan, KBI Farmasetika dan kimia, temen-teman yang bekerja di laboratorium penelitian lantai 3 dan 4. Sahabat-sahabat terbaik : Khaerudin, Ozie, Wisnu, Eko, dan Toni atas kebaikan, perhatian, nasehat, tempat berbagi, dan ketulusan persahabatan yang terjalin. Kebersamaan yang kita lewati semoga menjadi mimpi yang sempurna.
8. Semua pihak yang telah memberikan dukungan yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini masih jauh dari sempurna. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang membutuhkan.

Penulis

2010

## ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan harga koefisien partisi bahan aktif vitamin E asetat dalam berbagai emolien yang berperan dalam pembawa bahan aktif untuk berpenetrasi kedalam kulit dan menentukan penetrasi vitamin E asetat melalui kulit dari formulasi krim yang mengandung emolien primer dan emolien sekunder.

Dari hasil percobaan koefisien partisi didapat nilai koefisien partisi vitamin E asetat dalam emolien *olive oil*, *castor oil*, *PPG-15 Stearyl Ether* dan *Glycerol tri (2-ethylhexanoate)* berturut-turut adalah  $11.62 \pm 0.52$ ,  $9.7 \pm 0.11$ ,  $6.3 \pm 0.042$ ,  $2.55 \pm 0.07$ . Untuk dua emolien yaitu *di-octyladipate* dan *polyglycerol-3 diisostearate* tidak dapat ditentukan nilainya karena tidak terjadi dua fase pemisahan.

Selanjutnya dibuat formulasi krim 1 menggunakan *castor oil* (emolien primer,  $kp = 9.7$ ) dan *PPG-15 Stearyl Ether* (emolien sekunder,  $kp = 6.3$ ). Formula krim 2 yang terdiri dari *olive oil* (emolien primer,  $kp = 11.62$ ) dan *Glycerol tri (2-ethylhexanoate)* (emolien sekunder,  $kp = 2.55$ ). Dari hasil uji difusi yang dilakukan bahwa penetrasi kumulatif krim 2 lebih besar dibandingkan dengan krim 1.

Kata kunci : krim, emolien, koefisien partisi, vitamin E asetat, uji difusi

X + 61 hlm.; gbr.; tab.; lamp

Bibliografi : 25(1976-2009)

## ABSTRACT

This study aims to determine the price of the partition coefficient of the active ingredient of vitamin E acetate in various emollient carriers involved in the active ingredients to penetrate into the skin and determine the penetration of vitamin E acetate through skin from cream formulation containing emollient primary and secondary emollient.

From the experimental results obtained partition coefficient of the partition coefficient value of vitamin E acetate in emollient olive oil, castor oil, PPG-15 Stearyl Ether and triethylhexanoin respectively. For two of the emollient di-octyladipate and polyglycerol-3 diisostearate can not determined value because it did happen two phase separation.

Furthermore cream formulation one was made using castor oil (primary emollient,  $k_p = 9.7$ ) and PPG-15 Stearyl Ether (emollient secondary,  $k_p = 6.3$ ). Cream two formulation consisting of olive oil (primary emollient,  $k_p = 11.62$ ) and triethylhexanoin (emollient secondary,  $k_p = 2.55$ ). From the results of diffusion test conducted that the penetration of the cumulative cream 2 large compared to the cream 1.

Keywords : Cream, Emollient, Partition coefficient, vitamin E acetate, diffusion test

x + 61 pg.; pic.; tab.; encl

Bibliography : 25(1976-2009)

## DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR .....	i
ABSTRAK .....	iii
ABSTRACT .....	iv
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR GAMBAR .....	vii
DAFTAR TABEL .....	viii
DAFTAR LAMPIRAN .....	x
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
A. LATAR BELAKANG .....	1
B. TUJUAN PENELITIAN .....	3
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
A. Kosmetik .....	4
B. Vitamin E asetat .....	5
C. Emolien .....	6
D. Jenis-jenis emolien yang digunakan .....	7

E. Bahan-bahan yang digunakan dalam basis krim .....	9
F. Struktur dan anatomi kulit .....	11
G. Absorpsi percutan .....	14
H. Koefisien partisi .....	19
I. Difusi .....	21
<b>BAB III. BAHAN, ALAT, DAN CARA KERJA</b>	
A. Bahan .....	23
B. Alat .....	23
C. Cara Kerja .....	23
<b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
A. Hasil Percobaan .....	33
B. Pembahasan .....	35
<b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
A. Kesimpulan .....	40
B. Saran .....	40
<b>DAFTAR ACUAN</b> .....	41

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur kimia vitamin E asetat .....	6
2. Struktur kulit .....	12
3. Kurva sifat alir krim vitamin E asetat .....	43
4. Foto mikroskopik krim .....	44
5. Kurva kalibrasi metanol : air .....	45
6. Kurva kalibrasi metanol : dapar fosfat pH 7,4 .....	45
7. Profil uji difusi krim vitamin E asetat.....	46
8. Komponen sel difusi <i>Franz</i> .....	47

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Nilai logaritma koefisien partisi vitamin E asetat dalam emolien.....	48
2. Hasil pemeriksaan fisik dan pH sediaan .....	48
3. Hasil pengukuran sediaan menggunakan penetrometer .....	48
4. Hasil Pengukuran viskositas .....	49
5. Hasil uji difusi sediaan krim vitamin E asetat dalam larutan penerima dapar fosfat pH 7,4 .....	50
6. Hasil Perhitungan fluks .....	51

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Contoh perhitungan Koefisien partisi vitamin E asetat dalam emolien <i>Glycerol tri (2-ethylhexanoate)</i> .....	52
2. Contoh perhitungan vitamin E asetat yang terdifusi pada Krim 1 pada menit ke-10 .....	53
3. Perhitungan fluks vitamin E asetat dalam krim 1 .....	54
4. Sertifikat analisis Tikus .....	55
5. Sertifikat analisis vitamin E asetat .....	56
6. Sertifikat analisis <i>Castor oil</i> .....	57
7. Sertifikat analisis <i>Di-octyladipate</i> .....	58
8. Sertifikat analisis <i>Polyglycerol-3 diisostearaet</i> .....	59
9. Sertifikat analisis <i>PPG-15 Stearyl Ether</i> .....	60
10. Sertifikat analisis <i>Glycerol tri (2-ethylhexanoate)</i> .....	61

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. LATAR BELAKANG

Dewasa ini, banyak sediaan kosmetik yang sudah mengandung bahan aktif. Keberadaan bahan aktif dalam suatu sediaan kosmetik hingga saat ini terus menerus dipelajari dan ditingkatkan efikasinya agar benar-benar dapat memberikan hasil yang sesuai harapan. Untuk memberikan hasil yang memuaskan, bahan aktif yang tepat harus dihantarkan ke tempat yang tepat dan dalam periode waktu yang tepat pula (1).

Perusahaan-perusahaan kosmetik yang telah menerapkan penggunaan bahan aktif dalam formulasinya, umumnya memiliki beberapa macam formula standar untuk setiap produk kosmetik yang diproduksinya. Disamping uji stabilitas, mereka pun melakukan pengujian-pengujian secara klinik untuk mengetahui sejauh mana tingkat efikasi dari bahan aktif dalam formulasi tersebut (1).

Zat aktif yang digunakan pada penelitian ini adalah vitamin E asetat yang berfungsi sebagai anti oksidan sehingga sangat baik digunakan untuk kulit. Vitamin E asetat merupakan bentuk ester dari vitamin E. Sampai sekarang masih dipublikasikan/dipromosikan bahwa penggunaan *tocopherol* (vitamin E) dalam jumlah tinggi dapat menyembuhkan beberapa macam penyakit (non-defisiensi), misalnya penyakit pada sistem saluran darah, pada alat-alat reproduksi dan sistem syaraf, serta untuk menjaga/mempertahankan

dari proses penuaan (karena itu dipromosikan sebagai obat awet muda), dan dari pengaruh polusi udara. Vitamin E bersifat larut dalam minyak/lemak, sehingga vitamin ini ditransportasikan dalam tubuh dengan cara yang sama seperti lemak, dan vitamin ini juga disimpan dalam jaringan lemak (2).

Selanjutnya vitamin E asetat ini akan diformulasikan dalam krim dan diuji difusinya secara *in vitro* menggunakan sel difusi *Franz*. Banyak hal yang mempengaruhi proses difusi zat aktif ke dalam kulit melalui stratum korneum, diantaranya adalah kelarutan, koefisien partisi, serta konsentrasi zat aktif yang digunakan (3). Koefisien partisi didefinisikan sebagai perbandingan obat yang tidak terion antara fase organik dan fase air pada kesetimbangan. Dalam penelitian ini akan dilakukan penentuan koefisien partisi dari vitamin E asetat dalam berbagai emolien yang digunakan terhadap air (4).

Pengujian ini sangat penting dilakukan, karena merupakan suatu parameter sifat-sifat fisikokimia obat yang dapat mempengaruhi absorpsi percutan (3). Emolien yang digunakan harus bersifat melarutkan zat aktif agar bahan aktif dapat berpenetrasi ke dalam kulit dengan baik. Dari harga koefisien partisi vitamin E asetat yang diperoleh dari berbagai emolien, dapat ditentukan emolien primer dan emolien sekunder dimana emolien primer mempunyai harga koefisien partisi yang tinggi, dan sekunder mempunyai harga koefisien partisi yang rendah. Emolien primer adalah bahan yang berfungsi untuk meningkatkan kelarutan zat aktif dalam sediaan, dan emolien sekunder adalah bahan yang berfungsi untuk meningkatkan daya dorong zat

aktif sehingga lebih mudah berpenetrasi ke dalam kulit. Dalam formula krim dibutuhkan keberadaan emolien primer dan sekunder, agar bahan aktif yang berpenetrasi melalui kulit mencapai jumlah maksimal.

Penentuan emolien primer dan sekunder ini sebelumnya telah dilakukan berdasarkan literatur yang ada. Namun penelitian kali ini akan melakukan penentuan emolien primer dan sekunder tersebut dengan suatu percobaan berdasarkan koefisien partisi vitamin E asetat dalam emolien dan air. Penentuan koefisien partisi dapat dilakukan dengan cara percobaan atau perhitungan cara Rekker dan Hansch - Leo.

## **B. TUJUAN PENELITIAN**

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan harga koefisien partisi bahan aktif vitamin E asetat dalam berbagai emolien yang berperan dalam pembawa bahan aktif untuk berpenetrasi ke dalam kulit dan menentukan penetrasi vitamin E asetat melalui kulit dari formulasi krim yang mengandung emolien primer dan emolien sekunder.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. KOSMETIK**

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No 140/MENKES/Per/III/1991, kosmetik didefinisikan sebagai sediaan atau paduan bahan yang siap digunakan pada bagian luar badan (epidermis, rambut, kuku, bibir, dan organ kelamin bagian luar, gigi dan rongga mulut untuk membersihkan, menambah daya tarik, mengubah penampilan, melindungi supaya tetap dalam keadaan baik, memperbaiki bau badan, tetapi tidak dimaksudkan untuk mengobati atau menyembuhkan penyakit (5).

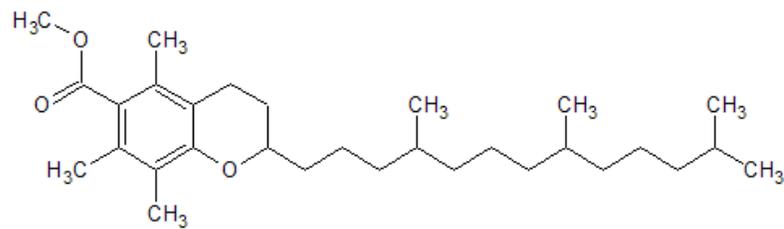
Tujuan kosmetik pada zaman dahulu digunakan untuk melindungi tubuh dari alam (sinar matahari, dingin, iritasi-gigitan nyamuk). Selain itu juga untuk tujuan religius seperti bau dari kayu cendana yang dipercaya dapat mengusir makhluk halus. Pada zaman sekarang ini, kosmetik digunakan sebagai personal hygiene, meningkatkan daya tarik, meningkatkan kepercayaan diri dan ketenangan, melindungi kulit dan rambut dari uv yang merusak, polutan dan faktor lingkungan lain, dan menghindari penuaan. Secara umum tujuan kosmetik adalah untuk membantu manusia menikmati hidup yang lebih bermanfaat.

