

**PENGARUH TRETINOIN TERHADAP PENETRASI
KAFEIN DAN AMINOFILIN SEBAGAI ANTISELULIT
DALAM SEDIAAN KRIM, GEL, DAN SALEP
SECARA *IN VITRO***

**HADYANTI
0304050287**



**UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
DEPARTEMEN FARMASI
DEPOK
2008**

**PENGARUH TRETINOIN TERHADAP PENETRASI
KAFEIN DAN AMINOFILIN SEBAGAI ANTISELULIT
DALAM SEDIAAN KRIM, GEL, DAN SALEP
SECARA *IN VITRO***

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

**Oleh:
HADYANTI
0304050287**



**DEPOK
2008**

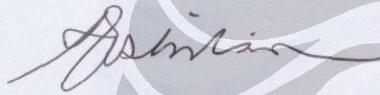
SKRIPSI : PENGARUH TRETINOIN TERHADAP PENETRASI KAFEIN
DAN AMINOFILIN SEBAGAI ANTISELULIT DALAM
SEDIAAN KRIM, GEL, DAN SALEP SECARA *IN VITRO*

NAMA : HADYANTI

NPM : 0304050287

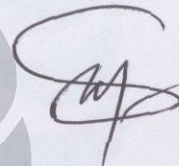
SKRIPSI INI TELAH DIPERIKSA DAN DISETUJUI

DEPOK, JULI 2008



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

PEMBIMBING I



Sutriyo, M.Si

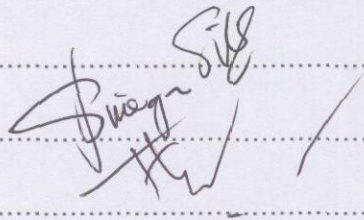
PEMBIMBING II

Tanggal lulus Ujian Sidang Sarjana: 11 Juli 2008

Penguji I : Dr. Silvia Surini, M.Pharm

Penguji II : Dra. Syafrida Siregar.....

Penguji III: Drs. Hayun, M.Si.....



KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala berkah dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian serta penyusunan skripsi dengan baik.

Skripsi ini disusun sebagai syarat untuk memperoleh gelar sarjana Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

Pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih yang tulus kepada:

1. Ibu Dr. Joshita D., MS selaku Pembimbing I dan Bapak Sutriyo, M.Si selaku pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, pengarahan serta saran-saran yang sangat bermanfaat selama masa penelitian.
2. Bapak Dr. Abdul Mun'im, MS selaku Pembimbing Akademik yang telah membimbing penulis selama masa pendidikan di Farmasi FMIPA UI.
3. Bapak Dr. Maksum Radji, M.Biomed selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI.
4. Seluruh staf pengajar, para laboran dan karyawan Departemen Farmasi yang telah membantu penulis selama masa pendidikan dan penelitian.
5. Mama, Bapak, Teh Ani dan Fachrul tercinta yang telah memberikan dukungan dan doanya.

6. Sahabat Farmasi tercinta Anggita, Mahardika, Indah, Angel, Reni, Uchie, Neni, Dewi, Vani, Yayuk, Haniefah, Kak Pietra, Kak Indah U.H., Kak Martha, Kak Muti, Kak Tya, Retno serta Fita (FKM '04) dan Hermin (FK Atmajaya '04) atas perhatian, dukungan dan persahabatan yang indah.
7. PT Menjangan Sakti, PT Perdoni, PT Kimia Farma, dan Brataco Chemika yang membantu pengadaan bahan-bahan.
8. Bank Rakyat Indonesia (BRI) KCP UI Depok yang telah memberikan bantuan finansial berupa beasiswa yang turut menyokong kelancaran penelitian ini.
9. Teman-teman Farmasi 2004 dan rekan-rekan sejawat selama penelitian atas kebersamaannya.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini.

