



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH NATRIUM HIALURONAT TERHADAP
PENETRASI KOFEIN SEBAGAI ANTISELULIT DALAM
SEDIAAN HIDROGEL, HIDROALKOHOLIK GEL DAN
EMULSI GEL SECARA *IN VITRO* MENGGUNAKAN SEL
DIFUSI FRANZ**

SKRIPSI

**ZURaida SYAFARA DZUHRO
0706265106**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM S1 REGULER FARMASI
DEPOK
JULI 2011**



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH NATRIUM HIALURONAT TERHADAP
PENETRASI KOFEIN SEBAGAI ANTISELULIT DALAM
SEDIAAN HIDROGEL, HIDROALKOHOLIK GEL DAN
EMULSI GEL SECARA *IN VITRO* MENGGUNAKAN SEL
DIFUSI FRANZ**

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi

**ZURAI DA SYAFARA DZUHRO
0706265106**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM S1 REGULER FARMASI
DEPOK
JULI 2011**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar

Nama : Zuraida Syafara Dzuhro

NPM : 0706265106

Tanda Tangan :

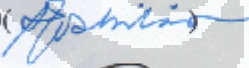




Tanggal : 15 Juli 2011

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Zuraida Syafara Dzuhro
NPM : 0706265106
Program Studi : Sarjana Farmasi
Judul Skripsi : Pengaruh Natrium Hialuronat Terhadap Penetrasi Kofein Sebagai Antiselulit dalam Sediaan Hidrogel, Hidroalkoholik gel, dan Emulsi Gel Secara *in Vitro* Menggunakan Sel Difusi Franz

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Pharm. Dr. Joshita Djajadisastra, M.S., Ph.D. ()
Pembimbing II : Sutriyo S.Si., M.Si., Apt. ()
Penguji I : Prof. Dr. Atiek Soemiaty, M.S., Apt. ()
Penguji II : Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc., Apt. ()
Penguji III : Drs. Umar Mansur, M.Sc., Apt. ()

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 15 Juli 2011

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada masa penyusunan skripsi, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

- 1) Pharm. Dr. Joshita djajadisastra, M.S, selaku dosen pembimbing I dan Sutriyo, M.Si., Apt, selaku dosen pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini;
- 2) Dr. Harmita, Apt, selaku pembimbing akademis yang selama ini telah membimbing saya selama kuliah;
- 3) Prof. Dr. Yahdiana Harahap, MS., Apt, selaku ketua Departemen Farmasi UI;
- 4) dosen pengajar dan staf beserta karyawan Departemen Farmasi UI yang telah membantu saya dalam menempuh pendidikan di Departemen Farmasi UI;
- 5) PT. Dwipar, PT. Pharmacore, PT. Brataco yang telah banyak membantu dalam usaha memperoleh bahan dan data yang saya harapkan;
- 6) PT. Indonesia Power yang selama ini telah memberikan beasiswa selama kuliah;
- 7) orang tua dan keluarga saya yang telah memberikan bantuan dukungan material dan moral;
- 8) Kak Rezi, Kak Pietra, Kak Radit, Kak Nia, dan Kak Engkom, selaku kakak kelas saya yang turut memberikan ide serta masukan yang positif;
- 9) sahabat yang telah banyak membantu saya dalam menyelesaikan skripsi ini, terutama Mutia, Ninin, Yenny, Desy, Erni, Adel, Fika, Offi, Iftah, Jati, Hanif, Lucky, Koko, Khai, Purwinda, Cecil, Agatha, dan Sonya;
- 10) Kak Devfanny, Pak Imi, Pak Surya, dan Pak Rustam selaku laboran yang selama ini telah membantu saya dalam melaksanakan penelitian.

Akhir kata, saya berharap Tuhan Yang maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Penulis
2011

**HALAMAN PERNYATAAN PERSTUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Zuraida Syafara Dzuhiro
NPM : 0706265106
Program studi : Farmasetika
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis Karya : Skripsi

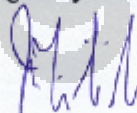
Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak bebas Royalti Non-eksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Pengaruh Natrium Hialuronat Terhadap Penetrasi Kofein sebagai Antisehlit dalam Sediaan Hidrogel, Hidroalkoholik Gel, dan Emulsi gel secara *In Vitro* Menggunakan Sel Difusi Franz

Berserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Non-eksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di: Depok
Pada tanggal: 15 Juli 2011
Yang menyatakan



(Zuraida Syafara Dzuhiro)

ABSTRAK

Nama : Zuraida Syafara Dzuhro
Program Studi : Farmasi
Judul : Pengaruh Natrium Hialuronat Terhadap Penetrasi Kofein sebagai Antiselulit dalam Sediaan Hidrogel, Hidroalkoholik Gel dan Emulsi Gel Secara *In Vitro* Menggunakan Sel Difusi Franz

Sediaan gel antiselulit topikal dengan zat aktif kofein memerlukan agen untuk meningkatkan penetrasi mencapai lapisan subkutan. Natrium hialuronat (NaHA), bentuk garam asam hialuronat, merupakan polimer hidrofilik derivat polisakarida. NaHA memiliki kemampuan meningkatkan penetrasi perkutan dengan mengubah susunan sel-sel stratum korneum yang tersusun rapat menjadi lebih renggang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh NaHA terhadap penetrasi kofein sebagai zat aktif antiselulit dalam sediaan hidrogel, hidroalkoholik gel, dan emulsi gel. Masing-masing sediaan mengandung kofein 1,5% dan terbagi atas 3 formula. Formula 1 mengandung basis gel HPMC 2%; formula 2 mengandung basis gel HPMC 2% dan NaHA 0,5%; formula 3 mengandung NaHA 2% sebagai basis gel. Uji penetrasi dilakukan secara *in vitro* menggunakan sel difusi Franz dengan kulit tikus sebagai membran selama 8 jam. Persentase kofein terpenetrasi sediaan hidrogel formula 1, 2, 3 secara berturut-turut adalah $9,41 \pm 0,01\%$; $11,74 \pm 0,13\%$; $16,32 \pm 0,03\%$. Persentase kofein terpenetrasi sediaan hidroalkoholik gel formula 1, 2, 3 secara berturut-turut adalah $19,54 \pm 0,02\%$; $22,99 \pm 0,23\%$; $7,42 \pm 0,08\%$. Persentase kofein terpenetrasi sediaan emulgel formula 1, 2, 3 secara berturut-turut adalah $10,47 \pm 0,19\%$; $13,41 \pm 0,12\%$; $18,42 \pm 0,06\%$. Hasil menunjukkan NaHA meningkatkan penetrasi kofein perkutan berbagai sediaan gel, kecuali hidroalkoholik gel formula 3.

Kata Kunci : emulsi gel, hidroalkoholik gel, hidrogel, kofein, natrium hialuronat, peningkat penetrasi perkutan, sel difusi Franz
xvii + 172 halaman : 31 gambar, 15 tabel, 48 lampiran
Daftar Pustaka : 83 (1969 - 2011)

ABSTRACT

Name : Zuraida Syafara Dzuhro
Program Study: Pharmacy
Title : The Effect of Sodium hyaluronate on Caffeine Percutaneous Penetration as an Anticellulite in Hydrogel, Hydroalcoholic Gel and Gel Emulsion by In Vitro Test Using Franz Diffusion Cell

Anticellulite topical gel preparation with caffeine as active ingredient needs a penetration enhancer to reach subcutaneous layer. Sodium hyaluronate (NaHA), the sodium salt of hyaluronic acid, is a hydrophilic polysaccharide derivative polymer. It has ability to enhance percutaneous penetration by loosening the dense of the compact substance stratum corneum. The aim of this research was to observe the effects of NaHA on caffeine penetration as anticellulite active agent in three types of gel preparation: hydrogel, hydroalcoholic gel, and gel emulsion. Each gel type contained caffeine 1,5% and was varied into three formulas. Formula 1 contained HPMC 2% as gel basis; formula 2 contained HPMC 2% and NaHA 0,5%; formula 3 contained NaHA 2% as gel basis. Caffeine penetration properties were analyzed by Franz diffusion cell in vitro test using rat skin as membrane. Percent caffeine penetration of hydrogel formula 1, 2, 3 were $9,41 \pm 0,01\%$; $11,74 \pm 0,13\%$; $16,32 \pm 0,03\%$, respectively. Percent caffeine penetration of hydroalcoholic gel formula 1, 2, 3 were $19,54 \pm 0,02\%$; $22,99 \pm 0,23\%$; $7,42 \pm 0,08\%$, respectively. Percent caffeine penetration of gel emulsion formula 1, 2, 3 were $10,47 \pm 0,19\%$; $13,41 \pm 0,12\%$; $18,42 \pm 0,06\%$, respectively. The result showed that NaHA enhanced the caffeine percutaneous penetration properties in various gel preparations, except hidroalkoholic gel formula 3.

Keywords : caffeine, Franz diffusion cell, gel emulsion, hydroalcoholic gel, hydrogel, skin penetration enhancer, sodium hyaluronate
xvii + 172 pages : 31 figures, 15 tables, 48 appendixes
Bibliography : 83 (1969 - 2011)

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Kulit	4
2.1.1 Epidermis	5
2.1.2 Dermis	6
2.1.3 Subkutan	7
2.2 Penetrasi Obat Melalui Kulit	7
2.2.1 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Penetrasi Perkutaneum	9
2.2.2 Peningkat Penetrasi Perkutaneum	10
2.2.2.1 Hidrasi	13
2.2.2.2 Disrupsi Lipid atau Fluidisasi	13
2.2.2.3 Interaksi dengan Keratin	14
2.2.2.4 Peningkatan Partisi dan Kelarutan Obat dalam Stratum Korneum Hidrasi	14
2.3 Uji Penetrasi secara <i>in vitro</i> Menggunakan Sel Difusi Franz	14
2.4 Selulit	16
2.4.1 Penyebab Selulit	17
2.4.2 Gejala Klinis Visual dan Fisik Selulit	19
2.4.3 Tahapan Pembentukan Selulit	20
2.4.4 Zat Aktif pada Sediaan Antiselulit Topikal	21
2.5 Gel	22
2.5.1 Hidrogel	22
2.5.2 Hidroalkoholik Gel	23
2.5.3 Emulsi Gel	23
2.6 Bahan-Bahan yang Digunakan dalam Formulasi Gel	24
2.6.1 Kofein (Zat Aktif)	24
2.6.2 Natrium Hialuronat (Peningkat Penetrasi Perkutaneum)	26
2.6.3 Hidroksi Propil Metil Selulosa (Agen Pembentuk Gel)	28
2.6.4 Propilen Glikol (Humektan)	29

2.6.5 Parafin Cair (Minyak Mineral).....	30
2.6.6 Tween 20 (Emulgator Hidrofilik)	30
2.6.7 Span 60 (Emulgator Lipofilik)	31
2.6.8 Butil Hidroksi Toluen (BHT).....	31
2.6.9 Metil Paraben (Pengawet)	32
2.6.10 Propil Paraben (Pengawet)	32
2.6.11 Asam Sitrat Monohidrat (Pengatur pH)	33
2.6.12 Natrium Sitrat Dihidrat (Pengatur pH).....	33
2.6.13 Etil Alkohol (Pelarut)	34
2.6.14 Aqua Destilata (Pelarut).....	34
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	35
3.1 Lokasi dan Waktu.....	35
3.2 Alat	35
3.3 Bahan.....	36
3.4 Cara Kerja	36
3.4.1 Formulasi.....	36
3.4.2 Pembuatan Sediaan Gel Topikal Antiselulit	37
3.4.2.1 Pembuatan Hidrogel (A1, A2, dan A3)	37
3.4.2.2 Pembuatan Hidroalkoholik Gel (B1, B2, dan B3) ..	38
3.4.2.3 Pembuatan Emulsi Gel (C1, C2, dan C3)	39
3.4.3 Evaluasi Sediaan Gel Topikal	39
3.4.3.1 Pengamatan Organoleptis	40
3.4.3.2 Pemeriksaan Homogenitas.....	40
3.4.2.3 Pengukuran pH	40
3.4.3.4 Pengukuran Diameter Globul Rata-Rata	40
3.4.3.5 Penentuan Viskositas dan Sifat Alir	41
3.4.3.6 Pemeriksaan Konsistensi	41
3.4.3.7 Uji Mekanik (Sentrifugasi).....	42
3.4.3.8 Uji Enam Siklus (<i>Cycling Test</i>)	42
3.5 Uji Penetrasi Secara <i>In Vitro</i>	42
3.5.1 Pembuatan Dapar Fosfat	42
3.5.2 Pembuatan Kurva Kalibrasi Kofein	43
3.5.3 Uji Perolehan Kembali Kadar Kofein dalam Sediaan.....	43
3.5.4 Uji Penetrasi Kofein	43
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....	45
4.1 Pembuatan Sediaan Gel Antiselulit Kofein.....	45
4.1.1 Hidrogel (A)	46
4.1.2 Hidroalkoholik Gel (B)	49
4.1.3 Emulsi Gel (C)	49
4.2 Uji Evaluasi dan Stabilitas Fisik Sediaan Gel Antiselulit Kofein. 50	
4.2.1 Pengamatan Organoleptis.....	51
4.2.1.1 Stabilitas Fisik Berbagai Sediaan Gel Berdasarkan Pengamatan Organoleptis pada Penyimpanan Suhu Kamar ($28^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$)	51
4.2.1.2 Stabilitas Fisik Berbagai Sediaan Gel Berdasarkan Pengamatan Organoleptis pada Penyimpanan Suhu Rendah ($5^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$).....	52

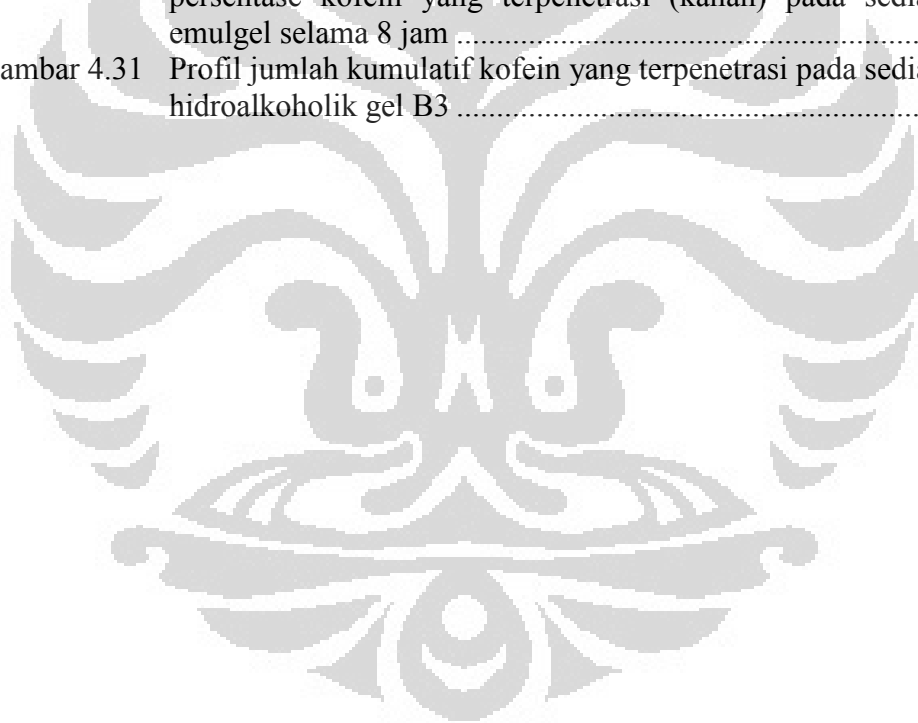
4.2.1.3	Stabilitas Fisik Berbagai Sediaan Gel Berdasarkan Pengamatan Organoleptis pada Penyimpanan Suhu Tinggi ($40^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$)	54
4.2.2	Pemeriksaan Homogenitas	55
4.2.2.1	Stabilitas Fisik Berbagai Sediaan Gel Berdasarkan Pemeriksaan Homogenitas pada Penyimpanan Suhu Kamar ($28^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$)	56
4.2.2.2	Stabilitas Fisik Berbagai Sediaan Gel Berdasarkan Pemeriksaan Homogenitas pada Penyimpanan Suhu Rendah ($5^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$)	56
4.2.2.3	Stabilitas Fisik Berbagai Sediaan Gel Berdasarkan Pemeriksaan Homogenitas pada Penyimpanan Suhu Tinggi ($40^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$)	58
4.2.3	Pengukuran pH	58
4.2.3.1	Stabilitas Fisik Berbagai Sediaan Gel Berdasarkan Pengukuran pH pada Penyimpanan Suhu Kamar ($28^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$)	58
4.2.3.2	Stabilitas Fisik Berbagai Sediaan Gel Berdasarkan Pengukuran pH pada Penyimpanan Suhu Rendah ($5^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$)	60
4.2.3.3	Stabilitas Fisik Berbagai Sediaan Gel Berdasarkan Pengukuran pH pada Penyimpanan Suhu Tinggi ($40^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$)	62
4.2.4	Pengukuran Diameter Globul Rata-Rata	65
4.2.5	Penentuan Viskositas dan Sifat Aliran (Rheologi)	67
4.2.6	Uji Konsistensi	73
4.2.7	Uji Mekanik (Sentrifugasi)	75
4.2.8	Uji Enam Siklus (<i>Cycling Test</i>)	78
4.3	Uji Penetrasi Secara <i>In Vitro</i>	80
4.3.1	Pembuatan Kurva Kalibrasi Kofein	82
4.3.2	Perhitungan LOD dan LOQ	84
4.3.3	Uji Prolehan Kembali Kofein	85
4.3.4	Uji Penetrasi Kofein	86
4.3.4.1	Sediaan Hidrogel (A)	94
4.3.4.2	Sediaan Hidroalkoholik Gel (B)	97
4.3.4.3	Sediaan Emulsi Gel (C)	101
4.3.4.4	Pengaruh Natrium Hialuronat (NaHA) terhadap Penetrasi Kofein dalam Berbagai Bentuk Sediaan Gel Antiselulit	103
BAB 5	KESIMPULAN DAN SARAN	105
5.1	Kesimpulan	105
5.2	Saran	105
DAFTAR ACUAN	106

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur kulit manusia (telah diolah kembali)	5
Gambar 2.2 Jalur penetrasi obat melalui barier kulit (telah diolah kembali)	8
Gambar 2.3 Jalur penetrasi obat melalui stratum korneum: rute transeluler dan rute interseluler (telah diolah kembali)	8
Gambar 2.4 Aktivitas peningkat penetrasi (telah diolah kembali)	12
Gambar 2.5 Sel Difusi Franz	15
Gambar 2.6 Kondisi kulit yang berselulit dan normal (telah diolah kembali)	17
Gambar 2.7 Modifikasi sel adiposit (telah diolah kembali)	18
Gambar 2.8 Struktur anatomi kulit yang berselulit (telah diolah kembali) ..	19
Gambar 2.9 Rumus struktur kofein (telah diolah kembali)	24
Gambar 2.10 Mekanisme kerja kofein dalam menghambat enzim fosfodiesterase dan meningkatkan lipolisis (telah diolah kembali)	25
Gambar 2.11 Rumus struktur NaHA (telah diolah kembali)	26
Gambar 2.12 Rumus struktur HPMC (telah diolah kembali)	29
Gambar 2.13 Rumus struktur propilen glikol (telah diolah kembali)	29
Gambar 2.14 Rumus struktur polioksi etilen sorbitan monolaurat atau tween 20 (telah diolah kembali)	30
Gambar 2.15 Rumus struktur sorbitan monostearat atau span 60 (telah diolah kembali)	31
Gambar 2.16 Rumus struktur BHT (telah diolah kembali)	32
Gambar 2.17 Rumus struktur metil paraben atau nipagin (telah diolah kembali)	32
Gambar 2.18 Rumus struktur propil paraben atau nipasol (telah diolah kembali)	33
Gambar 2.19 Rumus struktur asam sitrat monohidrat (telah diolah kembali)	33
Gambar 2.20 Rumus struktur natrium sitrat dihidrat (telah diolah kembali) .	34
Gambar 2.21 Rumus struktur etil alkohol (telah diolah kembali)	34
Gambar 4.1 Grafik hubungan antara waktu penyimpanan dengan pH sediaan hidrogel formula A1 (a), formula A2 (b), dan formula A3 (c) pada berbagai suhu	64
Gambar 4.2 Grafik hubungan antara waktu penyimpanan dengan pH sediaan hidroalkoholik gel formula B1 (a), formula B2 (b), dan formula B3 (c) pada berbagai suhu	64
Gambar 4.3 Grafik hubungan antara waktu penyimpanan dengan pH sediaan emulgel formula C1 (a), formula C2 (b), dan formula C3 (c) pada berbagai suhu	65
Gambar 4.4 Grafik rheologi sediaan hidrogel (A1) pada minggu ke-0 (a) dan minggu ke-8 (b)	70
Gambar 4.5 Grafik rheologi sediaan hidrogel (A2) pada minggu ke-0 (a) dan minggu ke-8 (b)	70

Gambar 4.6	Grafik rheologi sediaan hidrogel (A3) pada minggu ke-0 (a) dan minggu ke-8 (b).....	70
Gambar 4.7	Grafik rheologi sediaan hidroalkoholik gel (B1) pada minggu ke-0 (a) dan minggu ke-8 (b)	71
Gambar 4.8	Grafik rheologi sediaan hidroalkoholik gel (B2) pada minggu ke-0 (a) dan minggu ke-8 (b)	71
Gambar 4.9	Grafik rheologi sediaan hidroalkoholik gel (B3) pada minggu ke-0 (a) dan minggu ke-8 (b)	71
Gambar 4.10	Grafik rheologi sediaan emulgel (C1) pada minggu ke-0 (a) dan minggu ke-8 (b).....	72
Gambar 4.11	Grafik rheologi sediaan emulgel (C2) pada minggu ke-0 (a) dan minggu ke-8 (b).....	72
Gambar 4.12	Grafik rheologi sediaan emulgel (C3) pada minggu ke-0 (a) dan minggu ke-8 (b).....	72
Gambar 4.13	Foto hasil pengamatan organoleptis berbagai sediaan hidrogel sebelum (kiri) dan sesudah (kanan) uji mekanik: A1 (kofein + HPMC); A2 (kofein + HPMC + NaHA); A3 (kofein + NaHA)	76
Gambar 4.14	Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan hidroalkoholik gel sebelum (kiri) dan sesudah (kanan) uji mekanik: B1 (kofein + HPMC); B2 (kofein + HPMC + NaHA); B3 (kofein + NaHA)	77
Gambar 4.15	Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan emulgel sebelum (kiri) dan sesudah (kanan) uji mekanik: C1 (kofein + HPMC); C2 (kofein + HPMC + NaHA); C3 (kofein + NaHA)	77
Gambar 4.16	Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan hidrogel sebelum (atas) dan sesudah (bawah) uji siklus (<i>cycling test</i>): A1 (kofein + HPMC); A2 (kofein + HPMC + NaHA); A3 (kofein + NaHA).....	79
Gambar 4.17	Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan hidroalkoholik gel sebelum (atas) dan sesudah (bawah) uji siklus (<i>cycling test</i>): B1 (kofein + HPMC); B2 (kofein + HPMC + NaHA); B3 (kofein + NaHA)	79
Gambar 4.18	Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan emulgel sebelum (atas) dan sesudah (bawah) uji siklus <i>cycling test</i> : C1 (kofein + HPMC); C2 (kofein + HPMC + NaHA); C3 (kofein + NaHA).....	80
Gambar 4.19	Spektrum serapan kofein 10 ppm dalam dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang ($\lambda= 273,5$ nm)	83
Gambar 4.20	Grafik kurva kalibrasi kofein dalam pelarut dapar fosfat pH 7,4	84
Gambar 4.21	Kurva spektrum serapan kofein, nipagin, nipasol, dan BHT pada panjang gelombang ($\lambda= 273,5$ nm)	87
Gambar 4.22	Profil jumlah kumulatif yang terpenetrasi pada sediaan hidrogel A1 (a), hidrogel A2 (b), hidrogel A3 (c), hidroalkoholik gel B1 (d), hidroalkoholik gel B2 (e), hidroalkoholik gel B3 (f), emulgel C1 (g), emulgel C2 (h), emulgel C3 (i)	92

Gambar 4.23	Diagram batang jumlah kumulatif (kiri) dan persentase kofein yang terpenetrasi (kanan) pada berbagai sediaan gel	93
Gambar 4.24	Profil jumlah kumulatif kofein yang terpenetrasi (kiri) dan persentase kofein yang terpenetrasi (kanan) pada sediaan hidrogel selama 8 jam	95
Gambar 4.25	Profil jumlah kumulatif kofein yang terpenetrasi pada sediaan hidrogel A1 (kiri) dan A2 (kanan)	96
Gambar 4.26	Profil kecepatan penetrasi kofein (fluks) tiap jam pada berbagai sediaan hidrogel	97
Gambar 4.27	Profil jumlah kumulatif kofein yang terpenetrasi (kiri) dan persentase kofein yang terpenetrasi (kanan) pada sediaan hidroalkoholik gel selama 8 jam	98
Gambar 4.28	Profil jumlah kumulatif kofein yang terpenetrasi pada sediaan hidroalkoholik gel B3	99
Gambar 4.29	Profil kecepatan penetrasi kofein (fluks) tiap jam pada berbagai sediaan hidroalkoholik gel	100
Gambar 4.30	Profil jumlah kumulatif kofein yang terpenetrasi (kiri) dan persentase kofein yang terpenetrasi (kanan) pada sediaan emulgel selama 8 jam	101
Gambar 4.31	Profil jumlah kumulatif kofein yang terpenetrasi pada sediaan hidroalkoholik gel B3	102



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Formula berbagai sediaan gel topikal antiselulit	37
Tabel 3.2 Penampilan fisik sediaan semisolid berdasarkan ukuran globul	41
Tabel 4.1 Data hasil pengamatan pH berbagai sediaan gel pada penyimpanan suhu kamar ($28^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu.....	59
Tabel 4.2 Data hasil pengamatan pH berbagai sediaan gel pada penyimpanan suhu rendah ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu.....	61
Tabel 4.3 Data hasil pengamatan pH berbagai sediaan gel pada penyimpanan suhu tinggi ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu	62
Tabel 4.4 Data hasil pengukuran diameter globul rata-rata berbagai sediaan gel pada penyimpanan suhu yang berbeda	66
Tabel 4.5 Data hasil pengukuran viskositas dan sifat alir berbagai sediaan gel minggu ke-0 dan minggu ke-8 pada kecepatan 2 rpm	67
Tabel 4.6 Data hasil pengamatan uji penetrasi menggunakan penetrometer berbagai sediaan gel pada minggu ke-0 dan ke-8.....	73
Tabel 4.7 Data hasil pengukuran viskositas, penetrasi, dan <i>yield value</i> berbagai sediaan gel pada suhu kamar ($28^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) minggu ke-0 dan ke-8.....	75
Tabel 4.8 Data hasil pengamatan uji sentrifugasi berbagai sediaan gel pada kecepatan 3750 rpm	75
Tabel 4.9 Data kurva kalibrasi kofein dalam pelarut dapar fosfat pH 7,4 pada $\lambda=273,5\text{ nm}$	83
Tabel 4.10 Data perhitungan LOD dan LOQ kofein dalam pelarut dapar fosfat pH 7,4 pada $\lambda=273,5\text{ nm}$	84
Tabel 4.11 Data hasil perhitungan uji perolehan kembali (UPK) kofein pada berbagai sediaan gel.....	85
Tabel 4.12 Data hasil perhitungan jumlah kumulatif kofein yang terpenetrasi dalam dapar fosfat pH 7,4 pada berbagai sediaan gel.....	88
Tabel 4.13 Data hasil perhitungan persentase (%) kofein yang terpenetrasi dalam dapar fosfat pH 7,4 pada berbagai sediaan gel.....	89
Tabel 4.14 Data hasil perhitungan fluks atau kecepatan penetrasi kofein dalam dapar fosfat pH 7,4 pada berbagai sediaan gel.....	90
Tabel 4.15 Hasil evaluasi berbagai sediaan gel pada minggu ke-0 dan hasil uji penetrasi kofein secara <i>in vitro</i>	93

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1	Foto Alat 114
Lampiran 2	Foto berbagai sediaan gel pada minggu ke-0..... 116
Lampiran 3	Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan hidrogel pada suhu kamar ($28^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$) selama 8 minggu..... 117
Lampiran 4	Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan hidroalkoholik gel pada suhu kamar ($28^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$) selama 8 minggu 118
Lampiran 5	Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan Emulgel pada suhu kamar ($28^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$) selama 8 minggu..... 119
Lampiran 6	Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan hidrogel pada suhu rendah ($5^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$) selama 8 minggu..... 120
Lampiran 7	Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan hidroalkoholik gel pada suhu rendah ($5^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$) selama 8 minggu 121
Lampiran 8	Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan emulgel pada suhu rendah ($5^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$) selama 8 minggu..... 122
Lampiran 9	Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan hidrogel pada suhu tinggi ($40^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$) selama 8 minggu 123
Lampiran 10	Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan hidroalkoholik gel pada suhu tinggi ($40^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$) selama 8 minggu..... 124
Lampiran 11	Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan emulgel pada suhu tinggi ($40^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$) selama 8 minggu 125
Lampiran 12	Foto ukuran diameter globul sediaan emulgel (C1) pada suhu kamar ($28^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$)..... 126
Lampiran 13	Foto ukuran diameter globul sediaan emulgel (C1) pada suhu rendah ($5^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$)..... 127
Lampiran 14	Foto ukuran diameter globul sediaan emulgel (C1) pada suhu tinggi ($40^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$)..... 128
Lampiran 15	Foto ukuran diameter globul sediaan emulgel (C2) pada suhu kamar ($28^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$)..... 129
Lampiran 16	Foto ukuran diameter globul sediaan emulgel (C2) pada suhu rendah ($5^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$)..... 130
Lampiran 17	Foto ukuran diameter globul sediaan emulgel (C2) pada suhu tinggi ($28^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$)..... 131
Lampiran 18	Foto ukuran diameter globul sediaan emulgel (C3) pada suhu kamar ($28^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$)..... 132
Lampiran 19	Foto ukuran diameter globul sediaan emulgel (C3) pada suhu rendah ($5^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$)..... 133
Lampiran 20	Foto ukuran diameter globul sediaan emulgel (C3) pada suhu tinggi ($40^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$)..... 134
Lampiran 21	Tabel data hasil pengamatan organoleptis dan homogenitas berbagai sediaan gel pada suhu kamar ($28^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$) selama 8 minggu 135

Lampiran 22	Tabel data hasil pengamatan organoleptis dan homogenitas berbagai sediaan gel pada suhu rendah ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu	136
Lampiran 23	Tabel data hasil pengamatan organoleptis dan homogenitas berbagai sediaan gel pada suhu tinggi ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu	137
Lampiran 24	Tabel data hasil pengukuran viskositas berbagai sediaan gel pada penyimpanan suhu kamar ($28^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) minggu ke-0....	138
Lampiran 25	Tabel data hasil pengukuran viskositas berbagai sediaan gel pada penyimpanan suhu kamar ($28^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) minggu ke-8....	141
Lampiran 26	Tabel data hasil pengamatan organoleptis setelah uji siklus (<i>cycling test</i>) pada berbagai sediaan gel selama 6 siklus	144
Lampiran 27	Tabel data hasil analisis kofein secara spektrofotometri pada sediaan hidrogel, hidroalkoholik gel, dan emulsi gel	145
Lampiran 28	Tabel data hasil evaluasi berbagai sediaan gel pada minggu ke-0 dan hasil uji penetrasi kofein secara <i>in vitro</i>	150
Lampiran 29	Perhitungan HLB emulsi pada sediaan emulgel	151
Lampiran 30	Contoh perhitungan diameter globul rata-rata sediaan emulgel formula C1 pada suhu kamar minggu ke-0	152
Lampiran 31	Contoh perhitungan <i>yield value</i> dari pengukuran konsistensi sediaan hidrogel formula A1	153
Lampiran 32	Perhitungan LOD dan LOQ dari serapan kofein	154
Lampiran 33	Contoh perhitungan uji perolehan kembali (UPK) kofein dalam sediaan hidrogel formula A1	155
Lampiran 34	Contoh perhitungan jumlah kumulatif kofein yang terpenetrasi dari sediaan hidrogel formula A1 pada menit ke-60	156
Lampiran 35	Contoh perhitungan persen jumlah kofein yang terpenetrasi dari sediaan hidrogel formula A1 pada menit ke-60	158
Lampiran 36	Contoh perhitungan fluks atau laju penetrasi kofein dari sediaan hidrogel formula A1 pada menit ke- 60	160
Lampiran 37	Sertifikat analisis kofein anhidrat	161
Lampiran 38	Sertifikat analisis sodium hialuronat	162
Lampiran 39	Sertifikat analisis HPMC	163
Lampiran 40	Sertifikat analisis propilen glikol	164
Lampiran 41	Sertifikat analisis span 60	165
Lampiran 42	Sertifikat analisis parafin cair	166
Lampiran 43	Sertifikat analisis BHT	167
Lampiran 44	Sertifikat analisis alkohol 96%	168
Lampiran 45	Sertifikat analisis nipagin	169
Lampiran 46	Sertifikat analisis nipasol	170
Lampiran 47	Sertifikat analisis NaOH	171
Lampiran 48	Sertifikat analisis tikus putih	172

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dewasa ini, selulit merupakan salah satu masalah estetika yang umumnya dihadapi oleh wanita, terutama yang memiliki kelebihan berat badan. Selulit adalah suatu kondisi terlokalisasinya jaringan lemak subkutan dan jaringan penghubung sehingga menyebabkan parutan kulit yang tidak rata atau dikenal sebagai penampilan seperti kulit jeruk. (Barel, 2001; Hexsel, Prado, & Goldman, 2010; Lueder, Morel, Tiedtke, & Marks, 2011). Penampilan seperti kulit jeruk yang ditemukan pada paha, lengan dan bagian terbuka lainnya akan mengakibatkan kulit menjadi tidak indah. Hal ini akan membuat penderita merasa malu dan tidak percaya diri sehingga berusaha untuk mengatasinya.