## B. VITAMIN E ASETAT

Secara kimia vitamin E berfungsi sebagai senyawa pereduksi, sehingga dapat digolongkan sebagai antioksidan, yaitu senyawa yang dapat mencegah terjadinya oksidasi pada senyawa lain. Terdapat empat bentuk *tocopherol*, yaitu *alpha*, *beta*-, *gamma*-, dan *delta-tocopherol*. Tetapi yang paling sering disebut adalah *alpha-tocopherol*, karena senyawa ini mengandung sekitar 80 persen dari total aktivitas vitamin. Biasanya *alpha-tocopherol* dijual dalam bentuk ester asetat (*alpha-tocopherol-asetat*) (2).

Sumber utama vitamin E adalah minyak nabati (minyak/lemak yang terkandung dalam tanaman seperti kelapa, kelapa sawit, kedelai, jagung, kacang tanah, biji bunga matahari dan lain-lain), serta produk-produk yang dibuat dari minyak nabati seperti margarin dan *shortening*. Sereal, kacang-kacangan, ikan, daging, telur, susu sapi dan produk hasil olahannya (mentega, keju, yoghurt dan lain-lain), dan bahkan sayuran hijau, semuanya mengandung vitamin E dalam jumlah yang nyata. Pengolahan makanan serta penyimpanan dapat menghancurkan beberapa bagian *tocopherol*, tetapi vitamin ini sangat tahan panas dan tidak dapat dihancurkan selama pemasakan yang normal (kecuali proses penggorengan) (2). Pada penelitian kali ini digunakan bentuk esternya yaitu vitamin E asetat.

Vitamin E asetat merupakan cairan kental, jernih, kekuningan. Vitamin E asetat ini praktis tidak larut dalam air, larut dalam aseton, etanol, ester dan minyak lemak (6).



Gambar 1. Struktur Kimia Vitamin E asetat

### C. EMOLIEN

Emolien adalah bahan kimia yang dapat melembutkan dan menyejukan kulit. Emolien merupakan komponen utama dalam pembuatan lipstik, losio, dan produk kosmetik lainnya (7). Emolien bekerja dengan cara mengrehidrasikan lapisan kulit bagian luar dan mengurangi kehilangan air. Emolien memperbaiki kelembutan dan kelenturan dan memperbaiki penampilan kosmetik pada kulit, namun yang paling utama adalah jika kulit terasa kering. Sebuah pemahaman tentang jenis-jenis emolien dan juga pengetahuan tentang struktur dan fungsi kulit, dapat membantu seorang farmasis dalam memilih cara dan produk yang paling cocok. Perawatan yang efektif bergantung pada ketelitian dalam memilih produk yang cocok (8).

Penggunaan emolien terdiri dari ointments, krim, losio, sabun mandi dan sabun cair. Krim adalah suatu sediaan semisolid yang berbentuk emulsi. Krim terdiri dari dua tipe yaitu tipe minyak dalam air (vanishing cream) dan tipe air dalam minyak. Krim yang digunakan secara topikal untuk menghasilkan efek terapi diharapkan zat aktifnya dapat dilepaskan pada permukaan kulit dan harus berpenetrasi dalam tingkat yang sesuai dan dalam

konsentrasi yang cukup untuk memelihara konsentrasi zat aktif selama aksi (8).

Meskipun kurang didapatkannya data pemeriksaan klinis yang berkualitas mengenai emolien, namun dalam pengalaman penggunaannya bahwa emolien tersebut terbukti dapat menimbulkan efikasi yang sangat baik. Orang akan mencoba berbagai jenis emolien agar dapat memilih jenis emolien yang paling sesuai untuk digunakan (8).

Banyak ahli dermatologis menyarankan terapi emolien lengkap untuk mendapatkan keuntungan dari penggunaan emolien. Hal ini berdasarkan alasan bahwa emolien tersebut dapat melindungi kulit dari sabun dan deterjen yang bersifat basa yang dapat menyebabkan kulit terasa kering, sehingga menimbulkan efek yang lembut bagi kulit (8).

#### **D. JENIS-JENIS EMOLIEN YANG DIGUNAKAN**

##### **1. *Olive oil* (6, 10)**

Merupakan minyak lemak yang diperoleh dengan pemerasan dingin biji masak *Olea europaea L.* *Olive oil* berupa cairan berwarna kuning pucat atau kuning kekuningan, bau lemah, tidak tengik, rasa khas. Pada suhu rendah sebagian atau seluruhnya membeku. Kelarutan sukar larut dalam etanol, mudah larut dalam kloroform, dalam eter dan dalam eter minyak tanah.

Nilai polaritas *Olive oil* adalah 16,9.

## 2. *Castor oil* (9, 10)

*Castor oil* merupakan trigliserida dari asam lemak. *Castor oil* digunakan secara luas dalam kosmetik, produk makanan, dan formulasi farmasetik. Dalam formulasi farmasetik, *castor oil* ini biasanya digunakan pada krim dan ointment topikal dengan konsentrasi 5-12,5%. *Castor oil* berupa cairan jernih, hampir tidak berwarna atau minyak kental berwarna kuning terang. *Castor oil* memiliki sifat sedikit berbau dan rasa awalnya lunak tetapi setelah itu agak pedas. *Castor oil* dapat bercampur dengan kloroform, dietil eter, etanol, asam asetat glasial, dan metanol ; larut dalam etanol (95%), dan petroleum eter ; praktis tidak larut dalam air ; praktis tidak larut dalam minyak mineral kecuali jika dicampur dengan minyak tumbuhan lainnya. *Castor oil* berfungsi sebagai emolien; pembawa minyak; pelarut.

Memiliki nilai polaritas sebesar 13, 7.

## 3. *Polyglycerol-3 diisostearate* (10,11).

Merupakan cairan berwarna kekuningan dan sedikit berbau. *Polyglycerol-3 diisostearate* ini berfungsi sebagai bahan emolien. Praktis tidak larut dalam air ; larut dalam pelarut organik.

Memiliki polaritas sebesar 20,5.

## 4. *Di-octyladipate* (10,12)

*Di-octyladipate* merupakan emolien yang paling baik digunakan untuk penggunaan absorpsi ke kulit. *Di-octyladipate* berupa cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, mempunyai viskositas rendah dan membeku pada

suhu 5°C. Larut dalam aseton, kloroform, etanol (95%), etil asetat, lemak.

Praktis tidak larut dalam gliserin, glikol, dan air.

Nilai polaritas dari *Di-octyladipate* adalah 24,5.

5. *PPG-15 stearyl ether* (10,13)

Umumnya berbentuk minyak yang tidak dapat larut dengan air.

Memiliki nilai polaritas sebesar 6,1.

6. *Glycerol tri (2-ethylhexanoate)* (14, 15)

*Glycerol tri (2-ethylhexanoate)* merupakan tri ester dari gliserin dan asam 2-etilheksanoik. Trietilheksanoin berfungsi bahan pelembut rambut, bahan pelembut kulit, antistatik, emolien, dan sebagai pelarut.

*Glycerol tri (2-ethylhexanoate)* memiliki polaritas sebesar 2,70.

## E. BAHAN-BAHAN YANG DIGUNAKAN DALAM FORMULA BASIS KRIM

### 1. *Steareth-21*

Nama kimia *steareth-21* adalah polioksietilen stearyl alkohol. *Steareth-21* berupa padatan berwarna putih, berbau khas lemah, dan larut dalam air. Digunakan sebagai emulgator non ionik dalam sediaan krim dan losio (16).

### 2. *Steareth-2*

Nama kimia *steareth-2* adalah polioksietilen stearyl eter. Berupa padatan berwarna putih dan berbau khas lemah. Digunakan sebagai emulgator non ionik dalam sediaan krim dan losio (16).

### **3. Gliserin**

Bahan ini berupa cairan jernih seperti sirup, tidak berwarna, rasa manis dengan sensasi rasa menggigit, berbau khas lemah, dan higroskopik. Gliserin dapat bercampur dengan air dan etanol, tidak larut dalam kloroform, eter, minyak lemak dan minyak menguap. Pada sediaan topikal kosmetik, gliserin digunakan sebagai pelembab dan penghalus kulit / emolien (6).

### **4. Xanthan Gum**

Berupa bubuk berwarna kekuningan, larut dalam air panas dan air dingin. Digunakan sebagai stabilisator, pengental dan emulgator dalam sediaan kosmetik dan industri makanan (17).

### **5. Asam sitrat**

Bahan ini berupa kristal tidak berwarna, tidak berbau, mudah larut dalam air, tidak mudah larut dalam alkohol. Asam sitrat digunakan sebagai dapar dan dapat bekerja sinergis dengan antioksidan (18).

### **6. Metilparaben**

Bahan ini berupa serbuk atau kristal tidak berwarna, putih, tidak berbau atau sedikit berbau, memberikan rasa terbakar di lidah, diikuti mati rasa lokal. Metilparaben sukar larut dalam air, larut dalam air panas, mudah larut dalam alkohol, aseton, dan propilen glikol. Digunakan sebagai pengawet (18).

### **7. Propilparaben**

Bahan ini berupa kristal tidak berwarna, tidak berbau atau sedikit berbau aromatis, tidak berasa tetapi memberikan rasa kebal pada lidah.

Propilparaben sangat sukar larut dalam air, mudah larut dalam alkohol, eter, dan propilen glikol. Digunakan sebagai pengawet (18).

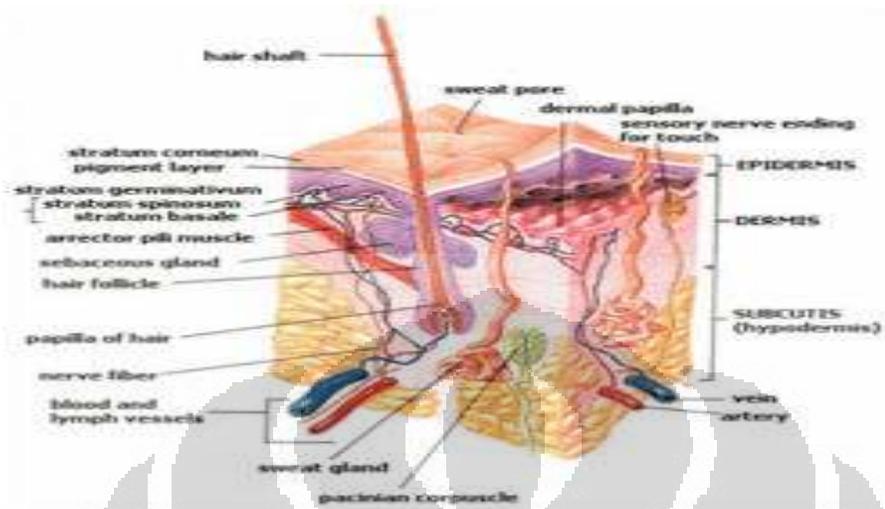
### **8. Aquadestilata**

Merupakan air murni yang diperoleh dengan penyulingan. Air yang digunakan untuk tujuan farmasi harus dibuat dengan kondisi dan syarat yang khusus yang berkaitan dengan sifat-sifat kimia, fisika, biologis, dan fisiologis (6).

## **F. STRUKTUR DAN ANATOMI KULIT**

Kulit merupakan organ homeostatis yang penting. Kulit merupakan organ manusia yang paling besar yang memiliki berat sekitar enam pon. Kulit bekerja melindungi dan menginsulasi struktur-struktur dibawahnya dan berfungsi sebagai cadangan kalori.

Seluruh kulit beratnya sekitar 16 % berat tubuh. Pada orang dewasa sekitar 2,7 – 3,6 kg dan luasnya sekitar 1,5 – 1,9 meter persegi. Tebalnya kulit bervariasi mulai 0,5 mm sampai 6 mm tergantung dari letak, umur dan jenis kelamin (18).



**Gambar 2. Struktur kulit**

Kulit memiliki tiga lapisan utama yang terdiri dari (19) :

1. Epidermis

Epidermis merupakan lapisan epitel terluar terdiri dari lima lapisan, berfungsi sebagai protektor terhadap pengaruh luar. Kelima lapisan tersebut berdasarkan urutannya dari lapisan terdalam menuju keluar adalah :

a. Stratum basale/germinativum/silindrikum (Lapisan basal)

Lapisan ini akan memperbaharui lapisan epidermis dengan pembelahan sel mitosis secara berkesinambungan. Pada lapisan basal terdapat pigmen melanin yang berperan dalam penentuan warna kulit.

b. Stratum spinosum (Lapisan malpighi)

Lapisan ini terdiri dari sel berbentuk poligonal. Diantara sel tersebut terdapat jembatan antar sel desmosom yang dapat pecah, sehingga melanosit dan leukosit akan bermigrasi.