Penulis

2008

ABSTRAK

Banyak sediaan antiselulit yang beredar di pasaran dengan beragam zat aktif dan bentuk sediaan. Akan tetapi, belum diketahui bentuk sediaan dan zat aktif yang memberikan penetrasi yang lebih baik. Zat aktif yang digunakan umumnya golongan metilxantin, yaitu kafein dan aminofilin. Ada sediaan antiselulit yang menggunakan derivat vitamin A. Derivat vitamin A, tretinoin, selama ini secara topikal lazim digunakan sebagai antijerawat. Dalam penelitian ini ingin diketahui pengaruh tretinoin terhadap penetrasi kafein dan aminofilin secara *in vitro* menggunakan sel difusi Franz dengan kulit tikus sebagai membran. Tahapan yang dilakukan adalah pembuatan dan evaluasi sediaan, serta uji penetrasi. Sediaan dibuat adalah krim, gel dan salep, mengandung kafein 3% atau aminofilin 2%, dengan atau tanpa tretinoin 0,05% pada krim dan salep serta tretinoin 0,01% pada gel. Fluks ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$) kafein yang terpenetrasi pada jam ke-8 dari sediaan krim, gel dan salep berturut-turut sebesar $70,10 \pm 0,75$; $444,67 \pm 0,97$ dan $55,39 \pm 5,86$ serta dengan adanya tretinoin berturut-turut sebesar $121,33 \pm 1,55$; $555,47 \pm 4,27$; dan $63,77 \pm 1,04$. Fluks ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$) aminofilin yang terpenetrasi pada jam ke-8 dari sediaan krim, gel dan salep berturut-turut sebesar $86,20 \pm 0,32$; $240,20 \pm 3,00$; dan $22,54 \pm 1,25$ serta dengan adanya tretinoin berturut-turut sebesar $140,33 \pm 2,77$; $379,45 \pm 3,15$; dan $27,05 \pm 0,78$. Hasil ini menunjukkan bahwa kafein dan aminofilin dengan tretinoin

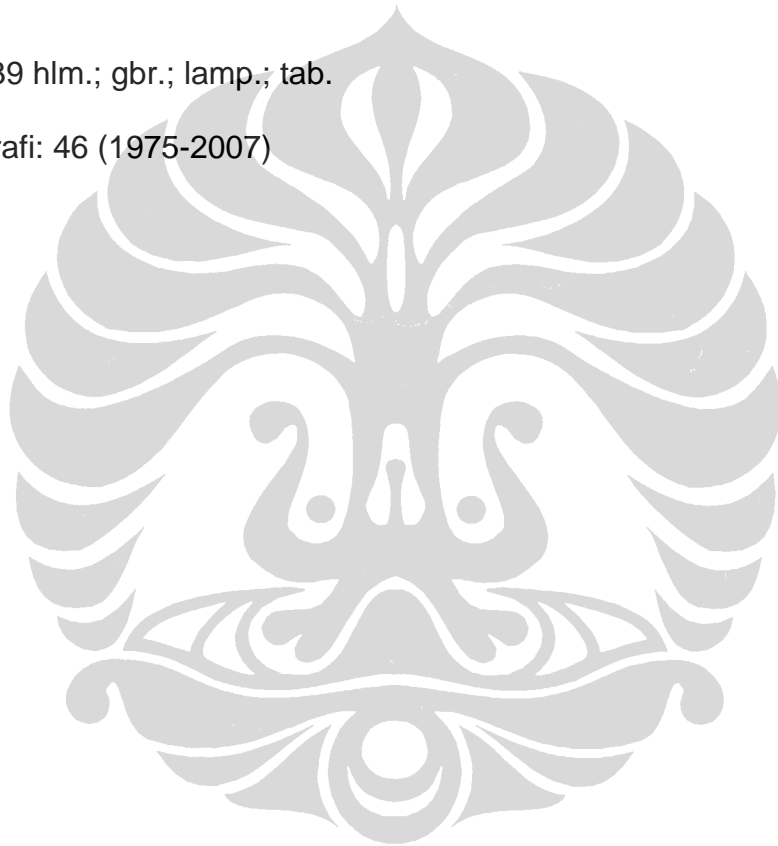
dapat digunakan untuk mengembangkan formula baru dengan penetrasi kafein dan aminofilin yang lebih baik.

Kata kunci: aminofilin; kafein; tretinoin; penetrasi melalui kulit; sel difusi

Franz.

xiv + 139 hlm.; gbr.; lamp.; tab.