Selulit tidak dapat dihilangkan, namun terdapat cara untuk menguranginya. Pertama, dengan menginhibisi lipogenesis sehingga dapat mencegah penyimpanan lemak pada jaringan adiposa. Cara ini dapat dilakukan dengan berolahraga dan diet. Kedua, melalui lipolisis dengan cara menggunakan zat aktif yang dapat merusak jaringan lemak bawah kulit. Hal ini dapat dilakukan dengan menggunakan produk kosmetik topikal yang mengandung zat aktif antiselulit dengan atau tanpa pemijatan. Kombinasi diet, olahraga dan penggunaan produk kosmetik topikal akan lebih efisien dalam mengatasi selulit (Barel, 2001; Lueder, Morel, Tiedtke, & Marks, 2011).

Beberapa zat aktif antiselulit yang sering digunakan pada sediaan kosmetik topikal, antara lain: turunan metilxantin (kofein, teofilin, aminofilin, teobromin), senyawa penstimulasi kolagen (askorbat dan triterpen), senyawa peningkat vaskularitas area selulit (minoksidil, nikotinat, escin, *ivy*, dan metil salisilat), dan agonis adenilat siklase atau antifosfodiesterase (flanon dimerik) (Ghisalberti, 2005). Derivat metilxantin sebagai antiselulit bekerja dengan cara menghambat lipogenesis dan meningkatkan lipolisis melalui penghambatan aktivitas antilipolisis dari adenosin (inhibitor fosfodiesterase). Senyawa derivat metilxantin yang paling berguna dan aman adalah kofein, umumnya digunakan pada

konsentrasi 1-2% (Cho, Richardson, Burger, Brinker, & Rerek, 1997; Hexsel, Prado, & Goldman, 2010).

Terdapat berbagai jenis sediaan kosmetik topikal antiselulit yang populer di pasaran, antara lain: krim, losion, gel, serum, dan sebagainya (Begoun, 2006). Penggunaan sediaan topikal memberikan beberapa keuntungan, seperti meningkatkan kepatuhan dan kenyamanan pasien serta akses menembus membran kulit yang lebih mudah. Selain itu, dengan mengaplikasikan obat secara langsung pada tempat pemberian diharapkan efek samping yang berkaitan dengan toksisitas sistemik dapat diminimalisir (Brown & Jones, 2005).

Stratum korneum merupakan barier atau penghalang penetrasi zat aktif antiselulit dalam mencapai lapisan subkutan. Oleh karena itu, dibutuhkan suatu pembawa obat atau peningkat penetrasi (*skin enhancer*) yang dapat mengubah struktur barier tersebut sehingga zat aktif dapat lebih mudah melewatinya. Salah satu senyawa peningkat penetrasi percutan yang akhir-akhir ini sering diteliti adalah natrium hialuronat. Senyawa ini tergolong aman dan dapat didegradasi oleh tubuh (Brown & Jones, 2005; Hexsel, Prado, & Goldman, 2010).

Natrium hialuronat (HA), bentuk garam dari asam hialuronat (HA), menunjukkan penghantaran yang baik dan menarik bagi zat aktif yang digunakan secara topikal dan dapat berpenetrasi hingga ke lapisan dermis. NaHA merupakan polimer hidrofilik derivat polisakarida yang memiliki kemampuan mengikat air sehingga dapat menghidrasi lapisan stratum korneum dan melembabkannya. Hidrasi oleh NaHA akan mengubah susunan sel-sel stratum korneum yang tersusun rapat menjadi lebih renggang. Dengan demikian, permeabilitas kulit terhadap molekul-molekul obat meningkat sehingga penetrasi obat juga meningkat (Bissett, 2006; Brown & Jones, 2005; Hoekstra, 2011).

Terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa NaHA pada formulasi obat dengan zat aktif diklofenak dapat membantu penetrasi obat melintasi barier terluar kulit. (Brown & Jones, 2005). Penelitian lainnya menunjukkan bahwa penetrasi zat aktif antiselulit, contohnya golongan metilxantin (kofein dan teofilin) pada bentuk sediaan gel lebih baik dibanding bentuk sediaan krim dan salep (Anggraeni, 2008; Hadyanti, 2008; Novitasari, 2008). Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh NaHA terhadap penetrasi kofein

sebagai zat aktif antiselulit pada berbagai jenis sediaan gel. Tersedia 3 tipe gel yang akan diteliti oleh peneliti, yaitu:

- a. Hidrogel: gel dengan komponen air yang lebih banyak
- b. Hidroalkoholik gel: gel dengan komponen alkohol 40-60%
- c. Emulgel: pencampuran bentuk emulsi dan gel dengan perbandingan (1:1)

Ketiga sediaan gel tersebut memiliki mekanisme yang berbeda dalam menghantarkan kofein menuju lapisan subkutan. Sediaan hidrogel memiliki kandungan air terbanyak dibandingkan sediaan hidroalkoholik gel dan emulgel sehingga dapat membantu penetrasi percutan dengan cara menghidrasi kulit. Sediaan hidroalkoholik gel yang mengandung etanol sebanyak 40% membantu penetrasi percutan dengan cara mengekstraksi lemak atau fluidisasi lipid. Sediaan emulgel memiliki keuntungan yang dimiliki oleh emulsi dan gel. Adanya fase air dapat membantu meningkatkan penetrasi dengan cara menghidrasi kulit dan adanya fase minyak dapat mencegah terjadinya penguapan pada kulit sehingga proses hidrasi menjadi lebih optimal.

Pengujian penetrasi kofein sebagai zat aktif antiselulit ke dalam jaringan subkutan dilakukan secara *in vitro* menggunakan sel difusi Franz. Metode ini dapat menggambarkan absorpsi *in vivo* karena dosis donor tepat dan dapat dibandingkan dengan konsentrasi persentimeter persegi dalam penggunaan klinis. Selain itu, bagian donor membran tidak perlu dibasahi (Hanson, Schuber, & Moller, 1991).

1.2 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh natrium hialuronat terhadap penetrasi kofein dalam sediaan hidrogel, hidroalkoholik gel, dan emulsi gel.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kulit

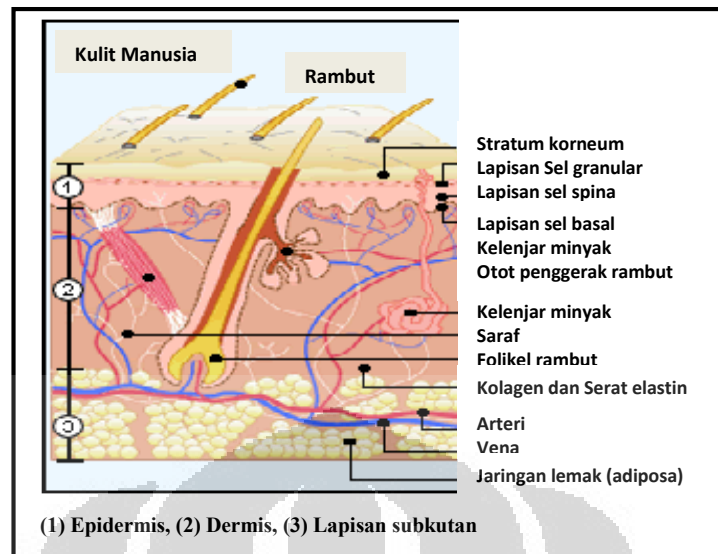
Kulit merupakan suatu organ besar yang berlapis-lapis. Pada orang dewasa, beratnya sekitar 8 pon tidak termasuk lemak. Kulit menutupi permukaan dengan luas lebih dari 20.000 cm² dan memiliki bermacam fungsi serta kegunaan. Kulit berfungsi sebagai pembatas terhadap serangan fisika dan kimia. Kulit juga berfungsi sebagai termostat dalam mempertahankan suhu tubuh, melindungi tubuh dari serangan mikroorganisme dan serangan ultraviolet, serta berperan dalam mengatur tekanan darah (Bernard Idson, 2008).

Kulit adalah organ terbesar tubuh dengan berat sekitar 10% total massa tubuh. Sebagai bagian terluar tubuh, kulit memiliki 2 fungsi utama, yakni fungsi proteksi dan komunikasi. Fungsi komunikasi didasarkan pada neuroreseptor, transmisi sinyal biokimia, serta pigmentasi, sedangkan fungsi protektif adalah mencegah hilangnya substansi tubuh dan penetrasi senyawa asing ke dalam tubuh. Kulit juga melindungi tubuh dari kondisi lingkungan seperti kondisi fisik (radiasi, abrasi), biologis (mikroorganisme) atau faktor kimiawi (senyawa toksik). Selain itu, kulit dengan kelenjar sebacea dan keringat, folikel rambut, dan sirkulasi sistemik memungkinkan termoregulasi untuk memastikan fungsi normal biokimiawi tubuh (Grams & Bouwstra, 2005).

Kulit terbagi atas 2 lapisan utama, yaitu:

- a) Epidermis (kulit ari), sebagai lapisan kulit paling luar
- b) Dermis (korium, kutis, kulit jangat)

Di bawah dermis terdapat subkutis atau jaringan lemak bawah kulit (Tranggono & Latifah, 2007).



[Sumber: Melbourne Dermatology, 2009]

Gambar 2.1. Struktur kulit manusia (telah diolah kembali)

2.1.1 Epidermis (Tranggono & Latifah, 2007)

Epidermis merupakan bagian kulit yang menjadi fokus karena kosmetik digunakan pada lapisan epidermis. Walaupun ada beberapa kosmetik yang digunakan sampai ke dermis, penampilan epidermis tetap menjadi tujuan utama. Ketebalan epidermis berbeda-beda pada berbagai bagian tubuh, yang paling tebal berukuran 1 mm, seperti pada telapak kaki dan tangan. Lapisan yang tipis berukuran 0,1 mm terdapat pada kelopak mata, pipi, dahi, dan perut.

Sel-sel epidermis disebut keratinosit. Struktur kimia dari sel-sel epidermis manusia memiliki komposisi sebagai berikut:

- a) Protein 27%
- b) Lemak 2%
- c) Garam mineral 0,5%
- d) Air dan bahan-bahan larut air 70,5%

Para ahli histologis membagi epidermis menjadi 5 lapisan, yaitu:

- a) Lapisan tanduk (stratum korneum)

Merupakan lapisan sel yang pipih, mati, tidak memiliki inti, tidak mengalami proses metabolisme, tidak berwarna, dan sangat sedikit mengandung air. Lapisan ini sebagian besar terdiri atas keratin, suatu protein yang tidak larut

dalam air dan sangat resisten terhadap bahan-bahan kimia. Permukaan stratum korneum dilapisi oleh suatu lapisan pelindung lembap tipis yang bersifat asam, disebut mantel asam kulit.

b) Lapisan jernih (stratum lusidum)

Lapisan yang tipis dan terletak di bawah stratum korneum. Lapisan ini jernih, mengandung eleidin serta tampak jelas pada telapak tangan dan telapak kaki. Antara stratum lusidum dan stratum granulosum terdapat lapisan keratin tipis yang disebut barrier Rein yang tidak dapat ditembus.

c) Lapisan berbutir-butir (stratum granulosum)

Lapisan ini tersusun oleh sel-sel keratinosit yang berbentuk poligonal, berbutir kasar, berinti mengkerut. Stoughton menemukan bahwa di dalam butir keratohialin terdapat bahan logam, khususnya tembaga yang menjadi katalisator proses pertandukan kulit.

d) Lapisan malphigi (stratum spinosum)

Lapisan ini memiliki sel yang berbentuk kubus dan seperti berduri. Intinya besar dan oval. Setiap sel berisi filamen-filamen kecil yang terdiri atas serabut-serabut protein.

e) Lapisan basal (stratum germinativum)

Lapisan ini merupakan lapisan terbawah epidermis. Di dalam stratum germinativum juga terdapat sel-sel melanosit, yaitu sel yang tidak mengalami keratinasi dan fungsinya hanya membentuk pigmen melanin dan memberikannya kepada sel-sel keratinosit melalui dendrit-dendritnya

2.1.2 Dermis (Tranggono & Latifah, 2007)

Berbeda dengan epidermis yang tersusun oleh sel-sel dalam berbagai bentuk dan keadaan, dermis terdiri atas serabut kolagen dan elastin, yang berada dalam substansi yang bersifat koloid dan terbuat dari gelatin mukopolisakarida. Serabut kolagen dapat mencapai 72% dari keseluruhan berat kulit manusia tanpa lemak. Di dalam dermis terdapat adneksa-adneksa kulit, seperti folikel rambut, papila rambut, kelenjar keringat, saluran keringat, kelenjar sebacea, otot penegak rambut, ujung pembuluh darah, ujung syaraf, dan juga sebagian serabut lemak yang terdapat pada lapisan lemak bawah kulit (subkutis).

2.1.3 Subkutan (Grams & Bouwstra, 2005)

Jaringan subkutan berada di bawah dermis. Jaringan ini merupakan kumpulan dari sel lemak yang dihubungkan oleh suatu serat kolagen sehingga berfungsi sebagai barier termal, penyimpanan energi, serta pelindung mekanik untuk tubuh.

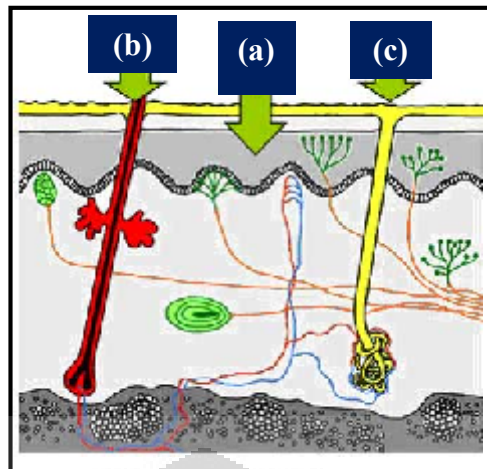
2.2 Penetrasi Obat Melalui Kulit

Penetrasi obat melalui kulit dapat secara difusi melalui 3 jalur potensial (Ansel, 1989; Benson, 2005; Pittermann, 2007), yaitu:

- a) Melintasi stratum korneum (transepidermal): rute transeuler (menyebrangi sel) dan rute interseluler (antarsel)
- b) Melalui folikel rambut dengan kelenjar minyak
- c) Melalui kelenjar keringat

Belum ada model eksperimental yang cocok untuk menggambarkan kepentingan relatif tiap jalur tersebut secara terpisah. Percobaan *in vitro* cenderung menggunakan kulit yang dihidrasi atau membran epidermis sehingga jalur appendageal tertutup melalui pembengkakan terkait dengan proses hidrasi. Appendageal memiliki fraksi permeasi sekitar 0,1% sehingga kontribusinya kecil terhadap fluks obat. Asumsi ini menyebabkan teknik peningkat penetrasi difokuskan untuk meningkatkan sistem transportasi melintasi stratum korneum dan bukan appendageal (Benson, 2005).

Zat aktif yang bersifat hidrofilik biasanya berpenetrasi melalui rute transeuler, sedangkan zat aktif yang bersifat lipofilik menembus stratum korneum melalui rute interseluler. Bentuk molekul lebih banyak menembus stratum korneum melalui kedua rute tersebut. Jalur interseluler merupakan jalur utama penetrasi zat aktif melalui kulit (Benson, 2005).

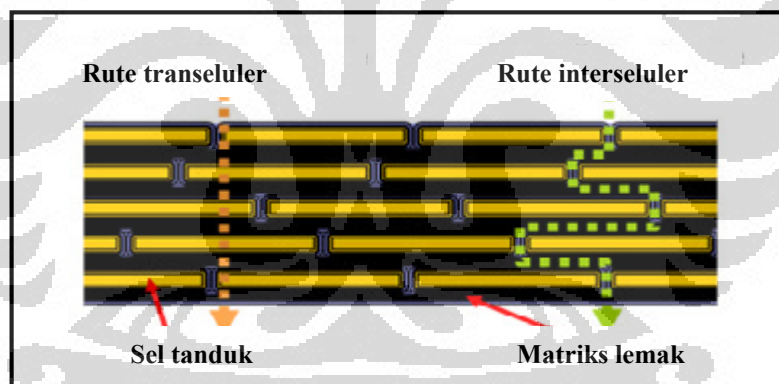


Keterangan:

- (a) Melintasi stratum korneum (transepidermal)
- (b) Melalui folikel rambut dengan kelenjar sebacea
- (c) Melewati kelenjar keringat

[Sumber: Pittermann, 2007]

Gambar 2.2. Jalur penetrasi obat melalui barrier kulit (telah diolah kembali)



[Sumber: Pittermann, 2007]

Gambar 2.3. Jalur penetrasi obat melalui stratum korneum: rute transeluler dan rute interseluler (telah diolah kembali)

2.2.1 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Penetrasi Perkutan

Faktor yang mempengaruhi penetrasi atau absorpsi obat perkutan, antara lain (Ansel, 1989; Barret, 1969):

a) Perbedaan spesies

Kulit manusia kurang permeabel dibandingkan kulit tikus, babi, kelinci, atau hewan lainnya

b) Perbedaan usia dan jenis kulit

Kulit bayi lebih permeabel dibandingkan manusia dewasa. Jenis kulit yang tebal seperti telapak tangan atau telapak kaki akan memperlambat absorpsi.

c) Temperatur kulit dan sirkulasi perifer

Laju penetrasi obat bergantung pada kondisi temperatur lingkungannya. Kondisi sirkulasi perifer cukup mempengaruhi laju absorpsi obat. Vasokonstriksi lokal akan memperlambat obat hilang dari kulit.

d) Kondisi kulit

Kulit yang telah rusak atau pecah memungkinkan obat dan bahan asing lainnya langsung masuk ke jaringan subkutan.

e) Tempat pemberian, kontak waktu dengan sediaan, frekuensi pemberian

Penetrasi percutan lebih besar apabila obat dipakai pada kulit dengan lapisan tanduk yang tipis. Tempat pemberian berkaitan dengan derajat absorpsi. Pada umumnya, semakin lama waktu pemakaian obat menempel pada kulit, semakin banyak kemungkinan obat diabsorpsi. Namun, perubahan hidrasi kulit atau penjenuhan kulit oleh obat akan menghambat absorpsi.

f) Derajat hidrasi kulit

Hidrasi kulit merupakan fakta yang paling penting dalam absorpsi percutan. Hidrasi stratum korneum meningkatkan derajat lintas semua obat yang mempenetrasi kulit. Peningkatan absorpsi disebabkan melunaknya jaringan dan pengaruh “bunga karang” dengan penambahan ukuran pori-pori yang mempercepat bahan dapat melaluinya.

g) Perlakuan kulit

Pada umumnya, menggosokkan atau mengoleskan saat pemakaian pada kulit akan meningkatkan jumlah obat yang diabsorpsi dan semakin lama mengoleskan dengan digosok-gosok, semakin banyak pula obat yang diabsorpsi.

h) Karakteristik fisik dari zat yang berpenetrasi

Beberapa derajat kelarutan obat baik dalam minyak dan air dipandang penting untuk efektivitas penetrasi percutan. Zat terlarut dengan berat molekul di bawah 800 sampai 100 dengan kelarutan yang sesuai dalam minyak mineral dan air (> 1 mg/ml) dapat meresap ke dalam kulit.

i) Hubungan antara pembawa dengan zat yang berpenetrasi

Obat yang dicampurkan dalam pembawa tertentu harus bersatu dengan permukaan kulit dalam konsentrasi yang cukup. Konsentrasi obat umumnya merupakan faktor yang penting. Jumlah obat yang terpenetrasi perunit luas permukaan setiap periode waktu, bertambah sebanding dengan bertambahnya konsentrasi obat dalam suatu pembawa. Obat yang diserap akan semakin banyak apabila dipakai pada permukaan yang luas. Bahan obat harus mempunyai suatu daya tarik fisiologis yang lebih besar pada kulit dibandingkan pembawanya, supaya obat dapat meninggalkan pembawa menuju kulit.

2.2.2 Peningkat Penetrasi Perkutan

Untuk mencapai lapisan kulit terdalam, maka sediaan topikal membutuhkan suatu peningkat penetrasi perkutan untuk melintasi stratum korneum, yang dikenal sebagai *skin penetration enhancer*. Peningkat penetrasi perkutan tersebut diharapkan memiliki karakteristik sebagai berikut (Williams & Barry, 2007):

- a) Tidak memberikan farmakologi pada tubuh, baik secara lokal maupun sistemik
- b) Tidak mengiritasi atau menimbulkan reaksi alergi
- c) Bekerja dengan cepat mencapai onset
- d) Bekerja secara reversibel pada membran kulit
- e) Membantu penetrasi obat ke dalam kulit, namun mencegah keluarnya senyawa endogen
- f) Memiliki kompatibilitas yang baik dengan obat dan eksipien lain dalam formula
- g) Memberikan kenyamanan pada kulit, tidak berbau atau berwarna

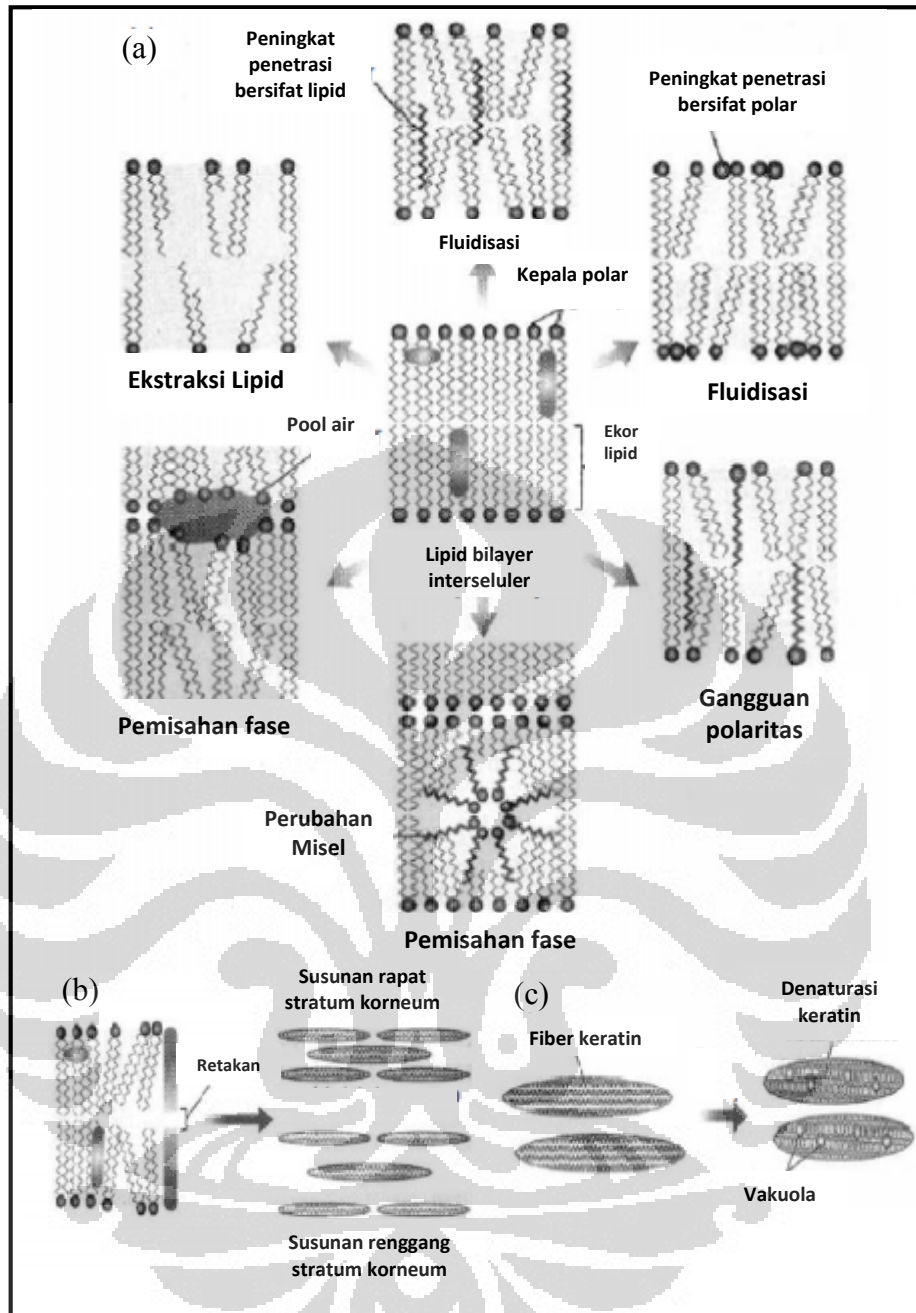
Teknik yang digunakan untuk meningkatkan penetrasi obat pada kulit terbagi menjadi 2 cara (Benson, 2005; Williams & Barry, 2007), yaitu:

- a) Modifikasi formulasi (berdasarkan pembawa atau obat), misalnya: pemilihan obat, interaksi antar obat dan pembawa, pembentukan kompleks, liposom, vesikel dan partikel.

- b) Modifikasi stratum korneum, misalnya: hidrasi, fluidisasi lipid, interaksi dengan keratin, dan peningkatan partisi obat.

Peningkat penetrasi yang berkerja di stratum korneum memiliki kemungkinan mekanisme sebagai berikut (Williams & Barry, 2007):

- a) Memodifikasi domain lipid interseluler untuk mengurangi resistensi barrier lipid bilayer. Perusakan lipid bilayer dapat bersifat homogen, yakni saat peningkatan penetrasi terdistribusi secara merata dalam lipid bilayer. Namun, perusakannya dapat juga bersifat heterogen, yakni terkonsentrasi dalam domain lipid bilayer tertentu. Contoh senyawa peningkatan penetrasi yang bekerja mempengaruhi lipid adalah asam oleat, terpen, azon, dimetilsulfoksida (DMSO). Fenomena yang terjadi dapat berupa fluidisasi, perubahan polaritas, pemisahan fase atau ekstraksi lipid.
- b) Mengubah sifat kelarutan stratum korneum, ataupun memodifikasi partisi obat, sebagai koenhancer ataupun kosolven dalam jaringan. Beberapa peningkatan penetrasi merupakan pelarut yang baik sehingga mungkin meningkatkan jumlah permean dalam kulit.
- c) Mempengaruhi desmosom yang menjaga kohesi antara korneosit dan struktur protein lainnya, mengarahkan pada pemisahan sel stratum korneum.
- d) Berkerja pada keratin intraseluler stratum korneum, mendenaturasi, ataupun memodifikasi konformasinya yang menyebabkan pembengkakan, hidrasi dan vakuolisasi tambahan.



Keterangan:

- (a) Berkerja pada lipid intraseluler
- (b) Kerja pada desmosom dan struktur protein
- (c) Kerja pada korneosit

[Sumber: Williams & Barry, 2007]

Gambar 2.4. Aktivitas peningkat penetrasi (telah diolah kembali)

2.2.2.1 Hidrasi (Benson, 2005; Forster, Bolzinger, Fessi, & Briancon, 2009)

Peningkat penetrasi dengan mekanisme hidrasi banyak digunakan sebagai metode peningkatan penetrasi yang paling aman, baik untuk senyawa hidrofilik maupun lipofilik. Kandungan air stratum korneum adalah sekitar 15 - 20 % bobot kering, namun dapat bervariasi bergantung kelembaban lingkungan. Penambahan air dalam stratum korneum dapat mengubah kelarutan zat yang akan dipermeasi (permean) sehingga mengubah sifat partisi dari pembawanya ke dalam membran. Selain itu, peningkatan hidrasi pada kulit dapat membengkakkan dan membuka struktur stratum korneum yang menghasilkan peningkatan penetrasi walaupun hal tersebut belum dapat dibuktikan secara eksperimental. Scheuplein dan Blank menunjukkan bahwa koefisien difusi alkohol pada kulit terhidrasi adalah sekitar 10 kali lipat dibandingkan yang teramati pada kulit kering. Hidrasi dapat ditingkatkan melalui suatu oklusi dengan pelapisan plastik, parafin, minyak dan wax sebagai komponen dari salep dan emulsi w/o yang mencegah hilangnya air transepidermal; serta emulsi o/w yang memberikan air.

2.2.2.2 Disrupsi Lipid atau Fluidisasi (Benson, 2005; Forster, Bolzinger, Fessi, & Briancon, 2009)

Beberapa peningkat penetrasi seperti azon, DMSO, alkohol, asam lemak, dan terpen menunjukkan mekanisme merusak atau memfluidisasi struktur lipid stratum korneum. Koefisien difusi obat akan meningkat ketika molekul-molekul peningkat penetrasi membentuk rongga-rongga mikro dalam lipid bilayer sehingga meningkatkan fraksi volume bebas. Pada beberapa kasus, peningkat penetrasi berpenetrasi dan bercampur secara homogen dengan lipid.

Beberapa pelarut seperti DMSO dan alkohol dapat mengekstraksi lemak sehingga membentuk saluran air dalam stratum korneum yang akan meningkatkan permeabilitas. Tetapi, beberapa peningkat penetrasi yang bekerja pada lipid bilayer juga dapat menyebabkan iritasi kulit sehingga membatasi penggunaannya secara klinis.

2.2.2.3 Interaksi dengan Keratin (Benson, 2005)

Selain merusak susunan lemak pada stratum korneum, senyawa kimia seperti DMSO, urea, dan surfaktan juga berinteraksi dengan keratin di dalam korneosit. Penetrasi surfaktan ke dalam matriks intraseluler stratum korneum diikuti oleh interaksi dan ikatan filamen keratin. Hal ini mengakibatkan terjadinya kerusakan di dalam korneosit sehingga koefisien difusi meningkat dan permeabilitas juga meningkat. Molekul tersebut juga dapat memodifikasi peptida atau protein dalam domain lipid bilayer sehingga meningkatkan permeabilitasnya.

2.2.2.4 Peningkatan Partisi dan Kelarutan Obat dalam Stratum Korneum (Benson, 2005)

Beberapa solven (contoh: etanol, propilenglikol, N-metilpirolidon) meningkatkan partisi dan kelarutan permean (zat aktif) dalam stratum korneum. Etanol merupakan kosolven sekaligus senyawa peningkat penetrasi pertama yang dikenal pada sistem transdermal. Kemampuan solven dalam mengubah parameter kelarutan akan meningkatkan solubilitas permean dalam stratum korneum serta kecepatan penetrasinya.

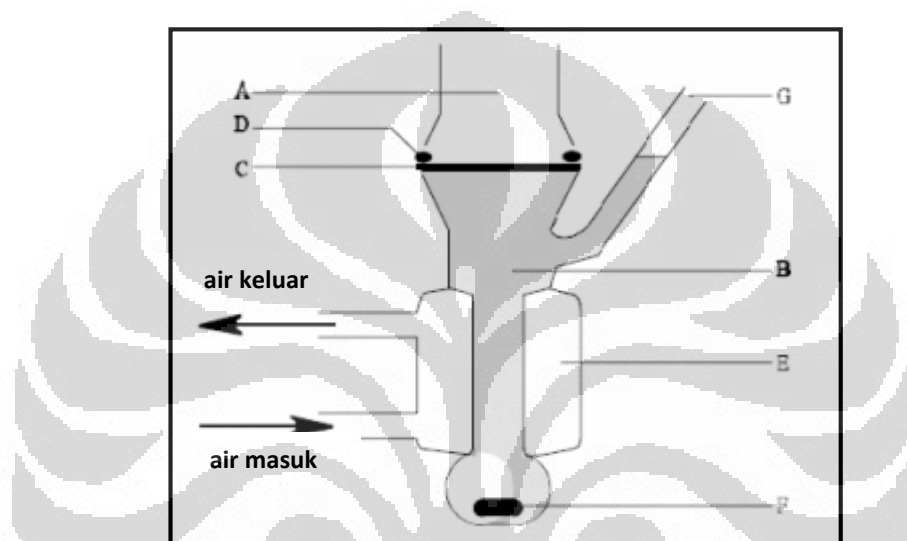
2.3 Uji Penetrasi secara *In Vitro* Menggunakan Sel Difusi Franz

Dewasa ini, penghantaran obat melalui kulit semakin diminati, baik untuk tujuan efek lokal untuk kulit yang berpenyakit (penghantaran topikal) dan juga untuk penghantaran sistemik (penghantaran transdermal). Permeasi zat kimia melalui kulit dapat diukur melalui teknik *in vivo* maupun *in vitro*. Teknik *in vitro* sering digunakan karena kesederhanaan kondisi eksperimen. Terdapat dua pendekatan dasar untuk mengukur permeasi kulit secara *in vitro*, yaitu sel-sel statik atau tidak bergerak dan sel yang melalui aliran. Salah satu desain uji permeasi *in vitro* statik adalah sel difusi Franz. (Bosman, Lawant, Avegaart, Ensing, & Zeeuw, 1996)

Teknik *in vitro* ini dilakukan untuk mengkaji penetrasi kulit, meliputi penggunaan beberapa macam sel difusi dengan kulit binatang atau manusia yang terikat pada suatu tempat, dan senyawa-senyawa yang lewat dari permukaan

epidermis ke tempat cairan diukur. Banyaknya penetrasi zat kimia dalam konsentrasi tertentu dapat ditentukan dengan menggunakan satu atau lebih teknik analisis kimia atau fisika (Bernard Idson, 2008).

Sel Franz secara teori dikembangkan untuk mensimulasikan absorpsi *in vivo* karena dosis donor tepat dan dapat dibandingkan dengan konsentrasi persentimeter persegi dalam penggunaan klinis. Selain itu, bagian donor membran tidak perlu dibasahi (Hanson, Schuber, & Moller, 1991).