Stratum germinativum dan stratum spinosum disebut sebagai stratum malpighi yang berproliferasi pada proses keratinisasi. Stratum malpighi memiliki sel langerhans dan sel merkel, selain itu juga terdapat melanosit yang berperan dalam pembentukan pigmen.

c. Stratum granulosum (Lapisan berbutir-butir)

Terdiri dari 3-5 lapis sel pipih yang sumbu panjangnya sejajar dengan permukaan kulit. Sitoplasma sel ini mengandung granula keratohialin yang dengan peningkatan ukuran dan jumlah menyebabkan inti sel menjadi tidak jelas dan memperlihatkan perubahan degeneratif.

d. Stratum lusidum (Lapisan jernih)

Lapisan ini merupakan lapisan transparan, tepat dibawah stratum basal dengan kandungan hialin minimum. Terdiri dari 3-5 lapis sel. Setiap selnya tidak dapat dikenali dengan jelas dalam bentuk yang utuh, umumnya berbentuk pipih, dan inti selnya tidak jelas atau tidak ada.

e. Stratum korneum (Lapisan tanduk)

Lapisan penentu penetrasi percutan yang merupakan lapisan terluar kulit, terdiri dari 10-15 lapisan sel dengan ketebalan 10  $\mu\text{m}$  (setelah dikeringkan), akan mengembang apabila dihidrasi kembali. Membran lapisan stratum korneum terdiri dari sel keratinosit yang terjerat dalam matrik lipid, berfungsi sebagai membran untuk mengontrol absorpsi percutan sebagian besar obat atau bahan kimia lain. Kadar air lapisan stratum korneum hanya sekitar 20% dibandingkan terhadap kadar air normal standar fisiologi sebanyak 70 % pada lapisan stratum germinativum yang merupakan lapisan

regeneratif dari keseluruhan lapisan epidermis. Sifat barier stratum korneum tergantung dari komposisi lapisan tersebut yang terdiri dari 75-80% protein, 5-15% lipida, dan 5-10% komponen lain.

## 2. Dermis

Lapisan ini merupakan jaringan ikat yang terletak dibawah epidermis dengan struktur yang lebih tebal dari lapisan epidermis. Ketebalan lapisan ini antara 0,5-3 mm atau lebih. Lapisan dermis terdiri dari beberapa komponen yaitu : kolagen 75 %, elastin 4 %, dan retikulin 0,4 %. Pembuluh darah banyak terdapat dalam lapisan ini yang berfungsi sebagai regulator suhu dan tekanan serta mengeluarkan zat-zat yang tidak berguna atau sisa metabolisme dalam tubuh.

## 3. Subkutan atau hipodermis

Lapisan ini terletak dibawah dermis, mengandung jaringan adipose dalam jumlah besar. Hipodermis akan membentuk agregat dengan jaringan kolagen sehingga terbentuk ikatan lentur antara struktur kulit pada bagian dalam dengan struktur kulit pada permukaan. Lapisan ini berfungsi sebagai protektor panas dan mekanik.

## G. ABSORBSI PERKUTAN (19)

Absorpsi perkutan adalah masuknya bahan obat dari luar kulit ke dalam jaringan di bawah kulit, untuk kemudian memasuki sirkulasi dalam darah. Pada kulit normal, jalur utama penetrasi obat umumnya melalui lapisan epidermis dimana jumlah obat yang berpenetrasi dapat ditentukan

berdasarkan luas permukaan tempat yang dioleskan dan tebal membran. Komponen lemak yang ada pada stratum korneum merupakan kendala utama yang menyebabkan rendahnya penetrasi obat melalui lapisan ini.

Stratum korneum merupakan elemen yang mendasari impermeabilitas kulit dengan sifat alami yang cenderung hidrofobik. Stratum korneum dapat digambarkan sebagai dua sistem yang heterogen yang terdiri dari sel yang kaya akan protein dan melekat pada daerah intraseluler. Istilah brick and mortar digunakan untuk mendeskripsikan model yang terorganisir dari protein sebagai bricks dan lipida sebagai mortar, mendasari prinsip penting fungsi barrier, khususnya untuk air dan materi hidrofilik lainnya.

Rute penetrasi obat melalui kulit terdiri atas :

1. Rute transepidermal

Rute ini merupakan alur difusi melalui stratum korneum yang terjadi melalui dua jalur yaitu jalur interseluler dan jalur transeluler. Rute interseluler merupakan rute melalui ruang antar sel. Rute transeluler berarti melalui protein didalam sel dan melewati daerah yang kaya akan lipid. Rute yang akan dilalui oleh penetran dari kedua jalur tadi tergantung pada kelarutan, koefisien partisi, dan difusifitas. Permeasi 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.

## 2. Rute transpendageal

Rute ini merupakan rute masuknya obat melalui folikel rambut dan kelenjar keringat yang disebabkan karena adanya pori-pori, sehingga memungkinkan obat berpenetrasi. Secara umum, dalam satu sentimeter persegi kulit manusia mempunyai 10 folikel rambut, 15 kelenjar minyak, dan 100 kelenjar keringat. Walaupun hanya menyediakan luas permukaan sebesar 0,1% dari total area kulit namun rute transapendageal penting untuk jalur masuknya molekul ionik atau senyawa polar yang besar, yang jika melalui stratu korneum akan berpermeasi sangat lama.

Obat yang bersifat lipofilik akan memilih untuk berpenetrasi melalui rute transeuler, sedangkan penetran hidrofilik akan melewati stratum korneum melalui rute interseluler. Kebanyakan difusan akan berpermeasi melalui kedua jalur tadi, bahkan untuk obat yang sangat larut dalam minyak akan berpartisipasi sebagian pada korneosit yang hanya mengandung sejumlah kecil lipida. Pada awalnya difusi molekul obat pada kulit akan berlangsung melalui folikel rambut atau kelenjar keringat, yang kemudian akan terabsorpsi pada epitel folikular dan kelenjar sebaceous, namun hal ini tidak berlangsung lama. Ketika difusi telah mencapai keadaan steady state (tunak), difusi melalui stratum korneum akan melalui jalur yang dominan.

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi absorpsi perkutan adalah kondisi fisiologi kulit dan sifat-sifat fisikokimia obat. Kondisi fisiologi kulit yang mempengaruhi absorpsi perkutan adalah antara lain seperti :

### 1. Keadaan kulit

Kulit utuh merupakan suatu barier difusi yang efektif dan efektifitasnya akan berkurang bila terjadi perubahan pada stratum korneum. Ketika terjadi perubahan pada stratum korneum, maka permeabilitas kulit akan meningkat. Sifat barier stratum korneum akan menurun bila terdelipidasi. Perubahan tadi berakibat pada pengurangan tahanan terhadap difusi, selain itu difusi kulit juga tergantung pada umur subjek, kulit anak-anak lebih permeabel bila dibandingkan kulit orang dewasa.

### 2. Aliran darah

Perubahan aliran darah ke kulit mampu mengubah kecepatan penembusan molekul, bila kulit terluka atau bila zat aktif diberikan secara iontoforesis (penggunaan arus listrik pada intensitas rendah untuk memfasilitasi pergerakan molekul memasuki kulit), maka jumlah obat yang menembus jauh lebih banyak dan peranan debit darah menjadi faktor yang menentukan. Bila terjadi penyempitan pembuluh darah, maka terjadi penurunan kapasitas alir darah yang mendorong pembentukan suatu reservoir pada lapisan kulit.

### 3. Tempat pengolesan

Jumlah yang diserap untuk suatu molekul yang sama akan berbeda jika dioleskan pada tempat yang berbeda. Hal tersebut didasarkan pada perbedaan ketebalan stratum korneum pada tempat pengolesan.

#### 4. Kelembaban dan suhu

Pada keadaan normal kandungan stratum korneum hanya 5-15%, namun ketika dioleskan dengan bahan pembawa yang oklusif, maka kadar air dapat meningkat sampai 50%. Stratum korneum yang lembab akan mempunyai afinitas yang sama terhadap senyawa-senyawa yang larut dalam air maupun lipid, karena struktur histologi stratum korneum dan terutama serat-serat keratin akan mengembang dengan adanya air. Kelembaban dapat mengembangkan lapisan stratum korneum karena pada tahap awal air akan terserap, kemudian menembus benang-benang keratin, membentuk suatu lapisan rangkap yang stabil, terdiri dari daerah polar yang kaya akan gugus hidrofil dan daerah non polar yang kaya akan gugus lipofil. Secara khusus, meningkatnya suhu akan menurunkan viskositas lipida dari stratum korneum, sehingga terjadi peningkatan permeabilitas senyawa non polar.

Sedangkan yang termasuk sifat-sifat fisikokimia obat yang dapat mempengaruhi absorpsi percutan antara lain seperti :

1. Koefisien partisi zat aktif, bergantung pada kelarutannya dalam air dan minyak. Harga ini akan berubah jika dilakukan modifikasi kimia gugus dalam struktur obat dan variasi pembawa.
2. Kondisi pH akan mempengaruhi tingkat disosiasi serta kelarutan zat aktif yang bersifat lipofil.
3. Konsentrasi zat aktif.

4. Profil pelepasan zat aktif dari pembawanya, bergantung pada afinitas zat aktif terhadap pembawa, kelarutan zat aktif dalam pembawa dan pH pembawa.

## H. KOEFISIEN PARTISI

Suatu pengukuran lipofilisitas obat dan suatu indikasi dari kemampuannya untuk melewati membran sel adalah koefisien partisi minyak/air dalam sistem-sistem seperti oktanol/air dan kloroform/air. Koefisien partisi didefinisikan sebagai perbandingan obat yang tidak terion antara fase organik dan fase air pada kesetimbangan (4).

Koefisien partisi dari komponen kimia merupakan sebuah ukuran termodinamika dari keseimbangan sifat lipofilisitas dan hidrofilitas. Dalam laboratorium, sejumlah kecil komponen ditambahkan ke dalam dua sistem cairan yang tidak bercampur yang terdiri dari fase air (air atau bufer) dan fase organik. Pada waktu keseimbangan dari dua fase telah jenuh, nilai koefisien partisi dapat dihitung dengan membagi jumlah dari komponen dalam fase organik dengan jumlah fase airnya dan dilogaritmakan (20).

Fase organik atau fase lipid yang digunakan sebagai pelarut adalah berbagai pelarut non polar. Salah satu contohnya adalah oktanol. Oktanol adalah fase lipida yang paling sering digunakan karena memiliki sifat yang mirip atau mendekati biomembran. Selain itu juga sukar larut dalam air, merupakan gugus donor dan akseptor ikatan hidrogen sehingga tidak akan

terjadi desolvatasi, memiliki tekanan uap yang rendah, dan toksisitasnya rendah (20).

Koefisien partisi suatu zat dapat ditentukan dengan percobaan dan perhitungan. Percobaan untuk penentuan koefisien partisi diantaranya dapat dilakukan dengan *shake-flask* method (penggojokan), kromatografi lapis tipis, dan kromatografi cair kinerja tinggi. Persamaan yang digunakan adalah (21) :

$$P = \frac{[D]_{\text{lipid}}}{[D]_{\text{air}}}$$

Dimana : P = koefisien partisi

[D] = kadar molal

Dalam penentuan koefisien partisi perhitungan, dikenal beberapa sistem perhitungan. Diantaranya adalah Sistem Hansch yang dikenal juga dengan persamaan Hansch. Untuk sistem partisi oktanol/air, Hansch berhasil merumuskan persamaan (22) :

$$\text{Log } P = \sum_1^n \pi$$

Dimana : Log P = logaritma 10 dari koefisien partisi

$\pi$  = parameter lipofolisitas substituen Hansch

## I. DIFUSI (15)

Salah satu fungsi utama stratum korneum adalah bertindak sebagai penghambat difusi zat aktif memasuki kulit. Dengan mempertimbangkan ketebalan fisik stratum korneum, suatu lapisan sel ganda yang tebalnya hanya sekitar 15 mikrometer, penghambat tersebut dapat melindungi kita dari penetrasi melalui kulit bermacam-macam zat. Fungsi penghambat dari stratum korneum ditentukan oleh komposisi, serta jumlah susunan lemak pada kulit tiap orang.