Bibliografi: 46 (1975-2007)



ABSTRACT

There are many kinds of anti-cellulite products with various dosage forms and active ingredients. On the other hand, there is not enough information about dosage forms and active ingredients which give the best skin penetration. Substances properly used in anti-cellulite products are methylxanthines, i.e caffeine and aminophylline. There are anti-cellulite products containing vitamin A derivatives but no informations enough describing its function as an anti-cellulite. So far, vitamin A derivate, tretinoin, in topical dosage forms is widely used as anti-acne agent. In this research, the effects of tretinoin on *in vitro* skin penetration of caffeine and aminophylline was investigated through rat skin as membrane using Franz diffusion cell. The steps of this research were formulating and evaluating dosage forms, and testing skin penetration. Formulas were made in three dosage forms, i.e cream, gel and ointment, containing 3% caffeine or 2% aminophylline, with 0,05% tretinoin in creams and ointments, and 0,01% tretinoin in gels. All investigations were compared to caffeine or aminophylline cream, gel, and ointment without tretinoin. Eighth-hour flux ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{hr}^{-1}$) of penetrating caffeine from cream, gel, and ointment without tretinoin were $70,10 \pm 0,75$; $444,67 \pm 0,97$ and $55,39 \pm 5,86$; and with tretinoin became $121,33 \pm 1,55$; $555,47 \pm 4,27$; and $63,77 \pm 1,04$. Eighth-hour flux ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{hr}^{-1}$) of penetrating aminophylline from cream, gel, and ointment

without tretinoin were $86,20 \pm 0,32$; $240,20 \pm 3,00$; and $22,54 \pm 1,25$ and with tretinoin became $140,33 \pm 2,77$; $379,45 \pm 3,15$; dan $27,05 \pm 0,78$.. These results indicated that caffeine and aminophylline combined with tretinoin may be developed into a new formula to improve caffeine or aminophylline skin penetration.

Key words: aminophylline; caffeine; tretinoin; skin penetration; Franz diffusion cell.

xiv + 139 pages; pictures; tables; appendixes.

Bibliography: 46 (1975-2007)

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|---------|
| KATA PENGANTAR | i |
| ABSTRAK | iii |
| ABSTRACT | v |
| DAFTAR ISI | vii |
| DAFTAR GAMBAR | ix |
| DAFTAR TABEL | xiii |
| DAFTAR LAMPIRAN | xvii |
| | |
| BAB I. PENDAHULUAN..... | 1 |
| A. Latar Belakang..... | 1 |
| B. Tujuan Penelitian | 4 |
| BAB II. TINJAUAN PUSTAKA..... | 5 |
| A. Selulit | 5 |
| B. Krim, Gel, dan Salep | 7 |
| C. Kulit dan Penetrasi Obat melalui Kulit | 10 |
| D. Sel Difusi Franz..... | 16 |
| E. Aminofilin..... | 17 |
| F. Kafein..... | 18 |
| G. Tretinoin | 20 |

| | |
|------------------------------------|-----|
| H. Bahan Tambahan Formulasi..... | 22 |
| BAB III. BAHAN DAN CARA KERJA..... | 31 |
| A. Lokasi | 31 |
| B. Bahan | 31 |
| C. Peralatan | 32 |
| D. Cara Kerja..... | 33 |
| BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN..... | 45 |
| A. Hasil..... | 45 |
| B. Pembahasan..... | 49 |
| BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN..... | 61 |
| A. Kesimpulan..... | 61 |
| B. Saran | 62 |
| DAFTAR ACUAN | 63 |
| GAMBAR..... | 67 |
| TABEL..... | 91 |
| LAMPIRAN..... | 117 |

DAFTAR GAMBAR

| Gambar | Halaman |
|---|---------|
| 1. Selulit..... | 7 |
| 2. Anatomi epidermis dan dermis | 11 |
| 3. Rute penetrasi obat..... | 15 |
| 4. Sel difusi Franz | 17 |
| 5. Struktur kimia aminofilin..... | 17 |
| 6. Struktur kimia kafein | 18 |
| 7. Struktur kimia tretinoin | 20 |
| 8. Struktur kimia propilen glikol..... | 24 |
| 9. Struktur kimia BHT..... | 25 |
| 10. Struktur kimia setil alkohol | 27 |
| 11. Struktur kimia asam sitrat monohidrat..... | 29 |
| 12. Struktur kimia metilparaben | 30 |
| 13. Struktur kimia propilparaben | 31 |
| 14. Sediaan krim, gel dan salep kafein dan aminofilin awal..... | 69 |
| 15. Sediaan krim, gel dan salep kafein dan aminofilin pada suhu $\pm 29^{\circ}\text{C}$ minggu ke-8 | 70 |
| 16. Sediaan krim, gel dan salep kafein dan aminofilin pada suhu $\pm 4^{\circ}\text{C}$ minggu ke-8 | 71 |
| 17. Sediaan krim, gel dan salep kafein dan aminofilin pada suhu $\pm 40^{\circ}\text{C}$ minggu ke-8 | 72 |
| 18. Rheogram krim kafein pada minggu ke-0 dan minggu ke-8..... | 73 |