Keterangan:

- A: Kompartemen donor
- B: Kompartemen reseptor
- C: Membran
- D: Cincin O
- E: Pelapis air
- F: Batang pengaduk
- G:Tempat pengambilan sampel

[Sumber: Bosman, Lawant, Avegaart, Ensing, & Zeeuw, 1996]

Gambar 2.5. Sel difusi Franz

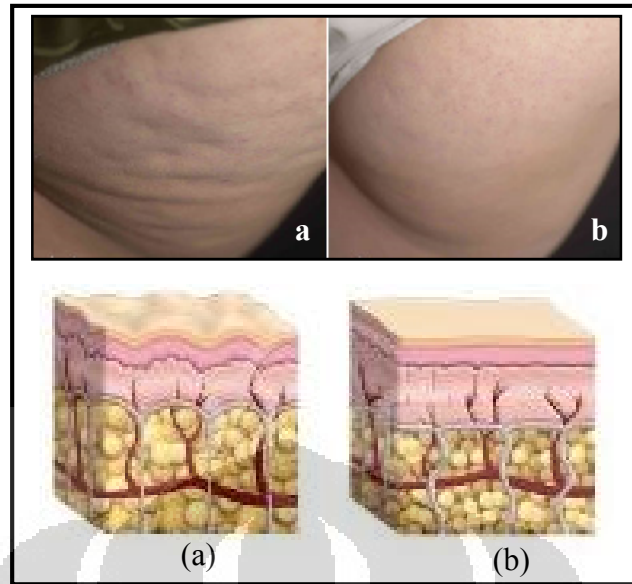
Sel difusi Franz (Gambar 2.8) terdiri atas kompartemen donor (A) dan kompartemen reseptor (B). Membran (C) diletakkan di antara kompartemen donor dan reseptor. Cincin O (D) digunakan untuk menahan atau memposisikan membrane. Kompartemen reseptor diisi dengan dapar dan dijaga suhunya pada 37°C dengan mengalirkan air melalui suatu pelapis air eksternal (E). Setelah 30 menit, membran dengan larutan reseptor berada dalam kesetimbangan, sejumlah

Universitas Indonesia

larutan obat diletakkan pada kompartemen donor menggunakan pipet. Lalu, kompartemen donor ditutup dengan parafilm atau suatu penutup untuk menghindari penguapan dari pelarut. Larutan reseptor diaduk secara berkesinambungan menggunakan batang magnet (F) yang berputar pada kecepatan tertentu. Sejumlah larutan sampel pada reseptor diambil melalui suatu tempat pengambilan sampel (G) pada berbagai interval waktu. Sel-sel diisi kembali dengan larutan reseptor untuk menjaga volume larutan reseptor tetap konstan selama melakukan percobaan. Percobaan dilakukan selama kurang lebih 24-25 jam (Bosman, Lawant, Avegaart, Ensing, & Zeeuw, 1996).

2.4 Selulit

Dewasa ini, selulit merupakan salah satu masalah estetika yang mengakibatkan kulit menjadi tidak indah. Selulit adalah kondisi terlokalisasinya jaringan lemak dan jaringan penghubung dengan penampakan seperti kulit jeruk. Pada kulit yang berselulit, kedua jaringan tersebut mengalami perubahan pada saluran limfatik dan darah. Selulit lebih banyak mempengaruhi wanita dibandingkan pria karena struktur jaringan lemak pada wanita lebih besar dan mengkotak. Umumnya, selulit mulai teramati pada usia remaja ataupun dewasa dan semakin diperparah dengan pertambahan usia. Secara klinis, selulit ditandai oleh perubahan pada permukaan kulit, terutama pada paha dan bokong sehingga memberikan penampakan seperti kulit jeruk atau matras. Selain itu, selulit juga dapat ditemukan pada bagian lengan atas, lutut, leher bagian belakang, dan kaki bagian bawah (Barel, 2001).



Keterangan :
 a = Kondisi kulit yang berselulit
 b = Kondisi kulit yang normal

[Sumber: Park Avenue Aesthetics, 2011 dan Atlas, 2008]

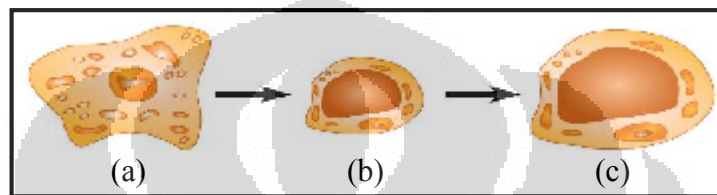
Gambar 2.6. Kondisi kulit yang berselulit dan normal (telah diolah kembali)

2.4.1 Penyebab Selulit (Hexsel, Prado, & Goldman, 2010)

Selulit dapat disebabkan oleh berbagai faktor, salah satunya adalah lipodistropi lemak. Beberapa hipotesis yang berkaitan dengan hal ini, antara lain:

- a) Diferensiasi seksual dalam distribusi histologis lobul-lobul lemak di daerah subkutan, baik pada wanita maupun pria. Perbedaan antara kedua jenis kelamin tersebut terletak pada struktur jaringan lemaknya. Lobul-lobul lemak pada wanita lebih besar dan berbentuk kotak, sedangkan pada pria lobul-lobul lemaknya lebih kecil dan berbentuk diagonal.
- b) Perubahan pada jaringan mikrovaskular, terutama sirkulasi darah vena pada jaringan lemak sehingga mengakibatkan penebalan vena.
- c) Pengeluaran cairan plasma pada jaringan penghubung subkutan yang mengakibatkan edema non inflamasi.
- d) Perubahan jaringan retikular fibrilar di sekitar pembuluh darah dan adiposa yang menyebabkan fibrosklerosis atau terjadinya pengerasan dan pengurangan mobilitas serat.

- e) Perubahan senyawa dan reaksi metabolik pada penyusun matriks interstisial (proteoglikan). Contohnya seperti peningkatan keasaman jaringan, perubahan mekanisme reduksi-oksidasi, penurunan aliran darah arteri, pengurangan serat kolagen, dan kerusakan sistem akson-limfosit sistem saraf fibroblas-adiposit.
- f) Modifikasi dan hipertropi adiposa. Hipertropi jaringan lemak umumnya berkaitan dengan timbulnya selulit, walaupun selulit tidak selalu berhubungan dengan obesitas (orang kurus juga dapat menunjukkan gejala selulit).



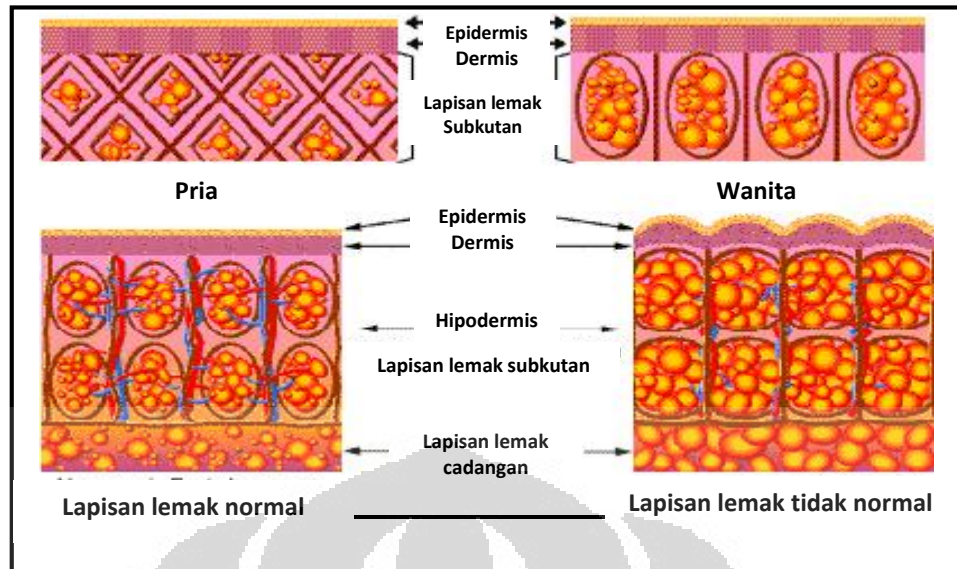
Keterangan: (a) Pre-adiposit
(b) Adiposit dewasa
(c) Hipertropi adiposit

[Sumber: Espace Beaute, 2009]

Gambar 2.7. Modifikasi sel adiposit (telah diolah kembali)

Gabungan dari perubahan dan hipertropi adiposa, perubahan pada jaringan penghubung fibrilar, serta pada jaringan vena mikrovaskular dapat memicu terjadinya selulit. Selain lipodistropi lemak, terdapat faktor-faktor lain yang berkaitan dengan terjadinya selulit, antara lain:

- Meningkatnya penguapan air dan berkurangnya asam hialuronat, proteoglikan, dan glikosaminoglikan sehingga semua fungsi matriks ekstraseluler berkurang.
- Perubahan struktur penghubung dan sistem kolagen, perkembangan patologi lipedema.
- Kerusakan sistem lipolisis.
- Hipoksia pada bagian permukaan kulit.



[Sumber: Espace Beaute, 2009]

Gambar 2.8. Struktur anatomi kulit yang berselulit (telah diolah kembali)

2.4.2 Gejala Klinis Visual dan Fisik Selulit (Hexsel, Prado, & Goldman, 2010)

Gejala-gejala lipodistropi yang terlihat saat melakukan pemeriksaan klinis selulit adalah:

- Penampakan kulit jeruk dengan pengamatan visual biasa atau setelah mencubit kulit.
- Palpasi mendalam pada kulit menunjukkan perbedaan jaringan lemak, seperti adanya nodula-nodula mikro dan makro, serta fibrosklerosis.
- Suhu permukaan kulit yang tidak umum (adanya titik-titik dingin).
- Kadang terdapat nodula-nodula subkutan yang dapat menyebabkan sakit melalui palpasi mendalam.
- Pada umumnya, sulit untuk mendeteksi selulit dengan pemeriksaan visual serta palpasi pada tahap pertama. Kulit jeruk tidak timbul secara permanen dan hanya terdapat setelah mencubit kulit. Gejala klinis yang lebih jelas akan muncul pada tahap-tahap selanjutnya. Contohnya seperti kulit jeruk yang permanen, area kulit yang terasa dingin, perbedaan mobilitas jaringan lemak, dan peningkatan sensibilitas kulit. Oleh karena itu, diperlukan adanya metode yang lebih sensitif dan aman untuk mendeteksi dan mengevaluasi selulit pada

tahap awal, serta untuk mengevaluasi berbagai perawatan kosmetik yang objektif.

2.4.3 Tahapan Pembentukan Selulit (Smith, 1996)

Selulit terbentuk melalui tiga tahap, antara lain:

a) Tahap Pertama

Pembuluh darah pada daerah berselulit berdilatasi dan mengalami kebocoran. Pada tahap ini, pengaruhnya kecil terhadap permukaan kulit. Pengobatan yang lebih efektif adalah dengan memperbaiki integritas pembuluh darah dan untuk mengurangi kelebihan cairan.

b) Tahap Kedua

Metabolisme sel-sel lemak umumnya dipengaruhi oleh peningkatan jumlah dan ukuran sel-sel lemak yang berlebih. Sel-sel lemak yang berlebih tersebut bergabung membentuk globul-globul lemak. Lalu, integritas pembuluh terganggu, gangguan pada dermis dan epidermis akan semakin terlihat. Contoh gangguan tersebut adalah menipisnya epidermis, vaskularisasi dermis yang buruk, permukaan kulit menjadi kasar dan keabu-abuan karena sirkulasi mikro yang buruk serta terjadi heterogenitas permukaan. Gangguan tersebut akan menyebabkan terjadinya parutan tidak rata.

c) Tahap Ketiga

Pada tahap ketiga mulai terlihat adanya pemecahan pembuluh darah mikro yang disertai oleh akumulasi cairan, peningkatan sintesis lemak, dan penurunan laju metabolisme lemak. Sel-sel lemak akan bergabung dan dikelilingi kolagen yang menjadi abnormal yang disebut nodul. Nodul yang jelas ini memiliki diameter beberapa sentimeter (cm) dan terlihat agak jelas pada permukaan serta mungkin terasa sakit. Nodul lemak yang diselubungi kolagen tersebut akan mengalihkan jalur jaringan kapiler serta memperlihatkan suatu daerah dengan aliran darah yang kurang. Daerah lemak subkutan menjadi kurang teratur, teramati dari retensi cairan, keberadaan nodul lemak dan efek gravitasi. Akibatnya, parutan menjadi terlihat jelas dan permukaan yang heterogen menjadi lebih nyata. Epidermis dan dermis menipis, kurang kenyal serta tidak teratur. Abnormalitas dapat terdeteksi

secara cepat melalui pengamatan visual pada permukaan kulit sehingga dapat membuat penderita yang memiliki selulit menjadi kurang percaya diri.

2.4.4 Zat Aktif pada Sediaan Antiselulit Topikal (Hexsel, Prado, & Goldman, 2010)

Zat aktif pada sediaan antiselulit topikal dapat digolongkan menjadi 4 kelompok utama berdasarkan mekanisme kerjanya:

- a) Agen peningkat laju mikrovaskular
Agen ini mencakup zat yang meningkatkan laju mikrovaskular dan drainase limfatik yang diduga berperan penting dalam patogenesis selulit. Contoh: ivy, *Ginkgo biloba*, rutin, anggur merah (*Vitis vinifera*), pepaya (*Carica papaya*), nanas (*Ananas sativus*, *Ananas comosus*).
- b) Agen yang mengurangi lipogenesis dan meningkatkan lipolisis
Bertujuan untuk mengurangi ukuran dan volume adiposit, mengurangi tekanan pada jaringan penghubung di sekitarnya dan diduga dapat mengurangi penampilan klinis dari bagian kulit yang tidak merata (*puckering*). Contoh: metilxantin (teobromin, kofein, aminofilin, teofilin), agonis beta adrenergik (isoproterenol, adrenalin), antagonis alfa-adrenergik (johimbin, piperoksan, fentolamin, dihidroergotamin).
- c) Agen yang mengembalikan struktur normal dari jaringan dermis dan subkutan
Penampakan selulit dapat berkurang dengan menebalkan dermis atau menghambat perpindahan lemak ke jaringan di atasnya. Contoh: retinol (vitamin A), asam askorbat (vitamin C).
- d) Agen yang menghambat atau menghancurkan pembentukan radikal bebas
Diketahui bahwa radikal bebas mengubah asam lemak bebas melalui mekanisme peroksidasi yang akan menghasilkan lipid sebagai pembentuk selulit. Radikal bebas dapat merusak elemen-elemen mikrosirkulasi sehingga lebih meningkatkan perkembangan selulit. Contoh: alfa tokoferol (vitamin E), asam askorbat (vitamin C), *Ginkgo biloba*, anggur merah (*Vitis vinifera*).

2.5 Gel

Gel, kadang-kadang disebut jeli, merupakan sistem semipadat terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar, terpenetrasi oleh suatu cairan (Farmakope Indonesia, 1979). Pada umumnya, gel dibentuk melalui agregasi partikel sol koloidal, sistem solid atau semisolid yang terbentuk menjadi terpenetrasi oleh suatu cairan. Partikel-partikel terhubung bersama melalui suatu jaringan sehingga memberikan kekakuan struktur. Terkadang hanya sedikit saja fase terdispersi dibutuhkan untuk menghasilkan kekakuan, contohnya: 1% agar dalam air sudah menghasilkan gel yang kuat. Gel yang kaya akan cairan dapat disebut jeli, sedangkan gel yang cairannya dibuang (hanya terdapat pembentuk gel saja) dinamakan xerogel (Ansel, 1989).

Pada formulasi gel, biasanya mengandung pembawa alkoholik ataupun (air) dan agen pembentuk gel. Contoh agen pembentuk gel adalah pati, turunan selulosa, karbomer, magnesium-aluminum silikat, gom xanthan, silika koloidal, aluminum atau sabun seng. Agen pembentuk gel ini berfungsi untuk memberikan kekakuan pada dispersi, larutan atau koloidal pada penggunaan kulit bagian luar (Buhse, et al., 2005).

2.5.1 Hidrogel

Hidrogel adalah gel yang memiliki elemen air dan substansi polimerik yang hidrofilik, namun tidak larut air. Ketika terpapar air, polimer kering akan mengembang dan menyerap cairan tersebut. Kemudian, rantai polimer akan terhubung secara kimiawi ataupun dengan bantuan gaya fisik (Zatz & Kushia, 1996). Hidrogel memiliki karakteristik mudah hilang dan tidak menyisakan bekas yang berminyak atau licin. Pembawa hidrogel telah menunjukkan peningkatan hidrasi dan kelembapan pada kulit tidak seperti formulasi gel berbasis alkohol yang dapat menyebabkan pengeringan pada kulit (Leon H. Kircik, 2009).

2.5.2 Hidroalkoholik Gel

Hidroalkoholik gel mengandung air sekitar 25-50% dari total berat sediaan produk (Sala, 2007). Umumnya digunakan etanol sebagai sistem pelarut pada hidroalkoholik gel. Alkohol, terutama etanol, dikenal sebagai peningkat permeasi obat-obat topikal. Peningkatan laju absorpsi obat menyebabkan onset yang lebih cepat dan peningkatan khasiat (Valencia, Calapini, & Dee, 2009). Dari penelitian sebelumnya, jumlah etanol yang digunakan dalam sediaan hidroalkoholik gel dapat bervariasi, yakni 40-60%. Selain itu, pada sediaan ini umumnya ditambahkan cairan non volatil, contohnya propilen glikol sebagai bahan pilihan untuk meningkatkan kapasitas penyebaran dan estetika gel sehingga dapat meminimalisir penumpukan atau penggumpalan ataupun pengeringan gel saat digosokkan ke kulit (Gemborys & Wisniewski, 1992).

Penggunaan bentuk sediaan hidroalkoholik gel diketahui menguntungkan karena dapat melarutkan zat aktif yang hidrofilik dan lipofilik (Sala, 2007). Selain itu, bentuk sediaan tersebut memberikan komposisi yang stabil dan distribusi zat aktif yang seragam (Foxy & Klein, 1983). Etanol dapat meningkatkan permeasi obat pada kulit dengan merusak struktur barier yang rapat pada kulit atau dengan meningkatkan kelarutan dan partisi obat dalam stratum korneum. Etanol juga menurunkan viskositas gel sehingga meningkatkan pelepasan obat dan permeasi dari gel (El-Megrab, El-Nahas, & F. Balata, 2006).

2.5.3 Emulsi Gel

Selain hidrogel dan hidroalkoholik gel, terdapat juga emulsi gel atau emulgel yang memiliki karakter penggabungan antara bentuk hidrogel dan emulsi. Mirip dengan hidrogel klasik, emulgel mengembang dalam air, dan derajat kesetimbangan pengembangan akan berkurang jika fraksi volume minyak meningkat. Bentuk sediaan ini telah dikembangkan untuk menggabungkan tetes-tetes minyak dalam suatu fase hidrogel yang kaya akan air dan menunjukkan profil pelepasan obat lipofilik yang menarik. Selain itu, hidrogel yang mengandung emulsi tersebut dapat meningkatkan resistensi mekanik untuk penanganan yang lebih mudah dan peluang sebagai penghantar obat hidrofilik

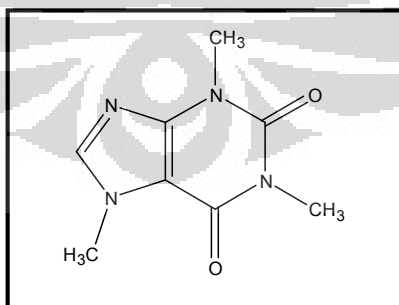
dalam kompartemen hidrogel (Shingel, Roberge, Zabeida, Robert, & Klemberg-Sapieha, 2008).

Emulgel merupakan emulsi, baik minyak dalam air (m/a) maupun air dalam minyak (a/m), yang dicampurkan bersama agen pembentuk gel sehingga membentuk emulgel. Bentuk sediaan emulgel lebih disukai oleh pasien karena memiliki keuntungan sifat emulsi dan gel. Oleh karena itu, emulgel digunakan sebagai pembawa berbagai macam obat pada kulit (Mohamed, 2004).

2.6 Bahan-Bahan yang Digunakan dalam Formulasi Gel

2.6.1 Kofein (Zat Aktif)

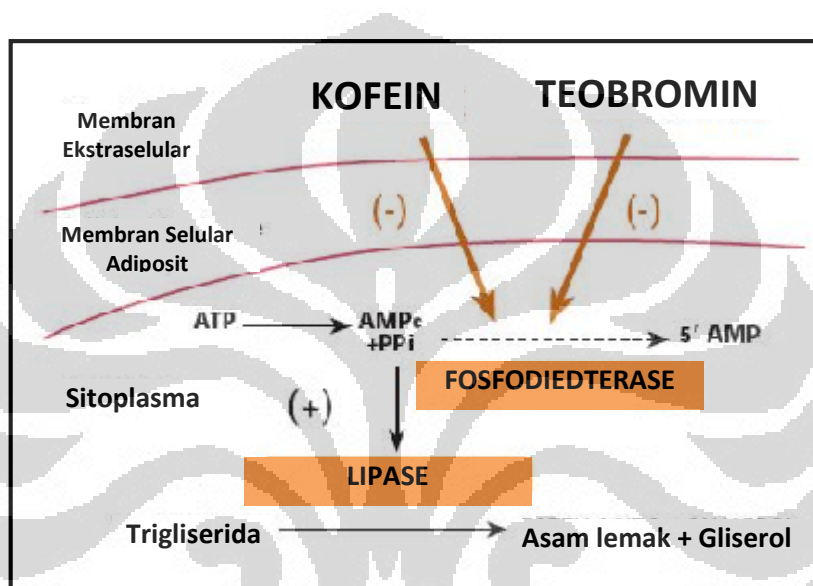
Kofein merupakan serbuk atau jarum yang mengkilat, berwarna putih, biasanya menggumpal, tidak berbau, dan berasa pahit. Larutan kofein bersifat netral terhadap kertas lakmus. Kelarutan kofein adalah 1: 46 dalam air (agak sukar larut dalam air, 1:5,5 dalam air 80° C, 1:1,5 dalam air mendidih, 1:66 dalam alkohol, 1:22 dalam alkohol 66° C (Farmakope Indonesia, 1995). Kelarutan dalam air dapat meningkat dengan penambahan alkali benzoate, sinamat, sitrat atau salisilat. Ketika dikristalkan dengan air, kofein mengandung 1 molekul kristal air. kofein akan berbentuk ketika terjadi kristalisasi dari etanol, kloroform, atau eter. Kristal tersebut akan terurai dengan adanya larutan alkali yang kuat (Moffat, Osselton, & Widdop, 2005).



[Sumber: Rodwell, 2003]

Gambar 2.9. Rumus struktur kofein (telah diolah kembali)

Kofein (trimetilxantin) bersama golongan metilxantin lainnya (teobromin, aminofilin, teofilin) merupakan obat yang memiliki efek lipolisis pada jaringan adiposa. Senyawa tersebut menginhibisi fosfodiesterase dan merupakan zat aktif yang paling sering digunakan sediaan antiselulit topikal komersial. Metilxantin yang paling berguna dan paling aman adalah kofein. Umumnya digunakan sebagai zat aktif pada konsentrasi 1-2%. Kofein memiliki penetrasi kulit yang baik sehingga penyerapan dan aksinya cepat.



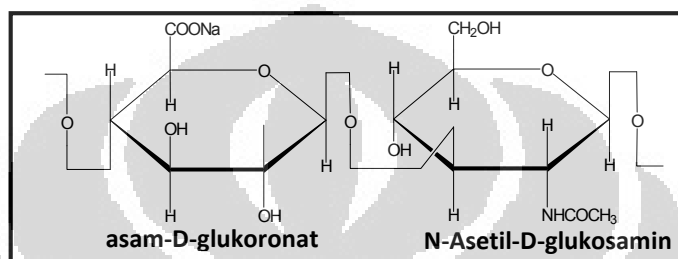
[Sumber: Cosmoproject S.r.l., 2011]

Gambar 2.10. Mekanisme kerja kofein dalam menghambat enzim fosfodiesterase dan meningkatkan lipolisis (telah diolah kembali)

Kofein bekerja langsung pada adiposit, meningkatkan lipolisis melalui inhibisi fosfodiesterase dengan augmentasi siklik adenosine monofosfat (cAMP). Kofein meningkatkan konsentrasi cAMP intrasel dan berefek langsung pada metabolisme lemak pada jaringan adiposa (Leibaschoff & Steiner, 2006). Metilxantin mengaktifkan enzim lipase trigliserida yang mengubah trigliserida menjadi asam lemak bebas dan gliserol. Selain itu juga memiliki efek stimulasi pada mikrosirkulasi kutan (Hexsel, Prado, & Goldman, 2010).

2.6.2 Natrium Hialuronat (Peningkat Penetrasi Perkulatan)

Natrium Hialuronat (NaHA) atau sodium hialuronat adalah bentuk garam dari asam hialuronat. NaHA merupakan biopolisakarida yang terdiri dari ribuan gula (karbohidrat) rantai panjang. Struktur NaHA tersusun atas asam-D-glukoronat dan N-asetil-D-glukosamin. Pada beberapa literatur, terminologi asam hialuronat dan natrium hialuronat dapat saling menggantikan (Krause, Bellomo, & Colby, 2001; Rowe, Sheskey, & Owen, 2009).



[Sumber: Rowe, Sheskey, & Owen, 2009]

Gambar 2.11. Rumus struktur NaHA (telah diolah kembali)

NaHA berupa serbuk yang berwarna putih atau hampir putih dan sangat higroskopis (Krause, Bellomo, & Colby, 2001; Prehm, 1983). NaHA larut atau larut sebagian dalam air, praktis tidak larut dalam etanol dan aseton. Larutan 0,5% dalam air memiliki pH 5 - 8,5 (Sweetman, 2009). Ketika tidak mengikat molekul lain, NaHA mengikat air dan membentuk karakter viskositas yang kaku seperti jeli (Necas, Bartosikova, Brauner, & Kolar, 2008). Larutan 2% natrium hialuronat akan mengikat sisa 98% air dengan sangat kuat dan membentuk gel (Loden, 2001).

Pada dasarnya, NaHA terbagi menjadi 2 jenis berdasarkan berat molekulnya (BM) dengan satuan Dalton (Da), yaitu: NaHA dengan BM besar (6×10^6 Da) dan NaHA dengan BM kecil ($0,5-3,6 \times 10^6$ Da) (Kamonwan Bongkotphet, 2009). Berat molekul NaHA bergantung pada sumber, metode pembuatan dan determinasinya (Loden, 2001). Pada umumnya, jenis yang digunakan dalam pembuatan kosmetik di pasaran adalah NaHA dengan BM yang lebih kecil. BM NaHA tidak hanya mempengaruhi sifat fisikokimia dan elastisitasnya, tetapi juga mempengaruhi kemampuannya meretensi air, memfilter makromolekul, berikatan

dengan permukaan sel reseptor serta molekul matriks lainnya (Tammi, Säämänen, Maibach, & Tammi, 1991). (Dermaxime, 2011).

Semakin besar ukuran molekul NaHA, maka semakin tinggi kemampuan molekul tersebut untuk beragregasi dan menjerap air. Hal ini menyebabkan semakin banyak lapisan tipis viskoelastis dari NaHA yang berikatan dengan permukaan kulit. Namun, NaHA dengan BM besar tidak dapat berpenetrasi lebih dalam daripada celah yang ditimbulkan oleh pengelupasan sel kulit (deskuamasi) (Loden, 2001). Sebaliknya, NaHA dengan BM kecil dapat berpenetrasi lebih mudah dan cepat dari permukaan kulit ke dalam dermis sehingga memungkinkan obat terbawa ke dalam lapisan dermis dengan konsentrasi relatif tinggi (Brown, Alcorn, & Fraser, 1999).

Berat molekul NaHA berkaitan dengan laju disolusi, viskositas, dan sifat alirnya. NaHA dengan BM besar memiliki laju disolusi yang lebih lama dibandingkan NaHA dengan BM kecil walaupun proses tersebut dapat dipercepat dengan pengocokan. Semakin tinggi berat molekul dan konsentrasi NaHA, viskositas yang dimiliki larutan menjadi semakin tinggi. Hal ini dapat mempengaruhi karakteristik dari sifat alirnya, misalnya dari Newtonian menjadi Non-Newtonian. (Brown & Jones, 2005).

Viskoelastisitas NaHA dalam larutan dipengaruhi oleh pH dan kekuatan ion lingkungannya. Perubahan pH mempengaruhi banyaknya ionisasi pada rantai NaHA. Perubahan ionisasi akan menyebabkan interaksi intermolekuler antara molekul NaHA yang mengubah karakter sifat alir senyawa (Brown & Jones, 2005).

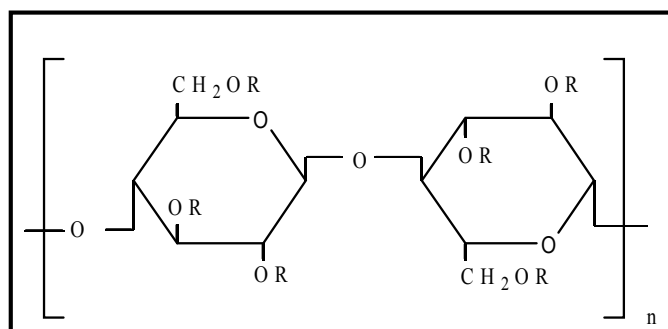
NaHA telah banyak digunakan dalam berbagai sediaan kosmetik, topikal, parenteral, dan ophthalmik karena tidak toksik, tidak mengiritasi, memiliki viskoelastisitas serta biokompatibilitas yang baik. Penggunaan produk kosmetik yang mengandung NaHA diketahui dapat melembabkan kulit, memperbaiki elastisitas kulit, mengencangkan kulit, menghilangkan penampakan garis-garis halus pada kulit, dan membantu dalam perbaikan jaringan kulit (Bissett, 2006; Brown & Jones, 2005; Brandt & Cazzaniga, 2010 Reynolds, 1982; Rosso, 2006; Rowe, Sheskey, & Owen, 2009).

NaHA dapat digunakan sebagai senyawa peningkat penetrasi percutan dalam formulasi. Hal ini disebabkan oleh kemampuan mengikat air yang tinggi sehingga dapat menghidrasi dan melembabkan kulit. Hidrasi oleh NaHA akan mengubah susunan sel-sel stratum korneum yang tersusun rapat menjadi lebih renggang. Dengan demikian, permeabilitas kulit terhadap molekul-molekul obat meningkat sehingga penetrasi obat juga meningkat (Bissett, 2006; Brown & Jones, 2005).

NaHA mempenetrasi dan melintasi epidermis secara cepat ketika diaplikasikan ke kulit. Kemudian, NaHA akan berakumulasi di dermis dalam waktu yang singkat sebelum didegradasi melalui jalur metaboliknya. Kemampuan NaHA menembus epidermis tidak hanya bergantung pada difusi pasif, tetapi juga difasilitasi oleh transport aktif. Walaupun sedikit fraksi NaHA yang memasuki lapisan kulit manusia yang lebih dalam, fraksi itu tetap dapat meningkatkan konsentrasi lokal dari obat yang dibawanya dan aktivitas terapetiknya di dalam kulit. Oleh karena itu, NaHA disukai dalam menghantarkan obat-obat topikal. (Tracey J. Brown, 1999)

2.6.3 Hidroksi Propil Metil Selulosa (Agen Pembentuk Gel)

Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) dapat digunakan sebagai agen pembentuk gel, pengemulsi, pensuspensi, pengental dan penstabil pada sediaan topikal. HPMC merupakan serbuk berwarna putih atau putih-krem tidak berbau dan tidak berasa. Larut dalam air dingin; praktis tidak larut dalam kloroform, etanol, dan eter, tetapi larut dalam campuran alkohol dan air. HPMC adalah basis nonionik sehingga tidak akan membentuk kompleks dengan garam-garam logam atau ion-ion organik serta tidak akan menimbulkan endapan yang tidak larut. Selain itu, HPMC dapat mencegah terjadinya koalesen atau aglomerasi sehingga mencegah terbentuknya sedimen. Dibandingkan dengan metilselulosa, HPMC memberikan warna yang lebih jernih pada sediaan. HPMC memerlukan air sebanyak 20-30% dan pengadukan yang kencang serta suhu 80°-90° C untuk membuatnya menjadi bentuk sediaan. HPMC aman digunakan karena tidak toksik dan mengiritasi (Rowe, Sheskey, & Owen, 2009).



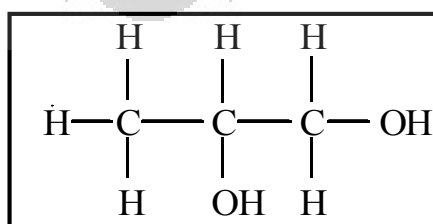
Keterangan : R adalah H, CH₃, atau CH₃CH(OH)CH₂

[Sumber : Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009]

Gambar 2.12. Rumus struktur HPMC (telah diolah kembali)

2.6.4 Propilen Glikol (Humektan)

Propilen glikol dapat berfungsi sebagai humektan untuk menjaga kelembaban kulit pada konsentrasi ~15%. Selain itu, propilen glikol juga berfungsi sebagai pelarut dan pengawet antimikroba (antiseptik) yang mirip dengan etanol dan melawan jamur seperti gliserin, namun kurang efektif dibandingkan etanol pada konsentrasi 15-30%. Penggunaannya tergolong aman secara topikal karena tidak toksik dan sangat kecil kemungkinan terjadi iritasi. Propilen glikol merupakan cairan jernih, tidak berwarna, kental, praktis tidak berbau, dan berasa manis. Propilenglikol bercampur dengan air, aseton, kloroform, gliserin, eter, dan etanol, namun tidak bercampur dengan minyak mineral. Sebagai pelarut yang bercampur air, propilen glikol secara umum lebih baik dari pada gliserin dan dapat melarutkan senyawa-senyawa alkaloid pada konsentrasi 5-80%. (Rowe, Sheskey, & Owen, 2009).