Absorpsi zat aktif akan terjadi bila zat aktif dilepaskan dari pembawanya kemudian berpenetrasi ke dalam kulit yang lebih dalam. Menurut hukum Fick :

:

$$Q = \frac{K_m D}{h} A (C_s - C_{mk})$$

Keterangan :

Q = Jumlah zat aktif yang menetrasi kulit

K<sub>m</sub> = Koefisien partisi

D = Konstanta difusi zat aktif

A = Luas membran

C<sub>s</sub> = Konsentrasi zat aktif dalam sediaan

C<sub>mk</sub> = Konsentrasi zat aktif dalam membran kulit

h = Ketebalan membran kulit

Untuk meningkatkan fluks bahan aktif sampai ke stratum korneum, memerlukan gradien konsentrasi setinggi mungkin. Jadi, konsentrasi tinggi ini diperlukan pada lapisan paling luar dari stratum korneum dan konsentrasi rendah diperlukan pada lapisan yang lebih dalam. Untuk menghasilkan sebuah konsentrasi yang tinggi dalam lapisan paling luar, kelarutan dari molekul penetran dalam lapisan tersebut harus tinggi juga. Untuk memenuhi keperluan pada konsentrasi rendah di lapisan yang lebih dalam dari stratum korneum, bahan aktif harus memiliki kelarutan yang tinggi sampai berada dalam epidermis. Karena stratum korneum dan epidermis memiliki sifat polaritas yang berbeda yaitu stratum korneum bersifat lipofilik dan epidermis bersifat hidrofilik, kedua unsur tersebut tidak mungkin bisa bersamaan. Melalui serangkaian kontradiksi dua unsur tersebut, ternyata stratum korneum adalah penghambat yang terbaik terhadap penetrasi kulit.

Fenomena tersebut menunjukkan bahwa tidak ada satupun zat aktif yang dapat menembus kulit. Namun pada kenyataannya tidak demikian halnya, zat aktif yang mempunyai kelarutan rendah diantara lemak dan air sesungguhnya dapat menembus kulit.

## BAB III

### BAHAN, ALAT DAN CARA KERJA

#### A. BAHAN

Vitamin E asetat (Cognis), *olive oil* (Brataco), *castor oil* (Perdoni), *Glycerol tri (2-ethylhexanoate)* (Perdoni), *Polyglycerol-3 diisostearate* (Perdoni), *Di-octyladipate* (Perdoni), *PPG-15 stearyl ether* (Perdoni), *steareth-21* (Cognis), *steareth-2* (Cognis), gliserin (Brataco), xanthan gum, metilparaben (Brataco), propilparaben (Brataco), asam sitrat, aquadestilata, metanol p.a, hewan percobaan : tikus *Sprague-Dawley* dengan berat  $\pm 150$  g yang berumur 2-3 bulan.

#### B. ALAT

Sel difusi *Franz* dengan diameter 0,85 cm, Corong pisah, Spektrofotometer UV-Vis v-630 (Jasco, Jepang), pH meter tipe 510 (Eutech Instrument, Singapura), *homogenizer*, viskometer Brookfield (Brookfield engineering, Amerika Serikat), penetrometer, mikroskop optik E200 (Nikon, Jepang), kamera digital C4500 (Nikon Jepang), termometer, penangas air, timbangan analitik, alat-alat gelas.

#### C. CARA KERJA

Metodologi

1. Menentukan nilai koefisien partisi vitamin E asetat dalam berbagai emolien.

2. Mengkombinasikan emolien yang nantinya akan dibuat 2 formula krim
3. Pembuatan krim
4. Evaluasi krim
5. Uji difusi

#### **1. Pembuatan kurva serapan**

Vitamin E asetat ditimbang  $\pm 25,0$  mg. Kemudian dilarutkan dengan metanol 90% (metanol : air = 9 : 1 ) dalam labu ukur 50,0 ml. Pipet 2,0 ml dari larutan induk dan diencerkan dengan metanol 90% dalam labu ukur 10,0 ml, didapat konsentrasi 100 ppm. Serapan diukur pada panjang gelombang 200-400 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Serapan Catat panjang gelombang maksimum.

#### **2. Pembuatan kurva kalibrasi vitamin E asetat (23)**

Vitamin E asetat ditimbang  $\pm 25,0$  mg. Kemudian dilarutkan dalam pelarut metanol 90% (metanol : air = 9 : 1) hingga 50,0 ml. Pipet larutan induk sebanyak 1,0 ; 1,5 ; 2,0 ; 2,5 ; 3,0 ; 3,5 ml. Kemudian dilarutkan dengan metanol 90% hingga 10,0 ml. Lalu Serapan diukur pada panjang gelombang 284 nm secara spektrofotometer UV-Vis dan buat kurva kalibrasinya.

**3. Menentukan koefisien partisi Vitamin E asetat dalam emolien-air**

Vitamin E asetat sebanyak 3 ml digojok dalam campuran emolien : air (1:3) dalam corong pisah selama  $\pm$  20 menit hingga larutan tersebut benar-benar sudah jenuh dan mencapai kesetimbangan. Setelah terjadi 2 fase yaitu fase minyak dan fase air, masing-masing fase tersebut dipipet 1 ml dimasukkan dan dicukupkan volumenya dalam labu ukur 10,0 ml. Dari labu ukur 10,0 ml tersebut dipipet kembali 1 ml dimasukkan dan dicukupkan volumenya dalam labu ukur 10,0 ml. Untuk mendapatkan konsentrasinya di ukur dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Percobaan ini dilakukan duplo sampai diperoleh harga koefisien partisi yang konstan.

**4. Memastikan Koefisien partisi terbesar dan terkecil dalam emolien**

Setelah diperoleh nilai koefisien partisi vitamin E asetat dalam setiap emolien maka disusun nilai koefisien partisi dari yang terbesar sampai terkecil.

**5. Membuat formulasi krim vitamin E asetat dengan emolien primer dan emolien sekunder**

Membuat formula vitamin E asetat dengan menggunakan kombinasi emolien pada harga koefisien partisi yang telah ditentukan.

## 6. Pembuatan krim

a. Komposisi formulasi yang digunakan adalah (krim 1) :

<i>Castor oil</i>	15,0
<i>PPG-15 stearyl ether</i>	3,0
Vitamin E asetat	2,0
<i>Steareth-21</i>	4,0
<i>Steareth-2</i>	2,0
Xanthan gum	0,5
Asam sitrat	0,01
Gliserin	3,0
Metilparaben	0,1
Propilparaben	0,1
Aqua	ad 100,0

b. Komposisi formulasi yang digunakan pada krim 2 :

<i>Olive oil</i>	15,0
<i>Glycerol tri (2-ethylhexanoate)</i>	3,0
Vitamin E asetat	2,0
<i>Steareth-21</i>	4,0
<i>Steareth-2</i>	2,0
Xanthan gum	0,5
Asam sitrat	0,01
Gliserin	3,0
Metilparaben	0,1

Propilparaben	0,1
Aqua	ad 100,0

c. Cara pembuatan krim

1) Krim 1

- a) Bahan-bahan fase minyak meliputi *castor oil*, *PPG-15 stearyl ether*, vitamin E asetat dan propilparaben, dipanaskan di cawan porselin dalam penangas air pada suhu 70° C, sambil diaduk hingga homogen.
- b) Bahan-bahan fase air meliputi *steareth-21*, *steareth-2*, gliserin, asam sitrat, dipanaskan di cawan porselin dalam penangas air pada suhu 70° C, sambil diaduk homogen.
- c) Metil paraben dilarutkan dalam air panas, diaduk hingga larut lalu dimasukkan dalam fase air.
- d) Campuran fase minyak dan fase air diaduk dengan *homogenizer* pada suhu  $\pm 70^{\circ}$  C dengan kecepatan 2500 rpm hingga terbentuk emulsi.
- e) Xanthan Gum dikembangkan dengan air sejumlah satu setengah kali bobotnya, setelah beberapa saat dan sudah mengembang diaduk kuat.
- f) Sedikit demi sedikit xanthan gum yang sudah dikembangkan dicampur kedalam emulsi sambil diaduk hingga homogen.

g) Setelah homogen, massa krim dibiarkan hingga dingin.

2) Krim 2

a) Bahan-bahan fase minyak meliputi *Olive oil*, *Glycerol tri (2-ethylhexanoate)*, vitamin E asetat dan propilparaben, dipanaskan di cawan porselin dalam penangas air pada suhu 70° C, sambil diaduk hingga homogen.

b) Bahan-bahan fase air meliputi *steareth-21*, *steareth-2*, gliserin, asam sitrat, dipanaskan di cawan porselin dalam penangas air pada suhu 70° C, sambil diaduk homogen.

c) Metil paraben dilarutkan dalam air panas, diaduk hingga larut lalu dimasukkan dalam fase air.

d) Campuran fase minyak dan fase air diaduk dengan *homogenizer* pada suhu  $\pm 70^\circ$  C dengan kecepatan 2500 rpm hingga terbentuk emulsi.

e) Xanthan Gum dikembangkan dengan air sejumlah satu setengah kali bobotnya, setelah beberapa saat dan sudah mengembang diaduk kuat.

f) Sedikit demi sedikit xanthan gum yang sudah dikembangkan dicampur kedalam emulsi sambil diaduk hingga homogen.

g) Setelah homogen, massa krim dibiarkan hingga dingin.

## 7. Evaluasi krim

### a. Pengamatan organoleptis

Krim diamati terjadinya pemisahan fase atau pecahnya emulsi, tercium bau tengik apa tidak serta perubahan warna yang mungkin terjadi.

### b. Pemeriksaan homogenitas

Krim diletakkan diantara dua kaca objek lalu diperhatikan adanya globul atau ketidakhomogenan di bawah cahaya.

### c. Pengukuran pH

Nilai pH krim diukur menggunakan pH meter. Pertama-tama elektroda dikalibrasi dengan dapar standar pH 4 dan pH 7. pH krim diukur dengan cara mencelupkan elektroda ke dalam krim. Nilai pH yang muncul dalam layar dicatat.

### d. Pemeriksaan viskositas (24)

Pengukuran viskositas dilakukan dengan spindel nomor 4 menggunakan viskometer Brookfield. Krim dimasukkan ke dalam wadah berupa beaker 100 ml. Spindel diturunkan hingga batas spindel tercelup ke dalam krim, kemudian motor dinyalakan dengan menekan tombol on, kecepatan alat diatur mulai dari 0,5; 1; 2; 2,5; 5; 10, 20 rpm lalu dibalik 20; 10; 5; 2,5; 2; 1; 0,5 rpm dan masing-masing pengukuran dengan perbedaan rpm dibaca skalanya (*dial reading*) dimana jarum merah yang bergerak telah stabil.

Nilai viskositas dalam centipoise (cps) diperoleh dari hasil perkalian *dial reading* dengan faktor koreksi yang terdapat pada brosur alat untuk masing-masing kecepatan rpm.

e. Pemeriksaan konsistensi (4,25)

Sediaan krim 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 harga yield value yang dihitung melalui persamaan :

$$S_0 = \frac{k_1 mg}{p^n}$$

dimana :

$S_0$  = yield value (dyne/cm<sup>2</sup>)

m = massa kerucut

g = gravitasi (cm/dt<sup>2</sup>)

p = dalamnya penetrasi (cm)

n = konstanta, yaitu 2

$k_1$  =  $1/\pi \cos^2 \alpha \cos \alpha$

$\alpha$  = sudut kerucut terhadap bidang datar yaitu 37° C

Apabila diperoleh harga yield value yang berkisar antara 100-1000 dyne/cm<sup>2</sup> maka sediaan tersebut mudah tersebar. Di bawah

interval ini berarti sediaan terlalu halus dan mudah mengalir sedangkan bila di atas interval ini berarti sediaan terlalu keras dan tidak mudah tersebar.

f. Pengukuran diameter globul rata-rata

Krim diletakan di atas kaca objek dan di tutup dengan gelas penutup, kemudian diamati menggunakan mikroskop optik dengan pembesaran 100 kali yang dilengkapi lensa okuler mikrometer yang telah dikalibrasi. Diameter partikel rata-rata dihitung dan dikalikan dengan faktor kalibrasi.

## **8. Penentuan difusi vitamin E asetat**

a. Pembuatan kurva kalibrasi vitamin E asetat

Vitamin E asetat ditimbang sebanyak  $\pm 25,0$  mg. Kemudian dilarutkan dalam pelarut metanol 90% (metanol : dapar fosfat pH 7,4 = 9 : 1) hingga 100,0 ml. Pipet larutan induk sebanyak 1,0 ; 1,5 ; 2,0 ; 2,5 ; 3,0 ; 3,5 ; 4,0 ml. Kemudian dilarutkan dengan metanol 90% hingga 10,0 ml. Lalu serapannya diukur pada panjang gelombang 281 nm secara spektrofotometer UV-Vis dan buat kurva kalibrasinya.

b. Uji difusi Vitamin E asetat

Bulu tikus dicukur secara hati-hati. Lalu kulit tikus disayat pada bagian perut berbentuk lingkaran dengan diameter  $\pm 2$  cm. Selanjutnya kulit yang telah disayat ditempatkan diantara kompartemen sel donor dan reseptor lalu dimasukan sebanyak 15 ml air pada kompartemen reseptor dan diaduk menggunakan magnetik

stirer dengan kecepatan 300 rpm. Sampel kurang lebih satu gram ditempatkan pada kompartemen donor. Temperatur dijaga pada water jacket dengan suhu  $37 \pm 0,5^{\circ} \text{C}$  menggunakan termostat.