| | |
|---|----|
| 19. Rheogram krim kafein dan tretinoin pada minggu ke-0 dan minggu ke-8 | 73 |
| 20. Rheogram gel kafein pada minggu ke-0 dan minggu ke-8 | 74 |
| 21. Rheogram gel kafein dan tretinoin pada minggu ke-0 dan minggu ke-8..... | 74 |
| 22. Rheogram salep kafein pada minggu ke-0 dan minggu ke-8 | 75 |
| 23. Rheogram salep kafein dan tretinoin pada minggu ke-0 dan minggu ke-8..... | 75 |
| 24. Rheogram krim aminofilin pada minggu ke-0 dan minggu ke-8 | 76 |
| 25. Rheogram krim aminofilin dan tretinoin pada minggu ke-0 dan minggu ke-8..... | 76 |
| 26. Rheogram gel aminofilin pada minggu ke-0 dan minggu ke-8 | 77 |
| 27. Rheogram gel aminofilin dan tretinoin pada minggu ke-0 dan minggu ke-8..... | 77 |
| 28. Rheogram salep aminofilin pada minggu ke-0 dan minggu ke-8 | 78 |
| 29. Rheogram salep aminofilin dan tretinoin pada minggu ke-0 dan minggu ke-8..... | 78 |
| 30. Foto mikroskopik krim kafein dan aminofilin awal..... | 79 |
| 31. Foto mikroskopik krim kafein selama penyimpanan | 80 |
| 32. Foto mikroskopik krim aminofilin selama penyimpanan | 81 |
| 33. Sediaan krim, gel dan salep kafein dan aminofilin setelah uji mekanik..... | 82 |
| 34. Sediaan krim, gel dan salep kafein dan aminofilin setelah <i>cycling test</i> | 83 |
| 35. Spektrum serapan kafein anhidrat 10 ppm dalam dapar fosfat pH 7,4..... | 84 |

| | |
|---|----|
| 36. Kurva kalibrasi kafein anhidrat dalam dapar fosfat pH 7,4..... | 84 |
| 37. Spektrum serapan teofilin anhidrat 10 ppm dalam dapar fosfat pH 7,4 | 85 |
| 38. Kurva kalibrasi teofilin anhidrat dalam dapar fosfat pH 7,4 | 85 |
| 39. Spektrum serapan aminofilin 10 ppm dalam dapar fosfat pH 7,4..... | 86 |
| 40. Sel difusi Franz | 87 |
| 41. Rangkaian sel difusi Franz..... | 87 |
| 42. Kurva jumlah kumulatif kafein yang terpenetrasi terhadap waktu | 88 |
| 43. Kurva fluks kafein yang terpenetrasi terhadap waktu..... | 88 |
| 44. Kurva jumlah kumulatif aminofilin yang terpenetrasi terhadap waktu | 89 |
| 45. Kurva fluks aminofilin yang terpenetrasi terhadap waktu | 89 |