[Sumber: Rowe, Sheskey, & Owen, 2009]

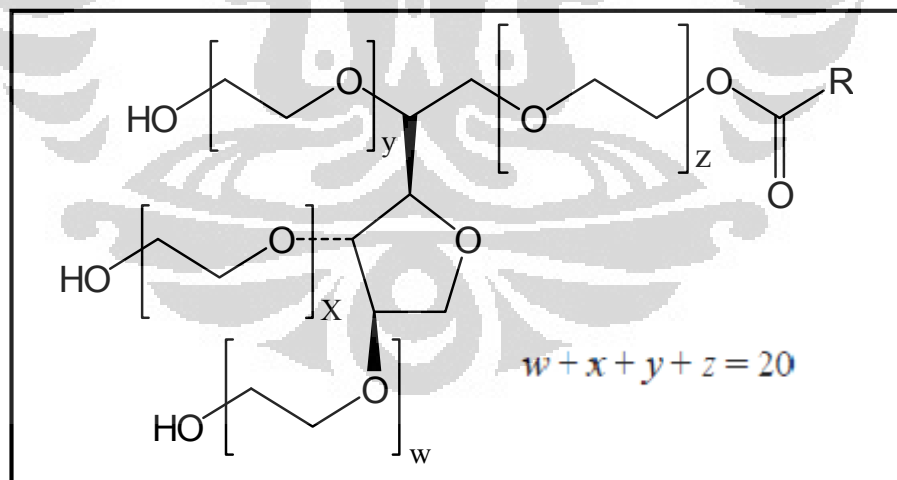
Gambar 2.13. Rumus struktur propilen glikol (telah diolah kembali)

2.6.5 Parafin Cair (Fase Minyak)

Parafin cair (minyak mineral) dapat berfungsi sebagai emolien, pelarut dan digunakan sebagai fase minyak pada sediaan emulsi minyak dalam air. Parafin cair tergolong aman sehingga digunakan secara luas pada berbagai sediaan topikal. Minyak mineral ini bersifat transparan, tidak berasa, tidak berbau saat dingin dan berbau petroleum ketika dipanaskan. Parafin cair praktis tidak larut dalam etanol 95%, gliserin, dan air. Tetapi, larut dalam aseton, benzen, kloroform, eter dan petroleum eter. Konsentrasi yang biasa digunakan untuk sediaan topikal adalah 1-32%. (Rowe, Sheskey, & Owen, 2009).

2.6.6 Tween 20 (Emulgator Hidrofilik)

Tween 20 atau polioksi etilen sorbitan monolaurat dapat berfungsi sebagai agen pengemulsi (emulgator), surfaktan nonionik hidrofilik, agen pelarut, dan agen penghidrasi. Zat ini merupakan cairan berminyak, jernih, berwarna kuning, berbau spesifik, dan berasa pahit. Tween 20 larut dalam air, alkohol, dioksan, etil asetat, metil alkohol, toluene (1:200), tidak larut dalam parafin cair. HLB tween 20 adalah 16,7 (Rowe, Sheskey, & Owen, 2009).

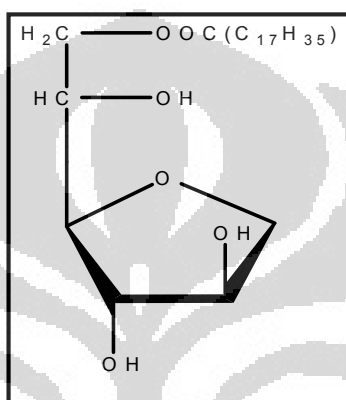


[Sumber: Rowe, Sheskey, & Owen, 2009]

Gambar 2.14. Rumus struktur polioksi etilen sorbitan monolaurat atau tween 20 (telah diolah kembali)

2.6.7 Span 60 (Emulgator Lipofilik)

Span 60 atau sorbitan monostearat dapat berfungsi sebagai agen pengemulsi (emulgator), surfaktan nonionik lipofilik, agen pelarut, dan agen penghidrasi. Senyawa ini berupa cairan berminyak dan kental, berbau lemak, rasanya khas. Span 60 praktis tidak larut dalam air, dapat bercampur dengan alkohol, larut dalam parafin cair, mudah larut dalam eter, tidak larut dalam aseton dan propilen glikol. HLB span 60 adalah 4,7 (Rowe, Sheskey, & Owen, 2009).

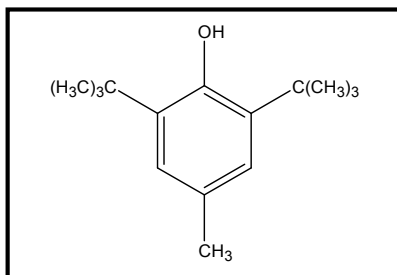


[Sumber: Wade & Weller, 1994]

Gambar 2.15. Rumus struktur sorbitan monostearat atau span 60 (telah diolah kembali)

2.6.8 Butil Hidroksi Toluen (Antioksidan)

Butil Hidroksi Toluen (BHT) digunakan sebagai antioksidan dalam sediaan semisolid. BHT berupa padatan atau serbuk kristal berwarna putih atau kuning pucat. Kelarutan BHT adalah mudah larut dalam aseton, benzen, etanol (95%), dan minyak mineral (parafin cair). Akan tetapi tidak larut dalam air, gliserin, propilenglikol dan larutan alkali hidroksid. Konsentrasi yang biasa digunakan pada formulasi topikal adalah 0,0075 – 0,1% (Rowe, Sheskey, & Owen, 2009)

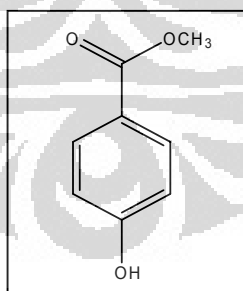


[Sumber: Rowe, Sheskey, & Owen, 2009]

Gambar 2.16. Rumus struktur BHT (telah diolah kembali)

2.6.9 Metil Paraben (Pengawet)

Metil paraben (nipagin) digunakan sebagai pengawet antimikroba pada produk kosmetik. Pengawet ini dapat digunakan sendiri atau dikombinasikan dengan paraben atau antimikroba lainnya. Paraben memiliki spektrum aktivitas antimikroba yang luas dan efektif pada pH yang luas walaupun pengawet ini lebih efektif menyerang kapang dan jamur. Pencampuran paraben satu dan lainnya sering digunakan untuk menghasilkan pengawet yang lebih efektif. Nipagin berupa kristal putih dan tidak berbau. Kelarutan nipagin adalah sukar larut dalam air, larut dalam air panas, mudah larut dalam alkohol, aseton, dan propilen glikol. Konsentrasi yang digunakan pada sediaan topikal adalah 0,02-0,3% (Rowe, Sheskey, & Owen, 2009).



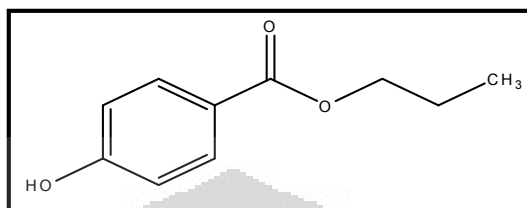
[Sumber: Rowe, Sheskey, & Owen, 2009]

Gambar 2.17. Rumus struktur metil paraben atau nipagin (telah diolah kembali)

2.6.10 Propil Paraben (Pengawet)

Propil paraben dan metil paraben digunakan sebagai pengawet. Kombinasi dari dua bahan pengawet ini memberikan penghambatan pada pertumbuhan

mikroba. Propil paraben berupa kristal putih, tidak berbau, dan tidak berasa. Kelarutannya adalah sukar larut dalam air, mudah larut dalam alkohol, eter, dan propilen glikol. Konsentrasi yang digunakan sebagai pengawet adalah 0,01-0,6% (Rowe, Sheskey, & Owen, 2009).

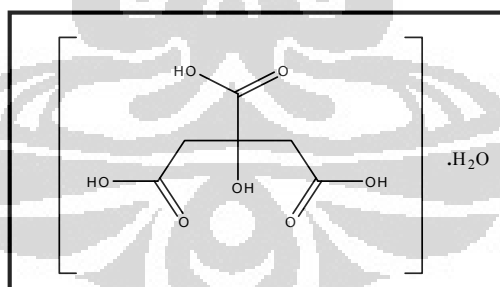


[Sumber: Rowe, Sheskey, & Owen, 2009]

Gambar 2.18. Rumus struktur propil paraben atau nipasol (telah diolah kembali)

2.6.11 Asam Sitrat Monohidrat (Pengatur pH)

Asam sitrat dapat berfungsi sebagai pengatur pH asam sediaan dan juga sebagai agen pengkkelat. Asam sitrat berbentuk kristal transparan, tidak berwarna, tidak berbau, dan beraroma asam kuat. Senyawa ini larut dalam etanol 95% (1;1,5) dan mudah larut dalam air. Konsentrasi yang biasa digunakan untuk pengatur pH adalah 0,1-2% (Rowe, Sheskey, & Owen, 2009).



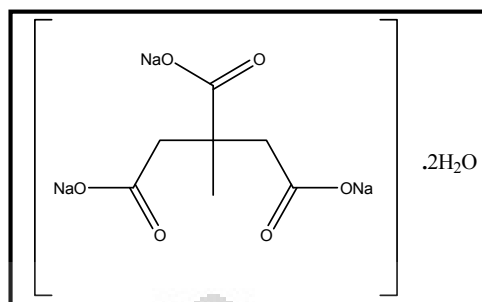
[Sumber: Rowe, Sheskey, & Owen, 2009]

Gambar 2.19. Rumus struktur asam sitrat monohidrat (telah diolah kembali)

2.6.12 Natrium Sitrat Dihidrat (Pengatur pH)

Natrium sitrat dapat berfungsi sebagai pengatur pH basa sediaan dan juga sebagai agen pengkkelat. Natrium sitrat berbentuk serbuk kristal putih atau tidak berwarna, tidak berbau, dan berasa asin. Senyawa mudah larut dalam air (1:1,5),

dalam air panas (1:0,6), tidak larut dalam etanol (95%). Konsentrasi yang biasa digunakan untuk pengatur pH adalah 0,3-2% (Rowe, Sheskey, & Owen, 2009).



[Sumber: Rowe, Sheskey, & Owen, 2009]

Gambar 2.20. Rumus struktur natrium sitrat dihidrat (telah diolah kembali)

2.6.13 Etil Alkohol (Pelarut)

Etil alkohol (etanol) dapat berfungsi sebagai pelarut, pengawet antimikroba, disinfektan, dan pembantu penetrasi kulit. Konsentrasi yang digunakan sebagai pelarut adalah sampai 85%. Etanol merupakan campuran etil alkohol dan air, mengandung tidak kurang dari 94,7% v/v atau 92,0% dan tidak lebih dari 95,2% v/v atau 92,7% C₂H₆O. Etanol merupakan cairan tidak berwarna, jernih, mudah menguap dan mudah bergerak, bau khas, rasa panas. Etanol sangat mudah larut dalam air, kloroform, dan dalam eter. (Farmakope Indonesia, 1979; Rowe, Sheskey, & Owen, 2009).



[Sumber: Wade & Weller, 1994]

Gambar 2.21. Rumus struktur etil alkohol (telah diolah kembali)

2.6.14 Aqua Destilata (Pelarut)

Aqua destilata atau air suling berfungsi sebagai pelarut. Aqua destilata merupakan air yang dibuat dengan menyuling air minum dan dapat diminum. Aqua destilata berupa cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, dan tidak mempunyai rasa (Farmakope Indonesia, 1979).

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Lokasi dan Waktu

Penelitian dilakukan pada bulan Februari sampai dengan Mei 2011. Adapun lokasi penelitian untuk pembuatan sediaan gel adalah di Laboratorium Farmasetika Departemen Farmasi, FMIPA UI. Uji evaluasi fisik dan penetrasi sediaan gel secara *in vitro* menggunakan sel difusi Franz dilakukan di Laboratorium Farmasi Fisika Departemen Farmasi, FMIPA UI. Uji pengukuran diameter globul secara mikroskopik dilakukan di Laboratorium Farmakognosi Departemen Farmasi, FMIPA UI. Uji analisis kuantitatif kofein dilakukan di Laboratorium Kimia Farmasi Analisis Kuantitatif Departemen farmasi, FMIPA UI. Proses pengambilan kulit tikus betina strain *Sprague Dawley* dilakukan di Laboratorium Farmakologi Departemen farmasi, FMIPA UI.

3.2 Alat

Sel difusi Franz dengan luas area difusi 1,76625 cm² dan volume kompartemen 13 ml (Bengkel Gelas ITB, Indonesia), spektrofotometer (Shimadzu UV 1601, Jepang), homogenizer Multimix CKL (Omni-Multimix Inc., Malaysia), pH meter Eutech 510 (Eutech Instrument, Singapura), viscometer Brookfield tipe HAT dan spindel tipe HA (Brookfield Engineering Laboratories Inc., Amerika), timbangan analitik Adam AFA 210-LC (Adam, Amerika Serikat), Penetrometer Herz 009 (Humboldt Mfg Co., Jerman), mikroskop Optik Nikon Eclipse E-200 (Nikon Instrument Inc., Amerika Serikat), termostat (Polyscience, USA), alat sentrifugasi Kubota 5100 (Kubota corp, Jepang), pengaduk magnetik (USA), oven (Memmert, Jerman), desikator, syringe 1 ml (Terumo corp, Philipina), penangas air, lemari pendingin (Toshiba, Jepang), kamera digital (LUMIX DMC-FS62 Panasonic), gunting bedah (Gold Cross, Jepang), silet Gillet Goal (The Gillete Company, Jerman), alat-alat gelas (Schott Duran, Jerman).

3.3 Bahan

Kofein anhidrat (Brataco, Indonesia), natrium hialuronat (Nikkol, Japan), HPMC tipe Methocel J12MS (The Dow Chemical Company, Jerman), tween 20 (Brataco, Indonesia), span 60 (TCI, Japan), propilen glikol (Brataco, Indonesia), parafin cair (Brataco, Indonesia), BHT (Brataco, Indonesia), metil paraben (Brataco, Indonesia), propil paraben (Brataco, Indonesia), etanol 96% (Brataco, Indonesia), asam sitrat (Brataco, Indonesia), natrium sitrat (Brataco, Indonesia), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), NaOH (Merck, Jerman), aqua destilata (Brataco, Indonesia), tikus putih betina *Rattus norvegicus* strain *Sprague Dawley* usia 2-3 bulan dengan berat \pm 200 gram sebanyak 30 ekor (Institut Pertanian Bogor, Indonesia).

3.4 Cara Kerja

3.4.1 Formulasi

Pada penelitian ini, terdapat 3 jenis sediaan gel yang akan diteliti, yaitu: hidrogel yang diberi simbol A, hidroalkoholik gel yang diberi simbol B, dan emulsi gel (emulgel) yang diberi simbol C. Perbedaan ketiga sediaan tersebut adalah hidrogel memiliki kandungan air lebih besar dibandingkan hidroalkoholik gel dan emulgel; hidroalkoholik gel mengandung alkohol 40%, dan pada emulgel terdapat pencampuran bentuk emulsi dan gel (1:1).

Masing-masing sediaan ini terdiri atas 3 formulasi yang berbeda sehingga total formulasi sediaan yang dibuat adalah 9 formulasi ditandai dengan angka 1, 2, dan 3. Formula A1, B1, dan C1 mengandung kofein 1,5% dan HPMC 2% sebagai basis gel. Formula A2, B2, dan C2 mengandung kofein 1,5%, basis gel HPMC 2%, dan NaHA 0,5%. Formula A3, B3, dan C3 mengandung kofein 1,5% tanpa adanya basis gel HPMC, tetapi konsentrasi NaHA diperbesar menjadi 2% sehingga dapat dimanfaatkan sebagai basis gel. Komposisi dari masing-masing formula dapat dilihat pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Formula berbagai sediaan gel topikal antiselulit

Bahan	Konsentrasi (%)								
	Hidrogel (A)			Hidroalkoholik gel (B)			Emulsi Gel (C)		
	A1	A2	A3	B1	B2	B3	C1	C2	C3
Kofein	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Na-Hialuronat	-	0,5	2	-	0,5	2	-	0,5	2
HPMC	2	2	-	2	2	-	2	2	-
Parafin Cair	-	-	-	-	-	-	5	5	5
Etanol 96%	-	-	-	40	40	40	-	-	-
Propilen Glikol	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Tween 20	-	-	-	-	-	-	1,5	1,5	1,5
Span 60	-	-	-	-	-	-	1	1	1
Metil Paraben	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Propil Paraben	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
BHT	-	-	-	-	-	-	0,1	0,1	0,1
Natrium Sitrat	0,2	-	-	0,2	-	-	0,2	-	-
Asam Sitrat	-	-	-	-	0,2	0,2	-	0,2	0,2
Aquadest	86	85,7	86,2	46	45,5	46	78,4	77,9	78,4

Keterangan:

A1, B1, C1: Kofein 1,5%, HPMC 2%

A2, B2, C2: Kofein 1,5%, HPMC 2%, Na-Hialuronat 0,5%

A3, B3, C3: Kofein 1,5%, Na-Hialuronat 2% (Na-Hialuronat menggantikan basis HPMC)

3.4.2 Pembuatan Sediaan Gel Topikal Antiselulit

3.4.2.1 Pembuatan Hidrogel (A1, A2, dan A3)

Berikut ini cara pembuatan hidrogel:

- a) HPMC dikembangkan dalam aquadest yang telah dipanaskan (80°C) sejumlah 20 kali beratnya selama setengah jam, kemudian diaduk menggunakan alat homogenizer (gambar pada Lampiran 1) dengan kecepatan 3000 rpm sehingga terdispersi sempurna dan terbentuk basis gel.

- b) NaHA dilarutkan dalam propilen glikol, lalu ditambahkan aquadest yang telah dipanaskan (55°C) dan dihomogenkan dengan homogenizer berkecepatan 3000 rpm. Setelah itu dimasukkan ke dalam basis gel.
- c) Metil paraben dan propil paraben dilarutkan dalam propilen glikol, lalu dimasukkan ke dalam basis gel.
- d) Kofein dan natrium sitrat dilarutkan dengan air panas, lalu dimasukkan ke dalam basis gel.
- e) Massa dihomogenkan dengan homogenizer berkecepatan 3000 rpm dan dibiarkan mendingin pada suhu kamar sampai terbentuk sediaan hidrogel.
- f) Pada pembuatan formula A1: langkah b tidak dilakukan, pada formula A2: semua langkah dilakukan, kecuali penambahan natrium sitrat, pada formula A3: langkah a dan penambahan natrium sitrat tidak dilakukan.

3.4.2.2 Pembuatan Hidroalkoholik Gel (B1, B2, dan B3)

- a) Berikut ini cara pembuatan hidroalkoholik gel:
- b) HPMC dikembangkan dalam aquadest yang telah dipanaskan (80°C) sejumlah 20 kali beratnya selama setengah jam, kemudian diaduk menggunakan alat homogenizer (gambar pada Lampiran 1) dengan kecepatan 3000 rpm sehingga terdispersi sempurna dan terbentuk basis gel.
- c) NaHA dilarutkan dalam propilen glikol, lalu ditambahkan aquadest yang telah dipanaskan (55°C) dan dihomogenkan dengan homogenizer berkecepatan 3000 rpm. Setelah itu dimasukkan ke dalam basis gel.
- d) Metil paraben dan propil paraben dilarutkan dalam propilen glikol, lalu dimasukkan ke dalam basis gel.
- e) Kofein dan natrium sitrat dilarutkan dalam air bercampur alkohol, lalu dimasukkan ke dalam basis gel.
- f) Massa dihomogenkan dengan homogenizer berkecepatan 500 rpm sampai terbentuk sediaan hidroalkoholik gel.
- g) Pada pembuatan formula B1: langkah b tidak dilakukan, pada formula B2: semua langkah dilakukan kecuali penambahan natrium sitrat diganti dengan asam sitrat, pada formula B3: langkah a tidak dilakukan dan penambahan natrium sitrat diganti menjadi asam sitrat.

3.4.2.3 Pembuatan Emulsi Gel (C1, C2, dan C3)

Berikut ini cara pembuatan emulsi gel:

- a) HPMC dikembangkan dalam aquadest yang dipanaskan (80°C) sejumlah 20 kali beratnya, kemudian diaduk menggunakan alat homogenizer (gambar pada Lampiran 1) dengan kecepatan 3000 rpm sehingga terdispersi sempurna dan terbentuk basis gel.
- b) NaHA dilarutkan dalam propilen glikol, lalu ditambahkan aquadest yang telah dipanaskan (55°C) dan dihomogenkan dengan homogenizer 3000 rpm. Setelah itu dimasukkan ke dalam basis gel dan dihomogenkan dengan homogenizer berkecepatan 3000 rpm.
- c) Fase minyak disiapkan: span 60 dilarutkan dalam parafin cair. Lalu, dipanaskan dalam cawan penguap di atas penangas air $70\text{-}80^{\circ}\text{C}$ (gambar pada Lampiran 1).
- d) BHT dicampurkan ke dalam fase minyak
- e) Fase air disiapkan: tween 20 dilarutkan dalam sisa aquadest dan dipanaskan dalam cawan penguap di atas penangas air $70\text{-}80^{\circ}\text{C}$ (gambar pada Lampiran 1).
- f) Metil paraben dan propil paraben dilarutkan dalam propilen glikol, sedangkan kofein dan natrium sitrat dilarutkan dalam air panas. Lalu, semuanya dicampur ke dalam fase air dan dihomogenkan.
- g) Fase minyak dimasukkan ke dalam fase air dan diaduk menggunakan homogenizer berkecepatan 300 rpm sampai terbentuk emulsi dengan baik.
- h) Emulsi yang didapat dimasukkan ke dalam massa gel dengan rasio 1:1 dan diaduk dengan homogenizer berkecepatan 500 rpm sampai terbentuk emulgel
- i) Pada pembuatan formula C1: langkah b tidak dilakukan, pada formula C2: semua langkah dikerjakan, pada formula C3: langkah a tidak dilakukan.

3.4.3 Evaluasi Sediaan Gel Topikal

Evaluasi terhadap sediaan hidrogel, hidroalkoholik gel, dan emulgel dilakukan pada suhu penyimpanan yang berbeda, yaitu pada suhu kamar ($28^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) yang disimpan di dalam desikator (Lampiran 1), suhu rendah ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) yang disimpan di dalam lemari pendingin (Lampiran 1), dan suhu tinggi ($40^{\circ}\text{C} \pm$

2° C) yang disimpan dalam oven (gambar pada Lampiran 1). Evaluasi sediaan yang diuji pada suhu penyimpanan yang berbeda meliputi organoleptis, homogenitas, pH, dan ukuran diameter globul rata-rata. Pengujian ini dilakukan setiap 2 minggu selama 8 minggu. Selain itu, dilakukan juga uji lainnya, seperti viskositas dan sifat alir, uji konsistensi, uji mekanik, dan uji enam siklus (*cycling test*). Uji viskositas dan sifat alir serta konsistensi dilakukan pada minggu ke-0 dan ke-8 pada suhu kamar, sedangkan uji mekanik dan uji enam siklus (*cycling test*) dilakukan hanya pada minggu ke-0.

3.4.3.1 Pengamatan Organoleptis

Sediaan diamati untuk mengetahui terjadinya sineresis atau tidak, bau, serta perubahan warna selama 8 minggu. Pemeriksaan dilakukan setiap 2 minggu pada semua bentuk sediaan.

3.4.3.2 Pemeriksaan Homogenitas (Iswandana, 2009)

Sediaan diletakkan di antara dua kaca objek lalu diperhatikan adanya partikel-partikel kasar atau ketidakhomogenan di bawah cahaya selama 8 minggu. Pemeriksaan dilakukan setiap 2 minggu pada semua bentuk sediaan.

3.4.3.3 Pengukuran pH (Harry, 2000 dan Iswandana, 2009)

Uji pH dilakukan selama 8 minggu menggunakan alat pH meter (gambar pada Lampiran 1). Sebelum digunakan, mula-mula elektroda dikalibrasi dengan dapar standar pH 4 dan pH 7. Kemudian elektroda dicelupkan ke dalam sediaan, catat nilai pH yang muncul di layar. Pengukuran dilakukan pada suhu ruang dan dilakukan setiap 2 minggu pada semua bentuk sediaan.

3.4.3.4 Pengukuran Diameter Globul Rata-Rata

Sediaan diletakkan di atas kaca objek dan ditutup dengan gelas penutup, kemudian diamati menggunakan mikroskop (gambar pada Lampiran 1) dengan perbesaran 100 kali yang dilengkapi lensa okuler mikrometer yang telah dikalibrasi. Diameter partikel rata-rata dihitung dan dikalikan dengan faktor kalibrasi. Kenaikan viskositas akan meningkatkan stabilitas sediaan. Semakin

tinggi viskositas, semakin kecil ukuran globul dan semakin besar volume ratio (Djajadisastra, 2004). Pengukuran dilakukan pada minggu ke-0, ke-2, ke-4, ke-6 dan ke-8 hanya pada sediaan emulgel.

Tabel 3.2 Penampilan fisik sediaan semisolid berdasarkan ukuran globul

Ukuran globul (μm)	Penampilan
0,005	Translusen (transparan)
0,005-0,1	Semi transparan, abu-abu
0,1-1	Emulsi putih-kebiruan
0,1	Emulsi putih susu

3.4.3.5 Penentuan Viskositas dan Sifat Alir (Sittar, 2009)

Pengukuran viskositas dilakukan pada dengan menggunakan alat viskometer Brookfield (gambar pada Lampiran 1) dan spindel tipe HA. Sediaan disimpan dalam wadah, lalu spindel diturunkan ke dalam sediaan hingga batas yang ditentukan. Pengukuran dilakukan dengan viskometer Brookfield dengan kecepatan diatur mulai dari 0,5; 1; 2; 2,5; 3; 5; 10; dan 20 rpm, lalu dibalik dari 20; 10; 5; 3; 2,5; 2; 1; 0,5 rpm. Dari masing-masing pengukuran dengan perbedaan rpm dibaca skalanya ketika jarum merah yang bergerak telah stabil. Nilai viskositasnya lalu dihitung berdasarkan angka *dial reading* dikalikan dengan faktor yang tertera pada brosur alat tersebut. Kenaikan viskositas akan meningkatkan stabilitas sediaan. Semakin tinggi viskositas, semakin kecil ukuran globul dan semakin besar volume ratio (Djajadisastra, 2004). Pengukuran dilakukan pada minggu ke-0 dan ke-8 pada semua bentuk sediaan dengan penyimpanan suhu kamar.

3.4.3.6 Pemeriksaan Konsistensi (Iswandana, 2009)

Sediaan yang akan diperiksa dimasukkan ke dalam wadah khusus dan diletakkan pada meja penetrometer (gambar pada Lampiran 1). 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. Pemeriksaan konsistensi dilakukan pada minggu ke-0 dan minggu ke-8 pada semua bentuk sediaan dengan penyimpanan suhu kamar. Dari pengukuran konsistensi dengan penetrometer akan diperoleh *yield value* melalui persamaan:

$$S_o = \frac{K1.m.g}{p^n} \quad (3.1)$$

Keterangan:

- So = Yield value (dyne/cm²)
 m = Massa kerucut
 g = Gravitasi (cm/df²)
 p = Dalamnya penetrasi (cm)
 n = Konstanta, yaitu 2
 k1 = $1/\pi \cos^2 \alpha \cos \alpha$
 α = Sudut kerucut terhadap bidang datar, yaitu 37°

3.4.3.7 Uji Mekanik (Sentrifugasi)

Sediaan disentrifugasi dengan kecepatan putaran 3800 rpm selama 5 jam karena hasilnya ekuivalen dengan efek gravitasi selama 1 tahun. Setelah disentrifugasi, diamati apakah terjadi pemisahan atau tidak antara fase air dengan fase minyak. Pengujian hanya dilakukan pada minggu ke-0.

3.4.3.8 Uji Enam Siklus (*Cycling Test*)

Sediaan disimpan pada suhu 5 °C ± 2° C selama 24 jam lalu dikeluarkan dan ditempatkan pada suhu 40 °C ± 2°C selama 24 jam. Perlakuan ini adalah satu siklus. Percobaan diulang sebanyak 6 siklus. Kondisi fisik sediaan dibandingkan selama percobaan dengan sediaan sebelumnya. Pengujian hanya dilakukan pada minggu ke-0.

3.5 Uji Penetrasi Secara *In Vitro*

3.5.1 Pembuatan Dapar Fosfat (Farmakope Indonesia, 1979)

Kalium dihidrogenfosfat 0,2 M sebanyak 50,0 mL dicampur dengan 39,1 mL NaOH 0,2 N dan diencerkan dengan air bebas CO₂ secukupnya hingga 200,0 mL.

3.5.2 Pembuatan Kurva Kalibrasi Kofein (Harmita, 2006 dan Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979)

Kofein ditimbang seksama sebanyak $\pm 100,0$ mg, kemudian dilarutkan dengan dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur ad 100,0 mL. Didapatkan larutan dengan konsentrasi 1000 ppm. Dari larutan tersebut dipipet 10,0 mL, kemudian dilarutkan dengan dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur ad 100,0 mL. Didapatkan larutan induk dengan konsentrasi 100 ppm. Dari larutan induk, dipipet dan diencerkan dengan dapar fosfat pH 7,4 hingga didapat konsentrasi 5, 6, 7, 10, 12, 15, dan 16 ppm. Serapan diukur pada panjang gelombang (λ) maksimum dengan spektrofotometer UV-VIS (gambar pada Lampiran 1). Panjang gelombang maksimum kofein dalam dapar fosfat pH 7,4 ditentukan dengan melakukan *scanning* pada panjang gelombang antara 200-400 nm. Panjang gelombang kofein yang didapat dalam dapar fosfat pH 7,4 adalah 273,5 nm. Kemudian dibuat kurva kalibrasi dan persamaan regresinya pada panjang gelombang tersebut.

3.5.3 Uji Perolehan Kembali Kadar Kofein dalam Sediaan (Harmita, 2006)

Sediaan gel kofein ditimbang secara seksama sebanyak $\pm 1,0$ gram, kemudian dilarutkan dengan dapar fosfat dalam labu ukur 25,0 ml. Lalu disaring menggunakan kertas saring secara kuantitatif. Larutan tersebut kemudian dipipet sebanyak 0,5 ml, dimasukkan ke dalam labu ukur 25,0 ml dan dicukupkan volumenya dengan dapar fosfat pH 9,3. Setelah itu larutan uji tersebut dianalisis dengan spektrofotometer UV-VIS (gambar pada Lampiran 1).

3.5.4 Uji Penetrasi Kofein (Anggraeni, 2008 dan Mortazavi & Aboofazeli, 2003, Thakker & Chern, 2003, dan J. Aukunuru, 2007)

Membran yang digunakan adalah kulit tikus. Pertama-tama tikus dibius dengan eter hingga mati. Kemudian, bulu tikus dicukur dengan hati-hati. Setelah itu kulit tikus disayat pada bagian perut dengan ketebalan $0,6 \pm 0,1$ mm. Lalu, kulit direndam dalam dapar fosfat pH 7,4 selama 30 menit setelah itu dan disimpan dalam suhu 5°C. Kulit yang dapat digunakan dalam rentang waktu 24 jam. Uji penetrasi dilakukan menggunakan sel difusi Franz dengan luas area difusi 1.389 cm^2 dan volume kompartemen 13 mL. Kompartemen reseptor diisi dengan

dapar fosfat pH 7,4 dan dijaga suhunya $37 \pm 0,5$ °C, serta diaduk dengan stirer berkecepatan 500 rpm. Kemudian, kulit abdomen diletakkan di antara kompartemen donor dan kompartemen reseptor dengan posisi stratum korneum menghadap ke atas. Sampel 1 g diaplikasikan pada permukaan kulit. Kemudian, pada menit ke-10, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, dan 480 sampel diambil sebanyak 0,5 mL dari kompartemen reseptor menggunakan syringe dan segera digantikan dengan dapar fosfat pH 7,4 sejumlah volume yang sama. Setelah itu, sampel dimasukkan ke dalam labu ukur 10,0 ml. Lalu, diadkan dengan dapar fosfat. Sampel diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum dengan spektrometer UV-VIS. Percobaan diulang sebanyak tiga kali.

Jumlah kumulatif Kofein yang terpenetrasi per luas area difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dihitung dengan rumus (Thakker & Chern, 2003):

$$Q = \frac{[C_n \cdot V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \cdot S]}{A} \quad (3.2)$$

Keterangan:

- Q = jumlah kumulatif Kofein yang terpenetrasi per luas area difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
 C_n = konsentrasi kofein ($\mu\text{g}/\text{ml}$) pada sampling menit ke-n
 V = volume sel difusi Franz (13,0 ml)
 $\sum_{i=1}^{n-1} C_i$ = jumlah konsentrasi kofein ($\mu\text{g}/\text{ml}$) pada sampling pertama (menit ke-10) hingga sebelum menit ke-n
 S = volume sampling (0,5 ml)
 A = luas area membran ($1,76625 \text{ cm}^2$)

Kecepatan penetrasi kofein dapat dihitung dengan menggunakan rumus hukum Fick pertama (Bernard Idson, 2008), yaitu:

$$J = \frac{dM}{S \cdot dt} \quad (3.3)$$

Keterangan:

- J = Kecepatan penetrasi kofein, Fluks ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{ jam}^{-1}$)
 M = Jumlah kumulatif obat yang melalui membran (μg)
 S = Luas area difusi (cm^2)
 t = Waktu (jam) zat yang mengalir melalui satu satuan penampang melintang, S, dari suatu pembatas dalam satu satuan waktu, t, dikenal sebagai aliran dengan symbol, J.

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pembuatan Sediaan Gel Antiselulit Kofein

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa penetrasi kofein dalam sediaan gel antiselulit berbasis HPMC lebih baik penetrasinya dibandingkan sediaan krim dan salep. Untuk meningkatkan penetrasi perkutan dari kofein tentu membutuhkan suatu peningkat penetrasi (*skin enhancer*) yang aman dan dapat didegradasi oleh tubuh. Salah satu peningkat penetrasi yang memiliki kriteria tersebut adalah natrium hialuronat (NaHA), bentuk garam dari asam hialuronat. NaHA dikenal sebagai polimer hidrofilik derivat polisakarida yang memiliki kemampuan sebagai peningkat penetrasi perkutan dengan cara mengubah susunan sel-sel stratum korneum yang tersusun rapat menjadi lebih renggang sehingga permeabilitas kulit meningkat. Oleh karena itu, sangat menarik untuk dilakukan penelitian mengenai pengaruh NaHA terhadap penetrasi kofein sebagai zat aktif antiselulit pada berbagai sediaan gel, yaitu: hidrogel, hidroalkoholik gel, dan emulsi gel (emulgel).