Sampel diambil sebanyak 0,5 ml pada waktu 10, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480 menit. Setiap kali sampel diambil, larutan penerima ditambah 0,5 ml untuk mengganti yang terambil. Kemudian sampel diencerkan dengan dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur 5,0 ml hingga batas, lalu diukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 281 nm untuk mengetahui kadarnya dengan memperhitungkan faktor koreksi. Percobaan dilakukan tiga kali.

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. HASIL

##### 1. Pembuatan kurva kalibrasi vitamin E asetat

Dari kurva kalibrasi vitamin E asetat dalam pelarut metanol : air diperoleh persamaan garis :

$$y = 0,00735 + 0,00421 x$$

$$r = 0,9997$$

Kurva kalibrasi ditunjukkan pada Gambar 5.

##### 2. Pemilihan emolien primer dan sekunder

- a. Diperoleh nilai koefisien partisi vitamin E asetat dalam setiap emolien dapat dilihat dalam tabel 1.
- b. Pada penelitian ini, dipilih kombinasi emolien yang memiliki nilai polaritas yang terbesar dan terkecil yaitu pada krim 1 dipilih kombinasi antara *castor oil* (emolien primer) dan *PPG-15 stearyl ether* (emolien sekunder). Sedangkan pada krim 2 dipilih kombinasi antara *olive oil* (emolien primer) dan *Glycerol tri (2-ethylhexanoate)* (emolien sekunder).

##### 3. Hasil evaluasi krim

- a. Hasil pengamatan organoleptis

Hasil pengamatan organoleptis menunjukkan kedua formula krim berwarna putih berbau khas dan tidak terjadi pemisahan fase. Hasil pengamatan organoleptis ditunjukkan pada Tabel 2.

b. Hasil pengamatan homogenitas

Hasil ini menunjukkan bahwa krim memiliki homogenitas yang baik, tidak mengalami perubahan, tetap menunjukkan susunan yang homogen. Hasil pengamatan organoleptis ditunjukkan pada Tabel 2.

c. Hasil pengukuran pH

Hasil pengukuran menunjukkan bahwa pH krim memenuhi kriteria yaitu berada dalam interval 4,5-6,5. Hasil pengukuran pH ditunjukkan pada Tabel 2.

d. Hasil pemeriksaan konsistensi

Pemeriksaan tersebut diukur dengan alat penetrometer. Nilai konsistensi sediaan secara keseluruhan berkisar antara 100-1000 dyne/cm<sup>2</sup> yang berarti sediaan tersebut mudah tersebar. Hasil dapat dilihat pada Tabel 3.

e. Hasil pemeriksaan viskositas

Viskositas diukur dengan menggunakan alat viskometer Brookfield. Hasil pengukuran kedua krim ditunjukkan pada Tabel 4.

f. Hasil pengukuran diameter globul rata-rata

Pengamatan yang dilakukan menunjukkan globul-globul dengan fase-fase yang dimilikinya. Hasil dapat dilihat pada Tabel 2.

#### 4. Hasil difusi vitamin E asetat

##### a. Pembuatan kurva kalibrasi

Dari kurva kalibrasi vitamin E asetat dalam pelarut metanol : dapar phospat pH 7,4 diperoleh persamaan garis :

$$y = -0,0079 + 0,0043 x$$

$$r = 0,9997$$

Kurva kalibrasi ditunjukkan pada Gambar 6.

##### b. Pengujian difusi vitamin E asetat

Hasil pengujian difusi vitamin E asetat dapat dilihat pada tabel 5 dan

6.

Kurva yang dihasilkan dapat dilihat pada gambar 7.

#### B. PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini dilakukan penentuan koefisien partisi vitamin E asetat didalam 6 emolien yang telah ditentukan. Pada awalnya akan ditentukan juga koefisien partisi vitamin E asetat dalam pelarut oktanol, karena oktanol harganya mahal maka nilai koefisien partisi vitamin E asetat dilihat berdasarkan literatur yang ada. Dalam penentuan koefisien partisi vitamin E asetat dalam berbagai emolien, vitamin E asetat sebanyak 3 ml digojok dalam campuran emolien : air (1:3) dalam corong pisah selama  $\pm 20$  menit hingga larutan tersebut benar-benar sudah jenuh dan mencapai kesetimbangan. Setelah terjadi 2 fase yaitu fase minyak dan fase air, masing-masing fase tersebut dipipet 1 ml dimasukkan dan dicukupkan volumenya dalam labu ukur 10,0 ml. Dari labu ukur 10,0 ml

tersebut dipipet kembali 1 ml dimasukkan dan dicukupkan volumenya dalam labu ukur 10,0 ml. Untuk mendapatkan konsentrasinya di ukur dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 284 nm. Percobaan ini dilakukan duplo sampai diperoleh harga koefisien partisi yang konstan.

Hasil percobaan yang telah dilakukan menunjukkan bahwa koefisien partisi vitamin E asetat dalam emolien *olive oil*, *castor oil*, *PPG-15 stearyl ether* dan *Glycerol tri (2-ethylhexanoate)* berturut-turut adalah  $11,62 \pm 0,52$ ;  $9,7 \pm 0,11$ ;  $6,3 \pm 0,042$ ;  $2,55 \pm 0,07$ . Untuk dua emolien yaitu *dioctyladipate* dan *polyglycerol-3 diisostearate* tidak dapat ditentukan nilainya karena tidak terjadi dua fase pemisahan atau bercampur sebagian. Prinsip dari koefisien partisi adalah terjadi kesetimbangan diantara dua fase yaitu fase air dan fase minyak.

Pada percobaan koefisien partisi ini sangat sulit dilakukan karena pelarut non air yang digunakan adalah minyak sehingga sangat sulit untuk diambil fase minyaknya. Serapan yang dihasilkan kemudian dihitung dengan memperhatikan faktor pengenceran, baru kemudian kadarnya ditetapkan dengan persamaan kurva kalibrasi Vitamin E asetat dalam metanol 90 %.

Setelah didapat koefisien partisi vitamin E asetat dalam masing-masing emolien selanjutnya dibuat dua formulasi sediaan krim dengan mengkombinasikan emolien-emolien yang telah diketahui nilai koefisien partisinya. Dalam penelitian ini digunakan emolien primer dan sekunder sebagai peningkat penetrasi vitamin E asetat ke dalam kulit. Emolien

primer berfungsi untuk meningkatkan kelarutan zat aktif dalam sediaan, dan emolien sekunder berfungsi meningkatkan daya dorong zat aktif sehingga lebih mudah berpenetrasi ke dalam kulit.

Zat aktif yang digunakan dalam krim adalah vitamin E asetat bersifat lipofil dengan nilai koefisien partisi sebesar 10,8 (*Pubchem compound*). Emolien primer yang digunakan yaitu *castor oil* (krim 1) dan *olive oil* (krim 2) untuk melarutkan vitamin E asetat, karena telah terbukti pada penelitian sebelumnya dapat menghasilkan penetrasi vitamin E asetat paling baik setelah dilakukan uji dengan alat sel difusi *Flow-through* menggunakan membran buatan dan alat sel difusi *Franz* menggunakan membran tikus. Jadi dipilih suatu kombinasi formula krim 1 yaitu *castor oil* sebagai emolien primer dan *PPG-15 stearyl ether* sebagai emolien sekunder. Sedangkan pada formula 2 dipilih kombinasi antara *olive oil* sebagai emolien primer dan *Glycerol tri (2-ethylhexanoate)* sebagai emolien sekunder.

Hasil pemeriksaan organoleptis, homogenitas, pengukuran pH, pemeriksaan konsistensi dan viskositas dan juga pengukuran globul rata-rata kedua formula krim menunjukkan hasil yang memenuhi kriteria yang baik. Hal ini penting sebagai parameter stabilitas formula krim dalam penelitian ini.

Uji difusi *in vitro* dilakukan dengan menggunakan sel difusi *Franz*. Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui dan membandingkan vitamin E asetat dalam dua formula krim yang dibuat untuk berpenetrasi melalui kulit tikus. Bagian yang digunakan dalam tikus ini yaitu membran perut tikus

*Sprague-Dawley* dengan berat  $\pm 150$  g yang berumur 2-3 bulan, sehingga diharapkan akan didapat hasil yang lebih identik dengan membran stratum korneum pada manusia.

Pengujian dilakukan selama 480 menit dan pengambilan sampel dilakukan 11 kali pada menit ke-10, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, dan 480. Jumlah tiap pengambilan sampel yaitu 0,5 ml dan diencerkan pada labu ukur 5 ml. Tiap kali sampel diambil, larutan kompartemen diganti sebanyak 0,5 ml menggunakan dapar fosfat pH 7,4. Sampel diukur serapannya pada panjang gelombang 281 nm. Percobaan ini dilakukan sebanyak tiga kali.

Pada awal melakukan difusi, serapan yang dihasilkan sangat rendah dikarenakan adanya gelembung udara pada kompartemen reseptor. Hal ini tidak boleh terjadi karena akan mengurangi penetrasi kedalam kompartemen reseptor.

Hasil uji difusi menunjukkan bahwa kecepatan penetrasi krim 1 vitamin E asetat dari formula yang mengandung *castor oil* ( $k_p = 9,7$ ) sebagai emolien primer dan *PPG-15 stearyl ether* ( $k_p = 6,3$ ) sebagai emolien sekunder adalah sebesar  $2732,18 \pm 6,86 \mu\text{gcm}^{-2}$ . Sedangkan pada formula krim 2 yang mengandung *olive oil* ( $k_p = 11,62$ ) sebagai emolien primer dan *Glycerol tri (2-ethylhexanoate)* ( $k_p = 2,55$ ) sebagai emolien sekunder sebesar  $3392,72 \pm 8,44 \mu\text{gcm}^{-2}$  dalam waktu pengujian selama 480 menit. Hasil uji difusi menunjukkan bahwa formula krim 2 yang menggunakan *olive oil* dan *Glycerol tri (2-ethylhexanoate)* memberikan hasil penetrasi yang lebih besar. Perbedaan hasil difusi vitamin E asetat

antara dua formulasi tersebut terjadi mungkin karena *Glycerol tri (2-ethylhexanoate)* mempunyai nilai lipofilisitas yang mendekati nilai lipofilisitas dari stratum korneum (0,8) dibandingkan dengan *PPG-15 stearyl ether*. Karena semakin dekat nilai lipofilisitas emolien dengan nilai lipofilisitas stratum korneum maka semakin besar juga penetrasinya.

Penentuan nilai koefisien partisi ini sangat penting dilakukan karena merupakan faktor fisikokimia obat untuk dapat berpenetrasi ke dalam kulit. Dalam sediaan topikal seperti krim diperlukan suatu pembawa zat aktif agar dapat menembus stratum korneum. Dalam hal ini diperlukan suatu emolien primer yang berfungsi untuk meningkatkan kelarutan zat aktif dalam sediaan, dan emolien sekunder yang berfungsi untuk meningkatkan daya dorong zat aktif sehingga lebih mudah berpenetrasi ke dalam kulit secara maksimal.

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### A. Kesimpulan

1. Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa penentuan nilai koefisien partisi emolien yang digunakan sangat mempengaruhi penetrasi zat aktif kedalam kulit. Nilai koefisien partisi dari 6 emolien berturut-turut yaitu *olive oil* ( $11,62 \pm 0,52$ ), *castor oil* ( $9,7 \pm 0,11$ ), *Di-octyladipate* (Tidak dapat ditentukan), *Polyglcerol-3-diisostearate* (Tidak dapat ditentukan), *PPG-15-Stearyl ether* ( $6,3 \pm 0,042$ ), *Glycerol tri (2-ethylhexanoate)* ( $2,55 \pm 0,07$ ).
2. Hasil penetrasi kumulatif pada membran kulit tikus pada formula krim 1 dan formula krim 2 memberikan hasil sebesar  $2732,18 \pm 6,86 \mu\text{gcm}^{-2}$  dan  $3392,72 \pm 8,44 \mu\text{gcm}^{-2}$ . Jadi pada formula krim 2 memberikan hasil kumulatif terbesar.