DAFTAR TABEL

| Tabel | Halaman |
|---|---------|
| 1. Formula krim kafein dan aminofilin | 93 |
| 2. Formula gel kafein dan aminofilin | 94 |
| 3. Formula salep kafein dan aminofilin..... | 95 |
| 4. Hasil evaluasi fisik sediaan krim, gel, dan salep kafein pada suhu $\pm 29^{\circ}\text{C}$ | 96 |
| 5. Hasil evaluasi fisik sediaan krim, gel, dan salep kafein pada $\pm 4^{\circ}\text{C}$ | 97 |
| 6. Hasil evaluasi fisik sediaan krim, gel, dan salep kafein pada suhu $\pm 40^{\circ}\text{C}$ | 98 |
| 7. Hasil evaluasi fisik sediaan krim, gel, dan salep aminofilin pada $\pm 29^{\circ}\text{C}$ | 99 |
| 8. Hasil evaluasi fisik sediaan krim, gel dan salep aminofilin pada suhu $\pm 4^{\circ}\text{C}$ | 100 |
| 9. Hasil evaluasi fisik sediaan krim, gel dan salep aminofilin pada suhu $\pm 40^{\circ}\text{C}$ | 101 |
| 10. Hasil pengukuran pH sediaan krim, gel dan salep kafein dan aminofilin selama penyimpanan 8 minggu | 102 |
| 11. Viskositas krim kafein dan tretinoin pada suhu $\pm 29^{\circ}\text{C}$ minggu ke-0 dan minggu ke-8 | 103 |
| 12. Viskositas gel kafein dan tretinoin pada suhu $\pm 29^{\circ}\text{C}$ minggu ke-0 dan minggu ke-8 | 104 |
| 13. Viskositas salep kafein dan tretinoin pada suhu $\pm 29^{\circ}\text{C}$ minggu ke-0 dan minggu ke-8 | 105 |
| 14. Viskositas krim aminofilin dan tretinoin pada suhu $\pm 29^{\circ}\text{C}$ minggu ke-0 dan minggu ke-8 | 106 |

| | |
|---|-----|
| 15. Viskositas gel aminofilin dan tretinoin pada suhu $\pm 29^{\circ}\text{C}$ minggu ke-0 dan minggu ke-8 | 107 |
| 16. Viskositas salep aminofilin dan tretinoin pada suhu $\pm 29^{\circ}\text{C}$ minggu ke-0 dan minggu ke-8 | 108 |
| 17. Data pengukuran konsistensi sediaan krim, gel, dan salep kafein dan aminofilin pada suhu $\pm 29^{\circ}\text{C}$ | 109 |
| 18. Hasil <i>cycling test</i> dan uji mekanik sediaan krim, gel, dan salep kafein dan aminofilin..... | 110 |
| 19. Data kurva kalibrasi kafein anhidrat dalam dapar fosfat pH 7,4 pada λ 273,5 nm..... | 111 |
| 20. Data kurva kalibrasi teofilin anhidrat dalam dapar fosfat pH 7,4 pada λ 272,5 nm..... | 111 |
| 21. Kandungan teofilin dalam aminofilin | 111 |
| 22. Data persentase kafein dan aminofilin yang terpenetrasi dari sediaan krim, gel dan salep | 112 |
| 23. Data jumlah kumulatif kafein yang terpenetrasi dalam dapar fosfat pH 7,4 pada suhu 37°C | 113 |
| 24. Data jumlah kumulatif aminofilin yang terpenetrasi dalam dapar fosfat pH 7,4 pada suhu 37°C | 114 |
| 25. Data fluks kafein yang terpenetrasi dalam dapar fosfat pH 7,4 pada suhu 37°C | 115 |
| 26. Data fluks aminofilin yang terpenetrasi dalam dapar fosfat pH 7,4 pada suhu 37°C | 116 |

DAFTAR LAMPIRAN

| Lampiran | Halaman |
|--|---------|
| 1. Perhitungan nilai keseimbangan hidrofilik-lipofilik..... | 119 |
| 2. Perhitungan kadar teofilin dalam aminofilin | 120 |
| 3. Contoh perhitungan jumlah kafein anhidrat dalam formula KK yang terpenetrasi pada menit ke-10..... | 121 |
| 4. Perhitungan fluks pada jam ke-8 dan persentase kafein anhidrat yang terpenetrasi dalam formula KK..... | 122 |
| 5. Sertifikat analisis kafein anhidrat..... | 123 |
| 6. Sertifikat analisis aminofilin..... | 124 |
| 7. Sertifikat analisis tretinoin | 125 |
| 8. Sertifikat analisis teofilin..... | 127 |
| 9. Sertifikat analisis setil alkohol | 128 |
| 10. Sertifikat analisis isopropil miristat | 129 |
| 11. Sertifikat analisis propilen glikol | 130 |
| 12. Sertifikat analisis steareth-21 | 131 |
| 13. Sertifikat analisis steareth-2..... | 133 |
| 14. Sertifikat analisis HPMC 4000 | 135 |
| 15. Sertifikat analisis akuades | 136 |
| 16. Sertifikat analisis adeps lanae | 138 |
| 17. Sertifikat analisis tikus..... | 139 |