Sediaan hidrogel memiliki kandungan air terbanyak dibandingkan sediaan hidroalkoholik gel dan emulgel sehingga memiliki keuntungan sebagai bentuk sediaan yang dapat membantu penetrasi perkutan dengan cara menghidrasi permukaan kulit. Sediaan hidroalkoholik gel mengandung etanol sebanyak 40% sehingga memiliki keuntungan sebagai bentuk sediaan yang dapat membantu penetrasi perkutan dengan cara mengekstraksi lemak atau memfluidisasi lemak. Namun, adanya etanol dalam jumlah banyak mengurangi komposisi air pada sediaan. Selain itu, etanol tersebut dapat membuat kulit menjadi kering karena menarik sejumlah air pada kulit. Sediaan emulsi gel (emulgel) merupakan penggabungan antara gel dan emulsi sehingga memiliki keuntungan yang dimiliki keduanya. Jenis emulsi yang digunakan adalah emulsi minyak dalam air. Adanya fase air dapat membantu meningkatkan penetrasi perkutan dengan cara menghidrasi kulit dan adanya fase minyak dapat mencegah terjadinya penguapan penguapan pada kulit sehingga proses hidrasi menjadi lebih optimal.

Masing-masing sediaan hidrogel, hidroalkoholik gel, dan emulgel mengandung kofein 1,5% sebagai zat aktif dan terbagi atas 3 formula. Formula 1 mengandung basis gel HPMC 2%, formula 2 mengandung basis gel HPMC 2% dan NaHA 0,5%, dan formula 3 mengandung NaHA 2% sebagai pengganti basis gel HPMC. Sediaan hidrogel formula 1 diberi simbol A1, formula 2 diberi simbol A2, dan formula 3 diberi simbol A3. Sediaan hidroalkoholik gel formula 1 diberi simbol B1, formula 2 diberi simbol B2, dan formula 3 diberi simbol B3. Sediaan emulgel formula 1 diberi simbol C1, formula 2 diberi simbol C2, dan formula 3 diberi simbol C3. Formulasi sediaan dapat dilihat pada Tabel 3.1. Tahapan yang dilakukan pada kesembilan formula tersebut adalah pembuatan, evaluasi, dan uji penetrasi sediaan. Selain itu, terdapat 9 formula lain sebagai kontrol negatif. Formula tersebut tidak mengandung kofein. Kontrol negatif ini digunakan sebagai faktor koreksi pada uji penetrasi *in vitro* menggunakan sel difusi Franz.

4.1.1 Hidrogel (A)

Sediaan hidrogel terdiri atas 3 formula, yaitu A1, A2, dan A3. Pada formula A1, digunakan basis HPMC karena larut dalam air sehingga cocok dijadikan sebagai basis hidrogel. Selain itu, basis tersebut sesuai dengan sifat kofein yang lebih hidrofil dibandingkan lipofil. HPMC juga telah diteliti sebelumnya sebagai basis sediaan gel antiselulit dengan zat aktif kofein (Hadyanti, 2008; Novitasari, 2008). Konsentrasi HPMC yang digunakan adalah 2% karena pada konsentrasi ini sudah dapat membentuk gel dengan baik.

Pada formula A2 digunakan basis HPMC dengan konsentrasi 2%, sama dengan formula A1. Perbedaannya adalah terdapat NaHA sebagai senyawa peningkat penetrasi sebanyak 0,5%. Menurut penelitian sebelumnya, konsentrasi NaHA yang biasa digunakan pada sediaan kosmetik adalah 0,05 - 5% (Balazs, Pkwy, & Y, 1981). Konsentrasi 0,5% cukup untuk meningkatkan penetrasi perkutan (Brown, Alcorn, & Fraser, 1999). Pada formula A3, HPMC digantikan dengan NaHA 2% sebagai basis gel. Selain berfungsi sebagai senyawa peningkat penetrasi perkutan, NaHA dengan konsentrasi tinggi dapat membentuk gel.

Bahan-bahan tambahan lain yang digunakan pada ketiga formulasi umumnya sama. Komposisi dan jumlah pengawet yang digunakan pada ketiga

formula adalah metil paraben 0,2% dan propil paraben 0,1%. Pencampuran keduanya akan menghasilkan aktivitas antimikroba yang lebih efektif. Pengawet ini dibutuhkan pada sediaan hidrogel karena kandungan air dalam sediaan ini tinggi sehingga memungkinkan terjadinya pertumbuhan mikroba. Mikroba dalam sediaan gel dapat menurunkan viskositas sehingga gel menjadi tidak stabil.

Zat tambahan lainnya yang digunakan pada ketiga formula adalah propilen glikol. Selain sebagai humektan, zat ini juga berfungsi sebagai pelarut dari metil paraben dan propil paraben serta sebagai campuran pelarut senyawa alkaloid (kofein) dengan air. Pada formula A2 dan A3, propilen glikol dapat digunakan sebagai pelarut NaHA bersama dengan air.

Pengatur pH yang ditambahkan ke dalam sediaan ini adalah natrium sitrat untuk meningkatkan kebasaaan dan asam sitrat untuk meningkatkan keasaman. Pada formulasi A1 ditambahkan natrium sitrat 0,2% karena pH yang didapat terlalu asam atau kurang dari 4,5. pH ini tidak sesuai dengan pH kulit yang berkisar antara 4,5-6,5. Natrium sitrat juga dapat meningkatkan kelarutan dari kofein. Pada formula A2 dan A3 tidak ditambahkan natrium sitrat karena keduanya telah memenuhi persyaratan pH kulit.

Pada pembuatan formula A1, pertama kali yang dilakukan adalah pembentukan basis gel dari HPMC dengan cara mendispersikan HPMC dalam aquadest. Suhu yang diperlukan untuk membuat basis gel ini adalah 80° - 90° C dengan pengadukan menggunakan homogenizer berkecepatan 3000 rpm selama 20 menit. Massa gel akan terbentuk seiring dengan perubahan suhu dari panas menjadi dingin. Kemudian, metil paraben dan propil paraben yang telah dilarutkan dalam propilen glikol dimasukkan ke dalam basis gel tersebut. Sementara itu, kofein dan natrium sitrat dilarutkan dalam air panas 80° C hingga larut sempurna. Semua komponen dicampur ke dalam massa gel dan diaduk dengan pengadukan berkecepatan 3000 rpm selama 20 menit. Massa hidrogel yang terbentuk disimpan dalam wadah yang tertutup rapat pada suhu kamar. Sediaan ini didiamkan selama 1 malam untuk menghilangkan gelembung udara yang terperangkap sebelum dilakukan uji evaluasi dan penetrasi. Udara yang terperangkap ini dapat mengganggu proses evaluasi sehingga harus dihilangkan.

Foto sediaan hidrogel formula A1 pada minggu ke-0 dapat dilihat pada Lampiran 2.

Proses pembuatan formula A2 hampir sama dengan formula A1, tetapi konsentrasi HPMC yang digunakan adalah 2% dan terdapat penambahan NaHA sebanyak 0,5%. Propilen glikol yang digunakan untuk melarutkan metil paraben dan propil paraben selanjutnya digunakan untuk melarutkan NaHA. NaHA lebih mudah dilarutkan terlebih dahulu dalam propilen glikol dibandingkan dengan air. Setelah larut dalam propilen glikol, air ditambahkan sedikit demi sedikit untuk meningkatkan kelarutan NaHA tersebut. Kemudian, NaHA yang telah larut dicampurkan ke dalam basis gel dan sisanya dibilas dengan air. Kofein dilarutkan dalam air panas lalu dimasukkan ke dalam basis gel dan ditambahkan dengan air yang tersisa. Semua bahan dicampur dan diaduk dengan homogenizer berkecepatan 3000 rpm selama 20 menit. Massa gel yang sudah jadi disimpan dalam wadah tertutup rapat pada suhu kamar dan didiamkan selama 24 jam sebelum dilakukan uji evaluasi dan penetrasi untuk menghilangkan gelembung udara yang terperangkap. Foto sediaan hidrogel formula A2 pada minggu ke-0 dapat dilihat pada Lampiran 2.

Pada pembuatan formula A3, HPMC sebagai basis gel diganti dengan NaHA 2%. Selain berfungsi sebagai zat peningkat penetrasi, NaHA dengan konsentrasi 2% juga dapat dijadikan basis gel. Hal ini disebabkan oleh struktur NaHA yang berbentuk polimer sehingga semakin tinggi konsentrasi yang digunakan, maka akan semakin tinggi viskositas sediaan tersebut. Proses pembentukan basis gel dari NaHA 2% lebih sulit dibandingkan HPMC 2% karena berat molekul NaHA lebih besar. Oleh karena itu, jumlah air yang diperlukan untuk melarutkan NaHA pada formula A3 lebih besar dibandingkan A2. Untuk mempermudah proses kelarutan NaHA, maka sebagian NaHA dilarutkan dalam propilen glikol dan sebagian yang lain dilarutkan dalam air. Kemudian, keduanya dicampur dan diaduk dengan kecepatan yang lebih tinggi (5000 rpm) selama 20 menit hingga terbentuk basis gel. Metil dan propil paraben dilarutkan dalam propilen glikol, sedangkan kofein dilarutkan dalam air panas. Semua bahan dicampur ke dalam basis gel dan dihomogenkan dengan homogenizer berkecepatan 3000 rpm. Sediaan yang telah jadi disimpan dalam wadah tertutup

rapat pada suhu kamar selama 24 jam untuk menghilangkan gelembung udara sebelum dilakukan uji evaluasi dan penetrasi. Foto sediaan hidrogel formula A3 pada minggu ke-0 dapat dilihat pada Lampiran 2

4.1.2 Hidroalkoholik Gel (B)

Sediaan hidroalkoholik gel terdiri atas 3 formula, yaitu B1, B2, dan B3. Komposisi sediaan hidroalkoholik gel ini hampir sama dengan sediaan hidrogel. Perbedaannya adalah sediaan hidroalkoholik gel ini mengandung etanol (alkohol 96%) dengan konsentrasi 40% pada masing-masing sediaan. Alkohol tersebut selain berfungsi untuk meningkatkan penetrasi perkutan, juga dapat berfungsi sebagai pengawet dan kosolven yang bercampur dengan air. Proses pengerjaannya kurang lebih sama dengan pembuatan hidrogel. Setelah terbentuk basis gel, ditambahkan metil dan propil paraben yang telah dilarutkan dalam propilen glikol. Kemudian kofein dan natrium sitrat atau asam sitrat dilarutkan dengan air bercampur alkohol. Semua komponen dicampur ke dalam basis gel dan dihomogenkan dengan homogenizer berkecepatan rendah (500 rpm) selama 30 menit untuk mencegah penguapan etanol. Sediaan yang sudah jadi dimasukkan ke dalam wadah tertutup rapat dan disimpan pada suhu kamar selama 24 jam untuk menghilangkan gelembung udara yang terperangkap sebelum dilakukan uji evaluasi dan penetrasi. Foto Sediaan hidroalkoholik gel formula B1, B2, dan B3 pada minggu ke-0 dapat dilihat pada Lampiran 2.

4.1.3 Emulgel (C)

Emulgel merupakan bentuk pencampuran sediaan emulsi dan gel. Pada proses pembuatan emulgel, terlebih dahulu dibuat komponen gel dan emulsi (1:1) sebelum keduanya dicampur. Sediaan ini mengandung bahan-bahan tambahan lain yang tidak digunakan pada saat pembuatan hidrogel dan hidroalkoholik gel. Bahan-bahan tambahan tersebut antara lain: parafin cair atau minyak mineral sebagai fase minyak, span 60 sebagai emulgator lipofilik dan BHT sebagai antioksidan yang bersifat lipofilik untuk mencegah terjadinya reaksi oksidasi pada fase minyak. Pada fase air terdapat kofein sebagai zat aktif, natrium sitrat sebagai pengatur kebasaaan, dan tween 20 sebagai emulgator hidrofilik. Jumlah tween 20

dan span 60 yang dipakai dihitung berdasarkan nilai HLB yang dibutuhkan. Kombinasi Emulgator yang mempunyai nilai HLB 11-13 akan memberikan hasil emulsi yang baik (Anief, 1997). Perhitungan HLB terdapat pada Lampiran 29.

Pada pembuatan emulsi, fase minyak (parafin cair) dicampur dengan emulgator yang bersifat lipofilik (span 60), kemudian dipanaskan di atas penangas air dengan suhu 70° - 80° C. Selanjutnya, BHT dimasukkan ke dalam fase minyak tersebut. Sementara itu, emulgator yang bersifat hidrofilik (tween 20) dilarutkan dalam fase air (aquadest). Setelah itu, kofein dan natrium sitrat dimasukkan ke dalam larutan tersebut dan diaduk hingga larut. Tujuan tween 20 disini selain digunakan sebagai emulgator hidrofilik juga sebagai surfaktan nonionik. Oleh karena itu, surfaktan tersebut dapat menurunkan tegangan permukaan antara kofein dengan air sehingga kelarutan kofein meningkat walaupun air yang digunakan untuk melarutkan kofein tersebut jumlahnya sedikit. Pembuatan emulsi ini dilakukan dengan pengadukan rendah 300 rpm selama 20 menit untuk menghindari terbentuknya busa.

Setelah massa gel dan emulsi terbentuk, maka emulsi dimasukkan ke dalam massa gel sedikit demi sedikit dengan pengadukan berkecepatan rendah 500 rpm selama 30 menit sampai terbentuk emulgel. Selanjutnya, massa emulgel terbentuk disimpan dalam wadah tertutup rapat pada suhu kamar dan dibiarkan selama 24 jam untuk menghilangkan udara yang terperangkap sebelum dilakukan uji evaluasi dan penetrasi. Foto sediaan emulgel formula C1, C2, dan C3 pada minggu ke-0 dapat dilihat pada Lampiran 2.

4.2 Uji Evaluasi dan Stabilitas Fisik Sediaan Gel Antiselulit Kofein

Setelah semua sediaan didiamkan selama 24 jam untuk menghilangkan gelembung-gelembung udara yang terperangkap, sediaan tersebut lalu diuji evaluasi dan stabilitas fisik selama 8 minggu. Uji tersebut meliputi organoleptis, homogenitas, pH, dan ukuran diameter globul (hanya pada sediaan emulgel). Uji stabilitas fisik ini dilakukan setiap 2 minggu pada penyimpanan tiga suhu yang berbeda, yaitu suhu kamar ($28^{\circ} \pm 2^{\circ}$ C), suhu rendah ($5^{\circ} \pm 2^{\circ}$ C), dan suhu tinggi ($40^{\circ} \pm 2^{\circ}$ C). Selain itu, dilakukan juga uji viskositas dan konsistensi sediaan pada

minggu ke-0 dan minggu ke-8 pada penyimpanan suhu kamar serta uji mekanik dan uji enam siklus (*cycling test*) pada minggu ke-0.

4.2.1 Pengamatan Organoleptis

Pengamatan organoleptis dilakukan untuk mengetahui adanya perubahan warna, bau, atau terjadinya sineresis pada sediaan hidrogel, hidroalkoholik gel, dan emulgel selama 8 minggu pada penyimpanan suhu yang berbeda

4.2.1.1 Stabilitas Fisik Berbagai Sediaan Gel Berdasarkan Pengamatan Organoleptis pada Penyimpanan Suhu Kamar ($28^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$)

Pada minggu ke-0 atau awal pembuatan, sediaan hidrogel A1, A2, dan A3 menghasilkan gel yang berwarna transparan, tidak berbau, dan tidak terjadi sineresis. Sediaan ini bersifat transparan karena semua komponennya dalam keadaan terlarut. Pada minggu ke-2 hingga ke-8 tidak terjadi perubahan organoleptis yang signifikan, seperti perubahan warna, bau, atau terjadinya sineresis. Dengan demikian, sediaan hidrogel secara organoleptis stabil pada penyimpanan suhu kamar. Foto pengamatan organoleptis dari sediaan hidrogel A1, A2, dan A3 selama 8 minggu pada penyimpanan suhu kamar dapat dilihat pada Lampiran 3.

Pada sediaan hidroalkoholik gel B1 dan B2 minggu ke-0 dihasilkan warna gel yang transparan, berbau alkohol, dan tidak terjadi sineresis, sedangkan pada formula B3 dihasilkan warna yang agak keruh atau tidak transparan, berbau alkohol, dan tidak terjadi sineresis. Kekeruhan ini dapat terjadi salah satunya disebabkan oleh faktor kelarutan NaHA dalam air dan etanol. NaHA larut sebagian dalam air, namun praktis tidak larut dalam etanol. Sementara itu, pada formula B3 dihasilkan warna gel yang agak keruh karena jumlah NaHA lebih banyak dan jumlah air yang ada tidak cukup untuk melarutkan NaHA. Keberadaan etanol mengurangi jumlah air sehingga kelarutan NaHA berkurang. Penyimpanan selama 8 minggu tidak menunjukkan adanya perubahan organoleptis yang signifikan pada sediaan hidroalkoholik gel. Oleh karena itu, sediaan hidroalkoholik gel secara organoleptis stabil pada penyimpanan suhu kamar. Foto pengamatan organoleptis sediaan hidroalkoholik gel formula B1, B2,

dan B3 selama 8 minggu pada penyimpanan suhu kamar dapat dilihat pada Lampiran 4.

Sediaan emulgel C1 menghasilkan warna putih susu, berbau emulsi, dan tidak terjadi sineresis; formula C2 menghasilkan warna putih susu yang lebih putih dibandingkan formula C1, berbau emulsi, dan tidak terjadi sineresis; formula C3 menghasilkan warna putih susu yang lebih putih dibandingkan formula C2, berbau emulsi, dan tidak terjadi sineresis. Warna putih susu ini muncul karena terdapat emulsi di dalamnya. Perbedaan warna putih pada emulgel ini disebabkan oleh perbedaan warna serbuk antara HPMC dan NaHA. Warna serbuk HPMC lebih kekuningan, sedangkan warna serbuk NaHA lebih putih. Formula C3 lebih putih dari pada C2 karena mengandung NaHA lebih banyak, sedangkan warna formula C1 kurang putih karena tidak ada NaHA di dalamnya. Pada penyimpanan suhu kamar selama 8 minggu, sediaan emulgel C1, C2, dan C3 secara organoleptis stabil karena tidak mengalami perubahan warna, bau, ataupun terjadinya sineresis. Foto pengamatan organoleptis sediaan emulgel selama 8 minggu pada penyimpanan suhu kamar dapat dilihat pada Lampiran 5.

Pada penyimpanan suhu kamar, sediaan hidrogel, hidroalkoholik gel, dan emulgel stabil. Data hasil pengamatan organoleptis sediaan pada penyimpanan suhu kamar dapat dilihat pada Lampiran 21.

4.2.1.2 Stabilitas Fisik Berbagai Sediaan Gel Berdasarkan Pengamatan Organoleptis pada Penyimpanan Suhu Rendah ($5^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$)

Sediaan hidrogel A1, A2, dan A3 pada minggu ke-0 menghasilkan warna gel yang transparan, tidak berbau, dan tidak terjadi sineresis. Pada formula A1 minggu ke-2 hingga ke-8, terjadi perubahan warna dari transparan menjadi putih, namun tidak terjadi perubahan bau ataupun sineresis. Formula A2 mengalami perubahan warna menjadi putih seperti formula A1 mulai minggu ke-4 hingga ke-8, tetapi tidak terjadi perubahan bau ataupun sineresis. Formula A3 mulai terjadi perubahan warna menjadi putih pada minggu ke-6 hingga ke-8. Perubahan warna dari transparan menjadi putih pada masing-masing formula ini akibat terbentuknya benang-benang atau jarum-jarum kristal kofein. Hal ini dapat terjadi karena kofein dilarutkan dalam air panas. Ketika suhu berubah menjadi dingin,

terjadi kondisi lewat jenuh dari pelarutnya sehingga kofein mengalami rekristalisasi. Dengan demikian, sediaan hidrogel A1, A2, dan A3 secara organoleptis tidak stabil pada penyimpanan suhu rendah. Foto pengamatan organoleptis sediaan hidrogel selama 8 minggu pada penyimpanan suhu rendah dapat dilihat pada Lampiran 6.

Sediaan hidroalkoholikgel B1 pada minggu ke-0 berwarna transparan, berbau alkohol, dan tidak terjadi sineresis. Pada minggu ke-2 hingga ke-6 tidak terjadi perubahan, baik warna, bau, maupun sineresis. Namun, pada minggu ke-8 mulai terjadi perubahan warna dari transparan menjadi putih karena terjadi rekristalisasi kofein seperti yang telah dijelaskan sebelumnya. Formula B1 tersebut tidak mengalami perubahan bau maupun sineresis. Pada formula B2 minggu ke-0 hingga minggu ke-8 tidak terjadi perubahan yang signifikan secara organoleptis, gel yang dihasilkan tetap berwarna transparan, berbau alkohol, dan tidak terjadi sineresis. Gel yang dihasilkan formula B3 minggu ke-0 berwarna agak keruh, berbau alkohol, dan tidak terjadi sineresis. Keadaan ini tidak berubah secara signifikan selama penyimpanan 8 minggu. Secara umum, sediaan hidroalkoholik gel lebih stabil dibandingkan sediaan hidrogel pada penyimpanan suhu rendah karena hanya 1 formula yang mengalami rekristalisasi pada minggu ke-8, yaitu formula B1. Hal ini disebabkan oleh adanya campuran pelarut air dan alkohol yang berfungsi sebagai kosolven dalam meningkatkan kelarutan kofein. Foto pengamatan organoleptis dari sediaan hidroalkoholik gel formula B1, B2, dan B3 selama 8 minggu pada penyimpanan suhu rendah dapat dilihat pada Lampiran 7.

Sediaan emulgel C1 minggu ke-0 menghasilkan warna putih susu, berbau emulsi, dan tidak terjadi sineresis. Pada minggu ke-2 hingga ke-4, gel tidak mengalami perubahan yang signifikan secara organoleptis. Mulai minggu ke-6 hingga ke-8 muncul jarum-jarum kristal kofein, tetapi tidak mengubah warna, bau, ataupun terjadinya sineresis. Formula C2 minggu ke-0 menghasilkan warna putih susu yang lebih putih dibandingkan formula C1 seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, berbau emulsi, dan tidak terjadi sineresis. Penyimpanan selama 4 minggu tidak menunjukkan adanya perubahan secara organoleptis. Namun, mulai muncul jarum-jarum kofein pada minggu ke-6 hingga ke-8. Akan tetapi,

munculnya jarum-jarum tersebut tidak mengubah warna, bau, ataupun terjadinya sineresis. Formula C3 minggu ke-0 menghasilkan warna putih susu yang lebih putih dibandingkan formula emulgel lainnya, berbau emulsi dan tidak terjadi sineresis. Keadaan ini tidak berubah selama penyimpanan 8 minggu. Dengan demikian, formula C3 stabil secara organoleptis. Foto pengamatan organoleptis dari sediaan emulgel formula C1, C2, dan C3 selama 8 minggu pada penyimpanan suhu rendah dapat dilihat pada Lampiran 8.

Pada penyimpanan suhu rendah, sediaan emulgel secara organoleptis lebih stabil dibandingkan sediaan hidrogel dan hidroalkoholik gel. Data hasil pengamatan organoleptis sediaan pada penyimpanan suhu rendah dapat dilihat pada Lampiran 22.

4.2.1.3 Stabilitas Fisik Berbagai Sediaan Gel Berdasarkan Pengamatan Organoleptis pada Penyimpanan Suhu Tinggi ($40^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$)

Pada penyimpanan suhu tinggi, sediaan hidrogel A1, A2, dan A3 pada minggu ke-0 menghasilkan warna gel yang transparan, tidak berbau, dan tidak terjadi sineresis. Keadaan ini tidak berubah selama penyimpanan 8 minggu sehingga sediaan hidrogel stabil secara organoleptis. Foto pengamatan organoleptis dari sediaan hidrogel formula A1, A2, dan A3 selama 8 minggu pada penyimpanan suhu tinggi dapat dilihat pada Lampiran 9.

Sediaan hidroalkoholik gel formula B1 dan B2 pada minggu ke-0 sampai minggu ke-6 menghasilkan warna gel yang transparan, berbau alkohol, dan tidak terjadi sineresis. Pada minggu ke-8, bau alkohol mulai menghilang karena terjadi penguapan, namun tidak mengalami perubahan warna ataupun terjadi sineresis. Formula B3 pada minggu ke-0 menghasilkan warna gel yang agak keruh, berbau alkohol, dan tidak terjadi sineresis. Keadaan ini tetap stabil selama 6 minggu, namun pada minggu ke-8 bau alkohol mulai menghilang tanpa mempengaruhi warna dan terjadinya sineresis. Dengan demikian, sediaan hidroalkoholik gel secara organoleptis tidak stabil selama penyimpanan 8 minggu pada suhu tinggi. Foto pengamatan organoleptis sediaan hidroalkoholik gel B1, B2, dan B3 selama 8 minggu pada penyimpanan suhu tinggi dapat dilihat pada Lampiran 10.

Sediaan emulgel C1 minggu ke-0 menghasilkan warna putih susu, berbau emulsi, dan tidak terjadi sineresis. Pada minggu ke-2 hingga ke-8 mulai terjadi sineresis karena matriks gel tidak mampu mempertahankan pelarut di dalamnya akibat kontraksi gel tersebut, namun tidak terjadi perubahan warna atau bau. Sineresis dapat terjadi karena viskositas dari gel yang menurun akibat pengaruh kenaikan temperatur. Pada formula C2 minggu ke-0 dihasilkan gel berwarna putih susu yang lebih putih dibandingkan formula C2, berbau emulsi, dan tidak terjadi sineresis. Pada minggu ke-4 mulai terjadi sineresis tanpa disertai perubahan warna atau bau. Formula C3 minggu ke-0 menghasilkan warna putih susu yang lebih putih dibandingkan formula C2, berbau emulsi, dan tidak terjadi sineresis. Namun, pada minggu ke-6 mulai terjadi sineresis tanpa disertai perubahan warna dan bau. Formula C1 lebih dahulu mengalami sineresis karena viskositasnya lebih kecil dibandingkan formula C2 dan C3. Formula C3 lebih mampu mencegah terjadinya sineresis sampai minggu ke 6 karena viskositasnya paling tinggi di antara formula lainnya. Sineresis pada sediaan emulgel ini dapat dilihat dari adanya fase emulsi di atas permukaan gel. Dengan demikian, sediaan emulgel tidak stabil pada penyimpanan suhu tinggi. Foto pengamatan organoleptis dari sediaan emulgel C1, C2, dan C3 selama 8 minggu pada penyimpanan suhu tinggi dapat dilihat pada Lampiran 11.

Pada penyimpanan suhu tinggi, sediaan hidroalkoholik gel dan emulgel tidak stabil karena terjadi perubahan organoleptis, sedangkan sediaan hidrogel stabil secara organoleptis karena tidak berubah secara signifikan. Data hasil pengamatan organoleptis sediaan pada penyimpanan suhu tinggi dapat dilihat pada Lampiran 23.

4.2.2 Pemeriksaan Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan untuk mengetahui adanya partikel-partikel kasar atau rekristalisasi dari kofein pada sediaan hidrogel, hidroalkoholik gel, dan emulgel selama 8 minggu pada penyimpanan suhu yang berbeda. Sediaan dioleskan di atas gelas objek, lalu diamati di bawah cahaya lampu dengan bantuan karton hitam.

4.2.2.1 Stabilitas Fisik Berbagai Sediaan Gel Berdasarkan Pemeriksaan Homogenitas pada Penyimpanan Suhu Kamar ($28^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$)

Pada sediaan hidrogel A1, A2, dan A3 minggu ke-0, gel yang dihasilkan bersifat homogen, tidak terdapat partikel-partikel kasar atau rekristalisasi kofein. Selama penyimpanan 8 minggu, sediaan hidrogel tidak menunjukkan perubahan yang signifikan. Dengan demikian, sediaan hidrogel secara homogenitas stabil pada penyimpanan suhu kamar selama 8 minggu.

Pada sediaan hidroalkoholik gel B1, B2, dan B3, selama penyimpanan suhu kamar 8 minggu, juga tidak menunjukkan perubahan yang signifikan dari kondisi awalnya. Sediaan hidroalkoholik gel ini tetap homogen, tidak terdapat partikel-partikel kasar di dalamnya ataupun kristal kofein. Dengan demikian, sediaan hidroalkoholik gel secara homogenitas stabil pada penyimpanan suhu kamar selama 8 minggu.

Begitu juga dengan sediaan emulgel C1, C2, dan C3, sejak awal pembuatan hingga penyimpanan selama 8 minggu pada suhu kamar, tidak menunjukkan adanya perubahan secara homogenitas. Dengan demikian, sediaan emulgel stabil secara homogenitas selama penyimpanan 8 minggu pada suhu kamar.

Berdasarkan data pengamatan homogenitas pada Lampiran 21, semua sediaan (hidrogel, hidroalkoholik gel, dan emulgel) stabil secara homogenitas pada penyimpanan suhu kamar selama 8 minggu karena tidak terdapat adanya partikel-partikel kasar ataupun kristal lainnya.

4.2.2.2 Stabilitas Fisik Berbagai Sediaan Gel Berdasarkan Pemeriksaan Homogenitas pada Penyimpanan Suhu Rendah ($5^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$)

Pada sediaan hidrogel A1, A2, dan A3 di minggu ke-0 tidak menunjukkan adanya ketidakhomogenan pada sediaan. Namun, pada formula A1 mulai minggu ke-2 sampai minggu ke-8 terdapat adanya kristal kofein berbentuk jarum. Ketidakhomogenan ini juga terjadi pada formula A2 mulai minggu ke-4 sampai minggu ke-8 dan formula A3 mulai minggu ke-8. Hal ini disebabkan oleh kondisi lewat jenuh (*over saturated*) dari kofein. Kelarutan kofein dalam air panas adalah 1:5, sedangkan pada suhu kamar menurun menjadi 1:50. Dengan demikian,

sediaan hidrogel secara homogenitas tidak stabil pada penyimpanan suhu rendah selama 8 minggu.

Pada sediaan hidroalkoholik gel B1, B2, dan B3 minggu ke-0 tidak menunjukkan adanya ketidakhomogenan pada sediaan. Namun, mulai minggu ke-8, pada formula B1 terjadi ketidakhomogenan yang ditandai oleh terbentuknya jarum-jarum kofein seperti yang telah dibahas sebelumnya. Akan tetapi, pada formula B2 dan B3 tetap homogen selama 8 minggu pada penyimpanan suhu rendah. Hal ini diduga karena adanya NaHA pada sediaan yang membantu mencegah terjadinya rekristalisasi.

Pada sediaan emulgel C1, C2, dan C3 minggu ke-0 menghasilkan sediaan yang homogen. Akan tetapi, kondisi ini mulai berubah menjadi tidak homogen akibat terbentuknya jarum-jarum kristal kofein pada formula C1 di minggu ke-6 hingga minggu ke-8. Begitu juga dengan formula C2, mulai terbentuk kristal pada minggu ke-6 hingga ke-8. Namun, ketidakhomogenan ini tidak terjadi pada formula C3. Hal ini diduga oleh adanya pengaruh NaHA yang mampu mencegah terjadinya rekristalisasi.

Pada sediaan hidrogel, terbentuk lebih banyak kristal dibandingkan sediaan hidroalkoholik gel dan emulgel. Hal ini diduga akibat kurangnya jumlah pelarut untuk melarutkan kofein tersebut. Kofein dilarutkan di dalam air panas sehingga dalam suhu rendah jumlah air yang tersedia tidak cukup untuk mempertahankan kondisi jenuh dari kofein sehingga terjadi rekristalisasi. Di sisi lain, sediaan hidroalkoholik gel lebih stabil dari pada sediaan hidrogel karena terdapat kosolven alkohol bercampur air di dalamnya. Kosolven akan meningkatkan kelarutan dari zat yang kelarutannya kecil di dalam air (Boylan, 2008). Sediaan emulgel lebih stabil dibandingkan hidrogel karena terdapat surfaktan (tween 20) yang dapat meningkatkan solubilitas kofein, namun tidak lebih stabil dibandingkan dengan hidroalkoholik gel karena di dalam emulgel terdapat minyak yang dapat menurunkan kelarutan kofein.

Berdasarkan data pengamatan homogenitas pada Lampiran 22, pada umumnya sediaan hidrogel, hidroalkoholik gel, dan emulgel secara homogenitas tidak stabil pada penyimpanan suhu rendah selama 8 minggu, kecuali pada formula B2, B3, dan C3.

4.2.2.3 Stabilitas Fisik Berbagai Sediaan Gel Berdasarkan Pemeriksaan Homogenitas pada Penyimpanan Suhu Tinggi ($40^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$)

Pada sediaan hidrogel A1, A2, dan A3, tidak menunjukkan adanya perubahan secara homogenitas pada penyimpanan suhu tinggi selama 8 minggu. Kondisi ini tetap homogen sejak awal pembuatan atau minggu ke-0. Begitu juga dengan sediaan hidroalkoholik gel B1, B2, dan B3 serta sediaan emulgel C1, C2, dan C3. Dengan demikian, dari hasil uji dapat diambil kesimpulan semua sediaan stabil secara homogenitas pada penyimpanan suhu tinggi selama 8 minggu. Data hasil pengamatan homogenitas pada penyimpanan suhu tinggi selama 8 minggu dapat dilihat pada Lampiran 23.

4.2.3 Pengukuran pH

Pengukuran pH dilakukan selama 8 minggu dengan menggunakan pH meter pada suhu 25°C . Sebelum digunakan untuk mengukur pH sediaan, pH meter terlebih dahulu dikalibrasi menggunakan dapar 4 dan dapar 7. Untuk dapat menembus barier stratum korneum tanpa menimbulkan iritasi, sediaan harus memiliki pH sesuai dengan pH fisiologis kulit, yaitu 4,5 - 6,5. Semakin jauh beda antara pH sediaan dengan pH fisiologis kulit, maka akan semakin hebat sediaan tersebut menimbulkan reaksi negatif pada kulit (Tranggono & Latifah, 2007).