#### B. Saran

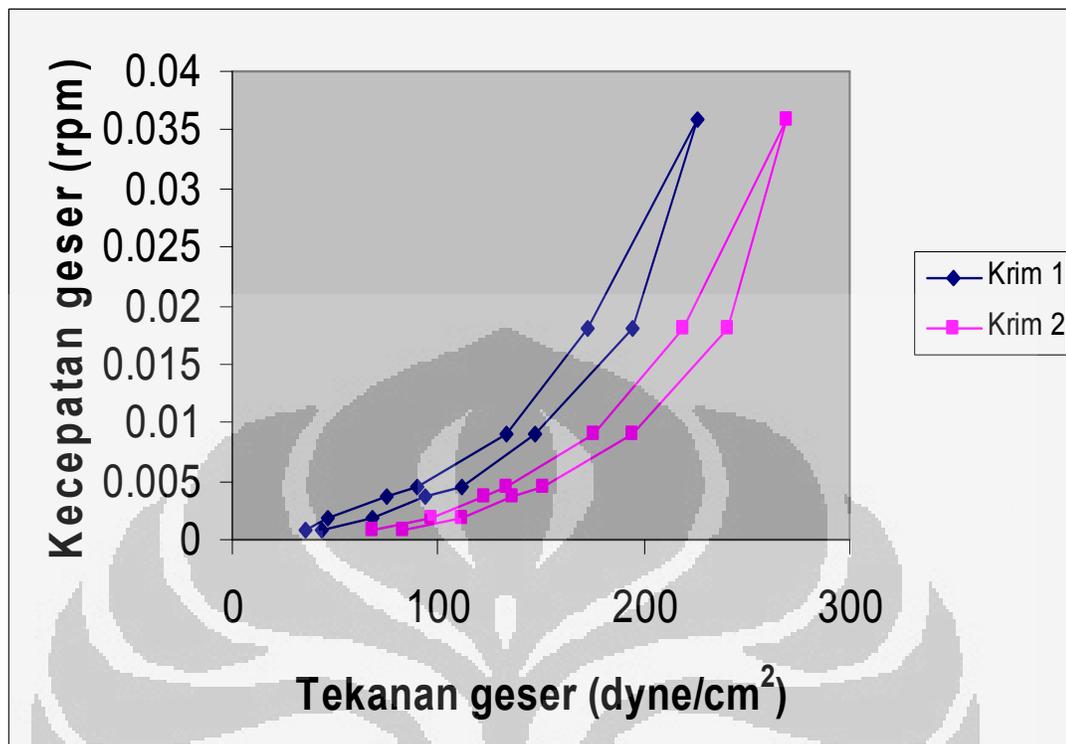
Untuk penelitian lebih lanjut dapat dicoba membandingkan dengan membran buatan yang mirip dengan membran manusia agar diperoleh profil pelepasan yang baik.

## DAFTAR ACUAN

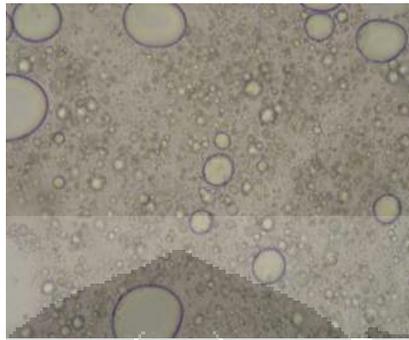
1. Sa'adah. E. 2005. *Penggunaan Emolien Primer dan Sekunder berdasarkan RPI dalam Peningkatan Penetrasi Krim Vitamin E Asetat ke Dalam Kulit*, skripsi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Departemen Farmasi FMIPA UI. : 1
2. [http://web.ipb.ac.id/~tpg/de/pubde\\_ntrtnhlth\\_vitE.php](http://web.ipb.ac.id/~tpg/de/pubde_ntrtnhlth_vitE.php)
3. Ansel, HC. 1989. *Penghantar Bentuk Sediaan Farmasi edisi IV*. Terjemahan dari *Introducing to Pharmaceutical Dosage Form* oleh Farida Ibrahim: UI Press.: 492.
4. Lachman, L. 1994. *Teori dan praktek Industri Farmasi*. Terjemahan Siti Suyatmi. Jakarta. UI Press: 411, 484, 485.
5. Djajadisastra, J. 2008. *Bahan Kuliah Teknologi Kosmetik*. Jurusan Farmasi. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Indonesia.
6. Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia edisi IV*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia : 271, 606-607.
7. <http://en.wikipedia.org/wiki/Emollient> tgl 2/12/2008 Pada pukul 20.34 WIB.
8. Clark, C. 2004. *How to Choose a Suitable Emolient*. Dalam *The Pharmaceutical Journal*, Vol 273. : 351-353.
9. Wade, A. Weller P.J. 1994. *Handbook of Pharmaceutical Excipients 2<sup>nd</sup> edition*, Washington American Pharmaceutical Assocoation.
10. De polo. K. F.1990. *A Short Textbook of Cosmetology*, 1<sup>st</sup> edition, Augsburg Germany : 149 – 155.
11. <http://www.cospha.ro/dbimg/Lameform%20TGI.pdf>. Diambil pada Kamis, 22 Januari 2009 pada pukul 22.13 WIB.
12. [http://www.cosmeticsdatabase.com/ingredient.php?ingred06=706649&refurl=/product.php?prod\\_id=34632&&nothanks=1](http://www.cosmeticsdatabase.com/ingredient.php?ingred06=706649&refurl=/product.php?prod_id=34632&&nothanks=1). Diambil pada Kamis, 22 Januari 2009 pada pukul 22.34 WIB.
13. [http://www.cosmeticsdatabase.com/ingredient.php?ingred06=706537/product.php?prod\\_id=34632&&nothanks=1](http://www.cosmeticsdatabase.com/ingredient.php?ingred06=706537/product.php?prod_id=34632&&nothanks=1). Diambil pada Kamis, 22 Januari 2009 pada pukul 22.50 WIB.

14. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=36052>  
Diambil pada Kamis, 22 Januari 2009 pada pukul 22.23 WIB.
15. Rosen, M.R. 2005. *Delivery System Handbook for Personal Care and Cosmetic Products*. East Norwich, New York. Interactive Consulting, Inc : 410-413, 429.
16. [http://www.ritacorp.com/MSDS\\_20PDF/Ritox\\_2021.htm](http://www.ritacorp.com/MSDS_20PDF/Ritox_2021.htm). Diambil pada Minggu, 17 Juni 2009, pukul 19:35 WIB.
17. Martindale. 1982. *The Extra Pharmacopoeia*. Twenty eight Edition. London : The Pharmaceutical Press.
18. Mitsui, W. 1997 *New Cosmetics Science*, Elsevier science. B. V., Amsterdam.: 343-345.
19. Chien, Y.W. 1992. *Novel Drug Delivery System*, 2nd ed, New York: Marcel Dekker Inc. : 301-306, 309-314, 321, 333-336, 361-364, 366-370.
20. <http://www.cerep.com/>. Diambil pada Selasa, 2 Desember 2008, pukul 20.57 WIB.
21. Anonim Epa. 2005. *Product Properties Test Guidelines :OPPTS 830.7550. Partiton Coefficient (n-Octanol/water), Shake Flash Method*. United States Environmental Protection Agency.
22. Hansch, C dan A. Leo. 1979. *Subtituen Constant for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*. J. Wiley & Sons. New York.
23. Windholz, M. 1976. *The Merck Index*. Ninth Edition. N. J, USA, Merck & CO, Inc. Rahwzy : 1712.
24. Martin A, J. Swarbick dan A. Cammarata . 1990. *Farmasi Fisik jilid II Edisi ke-3*. Terjemahan Joshita. Jakarta : UI Press.
25. Zatz, JL dan G.P. Kushla. 1989. *Gels*. Dalam : Lieberman, H.A, Martin M dan R.G. Banker. *Pharmaceutical dosage forms : disperse system, volume II*, New York : Marcel Dekker, Inc : 495-508.

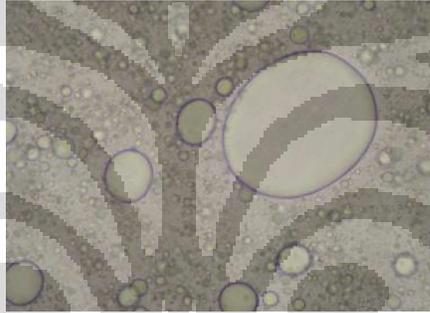
# GAMBAR



Gambar 3. Kurva sifat alir krim vitamin E asetat

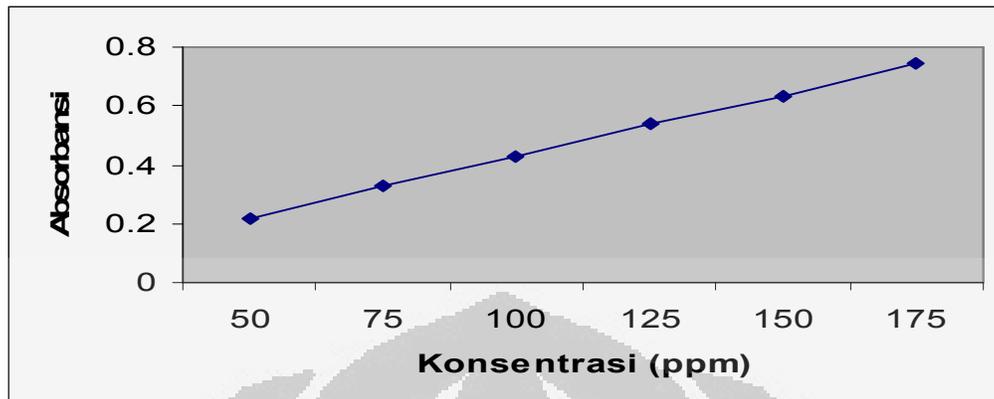


Krim 1



Krim 2

**Gambar 4. Foto mikroskopik krim**



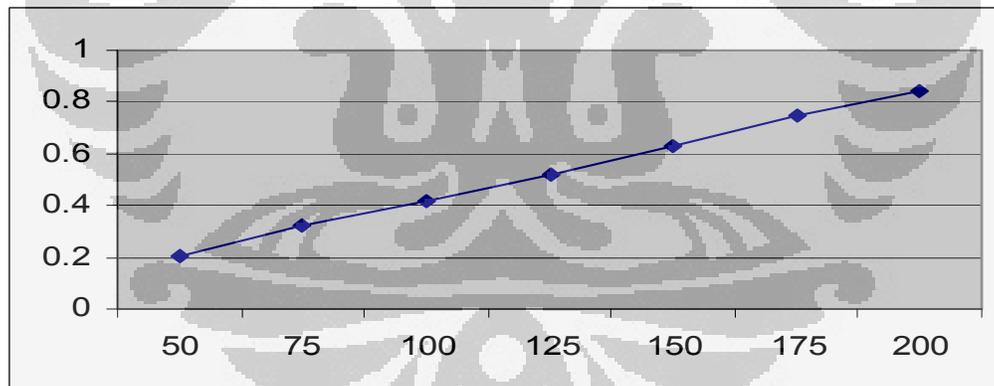
**Gambar 5. Kurva kalibrasi vitamin E asetat dalam pelarut metanol-air (9:1) pada panjang gelombang 284 nm diperoleh :**

$$a = 0,00735$$

$$b = 0,00421$$

$$r = 0,9997$$

$$\text{Persamaan regresi : } y = 0,00735 + 0,00421 x$$



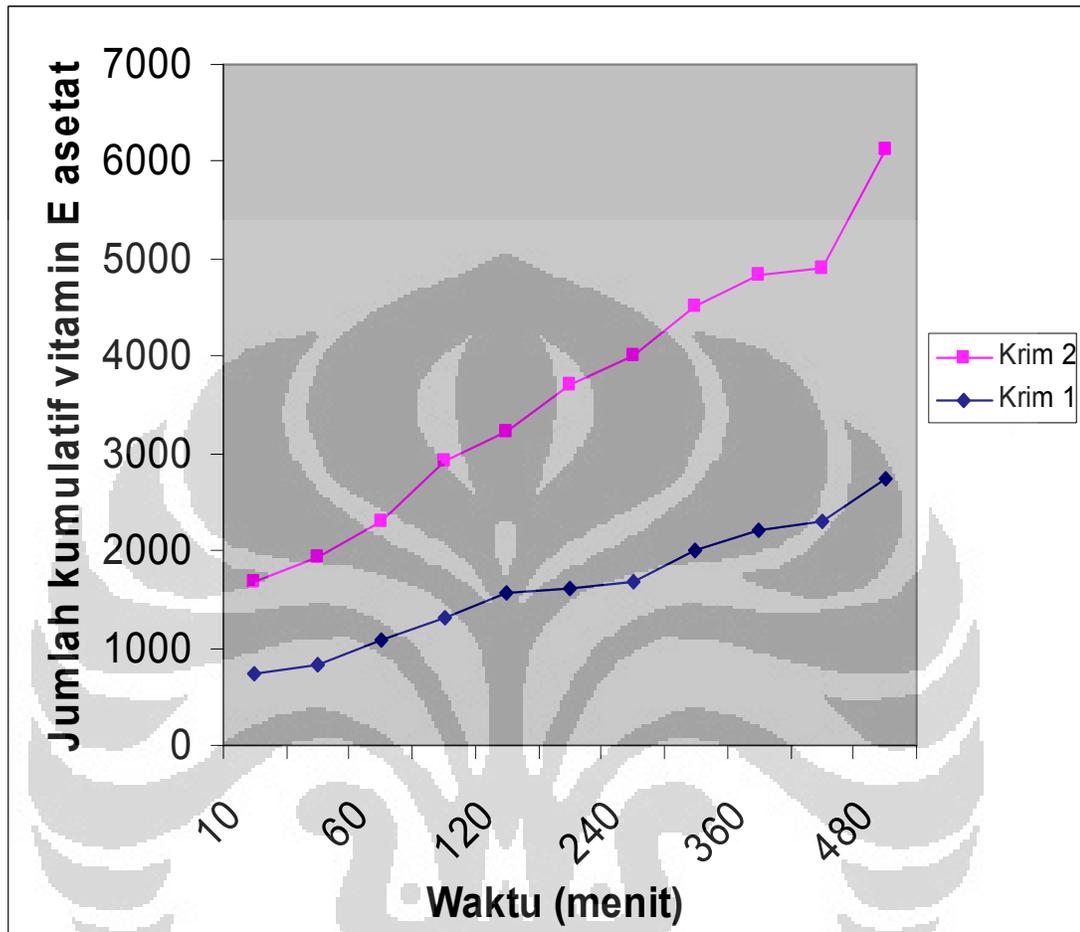
**Gambar 6. Kurva kalibrasi vitamin E asetat dalam pelarut metanol-dapar fosfat pH 7,4 (9:1) pada panjang gelombang 281 nm diperoleh :**