4.2.3.1 Stabilitas Fisik Berbagai Sediaan Gel Berdasarkan Pengukuran pH pada Penyimpanan Suhu Kamar ($28^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$)

Berdasarkan data pengamatan pH sediaan hidrogel pada Tabel 4.1, formula A1 mengalami penurunan pH dari 6,12 pada minggu ke-0 menjadi 5,93 pada minggu ke-8. Formula A2 mengalami peningkatan pH dari 5,93 pada minggu ke-0 hingga 5,99 pada minggu ke-8. Begitu juga dengan formula A3 mengalami peningkatan pH dari 5,47 pada minggu ke-0 hingga 5,73 pada minggu ke-8. Meskipun mengalami perubahan pH, sediaan hidrogel formula A1, A2, dan A3 masih berada dalam rentang pH yang sesuai dengan pH kulit. Grafik hubungan antara waktu penyimpanan dengan pH sediaan hidrogel dapat dilihat pada Gambar 4.1.

Tabel 4.1. Data hasil pengamatan pH berbagai sediaan gel pada penyimpanan suhu kamar ($28^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu

Formula	pH pada minggu ke-				
	0	2	4	6	8
A1	6,12	6,06	6,00	5,93	5,93
A2	5,93	5,94	5,95	5,97	5,99
A3	5,47	5,60	5,62	5,68	5,73
B1	6,00	5,98	5,73	5,49	5,01
B2	5,64	5,90	6,10	6,27	6,37
B3	6,23	6,34	6,56	6,68	6,91
C1	5,36	5,32	5,23	5,22	5,18
C2	4,71	4,81	5,00	5,19	5,35
C3	5,14	5,31	5,48	5,50	5,63

Keterangan:

A= Hidrogel; B = Hidroalkoholik gel; C= Emulgel

1= HPMC 2%; 2 = HPMC 2% + NaHA 0,5%; 3 = NaHA 2%

pH Sediaan hidroalkoholik gel selama penyimpanan 8 minggu pada suhu kamar dapat dilihat pada Tabel 4.1. Berdasarkan data tersebut, formula B1 mengalami penurunan pH dari 6,00 pada minggu ke-0 menjadi 5,01 pada minggu ke-8. Formula B2 mengalami peningkatan pH dari 5,64 pada minggu ke-0 hingga 6,37 pada minggu ke-8. Begitu juga dengan formula B3 mengalami peningkatan pH dari 6,23 pada minggu ke-0 hingga 6,91 pada minggu ke-8. Dengan demikian, formula B1 dan B2 masih berada dalam rentang pH yang sesuai dengan pH fisiologis kulit, sedangkan formula B3 berada di luar rentang kulit karena terlalu basa. Formula B3 memang sudah memiliki pH basa pada awal pembuatan, jumlah asam sitrat yang digunakan untuk menurunkan pH sediaan tidak dapat mempertahankan kondisi tersebut selama penyimpanan 8 minggu sehingga dibutuhkan larutan pendapar yang cocok untuk dapat mempertahankan pH. Grafik hubungan antara waktu penyimpanan dengan pH sediaan hidroalkoholik gel dapat dilihat pada Gambar 4.2.

Pada sediaan emulgel, berdasarkan Tabel 4.1, formula C1 mengalami penurunan pH dari 5,36 menjadi 5,18. Formula C2 mengalami peningkatan pH dari 4,71 pada minggu ke-0 hingga 5,35 pada minggu ke-8. Begitu juga dengan formula B3 mengalami peningkatan pH dari 5,14 pada minggu ke-0 hingga 5,63 pada minggu ke-8. Dengan demikian, semua sediaan emulgel berada dalam rentang pH yang sesuai dengan pH fisiologis kulit selama 8 minggu. Grafik

hubungan antara waktu penyimpanan dengan pH sediaan emulgel dapat dilihat pada Gambar 4.3.

Formula A1, B1, dan C1 terus mengalami penurunan pH dari minggu ke-0 hingga minggu ke-8. Hal ini disebabkan oleh pengaruh CO_2 yang bereaksi dengan air atau H_2O di dalam fase gel sehingga membentuk asam bikarbonat (H_2CO_3). Adanya asam akan menurunkan pH sediaan, semakin banyak CO_2 yang berikatan dengan air, maka akan semakin banyak asam yang terbentuk sehingga pH sediaan terus menurun. Selain itu, formula A2, A3, B2, B3, C2, dan C3 mengalami peningkatan pH. Hal ini disebabkan oleh adanya NaHA yang akan mengalami ionisasi dalam air. Ion Na^+ dari natrium hialuronat akan terlepas dan berikatan dengan OH^- dari air sehingga membuat pH sediaan meningkat dan lebih basa. Hialuronat memiliki sifat yang higroskopis dan cenderung suka menarik air dari lingkungannya. Semakin banyak jumlah air yang ada, maka semakin banyak NaHA yang terion dan semakin meningkatkan pH sediaan.

4.2.3.2 Stabilitas Fisik Berbagai Sediaan Gel Berdasarkan Pengukuran pH pada Penyimpanan Suhu Rendah ($4^\circ \pm 2^\circ \text{C}$)

Berdasarkan data pengamatan pH sediaan hidrogel pada Tabel 4.2, formula A1 mengalami penurunan pH dari 6,12 pada minggu ke-0 menjadi 5,33 pada minggu ke-8. Formula A2 mengalami peningkatan pH dari 5,93 pada minggu ke-0 hingga 6,07 pada minggu ke-8. Begitu juga dengan formula A3 mengalami peningkatan pH dari 5,47 pada minggu ke-0 hingga 6,35 pada minggu ke-8. pH sediaan hidrogel formula A1, A2, dan A3 masih berada dalam rentang pH yang sesuai dengan pH mantel asam kulit. Grafik hubungan antara waktu penyimpanan dengan pH sediaan hidrogel dapat dilihat pada Gambar 4.1.

Tabel 4.2. Data hasil pengamatan pH berbagai sediaan gel pada penyimpanan suhu rendah ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu

Formula	pH pada minggu ke-				
	0	2	4	6	8
A1	6,12	5,96	5,53	5,36	5,33
A2	5,93	5,94	6,00	6,07	6,07
A3	5,47	5,86	6,25	6,30	6,35
B1	6,00	5,99	5,96	5,94	5,91
B2	5,64	6,29	6,35	6,37	6,38
B3	6,23	6,46	6,72	6,76	6,79
C1	5,36	5,35	5,33	5,30	5,30
C2	4,71	4,72	4,80	4,85	4,85
C3	5,14	5,39	5,41	5,43	5,47

Keterangan:

A= Hidrogel; B = Hidroalkoholik gel; C= Emulgel

1= HPMC 2%; 2 = HPMC 2% + NaHA 0,5%; 3 = NaHA 2%

Pada sediaan hidroalkoholik gel berdasarkan Tabel 4.2, formula B1 mengalami penurunan pH dari 6,00 pada minggu ke-0 menjadi 5,91 pada minggu ke-8. Formula B2 mengalami peningkatan pH dari 5,64 pada minggu ke-0 hingga 6,38 pada minggu ke-8. Begitu juga dengan formula B3 mengalami peningkatan pH dari 6,23 pada minggu ke-0 hingga 6,79 pada minggu ke-8. pH sediaan hidroalkoholik gel formula B1 dan B2 masih berada dalam rentang pH yang sesuai dengan pH fisiologis kulit, sedangkan pH formula B3 berada di luar rentang pH kulit. Grafik hubungan antara waktu penyimpanan dengan pH sediaan hidroalkoholik gel dapat dilihat pada Gambar 4.2.

Berdasarkan data pengamatan pH sediaan emulgel pada Tabel 4.2, formula C1 mengalami penurunan pH dari 5,36 pada minggu ke-0 menjadi 5,30 pada minggu ke-8. Formula C2 mengalami peningkatan pH dari 4,71 pada minggu ke-0 hingga 4,85 pada minggu ke-8. Begitu juga dengan formula C3 mengalami peningkatan pH dari 5,14 pada minggu ke-0 hingga 5,47 pada minggu ke-8. Dengan demikian, sediaan emulgel formula C1, C2, dan C3 masih berada dalam rentang pH yang sesuai dengan pH fisiologis kulit. Grafik hubungan antara waktu penyimpanan dengan pH sediaan emulgel dapat dilihat pada Gambar 4.3.

Seperti penyimpanan pada suhu kamar, formula A1, B1, dan C1 yang disimpan pada suhu rendah terus mengalami penurunan pH dari minggu ke-0 hingga minggu ke-8. Di sisi lain, formula A2, A3, B2, B3, C2, dan C3 terus

mengalami peningkatan pH dari minggu ke-0 hingga minggu ke-8 seperti yang telah dijelaskan sebelumnya.

4.2.3.3 Stabilitas Fisik Berbagai Sediaan Gel Berdasarkan Pengukuran pH pada Penyimpanan Suhu Tinggi ($40^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{ C}$)

Berdasarkan data pengamatan pH sediaan hidrogel pada Tabel 4.3, formula A1 mengalami penurunan pH dari 6,12 pada minggu ke-0 menjadi 5,14 pada minggu ke-8. Formula A2 mengalami peningkatan pH dari 5,93 pada minggu ke-0 hingga 6,49 pada minggu ke-8. Begitu juga dengan formula A3 mengalami peningkatan pH dari 5,47 pada minggu ke-0 hingga 6,61 pada minggu ke-8. Formula A1 dan A2 masih berada dalam rentang pH yang sesuai dengan pH fisiologis kulit, sedangkan, formula A3 berada di luar rentang pH fisiologis kulit. Grafik hubungan antara waktu penyimpanan dengan pH sediaan hidrogel dapat dilihat pada Gambar 4.1.

Tabel 4.3. Data hasil pengamatan pH berbagai sediaan gel pada penyimpanan suhu tinggi ($40^{\circ} \text{ C} \pm 2^{\circ} \text{ C}$) selama 8 minggu

Formula	pH pada minggu ke-				
	0	2	4	6	8
A1	6,12	5,93	5,69	5,44	5,14
A2	5,93	5,94	6,05	6,23	6,49
A3	5,47	6,14	6,53	6,60	6,61
B1	6,00	5,93	5,76	5,69	5,59
B2	5,64	6,00	6,04	6,06	6,10
B3	6,23	6,58	6,88	7,55	7,62
C1	5,36	5,30	5,25	5,20	5,05
C2	4,71	4,79	4,86	4,90	4,96
C3	5,14	5,42	5,45	5,48	5,50

Keterangan:

A= Hidrogel; B = Hidroalkoholik gel; C= Emulgel

1= HPMC 2%; 2 = HPMC 2% + NaHA 0,5%; 3 = NaHA 2%

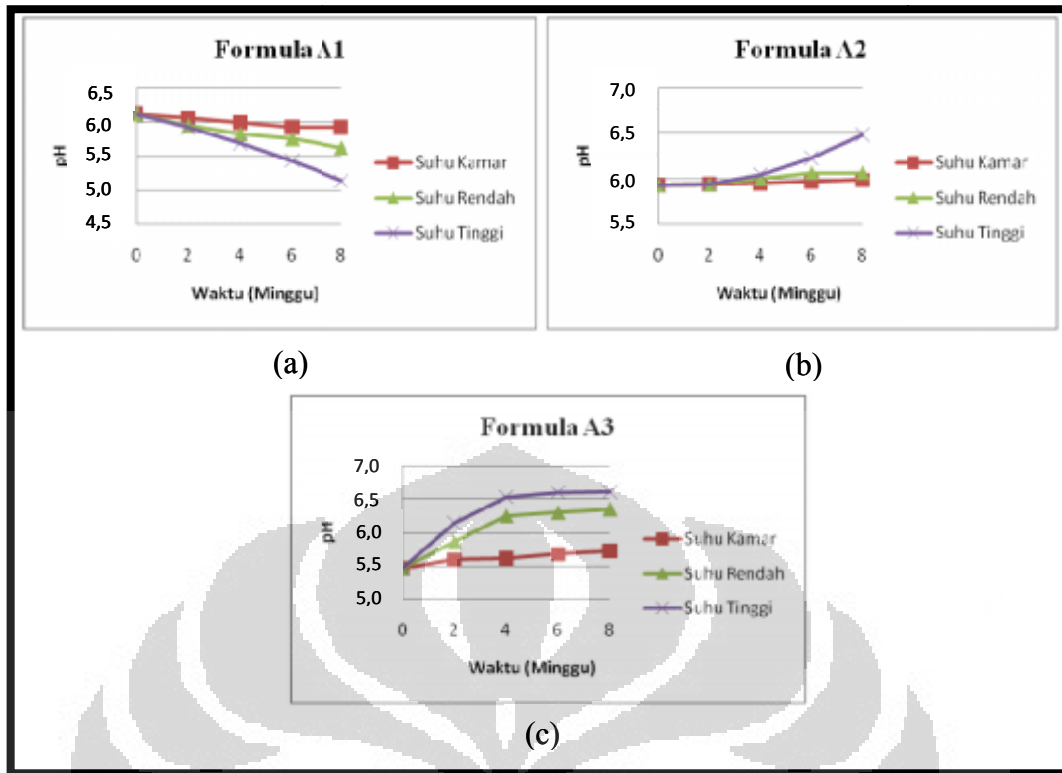
pH sediaan hidroalkoholik gel selama penyimpanan 8 minggu pada suhu tinggi dapat dilihat pada Tabel 4.3. Berdasarkan data tersebut, formula B1 mengalami penurunan pH dari 6,00 pada minggu ke-0 menjadi 5,59 pada minggu ke-8. Formula B2 mengalami peningkatan pH dari 5,64 pada minggu ke-0 hingga 6,10 pada minggu ke-8. Begitu juga dengan formula B3 mengalami peningkatan

pH dari 6,23 pada minggu ke-0 hingga 7,62 pada minggu ke-8. Dengan demikian, formula B1 dan B2 masih berada dalam rentang pH yang sesuai dengan pH fisiologis kulit, sedangkan formula B3 berada di luar rentang kulit karena terlalu basa. Grafik hubungan antara waktu penyimpanan dengan pH sediaan hidroalkoholik gel dapat dilihat pada Gambar 4.2.

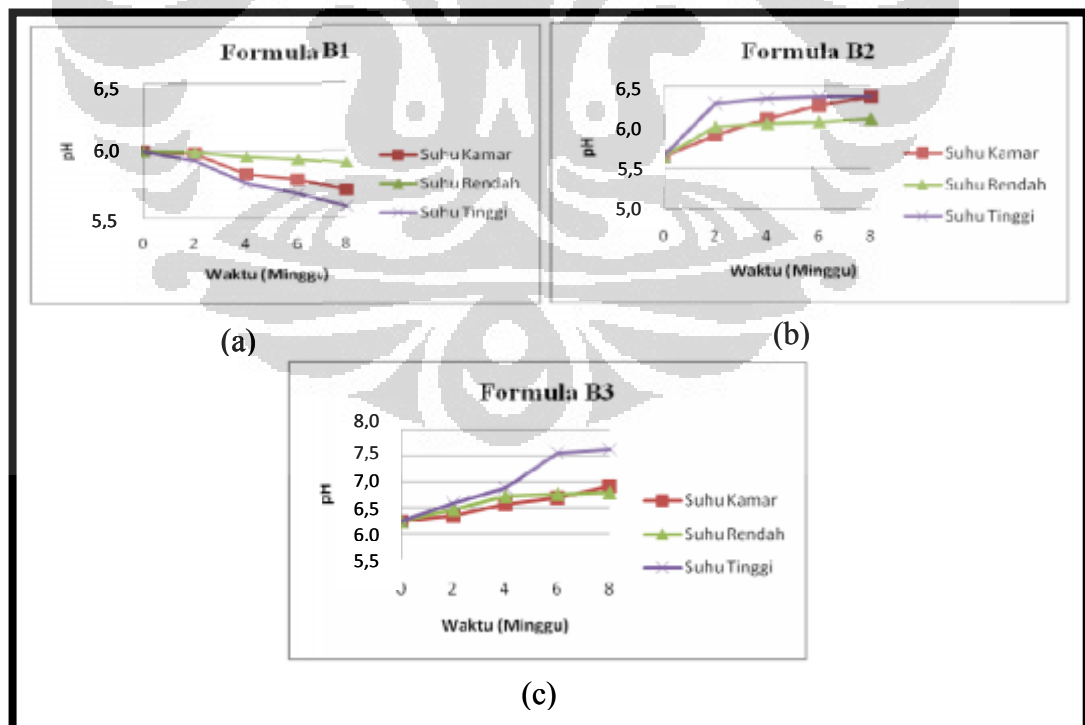
Pada sediaan emulgel, berdasarkan Tabel 4.3, formula C1 mengalami penurunan pH dari 5,36 menjadi 5,05. Formula C2 mengalami peningkatan pH dari 4,71 pada minggu ke-0 hingga 4,96 pada minggu ke-8. Begitu juga dengan formula B3 mengalami peningkatan pH dari 5,14 pada minggu ke-0 hingga 5,50 pada minggu ke-8. Dengan demikian, semua sediaan emulgel berada dalam rentang pH yang sesuai dengan pH fisiologis kulit selama 8 minggu. Grafik hubungan antara waktu penyimpanan dengan pH sediaan emulgel dapat dilihat pada Gambar 4.3.

Pengukuran pH sediaan pada suhu tinggi selama 8 minggu berdasarkan Gambar 4.1 - 4.3 menunjukkan adanya perbedaan pH yang cukup signifikan dibandingkan penyimpanan pada suhu kamar maupun suhu rendah. Formula A1, B1, dan C1 mengalami penurunan pH seiring bertambahnya waktu, sedangkan formula A2, A3, B2, B3, C2, dan C3 mengalami peningkatan pH seperti yang telah dijelaskan sebelumnya.

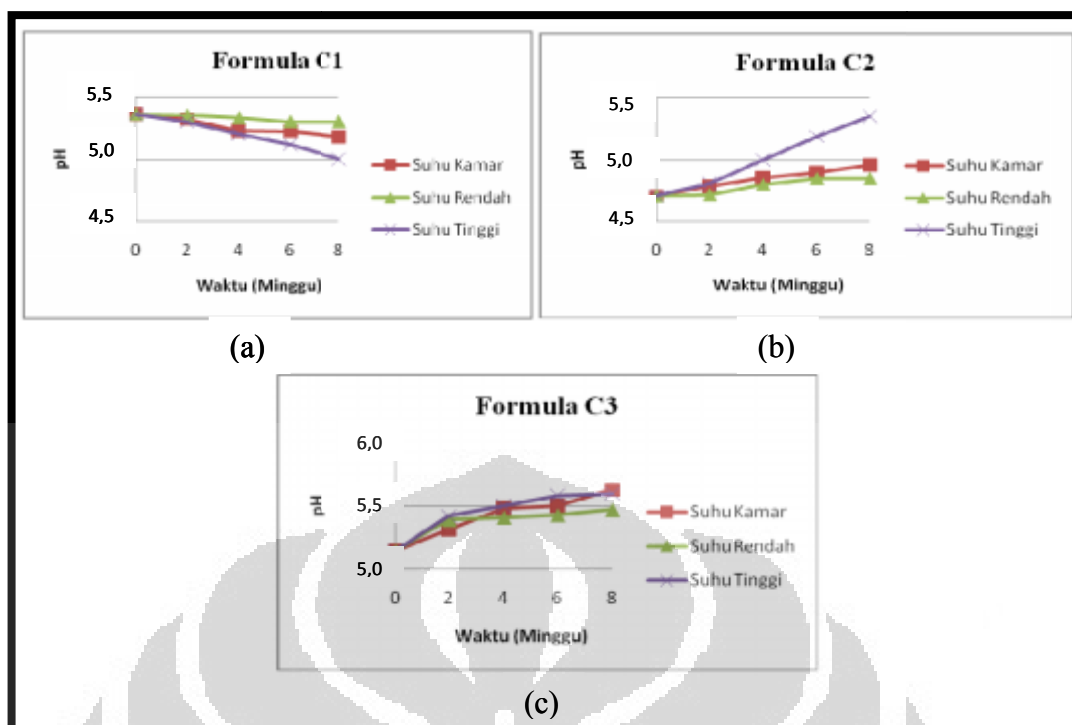
Berdasarkan data pada Tabel 4.3, dapat dilihat bahwa sediaan lebih stabil disimpan pada suhu kamar atau suhu rendah dibandingkan pada suhu tinggi. Namun, sediaan akan lebih stabil disimpan pada suhu kamar karena sediaan dapat mengalami rekristalisasi pada suhu rendah akibat kondisi lewat jenuh dari pelarut sediaan.



Gambar 4.1. Grafik hubungan antara waktu penyimpanan dengan pH sediaan hidrojel A1 (a), A2 (b), dan A3 (c) pada berbagai suhu



Gambar 4.2. Grafik hubungan antara waktu penyimpanan dengan pH sediaan hidroalkoholik gel B1 (a), B2 (b), dan B3 (c) pada berbagai suhu



Gambar 4.3. Grafik hubungan antara waktu penyimpanan dengan pH sediaan emulgel C1 (a), C2 (b), dan C3 (c) pada berbagai suhu

4.2.4 Pengukuran Diameter Globul Rata-Rata

Pengukuran diameter globul rata-rata ini hanya dilakukan pada sediaan emulgel karena sediaan ini memiliki globul emulsi minyak dalam air, sedangkan pada sediaan hidrogel dan hidroalkoholik gel tidak memiliki globul. Berdasarkan data pengamatan yang diperoleh pada Tabel 4.4, diameter globul rata-rata sediaan emulgel formula C1 pada penyimpanan suhu kamar selama 8 minggu berkisar antara 0,1110 – 0,1930, pada penyimpanan suhu rendah berkisar antara 0,1110 – 0,1324, pada penyimpanan suhu tinggi berkisar antara 0,1110 – 0,1989. Sediaan emulgel formula C2 pada penyimpanan suhu kamar selama 8 minggu berkisar antara 0,0876 – 0,1854, pada penyimpanan suhu rendah selama 8 minggu berkisar antara 0,0876 – 0,1175, pada penyimpanan suhu tinggi selama 8 minggu berkisar antara 0,0876 – 0,1904. Sediaan emulgel formula C3 pada penyimpanan suhu kamar selama 8 minggu berkisar antara 0,0868 – 0,1490, pada penyimpanan rendah selama 8 minggu berkisar antara 0,0868 – 0,0993, pada penyimpanan suhu tinggi berkisar antara 0,0868 – 0,1724. Foto ukuran diameter globul sediaan emulgel formula C1, C2, dan C3 pada berbagai suhu dapat dilihat pada Lampiran

12 – Lampiran 20 dan contoh perhitungan diameter globul rata-rata dapat dilihat pada Lampiran 30.

Tabel 4.4. Data hasil pengukuran diameter globul rata-rata berbagai sediaan gel pada penyimpanan suhu yang berbeda

Sediaan	Suhu	Ukuran Diameter Globul Rata-rata (μm)				
		Minggu ke-0	Minggu ke-2	Minggu ke-4	Minggu ke-6	Minggu ke-8
C1	Kamar	0,1110	0.1179	0.1407	0.1605	0,1930
	Rendah	0,1110	0.1125	0.1200	0.1276	0,1324
	Tinggi	0,1110	0.1254	0.1419	0,1695	0.1989
C2	Kamar	0.0876	0.1158	0,1340	0.1502	0.1854
	Rendah	0.0876	0,0903	0,1008	0.1030	0.1175
	Tinggi	0.0876	0.1197	0.1391	0.1532	0,1904
C3	Kamar	0.0868	0.0954	0.1038	0.1451	0.1490
	Rendah	0.0868	0.0764	0,0907	0.0929	0.0993
	Tinggi	0.0868	0.1177	0,1200	0.1469	0.1724

Keterangan:

A= Hidrogel; B = Hidroalkoholik gel; C= Emulgel

1= HPMC 2%; 2 = HPMC 2% + NaHA 0,5%; 3 = NaHA 2%

Jika dikelompokkan berdasarkan suhu penyimpanan, maka sediaan emulgel yang disimpan pada suhu kamar berkisar antara 0,0868 – 0,1930, pada suhu rendah berkisar antara 0,0868 – 0,1324, dan pada suhu tinggi berkisar antara 0,0868 – 0,1989. Hal ini sesuai dengan warna sediaan emulgel yang berwarna putih hingga putih susu (Djajadisastra, 2004). Sediaan emulgel tersebut tergolong ke dalam dispersi koloid karena memiliki ukuran diameter globul berkisar antara 0,5 μm – 1,0 nm. Artinya, globul-globul tersebut tidak dapat dilihat oleh mikroskop biasa, tetapi dapat dengan mikroskop elektron dan tergolong ke dalam emulsi halus. Ukuran diameter globul pada sediaan emulgel lebih kecil dibandingkan sediaan emulsi biasa karena di dalam emulgel terdapat basis gel atau polimer yang mempengaruhi ukuran globul (Martin, Swarbrick, & Cammarata, 1993).

Ukuran diameter globul terbesar terdapat pada sediaan yang disimpan pada suhu tinggi dan yang terkecil terdapat pada sediaan yang disimpan suhu rendah. Suhu yang tinggi dapat mempengaruhi kestabilan dari emulsi karena fase air dan fase minyak akan semakin cepat memisah. Hal ini sesuai dengan persamaan kinetika kimia Arrhenius yang menyatakan bahwa semakin tinggi temperatur,

maka kemampuan untuk memindahkan suatu molekul dari cairan tersebut semakin besar sehingga globul fase air dan fase minyak akan berusaha untuk bergabung dengan fase sejenis. Penggabungan 2 atau lebih globul dari fase terdispersi (minyak) disebut juga flokulasi. Sesuai hukum Stokes, semakin besar ukuran globul maka akan semakin cepat laju sedimentasinya sehingga akan menurunkan viskositas. Ukuran globul ini merupakan indikator utama untuk kecenderungan terjadinya pemisahan 2 emulsi (*creaming*) atau pemisahan dua fase tersendiri (*breaking*) (Djajadisastra, 2004; Martin, Swarbrick, & Cammarata, 2008).

4.2.5 Penentuan Viskositas dan Sifat Aliran (Rheologi)

Pemeriksaan viskositas terhadap semua sediaan dilakukan pada minggu ke-0 dan minggu ke-8 pada penyimpanan suhu kamar menggunakan alat viskometer *Brookfield* dengan kecepatan 2 rpm. Dari nilai viskositas dapat diketahui sifat aliran sediaan tersebut. Data hasil pengukuran viskositas pada minggu ke-0 dapat dilihat pada Lampiran 24 dan viskositas pada minggu ke-8 dapat dilihat pada Lampiran 25, sedangkan perbandingan antara keduanya pada kecepatan 2 rpm dapat dilihat pada Tabel 4.5.

Tabel 4.5. Data perbandingan viskositas dan sifat alir berbagai sediaan gel antara minggu ke-0 dan minggu ke-8 pada kecepatan 2 rpm

Sediaan	Viskositas (Cps)		Sifat Alir	
	Minggu ke-0	Minggu ke-8	Minggu ke-0	Minggu ke-8
A1	14300	16000	Pseudoplastis	Pseudoplastis
A2	64000	59200	Pseudoplastis	Pseudoplastis
A3	130000	94000	Pseudoplastis	Pseudoplastis
B1	12000	12300	Pseudoplastis	Pseudoplastis
B2	58000	48000	Pseudoplastis	Pseudoplastis
B3	124000	72000	Pseudoplastis	Pseudoplastis
C1	20500	21200	Pseudoplastis	Pseudoplastis
C2	78000	66000	Pseudoplastis	Pseudoplastis
C3	144000	114000	Pseudoplastis	Pseudoplastis

Keterangan:

A = Hidrogel; B = Hidroalkoholik gel; C = Emulgel

1 = HPMC 2%; 2 = HPMC 2% + NaHA 0,5%; 3 = NaHA 2%

Berdasarkan perbandingan data viskositas pada pada Tabel 4.5, dapat diketahui bahwa sediaan hidrogel lebih rendah viskositasnya dibandingkan

sediaan emulgel, namun lebih tinggi dibandingkan sediaan hidroalkoholik gel, baik pada minggu ke-0 maupun minggu ke-8. Sediaan hidroalkoholik gel lebih rendah viskositasnya karena mengandung etanol (alkohol 96%) sebanyak 40%. Adanya etanol dapat menyebabkan pengenceran pada sediaan sehingga menurunkan viskositasnya. Sebaliknya, sediaan emulgel memiliki viskositas tertinggi karena di dalamnya mengandung globul emulsi minyak dalam air. Adanya globul emulsi ini memberikan peranan yang cukup signifikan dalam meningkatkan viskositas sediaan emulgel karena meningkatkan volume sediaan. Berdasarkan hukum stokes, ukuran diameter partikel (globul) berbanding terbalik dengan viskositas mediumnya. Semakin kecil ukuran partikel, maka semakin tinggi viskositasnya. Semakin tinggi viskositas, maka semakin rendah laju sedimentasinya, artinya semakin stabil sediaan tersebut. Hal ini menunjukkan sediaan emulgel formula C3 lebih stabil dibandingkan C2 dan C1.

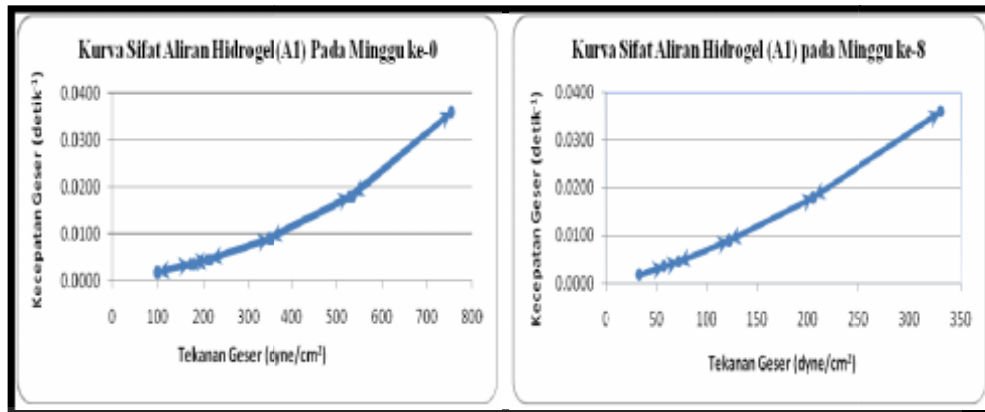
Berdasarkan data yang diperoleh pada Tabel 4.5, dapat diamati bahwa viskositas sediaan hidrogel A1, hidroalkoholik gel B1, dan emulgel C1 meningkat dari minggu ke-0 hingga minggu ke-8. Sebaliknya, viskositas sediaan hidrogel A2 dan A3, sediaan hidroalkoholik gel B2 dan B3, serta emulgel C2 dan C3 menurun dari minggu ke-0 hingga minggu ke-8. Sediaan yang mengalami peningkatan viskositas adalah sediaan yang mengandung HPMC sebagai basis gel tanpa NaHA. Hal ini disebabkan oleh sifat HPMC yang pada pendiaman rantai-rantai polimer akan bertahan dalam bentuk gulungan yang tidak beraturan dan menjerat sejumlah besar pelarut sehingga viskositas meningkat. Peningkatan viskositas ini dapat juga dipengaruhi oleh penguapan pelarut. Sebaliknya, sediaan yang mengalami penurunan viskositas adalah sediaan yang mengandung NaHA. Berbeda dengan HPMC yang merupakan derivat selulosa, NaHA adalah derivat polisakarida yang sangat higroskopis sehingga cenderung menarik air dan membuat sediaan mengalami pengenceran seiring bertambahnya waktu (Prehm, 1983; Rowe, Sheskey, & Owen, 2009). Hialuronat juga cenderung bersifat tidak stabil karena memiliki struktur polimer yang fleksibel dan sangat sensitif terhadap air serta kation lingkungan (Sheehan & Almond, 2001).

Hal lain yang dapat diamati adalah terdapat hubungan antara peningkatan pH sediaan dengan viskositas. Berdasarkan data pada Tabel 4.1 - 4.3, sediaan

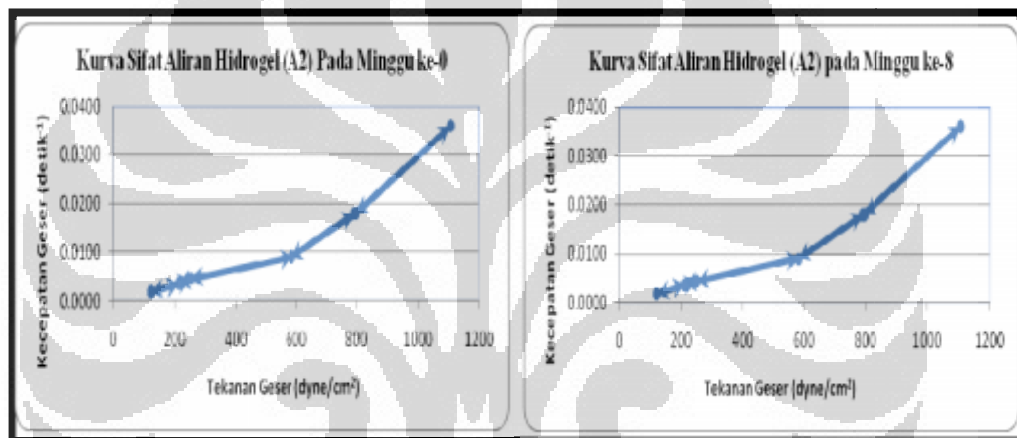
yang mengandung NaHA (formula A2, A3, B2, B3, C2, dan C3) mengalami peningkatan pH. Peningkatan pH tersebut menyebabkan ukuran polimer NaHA menjadi lebih kecil yang berkaitan dengan ikatan hidrogen intramolekuler. Hilangnya ikatan hidrogen akan meningkatkan fleksibilitas rantai polimer NaHA. Diketahui bahwa semakin tinggi pH, mobilitas partikel dan permeabilitas NaHA meningkat. Hal tersebut secara tidak langsung menurunkan viskositas sediaan (Hardingham, 2004).

Semua sediaan hidrogel, hidroalkoholik gel, dan emulgel, baik yang berbasis HPMC maupun NaHA pada minggu ke-0 memiliki sifat aliran pseudoplastis (Lang, Mark, Miller, Miller, & Wik, 2011; Martin, Swarbrick, & Cammarata, 1993). Walaupun nilai dari viskositas sediaan tersebut berubah selama penyimpanan 8 minggu, perubahan viskositas ini tidak mempengaruhi sifat aliran atau rheologi dari sediaan tersebut. Dengan kata lain, semua sediaan memiliki sifat aliran yang sama, yaitu pseudoplastis. Gambar kurva aliran sediaan-sediaan tersebut dapat dilihat pada Gambar 4.4 - Gambar 4.12.

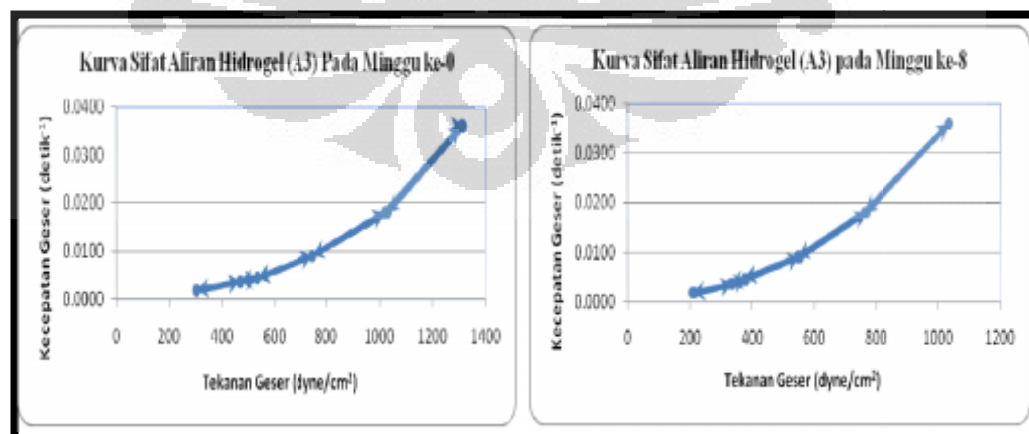
Sifat aliran pseudoplastis didapatkan dari kurva rheologinya. Kurva tersebut menuju *rate of shear* (kecepatan geser) yang rendah atau hampir mendekati titik nol dan tidak memotong *shearing stress* (tekanan geser). Akibatnya, berlawanan dengan *Bingham bodies*, tidak ada *yield value*. Viskositas zat pseudoplastis berkurang dengan meningkatnya kecepatan geser. Hal ini disebabkan oleh pemakaian polimer (HPMC dan NaHA) sebagai basis gel yang mempunyai sifat aliran pseudoplastis. Dengan meningkatnya tekanan geser, molekul-molekul pada rantai polimer yang tergulung secara acak mulai menyusun sumbu yang lebih panjang dan lurus sehingga mengurangi tahanan (viskositas) dari bahan tersebut dan mengakibatkan kecepatan geser yang lebih besar pada setiap tekanan geser berikutnya. Oleh karena itu, gel dapat disebarkan dengan mudah. (Hoekstra, 2011; Martin, Swarbrick, & Cammarata, 2008).



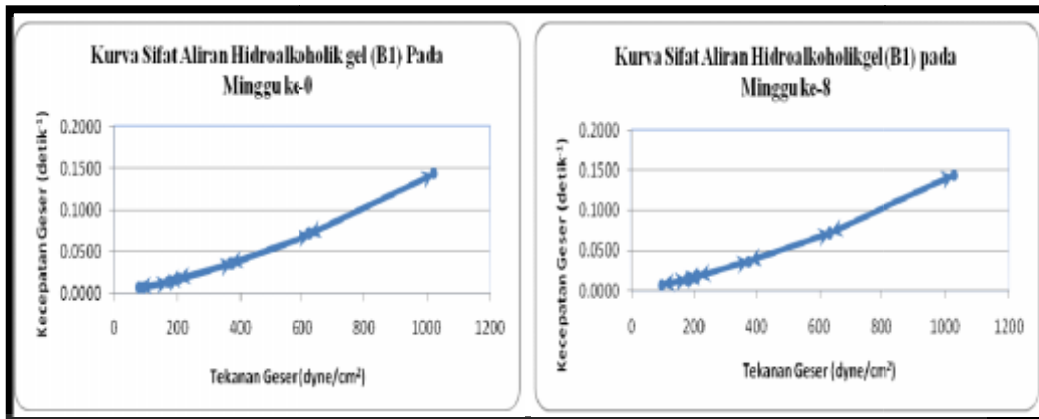
Gambar 4.4. Grafik rheologi sediaan hidrogel (A1) pada minggu ke-0 (kiri) dan minggu ke-8 (kanan)



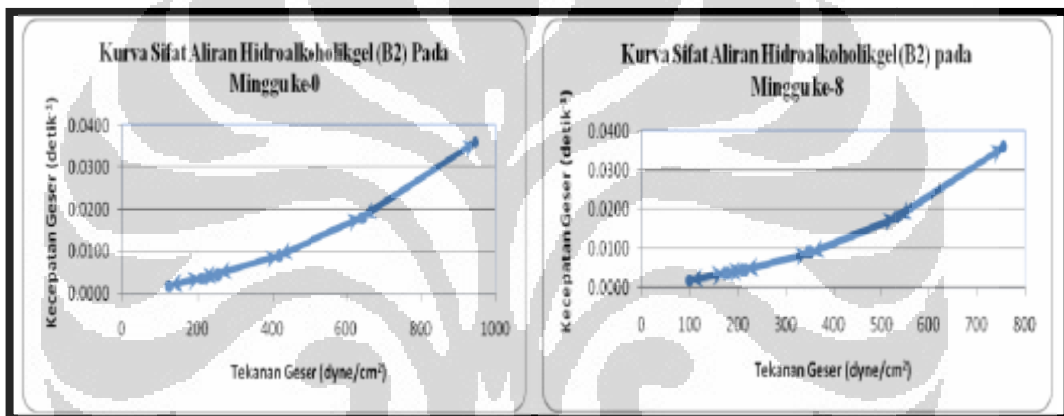
Gambar 4.5. Grafik rheologi sediaan hidrogel (A2) pada minggu ke-0 (kiri) dan minggu ke-8 (kanan)



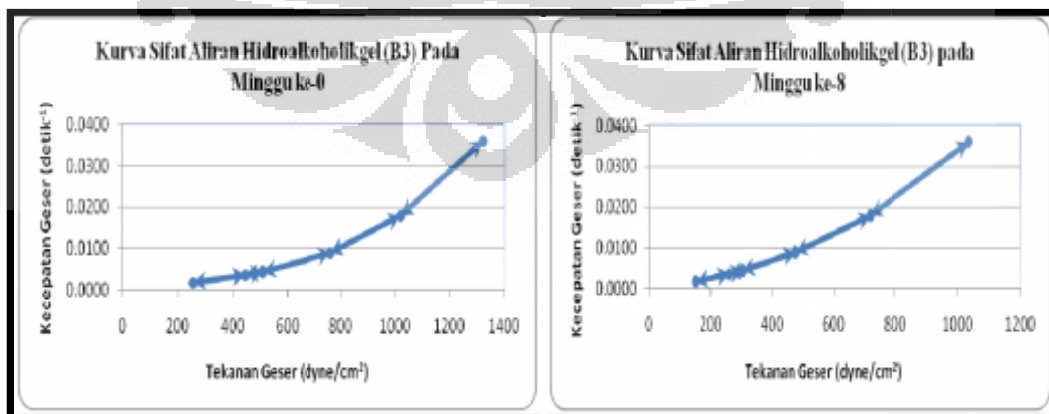
Gambar 4.6. Grafik rheologi sediaan hidrogel (A3) pada minggu ke-0 (kiri) dan minggu ke-8 (kanan)



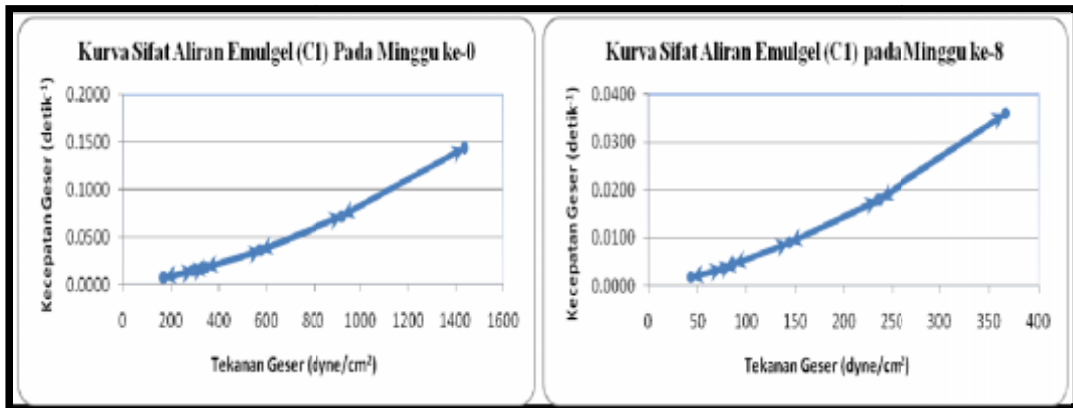
Gambar 4.7. Grafik rheologi sediaan hidroalkoholik gel (B1) pada minggu ke-0 (kiri) dan minggu ke-8 (kanan)



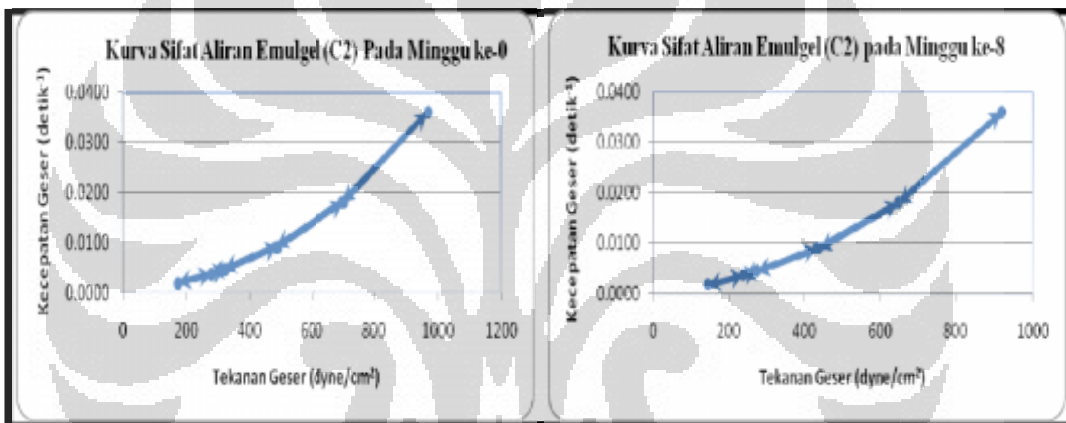
Gambar 4.8. Grafik rheologi sediaan hidroalkoholik gel (B2) pada minggu ke-0 (kiri) dan minggu ke-8 (kanan)



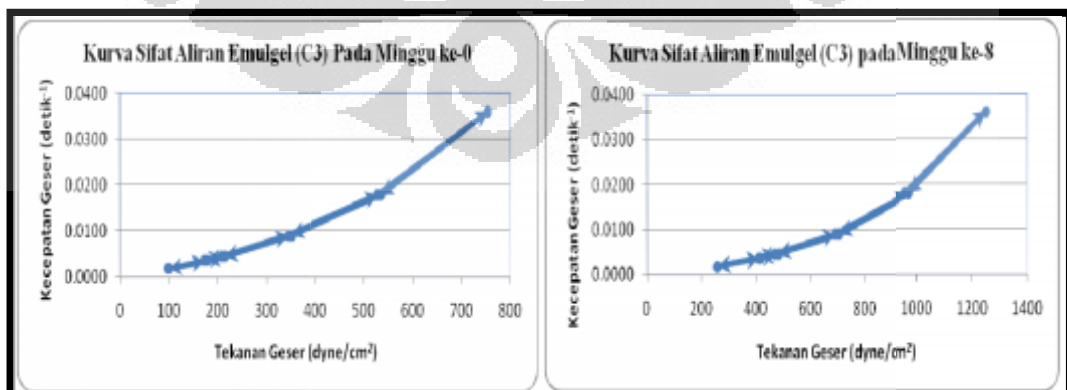
Gambar 4.9. Grafik rheologi sediaan hidroalkoholik gel (B3) pada minggu ke-0 (kiri) dan minggu ke-8 (kanan)



Gambar 4.10. Grafik rheologi sediaan emulgel (C1) pada minggu ke-0 (kiri) dan minggu ke-8 (kanan)



Gambar 4.11. Grafik rheologi sediaan emulgel (C2) pada minggu ke-0 (kiri) dan minggu ke-8 (kanan)



Gambar 4.12. Grafik rheologi sediaan emulgel (C3) pada minggu ke-0 (kiri) dan minggu ke-8 (kanan)

4.2.6 Uji Konsistensi

Uji konsistensi ini diukur menggunakan alat penetrometer untuk mengetahui apakah sediaan yang diuji memiliki daya sebar yang baik atau tidak berdasarkan nilai *yield value* yang diperoleh. Sediaan yang baik memiliki *yield value* antara 100 - 1000 dyne/cm² (Zatz & Kushia, 1996). Semakin rendah nilai *yield value*, maka akan semakin mudah sediaan tersebut disebar ke kulit, sebaliknya semakin tinggi sediaan *yield value* maka semakin sulit sediaan tersebut disebar ke kulit. Angka *yield value* pada masing-masing sediaan pada minggu ke-0 dan ke-8 dapat dilihat pada Tabel 4.6. Perhitungan angka *yield value* dapat dilihat pada Lampiran 31. Angka yang terukur pada skala menunjukkan kedalaman penetrasi dari sediaan tersebut.

Tabel 4.6. Data Hasil Pengamatan Uji Penetrasi Menggunakan Penetrometer Berbagai Sediaan Gel Pada Minggu ke-0 dan ke-8

Formula	Penetrasi (1/10 mm)		Yield Value (dyne/cm ²)	
	Minggu ke-0	Minggu ke-8	Minggu ke-0	Minggu ke- 8
A1	515	502	1391,85	1464,88
A2	390	400	2427,05	2307,22
A3	370	390	2696,53	2427,05
B1	555	530	1198,46	1314,19
B2	400	435	2307,22	1950,88
B3	375	392	2625,10	2402,35
C1	510	500	1419,28	1476,62
C2	370	380	2696,53	2556,47
C3	350	360	3013,51	2848,41

Keterangan:

A= Hidrogel; B = Hidroalkoholik gel; C= Emulgel

1= Kofein + HPMC 2%; 2 = Kofein + HPMC 2% + NaHA 0,5%; 3 = Kofein + NaHA 2%

Berdasarkan Tabel 4.6, sediaan hidrogel memiliki angka penetrasi lebih tinggi dibandingkan sediaan emulgel, tetapi lebih rendah dibandingkan sediaan hidroalkoholik gel. Angka penetrasi berbanding terbalik dengan *yield value*, semakin tinggi angka penetrasi maka akan semakin rendah angka *yield value*. *Yield value* memiliki satuan dyne/cm², sama seperti tekanan geser (*shearing stress*). Nilai *yield value* yang tinggi menunjukkan konsistensi sediaan yang

tinggi. Secara umum, semua sediaan tidak memenuhi persyaratan karena memiliki nilai *yield value* yang tinggi. Dengan demikian, sediaan tersebut tidak mudah disebar ke kulit.

Pada sediaan hidrogel A1 mengalami penurunan angka kedalaman penetrasi dari minggu ke-0 hingga minggu ke-8, sedangkan pada formula A2 dan A3 mengalami peningkatan angka kedalaman penetrasi dari minggu ke-0 hingga minggu ke-8. Selama 8 minggu, sediaan hidroalkoholik gel B1 mengalami penurunan angka kedalaman penetrasi, sedangkan formula B2 dan B3 mengalami peningkatan angka penetrasi. Begitu juga dengan sediaan emulgel, selama 8 minggu formula C1 mengalami penurunan angka kedalaman penetrasi, sedangkan formula C2 dan C3 mengalami peningkatan angka kedalaman penetrasi.

Terdapat kesamaan antara formula A1, B1, dan C1 yang mengalami penurunan angka kedalaman penetrasi. Ketiga formula yang mengandung basis HPMC tanpa NaHA. Hal ini menunjukkan bahwa HPMC selama waktu simpan meningkatkan nilai konsistensi atau *yield value* sediaan sehingga kedalaman penetrasi menurun. Begitu juga dengan formula A2, A3, B2, B3, C2, dan C3, terdapat kesamaan diantaranya yaitu mengalami peningkatan angka kedalaman penetrasi. Hal ini menunjukkan bahwa NaHA selama waktu simpan menurunkan konsistensi atau *yield value* sediaan. Keadaan ini sesuai dengan sifat NaHA yang sangat higroskopis sehingga keberadaan air dapat menurunkan konsistensi dari keenam formula tersebut (Chen & Abatangelo, 1999; Prehm, 1983; Rowe, Sheskey, & Owen, 2009).

Berdasarkan data pengamatan pada Tabel 4.7, terdapat korelasi antara viskositas, kedalaman angka penetrasi dan konsistensi (*yield value*). Peningkatan viskositas sediaan akan meningkatkan konsistensi sediaan sehingga menurunkan angka kedalaman penetrasinya. Sebaliknya, penurunan viskositas sediaan akan menurunkan konsistensi sediaan dan meningkatkan angka kedalaman penetrasinya.

Tabel 4.7. Data hasil pengukuran viskositas, penetrasi, dan *yield value* berbagai sediaan gel pada suhu kamar ($28^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) minggu ke-0 dan ke-8

Formula	Viskositas (Cps) Pada Kecepatan 2 rpm		Penetrasi (1/10 mm)		Yield Value (dyne/cm ²)	
	Minggu ke-0	Minggu ke-8	Minggu ke-0	Minggu ke-8	Minggu ke-0	Minggu ke-8
A1	14300	16000	515	502	1391,85	1464,88
A2	64000	59200	390	400	2427,05	2307,22
A3	130000	94000	370	390	2696,53	2427,05
B1	12000	12300	555	530	1198,46	1314,19
B2	58000	48000	400	435	2307,22	1950,88
B3	124000	72000	375	392	2625,10	2402,35
C1	20500	21200	510	500	1419,28	1476,62
C2	78000	66000	370	380	2696,53	2556,47
C3	144000	114000	350	360	3013,51	2848,41

Keterangan:

A= Hidrogel; B = Hidroalkoholik gel; C= Emulgel

1= HPMC 2%; 2 = HPMC 2% + NaHA 0,5%; 3 = NaHA 2%

4.2.7 Uji Mekanik (Sentrifugasi)

Uji mekanik melalui proses sentrifugasi dengan kecepatan 3750 rpm dalam suatu radius sentrifugasi selama 5 jam dilakukan untuk mengetahui kestabilan dari suatu sediaan terkait dengan pemisahan fase, khususnya emulgel. Menurut Bechner, uji ini setara dengan efek gravitasi untuk kira-kira satu tahun (Rieger, 2008). Foto hasil pengamatan uji mekanik dapat dilihat pada Gambar 4.13 – 4.15 dan data hasil pengamatan uji mekanik dapat dilihat pada Tabel 4.8.

Tabel 4.8. Data hasil pengamatan uji sentrifugasi berbagai sediaan gel pada kecepatan 3750 rpm

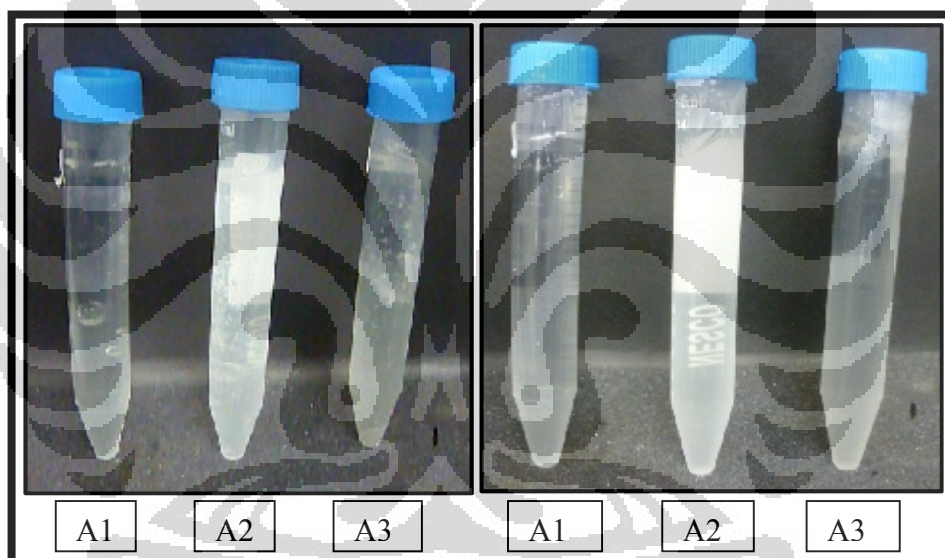
Formula	Sebelum Uji Mekanik	Sesudah Uji Mekanik
A1	Stabil	Tidak Terjadi Pemisahan Fase
A2	Stabil	Tidak Terjadi Pemisahan Fase
A3	Stabil	Tidak Terjadi Pemisahan Fase
B1	Stabil	Tidak Terjadi Pemisahan Fase
B2	Stabil	Tidak Terjadi Pemisahan Fase
B3	Stabil	Tidak Terjadi Pemisahan Fase
C1	Stabil	Terjadi Pemisahan Fase dan sineresis
C2	Stabil	Terjadi Pemisahan Fase di Dasar Wadah
C3	Stabil	Terjadi Pemisahan Fase di Dasar Wadah

Keterangan:

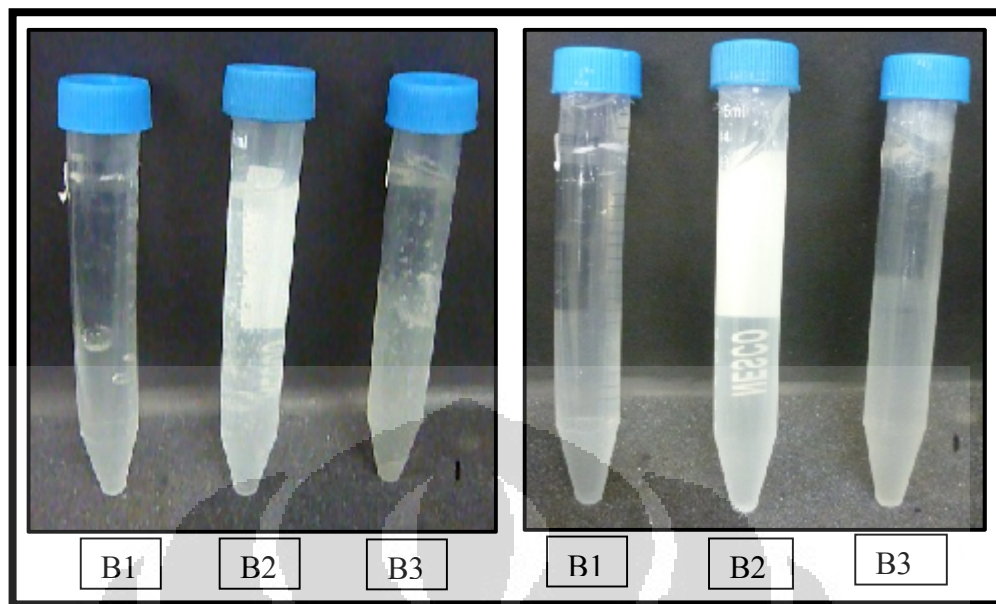
A= Hidrogel; B = Hidroalkoholik gel; C= Emulgel

1= HPMC 2%; 2 = HPMC 2% + NaHA 0,5%; 3 = NaHA 2%

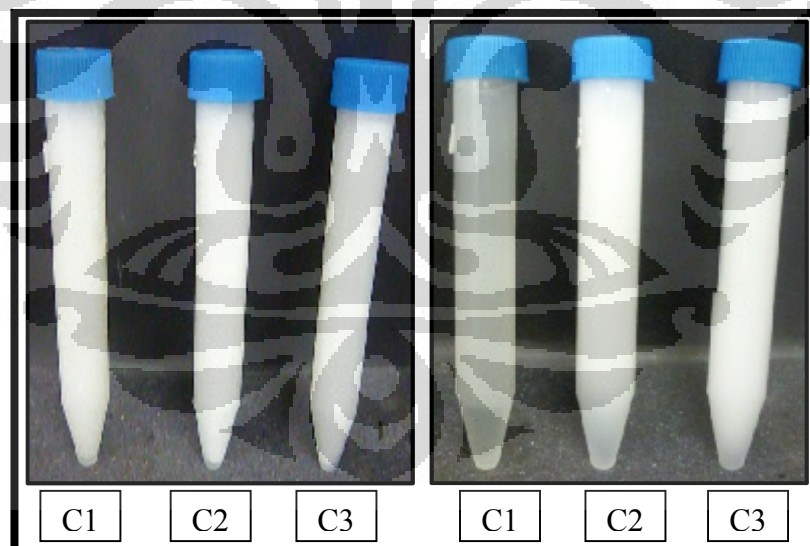
Berdasarkan Tabel. 4.8, dapat dilihat bahwa sediaan hidrogel formula A1, A2, dan A3 dan sediaan hidroalkoholik gel formula B1, B2, dan B3 menunjukkan sifat yang stabil karena tidak mengalami pemisahan fase. Hal ini menunjukkan bahwa konsentrasi basis gel yang digunakan sangat baik untuk menahan pelarutnya agar tidak keluar dari matriks polimer. Foto pengamatan sediaan hidrogel dan hidroalkoholik gel sebelum dan sesudah uji mekanik dapat dilihat pada Gambar 4.13 dan Gambar 4.14 pada daftar gambar. Sebaliknya, sediaan emulgel formula C1, C2, dan C3 tidak stabil karena mengalami pemisahan fase, terutama pada formula C1. Hal ini disebabkan oleh kurangnya konsentrasi basis gel yang digunakan. Foto pengamatan sediaan emulgel sebelum dan sesudah uji mekanik dapat dilihat pada Gambar 4.15.



Gambar 4.13. Foto hasil pengamatan organoleptis berbagai sediaan hidrogel sebelum (kiri) dan sesudah (kanan) uji mekanik: A1 (HPMC 2%); A2 (HPMC 2% + NaHA 0,5%); A3 (NaHA 2%)



Gambar 4.14. Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan hidroalkoholik gel sebelum (kiri) dan sesudah (kanan) uji mekanik: B1 (HPMC 2%); B2 (HPMC 2% + NaHA 0,5%); B3 (NaHA 2%)



Gambar 4.15. Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan emulgel sebelum (kiri) dan sesudah (kanan) uji mekanik: C1 (HPMC 2%); C2 (HPMC 2% + NaHA 0,5%); C3 (NaHA 2%)

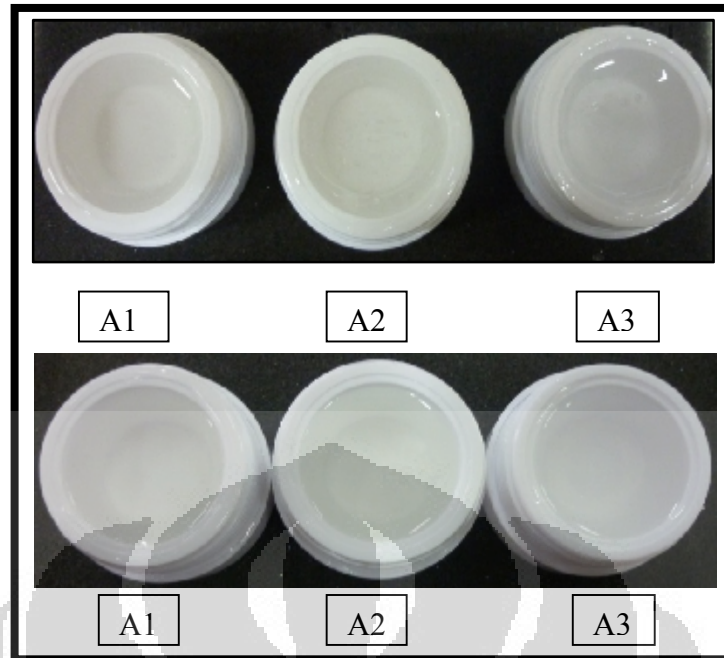
Berdasarkan Gambar 4.15, formula C1 mengalami pemisahan fase antara emulsi dan gel. Pemisahan emulsi ini juga mengakibatkan terjadinya sineresis atau

Universitas Indonesia

keluarnya pelarut dari matriks gel. Lapisan minyak berada di atas, sedangkan lapisan air berada di bawahnya tertahan oleh matriks gel. Hal ini disebabkan oleh massa jenis minyak lebih kecil dibandingkan massa jenis air. Formula C2 dan C3 terlihat lebih stabil dibandingkan formula C1. Terlihat dari gambar tersebut bahwa pemisahan fase hanya terjadi sedikit di bagian dasar wadah. Lapisan emulsi memisah pada bagian bawah, namun pada lapisan atas emulgel tetap stabil dan tidak terjadi sineresis. Pemisahan pada formula C3 lebih sedikit dibandingkan C2 sehingga formula C3 lebih stabil dibandingkan formula C2.

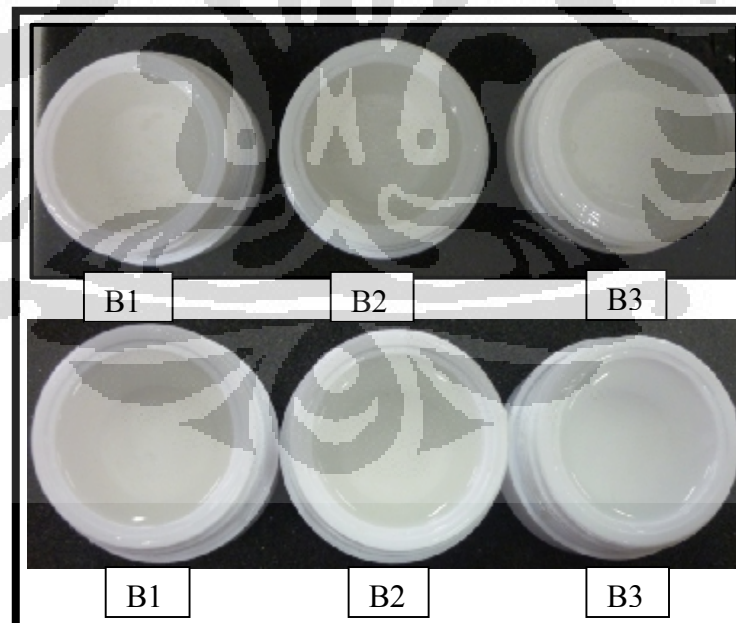
4.2.8 Uji Enam Siklus (*Cycling Test*)

Uji ini dilakukan selama 6 siklus. Sediaan disimpan pada suhu rendah selama 24, lalu disimpan pada suhu tinggi selama 24 jam berikutnya. Data hasil pengamatan uji enam siklus (*cycling test*) dapat dilihat pada Lampiran 26. Semua sediaan menunjukkan sifat yang stabil secara organoleptis dan homogenitas, kecuali pada sediaan emulgel formula C1. Pada formula ini terjadi sineresis yakni terjadinya perpisahan pelarut dari pembawanya. Hal ini menunjukkan bahwa konsentrasi HPMC yang digunakan sebagai basis gel tidak cukup menahan penjerapan emulsi dalam matriksnya. Foto sediaan hidrogel, hidroalkoholik gel, dan emulgel sebelum serta sesudah *cycling test* dapat dilihat pada Gambar 4.16 – 4.18.



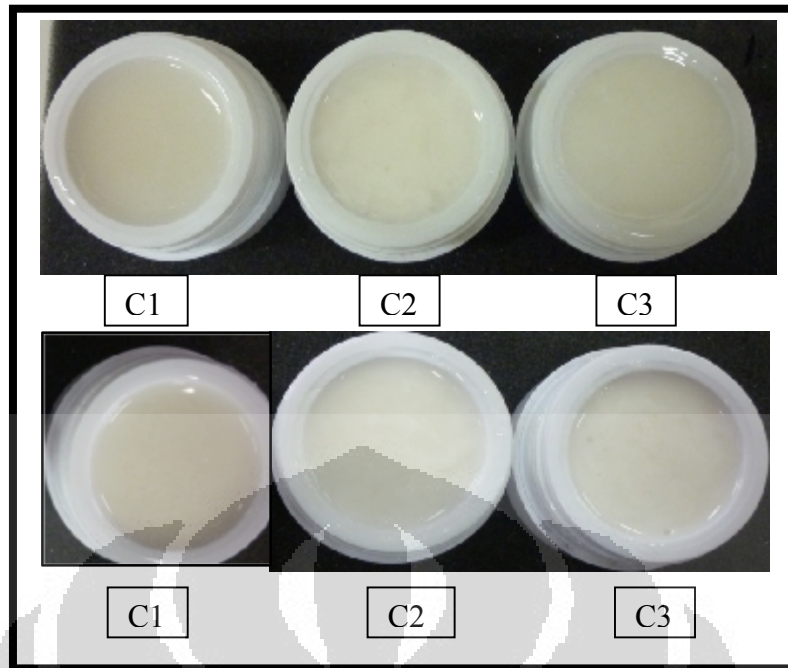
Keterangan: A1 (HPMC 2%); A2 (HPMC 2% + NaHA 0,5%); A3 (NaHA 2%)

Gambar 4.16. Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan hidrogel sebelum (atas) dan sesudah (bawah) uji enam siklus (*cycling test*).