$$a = -0,0079$$

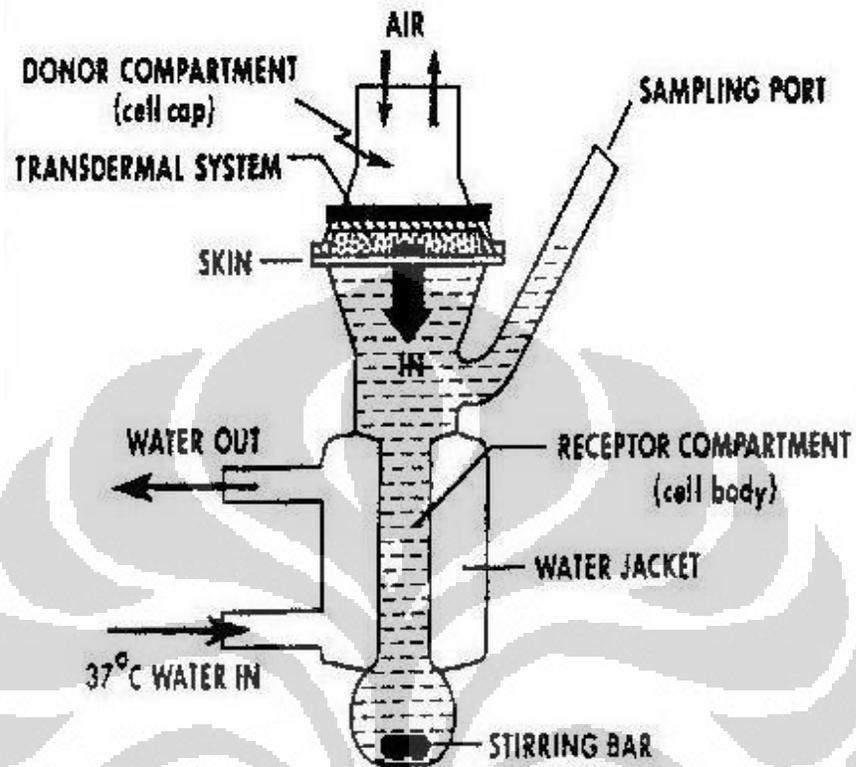
$$b = 0,0043$$

$$r = 0,9997645$$

$$\text{Persamaan regresi : } y = 0,0043 x - 0,0079$$



Gambar 7. Profil uji difusi sediaan krim vitamin E asetat



Gambar 8. Komponen sel difusi Franz



# TABEL

**Tabel 1**  
**Nilai logaritma koefisien partisi vitamin E asetat dalam emolien**

<b>Emolien</b>	<b>Log P</b>
Olive oil	11,62 ± 0,52
Castor oil	9,7 ± 0,11
Di-octyladipate	Tidak dapat ditentukan
Polyglycerol-3 diisostearat	Tidak dapat ditentukan
PPG-15 stearyl ether	6,3 ± 0,042
Trietilheksanoin	2,55 ± 0,07

**Tabel 2**  
**Hasil pemeriksaan fisik dan pH sediaan**

<b>Sediaan</b>	<b>Warna</b>	<b>Bau</b>	<b>Homogenitas</b>	<b>pH</b>	<b>Diameter globul rata-rata (µm)</b>
Krim 1	Putih	Bau khas	Homogen	5,50	5,12
Krim 2	Putih	Bau khas	Homogen	5,72	6,42

**Tabel 3**  
**Hasil pengukuran *yield value* sediaan menggunakan penetrometer**

<b>Sediaan</b>	<b>Yield Value (dyne/cm<sup>2</sup>)</b>
Krim 1	375
Krim 2	437

**Tabel 4**  
**Pengukuran viskositas krim**

Sediaan	rpm	dr	fk	Viskositas (c poise) (dr x fk)	Tekanan geser Dyne/cm <sup>2</sup> ( F/A = dr x 7.187 )	Kecepatan geser (detik) F/A x 1/viskositas
Krim 1	0.5	6	8000	48000	43.122	8.983750E-04
	1	9.5	4000	38000	68.2765	1.796750E-03
	2	13	2000	26000	93.431	3.593500E-03
	2.5	15.5	1600	24800	111.3985	4.491875E-03
	5	20.5	800	16400	147.3335	8.983750E-03
	10	27	400	10800	194.049	1.796750E-02
	20	31.5	200	6300	226.3905	3.593500E-02
	10	24	400	9600	172.488	1.796750E-02
	5	18.5	800	14800	132.9595	8.983750E-03
	2.5	12.5	1600	20000	89.8375	4.491875E-03
	2	10.5	2000	21000	75.4635	3.593500E-03
	1	6.5	4000	26000	46.7155	1.796750E-03
	0.5	5	8000	40000	35.935	8.983750E-04
	Krim 2	0.5	11.5	8000	92000	82.6505
1		15.5	4000	62000	111.3985	1.796750E-03
2		19	2000	38000	136.553	3.593500E-03
2.5		21	1600	33600	150.927	4.491875E-03
5		27	800	21600	194.049	8.983750E-03
10		33.5	400	13400	240.7645	1.796750E-02
20		37.5	200	7500	269.5125	3.593500E-02
10		30.5	400	12200	219.2035	1.796750E-02
5		24.5	800	19600	176.0815	8.983750E-03
2.5		18.5	1600	29600	132.9595	4.491875E-03
2		17	2000	34000	122.179	3.593500E-03
1		13.5	4000	54000	97.0245	1.796750E-03
0.5		9.5	8000	76000	68.2765	8.983750E-04

**Tabel 5**  
**Hasil uji difusi sediaan krim vitamin E Asetat**  
**dalam larutan penerima dapar fosfat pH 7,4**

Waktu (menit)	Jumlah vitamin E asetat terdifusi ( $\mu\text{g} / \text{cm}^2$ )	
	Krim 1	Krim 2
10	743,15 $\pm$ 7,80	929,41 $\pm$ 10,41
30	823,89 $\pm$ 4,09	1101,15 $\pm$ 10,56
60	1093,62 $\pm$ 4,88	1206,86 $\pm$ 10,55
90	1305,12 $\pm$ 4,26	1619,54 $\pm$ 10,28
120	1574,43 $\pm$ 8,34	1645,23 $\pm$ 7,73
180	1602,71 $\pm$ 7,76	2104,94 $\pm$ 12,71
240	1671,48 $\pm$ 7,05	2325,46 $\pm$ 10,09
300	2000,44 $\pm$ 13,80	2503,27 $\pm$ 9,47
360	2206,88 $\pm$ 7,19	2628,48 $\pm$ 12,69
420	2313,95 $\pm$ 7,18	2595,89 $\pm$ 11,60
480	2732,18 $\pm$ 6,86	3392,72 $\pm$ 8,44

**Tabel 6**  
**Hasil perhitungan fluks**

<b>Waktu (menit)</b>	<b>Krim 1 (<math>\mu\text{gcm}^{-2}\text{jam}^{-1}</math>)</b>	<b>Krim 2 (<math>\mu\text{gcm}^{-2}\text{jam}^{-1}</math>)</b>
10	92,89 $\pm$ 0,98	116,18 $\pm$ 1,30
30	102,99 $\pm$ 0,51	137,64 $\pm$ 1,32
60	136,70 $\pm$ 0,61	150,86 $\pm$ 1,32
90	163,14 $\pm$ 0,53	202,44 $\pm$ 1,29
120	196,80 $\pm$ 1,04	205,65 $\pm$ 0,97
180	200,34 $\pm$ 0,97	263,12 $\pm$ 1,59
240	208,94 $\pm$ 0,88	290,68 $\pm$ 1,26
300	250,06 $\pm$ 1,73	312,91 $\pm$ 1,18
360	275,86 $\pm$ 0,90	328,56 $\pm$ 1,59
420	289,24 $\pm$ 0,90	324,49 $\pm$ 1,45
480	341,52 $\pm$ 0,86	424,09 $\pm$ 1,06



# LAMPIRAN

## Lampiran 1

Contoh perhitungan Koefisien partisi vitamin E asetat dalam emolien

### *Glycerol tri (2-ethylhexanoate)*

Fase air

$$y = 0,13947$$

$$y = 0,00735 + 0,00421x$$

$$x = 31,38 \text{ ppm}$$

$$= 31,38 \times 10^{-3} \text{ g/L}$$

Faktor pengenceran : 100x

$$\text{Konsentrasi} : 31,38 \times 10^{-1} \text{ g/L}$$

$$\text{Konsentrasi dalam mol} = \frac{31,38 \times 10^{-1} \text{ g/L}}{472,74278} = 6,6 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$$

Fase minyak

$$y = 0,33898$$

$$y = 0,00735 + 0,00421x$$

$$x = 78,77 \text{ ppm}$$

$$= 78,77 \times 10^{-3} \text{ g/L}$$

Faktor pengenceran : 100x

$$\text{Konsentrasi} : 78,77 \times 10^{-1} \text{ g/L}$$

$$\text{Konsentrasi dalam mol} : \frac{78,77 \times 10^{-1} \text{ g/L}}{472,74278} = 1,67 \times 10^{-2} \text{ mol/L}$$

Log P = Fase minyak / fase air

$$\begin{aligned} \text{Jadi log P} &= 1,67 \times 10^{-2} / 6,6 \times 10^{-3} \\ &= 2,5 \end{aligned}$$

## Lampiran 2

### Contoh perhitungan vitamin E asetat yang terdifusi dari sediaan krim 1 pada menit ke-10

$$y = 0,0158$$

$$y = - 0,0079 + 0,0043x$$

$$x = 5,512$$

$$\text{Faktor pengenceran} = 10 \times$$

$$\text{Konsentrasi terdifusi} = 55,12 \mu\text{g} / \text{ml}$$

$$\text{Koreksi menit ke 10} = 0$$

$$\text{Koreksi menit berikutnya} = ((\text{vol sampling} : \text{vol sel}) \times \text{konsentrasi terdifusi}) +$$

koreksi menit sebelumnya

$$\text{Terdifusi terkoreksi} = 55,12 \mu\text{g} / \text{ml}$$

$$\text{Jumlah terdifusi} = \text{terdifusi terkoreksi} \times (\text{vol sel} : \text{vol sampling}) :$$

membran

$$= (55,12 \times (15 : 0,5)) : 2,25 \text{ cm}^2$$

$$= 734,88 \mu\text{g} / \text{cm}^2$$

Jadi jumlah vitamin E asetat yang terdifusi pada menit ke 10 adalah 734,88  $\mu\text{g} / \text{cm}^2$

### Lampiran 3

#### Perhitungan fluks vitamin E asetat dalam krim 1

Kecepatan penetrasi vitamin E asetat ( fluks,  $J$ ,  $\mu\text{gcm}^{-2}\text{jam}^{-1}$  ) dihitung dengan rumus :

$J = Q/At$ , dimana :

$J$  = kecepatan penetrasi vitamin E asetat ( $\mu\text{gcm}^{-2}\text{jam}^{-1}$ )

$Q$  = jumlah vitamin E asetat yang terpenetrasi ( $\mu\text{g}$ )

$A$  = luas membran ( $\text{cm}^2$ )

$T$  = waktu (jam)

Diketahui :  $Q/A = 2732,18 \pm 6,86 \mu\text{gcm}^{-2}$

$(Q/A)_1 = 2739,82 \mu\text{gcm}^{-2}$

$(Q/A)_2 = 2730,14 \mu\text{gcm}^{-2}$

$t = 8 \text{ jam}$

$$J_1 = \frac{2739,82 \mu\text{gcm}^{-2}}{8} = 342,48 \mu\text{gcm}^{-2}\text{jam}^{-1}$$

$$J_2 = \frac{2730,14 \mu\text{gcm}^{-2}}{8} = 341,27 \mu\text{gcm}^{-2}\text{jam}^{-1}$$

$J$  rata-rata =  $341,88 \pm 0,86 \mu\text{gcm}^{-2}\text{jam}^{-1}$

Jadi jumlah fluks vitamin E asetat dalam krim 1 adalah  $341,88 \pm 0,86 \mu\text{gcm}^{-2}\text{jam}^{-1}$

## Lampiran 4

### Sertifikat analisis tikus

**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**

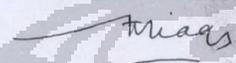
Yang bertanda tangan di bawah ini:

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

## Lampiran 5

## Sertifikat analisis Vitamin E Asetat

Product Data Sheet COPHEROL® 1250 C; Revision 0-08/2007



## Product Data Sheet COPHEROL® 1250 C

**General characterisation****Chemical description**

RRR-alpha-Tocopherylacetate

**Labeling information****INCI name(s)**

Tocopheryl Acetate (EU)

Tocopheryl Acetate (CTFA)

**Registrations****Ingredient****CASR-No.**58-95-7  
1406-18-4**EINECS/ELINCS-No.**200-405-4  
215-798-8**Officially listed in / Quality conforms to****JCIC:**D-alpha-Tocopherol Acetate  
(Ingredient Code 110650-42)**Product properties****Appearance**

As a tocopheryl acetate, COPHEROL® 1250 C is a protected form of naturally occurring Vitamin E. The product is a clear, yellowish, viscous, almost odourless oil which contains low quantities of other vegetable oil constituents due to the raw material.

**Example of use**

COPHEROL® 1250 C is suitable for use as an active substance for the preparation of skin care and hair aftertreatment products.

**Characteristic values**

The specifications stated in the paragraphs 'Quality control data' and 'Additional product descriptive data' finally and conclusively describe the properties of the Product.

**Quality control data**

(Data which is used for quality release and is certified for each batch.)

Appearance conforms to standard  
Odour conforms to standard

RRR-alpha Tocopheryl- acetate content min. 919 mg/g USP XXIV

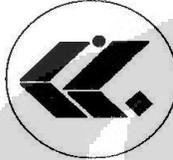
**Additional product descriptive data**

(Data which is proven statistically but not determined regularly.)

## Lampiran 6

Sertifikat analisis *Castor oil*

## THAI CASTOR OIL INDUSTRIES CO., LTD.



ORIGINAL

12th Fl., ORAKARN BLDG.,  
26/42 SOI CHIDLOM, PLOENCHIT RD.,  
LUMPINI, PATUMWAN,  
BANGKOK 10330, THAILAND.

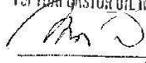
TELEPHONE : +66 (0) 2254 1490-7  
FAX : +66 (0) 2254 1499  
          : +66 (0) 2253 8355  
E-MAIL : [tcogroup@samart.co.th](mailto:tcogroup@samart.co.th)

## CERTIFICATE OF ANALYSIS

Bangkok : May 30, 2008

REF. INVOICE NO. : TCO-044/08 dated May 26, 2008  
BUYER : Perdoni, Pt.  
          Gedung Mugi Griya Lt.8, Jl. Mt.  
          Haryono Kav. 10,  
          Jakarta Selatan, Indonesia.  
GOODS : 160 drums of Castor Oil No. 1  
IMPORT APPLICATION : 949.030/9745  
L/C NO. : 001/0110465/LC/S  
LOT NO. : 805072, 805073  
LAB NO. : 079/08  
SHIPMENT PER : Sagar V. 709S  
CONTAINER / SEAL NO. : CRXU 1760644 / NEL084733  
                          : CLHU2540226 / NEL084445  
TO : Tanjung Priok, Jakarta, Indonesia

We hereby certify that the analysis results of the above-mentioned goods tested  
by our laboratory are as follows :-

COLOR 5 1/4 inched cell (Lovibond Tintometer)	: 17.9Y, 1.7R	
MOISTURE %	: 0.14	
FREE FATTY ACID %	: 0.50	For THAI CASTOR OIL INDUSTRIES CO., LTD.
INSOLUBLE IMPURITIES %	: 0.0144	 Authorized Signature
SOLUBILITY IN ALCOHOL AT 20 C	: Completely dissolved without turbidity in two volumes.	

## Lampiran 7

Sertifikat analisis *Di-octyladipate*

KOLB

## Sympatens-DOA

INCI: Di-octyladipate

## 01 Chemical identification

CAS-No.	103-23-1
EINECS-No.	203-090-1
Active content	> 99%
Origin	synthetic

## 02 General specifications and typical properties

Specifications		Typical properties	
form (25°C)	liquid	density (25°C, g/cm <sup>3</sup> )	appr. 0.923
colour Hazen <sup>1</sup>	max. 30	viscosity (25°C, mPas)	approx. 10
acid value <sup>2</sup> (mg KOH/g)	max. 0.1	solidification point (°C)	<0
saponification no <sup>3</sup> (mg KOH/g)	295 - 310	biological degradability (%)	(OECD 302 B, 28 days) n.a.
water content <sup>4</sup> (%)	max. 0.5		

## 03 Manufacturing process, quality maintaining additives and possible impurities

manufacturing process:	Esterification
solvent	none
preservatives	none
antioxidants	none

## 04 Microbiology

A microbiological contamination can be excluded due to the production parameters (pressure and temperature profile) and due to the water content (< 0.5 %). Microbiological examinations occur on irregular basis.

## 05 Toxicological assessments

The product has been toxicologically evaluated. Please ask for our separate toxicological data sheet. For further information regarding eco-toxicology and product safety please refer to our safety data sheet.

## 06 BSE-Risk assessment

No risk (synthetic origin).

By low temperatures, cloudiness may appear due to natural processes. As a rule, however, the cloudiness disappears by slight heating and stirring, without any loss of quality.

Analytical methods equivalent to:

1 DIN 53409	4 DIN 51777
2 DIN 53402	
3 DIN 53401	

Version 27.06.07/kro

These information are the best of our current knowledge. They do not constitute a warranty and the customer should satisfy itself of the suitability of the content for its own particular purpose. SYMPATENS, KOSTERAN and KOTILEN are Trade Marks of Dr. W. Kolb AG.

Kolb Distribution Ltd. · Maltenbrunnstrasse 1 · P.O. Box 64 · CH-8908 Hedingen · Switzerland  
Phone +41 44 762 46 46 · Fax +41 44 762 46 00 · www.kolb.ch

## Lampiran 8

Sertifikat analisis *Polyglycerol-3 diisostearate*

**UNIQEMA**  
Mevisa Site

Ctra. Hostalric a Tossa, km 1,8  
08495 Fogars de la Selva (Barcelona)  
Espania  
Teléfono: (93) 766 98 00  
Fax: (93) 766 88 02

**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

Product: PRISORINE 3700 PG3DI  
Product Description: Polyglycerol-3 diisostearate  
Batch No: 1038755  
Quantity: 190 KG  
Date of Certificate: 07/04/2003

We certify that this material has been analysed and conforms to the agreed specification:

	Units	Specification	Result	Test Method
Acid value	mgKOH/g	Max 2.0	1.9	UIL 1001
Saponification value	mgKOH/g	141 - 152	141	UIL 1007
Iodine value	g/100g	Max 3.0	1.9	UIL 1004
Hydroxyl value	mgKOH/g	180 - 200	200	UIL 1002
Colour APHA	Hazen	Max 250	249	UIL 1006
Moisture	%	Max 0.5	0.1	UIL 1003
Peroxide value	meq/kg		0.2	UIL 1012
pH 10% in methanol/water		7.0 - 8.0	7.6	QC 1021

Certificate is system generated and does not require a signature  
Quality Control Manager: Dr. Jesús Puyuelo


  
 Uniqema Chemie NV, trading as Uniqema  
 Boulevard 1, 2802 BE, Gouda, The Netherlands. Registered office Gouda, HR 2800B403

  
 A member of the ICI Group  
 The roundel and Uniqema are  
 Trademarks of the ICI Group of  
 Companies

## Lampiran 9

## Sertifikat analisis PPG-15 Stearyl Ether

ORIGINAL

KOLB

## Sympatens-ASP/150

INCI: PPG-15 Stearyl Ether

## 01 Chemical identification

CAS-No.	25231-21-4 (generic)
EINECS-No.	OECD-Polymer
Composition	active content > 99 %
Origin	vegetable or synthetic

## 02 General specifications and typical properties

Specifications		Typical properties	
form (20°C)	liquid	density (50°C, g/cm <sup>3</sup> )	approx. 0.92
colour Hazen <sup>1</sup>	max. 50	viscosity (50°C, mPas)	approx. 40
acid value <sup>2</sup> (mg KOH/g)	max. 2	solidification point (°C)	< 0
hydroxyl value <sup>3</sup> (mg KOH/g)	62 - 77	HLB-value	approx. 7
water content <sup>4</sup> (%)	max. 0.5	biological degradability (%)	n.a.
Butylhydroxytoluol content(%) <sup>5</sup>	0.03 -0.1	(OECD 302 B)	
peroxid number <sup>6</sup>	max. 5		
Iodine number (g/100g) <sup>7</sup>	max. 5		
PO content <sup>8</sup>	max. 1		

## 03 Manufacturing process, quality maintaining additives and possible impurities

(manufacturing process	propoxylation)	heavy metals <sup>9</sup>	< 10 ppm
solvents	none		

## 04 Microbiology

A microbiological contamination can be excluded due to the production parameters (pressure and temperature profile) and due to the water content (< 0.5%). Microbiological examinations occur on irregular basis.

## 05 Toxicological assessments

The product has been toxicologically evaluated. Please ask for our separate toxicological data sheet. For further information regarding eco-toxicology and product safety please refer to our safety data sheet.

## 06 Additional risk assessment

No BSE / TSE risk (no animal derived material).

## 07 Additional information

- The product meets the requirements of JSCI-II or JCIC and may be used in Personal Care applications in Japan according to CLS 1999.

By low temperatures, cloudiness may appear due to natural processes. As a rule, however, the cloudiness disappears by slight heating and stirring, without any loss of quality.

## Analytical methods equivalent to:

1 DIN 53409	5 Kolb 207.01.02
2 DIN 53402	6 DGF Einheitsmethoden
3 DIN 53240	7 DIN53241
4 DIN 51777	8 Kolb 210.01.01

Version 08.02.07/wt

9 European Pharmacopoeia 5<sup>th</sup> Edition 2005

These information are the best of our current knowledge. They do not constitute a warranty and the customer should satisfy itself of the suitability of the content for its own particular purpose. SYMPATENS, KOSTERAN and KOTILEN are Trade Marks of Dr. W. Kolb AG.

Kolb Distribution Ltd. · Maierenbrunnenstrasse 1 · P.O. Box 64 · CH-8908 Hedingen · Switzerland  
Phone +41 44 762 46 46 · Fax +41 44 762 46 00 · www.kolb.ch

## Lampiran 10

Sertifikat analisis *Glycerol tri (2-ethylhexanoate)*

PRIDE: Product Data Sheet - 03609

Página 1 de 1

## Product data sheet

uni ema

ESTOL 3609 GLYCEROL TRI(2-ETHYLHEXANOATE)

CAS number: 7360-38-5

## Specifications

	Units	Min	Max	Test method
Acid value	mgKOH/g	-	0.1	k UIL1001
Iodine value	gI/100g	-	2.0	k UIL1004
Hydroxyl value	mgKOH/g	-	3	k UIL1002
Colour APHA	Hazen	-	40	k UIL1006
Moisture	%	-	0.1	k UIL1003
Triglycerides by GLC	%	96	-	-

## Typical characteristics

	Units	Typical	Test method
Cloud point	°C	-42	UIL1011

Last issue 06 May 1996 /# 05

©1999 Uniqema

.../psd.htm?ProductCode=03609&userLanguage=005&pepsCustom=3&IncludeLogo=on 17/03/2000