Keterangan: B1 (HPMC 2%); B2 (HPMC 2% + NaHA 0,5%); B3 (NaHA 2%)

Gambar 4.17. Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan hidroalkoholik gel sebelum (atas) dan sesudah (bawah) uji enam siklus (*cycling test*)



Keterangan: C1 (HPMC 2%); C2 (HPMC 2% + NaHA 0,5%); C3 (NaHA 2%)

Gambar 4.18. Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan emulgel sebelum (atas) dan sesudah (bawah) uji enam siklus (*cycling test*)

4.3 Uji Penetrasi Secara *in Vitro*

Uji penetrasi dilakukan secara *in vitro* menggunakan sel difusi Franz. Prinsip kerja difusi Franz adalah dengan meletakkan membran semi permeabel di antara kompartemen donor dan reseptor, kemudian senyawa-senyawa yang melewati lapisan epidermis kulit menuju cairan reseptor diukur kadarnya menggunakan teknik analisis spektrofotometri UV-VIS.

Membran yang dipakai pada uji penetrasi adalah kulit tikus betina strain *Sprague-Dawley* yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan ± 200 gram. Alasan digunakan kulit tikus sebagai membran adalah kulit tersebut lebih mudah didapat dibandingkan kulit manusia dan memiliki permeabilitas yang mirip dengan manusia walaupun tetap lebih besar dibandingkan manusia. Koefisien permeabilitas kulit manusia sebesar $92,27 \text{ cm/jam} \times 10^5$, sedangkan kulit tikus yang sudah dicukur bulunya memiliki koefisien permeabilitas sebesar $103,08 \text{ cm/jam} \times 10^5$ (Wester & Maibach, 1990). Selain itu, penggunaan kulit tikus dapat mengurangi variasi antar individu karena berat tikus yang digunakan berada pada rentang yang sama dan diberi perlakuan yang sama (Barret, 1969). Kulit yang

Universitas Indonesia

diambil adalah kulit bagian abdomen karena bagian tersebut merupakan bagian kulit tikus terluas.

Sebelum dilakukan proses pengulitan, bulu-bulu tikus yang berada di permukaan dicukur menggunakan silet sampai bersih, setelah itu tikus dikuliti tanpa diambil bagian lemaknya. Sisa-sisa lemak dapat dihilangkan menggunakan pinset secara berhati-hati agar tidak merobek bagian kulit tersebut. Kulit yang sobek tidak dapat digunakan karena akan mempengaruhi hasil penetrasi. Penghilangan lemak dilakukan untuk memperkecil variasi dari kulit tikus karena tujuan dari penetrasi ini adalah zat aktif dapat mencapai lapisan subkutan. Adanya lemak akan mempengaruhi penetrasi kofein ke dalam lapisan subkutan. Kulit tersebut kemudian direndam dalam dapar fosfat pH 7,4 sebelum digunakan atau dapat disimpan pada suhu 5° C agar tidak rusak dalam rentang waktu 24 jam.

Larutan yang digunakan sebagai cairan pada kompartemen reseptor adalah dapar fosfat pH 7,4 karena larutan ini menggambarkan cairan fisiologis tubuh. Sebelum digunakan, dapar fosfat harus selalu dicek pH-nya. Perubahan pH larutan akan mempengaruhi hasil analisis spektrofotometri karena dapat mengakibatkan perubahan serapan atau daya serap dan panjang gelombang maksimum zat tersebut, seperti perubahan serapan hiperkromik dan hipokromik serta perubahan panjang gelombang hipsokromik dan batokromik (Harmita, 2006).

Suhu yang dibutuhkan selama proses difusi berlangsung adalah suhu 37° C. Suhu ini mirip dengan suhu tubuh normal manusia. Suhu harus dijaga konstan karena perubahan suhu akan mempengaruhi penetrasi zat aktif dari sediaan tersebut. Semakin tinggi suhu, maka akan semakin cepat dan semakin banyak zat aktif yang masuk ke dalam kompartemen reseptor karena membran kulit menjadi lebih permeabel. Penjagaan suhu dilakukan dengan cara mengalirkan air dari termostat ke dalam pelapis air (*water jacket*).

Proses pengadukan pada cairan reseptor dibantu menggunakan pengaduk magnetik (*magnetic stirrer*) berkecepatan 500 rpm. Tujuannya adalah untuk mempercepat proses homogenisasi dari zat yang terpenetrasi ke dalam cairan pada kompartemen reseptor. Perbedaan kecepatan pengadukan akan mempengaruhi analisis hasil penetrasi. Pengadukan berkecepatan tinggi menjadikan larutan cepat

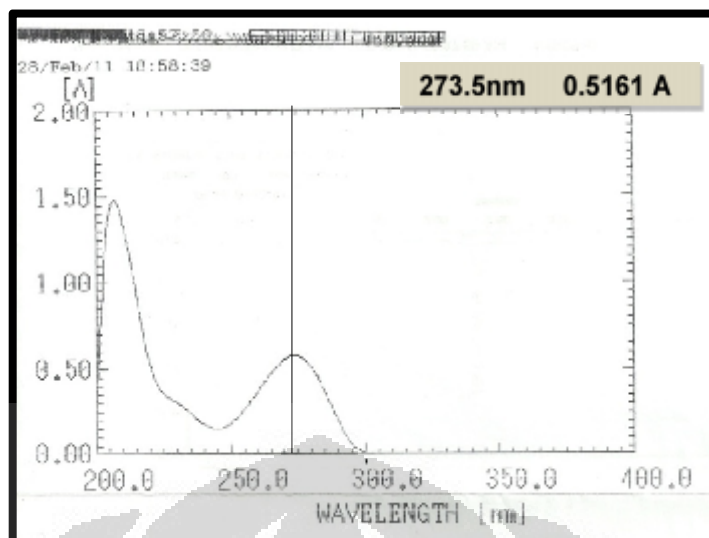
homogen dibandingkan kecepatan rendah. Oleh karena itu, kecepatan pengadukan harus dijaga agar tetap konstan

Kondisi perlakuan pada masing-masing sediaan yang akan diuji diusahakan sama karena akan mempengaruhi nilai koefisien variasinya. Misalnya, adanya gelembung udara atau pusaran pada saat proses difusi berlangsung dapat mempengaruhi analisis hasil penetrasi secara signifikan. Pusaran tersebut menyebabkan timbulnya celah antara membran dengan cairan reseptor sehingga dapat menghalangi penetrasi zat aktif menuju cairan reseptor. Proses pengambilan sampel diusahakan pada titik yang sama serta digunakan *syringe* yang sama untuk menghindari pengaruh terhadap analisis hasil penetrasi sediaan tersebut. Ketebalan kulit tikus yang digunakan juga memenuhi kriteria tebal sekitar 0,66 mm serta luas permukaan tikus yaitu sekitar 1,76625 cm².

Jumlah sampel yang diambil dari cairan kompartemen reseptor adalah 0,5 ml kemudian diencerkan dengan labu ukur 10,0 ml menggunakan dapar fosfat pH 7,4. Volume sampel yang diambil segera digantikan oleh dapar fosfat pH 7,4 dengan volume yang sama untuk menjaga agar konsentrasi selalu rendah. Keadaan ini disebut *sink condition*. Kompartemen donor sebagai sumber dan kompartemen reseptor sebagai *sink* (Martin, Swarbrick, & Cammarata, 1993). Setelah itu, kofein yang terpenetrasi diukur konsentrasinya menggunakan alat spektrofotometer UV-VIS. Konsentrasi (ppm) kofein yang didapat dikalikan dengan faktor koreksi (20x). Teknik analisis spektrofotometri lebih disukai karena penggunaannya mudah dan proses analisisnya cepat walaupun terdapat banyak kekurangan seperti sensitivitas dan selektivitasnya kurang baik karena dapat mendeteksi gugus kromofor selain kofein, yaitu: nipagin, nipasol, dan BHT.

4.3.1 Pembuatan Kurva Kalibrasi Kofein

Pengukuran konsentrasi zat aktif yang terpenetrasi dalam cairan reseptor dianalisis secara spektrofotometri menggunakan alat spektrofotometer UV-VIS. Pengukuran serapan dilakukan pada panjang gelombang maksimum berdasarkan hasil yang didapat dari kurva serapan yang dapat dilihat pada Gambar 4.19, yaitu pada panjang gelombang 273,5 nm.

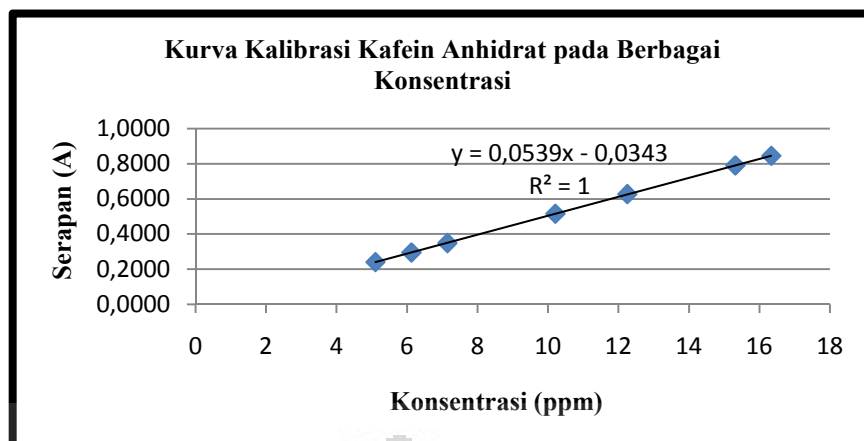


Gambar 4.19. Spektrum serapan kafein 10 ppm dalam dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang ($\lambda=273,5$ nm)

Sebelum dilakukan pengukuran sampel, terlebih dahulu dibuat kurva kalibrasinya. Persamaan kurva kalibrasi yang diperoleh adalah $y = -0,0343 + 0,0539 x$ dan nilai $r = 0,9999$. Data hasil pengamatan kurva kalibrasi dapat dilihat pada Tabel 4.9 yang tercantum dalam daftar tabel dan grafik kurva kalibrasi dapat dilihat pada Gambar 4.40.

Tabel 4.9. Data kurva kalibrasi kafein dalam pelarut dapar fosfat pH 7,4 pada $\lambda=273,5$ nm

Konsentrasi (ppm)	Serapan (A)	Persamaan Garis
5,105	0,2416	$r = 0,9999$ $a = -0,0343$ $b = 0,0539$ $y = -0,0343 + 0,0539x$
6,126	0,2960	
7,147	0,3495	
10,210	0,5161	
12,252	0,6279	
15,315	0,7914	
16,336	0,8457	



Gambar 4.20. Kurva kalibrasi kofein dalam pelarut dapar fosfat pH 7,4

4.3.2 Perhitungan LOD dan LOQ

Harga LOD dan LOQ dapat dihitung dari data kurva kalibrasi. Data kurva kalibrasi dapat dilihat pada Tabel 4.16 dan perhitungan LOD dan LOQ dapat dilihat pada Lampiran 32. Nilai LOD yang diperoleh adalah 0,0609 ppm dan nilai LOQ yang diperoleh adalah 0,2029 ppm. Perhitungan harga LOD ini bertujuan untuk mengetahui jumlah terkecil analit dalam sampel yang masih memberikan respon yang cukup bermakna atau dapat diukur dibandingkan dengan blanko. Di sisi lain, perhitungan LOQ bertujuan untuk mengetahui kuantitasi terkecil analit dalam sampel yang masih memberikan respon yang memenuhi kriteria cermat dan seksama (Harmita, 2006).

Tabel 4.10. Data perhitungan LOD dan LOQ kofein dalam pelarut dapar fosfat pH 7,4 pada $\lambda=273,5$ nm

Konsentrasi (x)	Serapan (y)	Yi	(y-yi)	(y-yi) ²
5,105	0,2416	0,2409	0,00070	0,0000004900
6,126	0,2960	0,2960	0,00002	0,0000000004
7,147	0,3495	0,3510	-0,00150	0,0000022500
10,210	0,5161	0,5162	-0,00006	0,0000000036
12,252	0,6279	0,6263	0,00164	0,0000026896
15,315	0,7914	0,7914	0,00001	0,0000000001
16,336	0,8457	0,8464	-0,00074	0,0000005476
			$\Sigma =$	0,0000059813
			Sb =	0,0010937367
			LOD =	0,0608758839 ppm
			LOQ =	0,2029196130 ppm

4.3.3 Uji Perolehan Kembali Kofein

Sediaan-sediaan yang telah dibuat, diukur kembali persentase kadarnya untuk mengetahui apakah sediaan tersebut memenuhi batas spesifikasi uji perolehan kembali atau tidak. Persentase perolehan kembali dinyatakan sebagai rasio antara hasil kadar yang diperoleh dengan hasil kadar sebenarnya. Kriteria cermat diberikan jika hasil analisis memberikan rasio antara 80-120% (Harmita, 2006).

Berdasarkan data yang didapat dari hasil percobaan triplo pada Tabel 4.11, perolehan rata-rata formula A1: 106,63%; formula A2: 108,10%; formula A3: 101,42%; formula B1: 99,96%; formula B2: 102,29%; formula B3: 102,13%; formula C1: 103,17%; formula C2: 110,98%; formula C3: 100,74%. Dengan demikian, semua sediaan memenuhi batas spesifikasi. Perhitungan uji perolehan kembali dapat dilihat pada Lampiran 33.

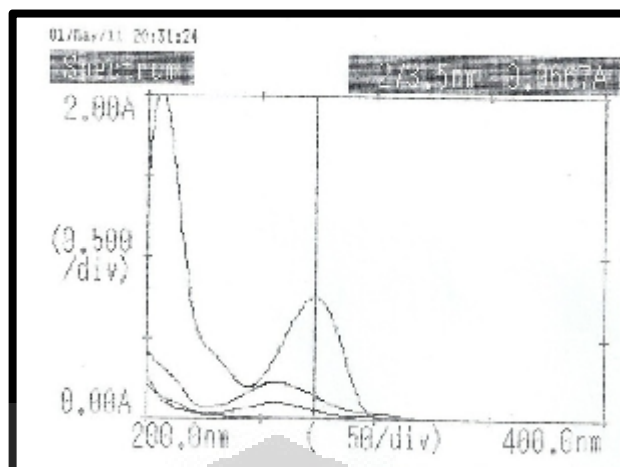
Tabel 4.11. Data hasil perhitungan uji perolehan kembali (UPK) kofein pada berbagai sediaan gel

Sediaan	Serapan (A)	Konsentrasi (ppm)	Perolehan Kembali (%)	Perolehan Rata-rata (%)
A1	0,4096	8,2334	104,75	106,63
	0,4141	8,3167	105,81	
	0,4290	8,5933	109,33	
A2	0,4213	8,4511	107,52	108,10
	0,4238	8,4967	108,80	
	0,4233	8,4880	107,99	
A3	0,2949	6,1057	101,76	101,42
	0,2968	6,1404	102,34	
	0,2897	6,0090	100,15	
B1	0,3897	7,8647	100,06	99,96
	0,3899	7,8694	100,12	
	0,3882	7,8364	99,70	
B2	0,3043	6,2803	102,02	102,29
	0,3104	6,3935	103,86	
	0,3009	6,2173	101,00	
B3	0,4046	8,1413	103,58	103,12
	0,4011	8,0754	102,74	
	0,3975	8,0997	103,05	
C1	0,4068	8,1823	104,10	103,17
	0,4017	8,0872	102,89	
	0,4001	8,0573	102,51	
C2	0,3356	6,8609	109,81	110,98
	0,3276	6,7125	109,01	
	0,3493	7,1150	114,12	
C3	0,3759	7,6091	100,12	100,74
	0,3755	7,6008	101,01	
	0,3758	7,6068	101,09	

4.3.4 Uji Penetrasi Kofein

Sediaan yang diuji penetrasinya adalah sediaan yang stabil, yaitu pada awal pembuatan minggu pertama. Ada 18 sediaan yang diuji penetrasinya, yaitu: sediaan hidrogel A1 dan kontrol negatif, hidrogel A2 dan kontrol negatif, hidrogel A3 dan kontrol negatif, hidroalkoholik gel B1 dan kontrol negatif, hidroalkoholik gel B2 dan kontrol negatif, hidroalkoholik gel B3 dan kontrol negatif, emulgel C1 dan kontrol negatif, emulgel C2 dan kontrol negatif, serta emulgel C3 dan kontrol negatif. Sediaan-sediaan kontrol negatif hanya mengandung basis dan zat-zat lainnya, tetapi tidak mengandung zat aktif (kofein). Proses pengujian ini dilakukan selama 8 jam. Sampel diambil pada 11 titik, yaitu pada menit ke-10, menit ke-30, menit ke-60, menit ke-90, menit ke-120, menit ke-180, menit ke-240, menit ke-300, menit ke-360, menit ke-420, dan menit ke-480. Sampel yang diambil sebanyak 0,5 ml ini kemudian diencerkan dalam labu 10,0 ml dengan dapar fosfat pH 7,4. Setelah itu, diukur serapannya secara spektrofotometri pada panjang gelombang 273,5 nm. Data hasil analisis spektrofotometri tercantum dalam Lampiran 27.

Selain sediaan yang mengandung zat aktif, sediaan kontrol negatif (tanpa zat aktif) juga perlu diuji untuk mengetahui adanya pengaruh zat-zat lain terhadap penetrasi kofein. Berdasarkan Gambar 4.21, spektrum serapan nipagin, nipasol, dan BHT bertumpuk pada panjang gelombang maksimum kofein (273,5 nm) sehingga absorbansi kofein menjadi lebih tinggi. Ketiga zat ini memiliki gugus kromofor yang ikut terdeteksi oleh spektrofotometer UV-VIS. Oleh karena itu, dilakukan pengoreksian menggunakan basis tanpa zat aktif.



Gambar 4.21. Kurva spektrum serapan kofein, nipagin, nipasol, dan BHT pada panjang gelombang ($\lambda = 273,5 \text{ nm}$)

Terdapat kemungkinan bahwa ketiga senyawa pengganggu tersebut (nipagin, nipasol, dan BHT) dapat berpenetrasi dan jumlahnya dapat meningkat seiring bertambahnya waktu, seperti kofein. Berdasarkan Tabel 3.1, jumlah nipagin dan nipasol pada sediaan hidrogel dan hidroalkoholik gel adalah 0,3%, sedangkan jumlah nipagin, nipasol, dan BHT pada sediaan emulgel adalah 0,4%. Jumlah ini cukup signifikan dalam mempengaruhi serapan kofein. Oleh karena itu, dilakukan faktor koreksi pada tiap menit pengambilan sampel dengan cara mengurangi serapan kofein dengan serapan kontrol negatif pada panjang gelombang yang sama. Pengkoreksian ini tidak dapat diwakili oleh satu sediaan saja karena masing-masing sediaan memiliki jenis basis atau pengisi yang berbeda sehingga kemampuan penetrasinya tiap menit dapat berbeda-beda.

Uji penetrasi percutan secara *in vitro*, memiliki 2 parameter utama, yaitu jumlah kumulatif zat aktif yang terpenetrasi, baik dalam bentuk massa/cm² (contoh: $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) atau persentase dosis terpenetrasi dan laju penetrasi atau fluks (laju dan waktu penetrasi) (Lehman, Rzaszutak, & Raney, 2008). Jumlah kumulatif dihitung berdasarkan rumus pada Persamaan 3.2. Dari hasil yang diperoleh, dapat dihitung persentase kofein yang terpenetrasi. Perhitungan jumlah kumulatif dan persentase kofein yang terpenetrasi dapat dilihat pada Lampiran 34 dan Lampiran 35. Data hasil perhitungan jumlah kumulatif dan persentase kofein yang terpenetrasi dapat dilihat pada Tabel 4.12 dan Tabel 4.13.

Tabel 4.12. Data hasil perhitungan jumlah kumulatif kofein yang terpenetrasi dalam dapar fosfat pH 7,4 pada berbagai sediaan gel

Waktu (Menit)	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)								
	A1	A2	A3	B1	B2	B3	C1	C2	C3
10	183,49	195,26	181,17	186,97	181,94	205,15	164,73	152,50	175,95
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	3,36	0,70	3,69	6,33	0,69	10,69	3,61	3,75	5,53
30	224,81	384,48	236,32	239,58	210,60	302,00	188,48	221,85	176,80
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	2,07	8,94	19,97	6,57	8,46	29,51	4,15	19,57	14,11
60	345,79	528,68	292,55	338,20	296,78	506,15	201,04	249,17	273,37
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	18,22	4,32	19,99	1,89	45,69	12,91	4,42	26,59	7,25
90	433,97	677,18	393,92	412,58	384,98	537,25	221,90	306,06	354,90
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	15,36	4,97	8,02	27,59	10,84	537,25	4,90	2,02	22,57
120	540,42	710,63	474,69	528,13	507,32	569,06	274,59	353,69	400,31
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	17,45	2,82	20,40	3,35	3,23	10,74	6,08	10,07	18,46
180	591,68	810,40	594,71	702,60	659,47	616,59	289,37	696,43	630,22
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	9,30	9,03	10,49	11,54	3,05	5,05	6,41	21,13	9,39
240	642,08	862,33	768,77	1071,69	971,71	683,22	445,74	813,86	813,06
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	20,02	0,46	10,46	73,32	23,94	4,10	9,96	1,38	996,42
300	702,14	900,27	1149,85	1187,32	1498,08	676,45	566,10	954,93	1252,60
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	19,61	6,55	1,12	17,87	5,77	27,11	12,68	83,40	15,21
360	759,93	938,24	1281,89	1370,59	1592,50	681,94	701,86	1061,97	1490,27
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	8,08	6,32	9,39	19,07	22,72	29,23	15,76	3,36	20,88
420	820,49	984,17	1343,86	1575,09	1789,72	663,72	775,95	1164,89	1484,08
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	3,25	28,10	2,47	23,94	71,10	7,54	17,43	16,63	20,81
480	852,39	1077,65	1405,76	1659,02	1997,29	650,07	917,50	1263,93	1575,90
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,13	11,57	2,43	1,97	20,12	7,38	16,81	11,76	5,49

Keterangan:

A= Hidrogel; B = Hidroalkoholik gel; C= Emulgel

1= HPMC 2%; 2 = HPMC 2% + NaHA 0,5%; 3 = NaHA 2%

Tabel 4.13 Data hasil perhitungan persentase (%) kofein yang terpenetrasi dalam dapar fosfat pH 7,4 pada berbagai sediaan gel

Waktu (Menit)	% Terpenetrasi								
	A1	A2	A3	B1	B2	B3	C1	C2	C3
10	2,03	2,13	2,10	2,20	2,09	2,34	1,88	1,62	2,07
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,04	0,01	0,04	0,07	0,01	0,12	0,04	0,04	0,07
30	2,48	3,80	2,74	2,82	2,42	3,45	2,15	2,35	2,08
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,02	0,10	0,23	0,08	0,10	0,34	0,05	0,21	0,17
60	3,82	5,76	3,40	3,98	3,42	5,78	2,29	2,64	3,22
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,20	0,05	0,23	0,02	0,53	0,15	0,05	0,28	0,09
90	4,79	7,38	4,57	4,86	4,43	6,13	2,53	3,25	4,18
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,17	0,05	0,09	0,32	0,12	0,03	0,06	0,02	0,27
120	5,97	7,74	5,51	6,22	5,84	6,50	3,13	3,75	4,71
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,19	0,03	0,24	0,04	0,04	0,12	0,07	0,11	0,22
180	6,53	8,83	6,90	8,28	7,59	7,04	3,30	7,39	7,42
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,10	0,10	0,12	0,14	0,04	0,06	0,07	0,22	0,11
240	7,09	9,39	8,93	12,62	11,19	7,80	5,09	8,64	9,57
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,22	0,01	0,12	0,86	0,28	0,05	0,11	0,01	0,30
300	7,75	9,81	13,35	13,99	17,24	7,72	6,46	10,13	11,73
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,22	0,07	0,01	0,21	0,07	0,31	0,14	0,88	0,11
360	8,39	10,22	14,88	16,15	18,33	7,79	8,01	11,27	14,75
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,09	0,07	0,11	0,22	0,26	0,33	0,18	0,04	0,18
420	9,06	10,71	15,60	18,55	20,60	7,58	8,86	12,36	17,55
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,04	0,31	0,03	0,28	0,82	0,09	0,20	0,18	0,25
480	9,41	11,74	16,32	19,54	22,99	7,42	10,47	13,41	18,56
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,01	0,13	0,03	0,02	0,23	0,08	0,19	0,12	0,06

Keterangan:

A= Hidrogel; B = Hidroalkoholik gel; C= Emulgel

1= HPMC 2%; 2 = HPMC 2% + NaHA 0,5%; 3 = NaHA 2%

Fluks dapat dihitung dengan menarik garis linear dari kurva jumlah kumulatif zat aktif yang terpenetrasi terhadap waktu sehingga didapat persamaan $y = a + bx$, b atau kemiringan garis menyatakan nilai fluks yang dapat diamati

pada Gambar 4.22. Nilai ini secara normal menyatakan unit tunggal pada permukaan kulit (Utley, 2001). Garis yang memiliki koefisien korelasi (r) kurang dari 0,98 tidak dapat dihitung nilai fluksnya (Thakker & Chern, 2003). Cara lain untuk menghitung fluks adalah menggunakan persamaan hukum Fick pertama, yaitu jumlah kumulatif zat aktif yang terpenetrasi melalui satuan luas dalam satuan waktu ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$). Contoh perhitungan fluks dapat dilihat pada Lampiran 36. Data hasil perhitungan fluks dapat dilihat pada Tabel 4.14.

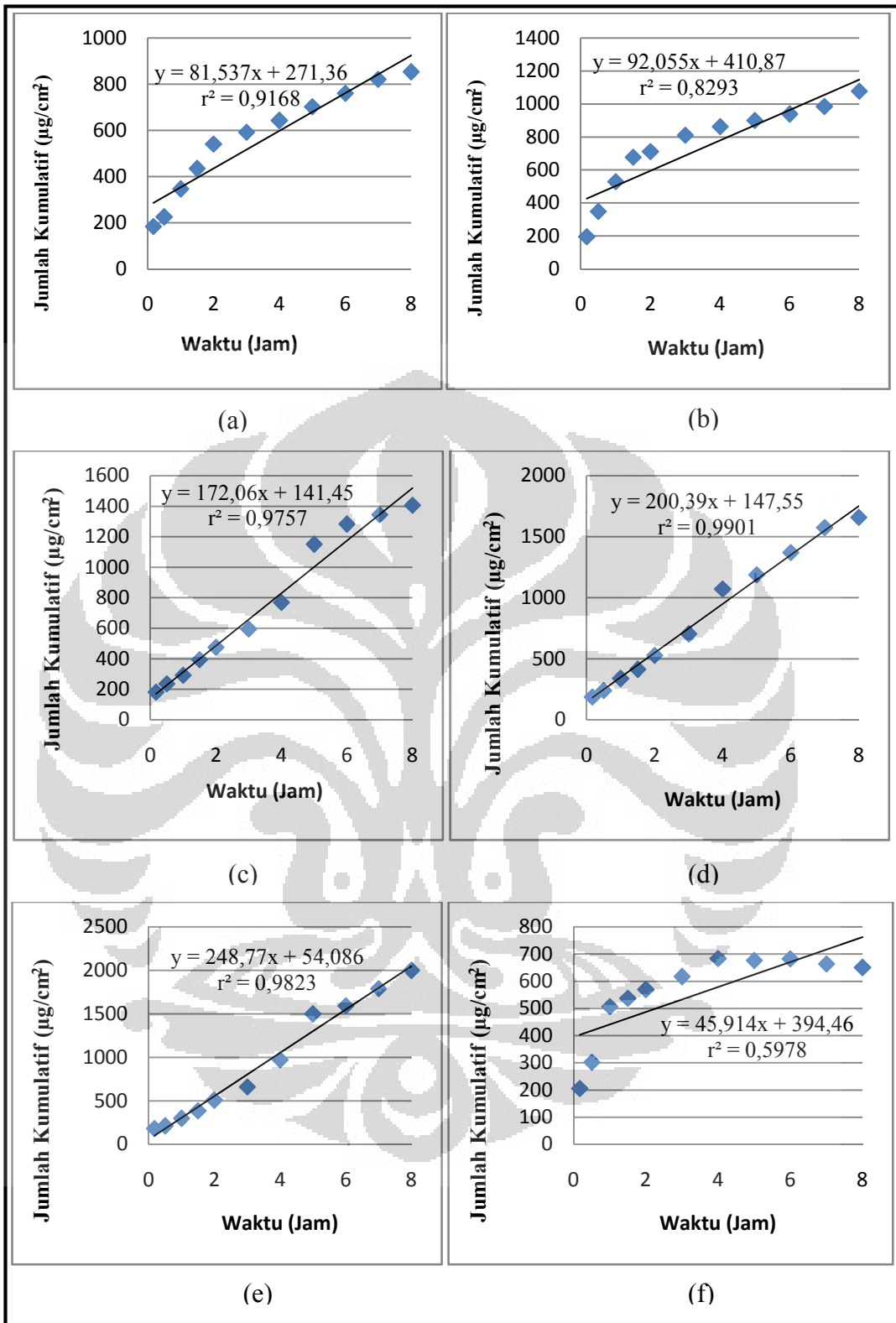
Tabel 4.14. Data hasil perhitungan fluks atau kecepatan penetrasi kofein dalam dapar fosfat pH 7,4 pada berbagai sediaan gel

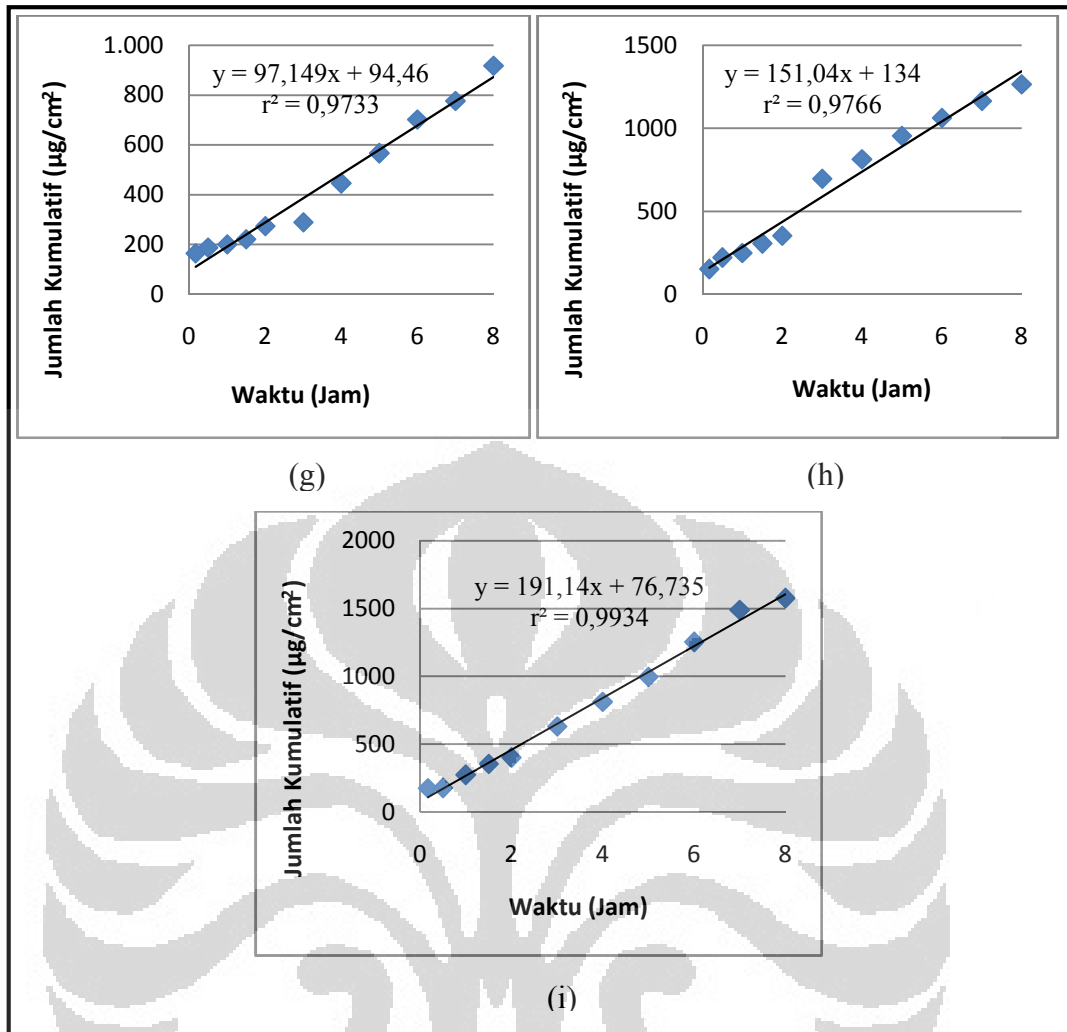
Waktu (Menit)	Fluks ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$)								
	A1	A2	A3	B1	B2	B3	C1	C2	C3
10	1100,95 ± 20,19	1171,56 ± 4,22	1087,03 ± 22,15	1121,84 ± 37,98	1091,67 ± 4,14	1230,91 ± 64,16	988,35 ± 21,67	915,02 ± 22,50	1055,67 ± 33,17
30	449,61 ± 4,14	696,95 ± 17,87	472,64 ± 39,94	479,17 ± 13,15	421,20 ± 16,91	604,00 ± 59,02	376,96 ± 8,31	443,70 ± 39,13	353,59 ± 28,21
60	345,79 ± 18,22	528,68 ± 4,32	292,55 ± 19,99	338,20 ± 1,89	296,78 ± 45,69	506,15 ± 12,91	201,04 ± 4,42	249,17 ± 26,59	273,37 ± 7,25
90	289,31 ± 10,24	451,45 ± 3,31	262,61 ± 5,35	275,05 ± 18,39	256,66 ± 7,22	358,17 ± 1,91	147,93 ± 3,27	204,04 ± 1,34	236,60 ± 15,05
120	270,21 ± 8,73	355,32 ± 1,41	237,35 ± 10,20	264,07 ± 1,68	253,66 ± 1,61	284,53 ± 5,37	137,29 ± 3,04	176,84 ± 5,03	200,16 ± 9,23
180	197,23 ± 3,10	270,13 ± 3,01	198,24 ± 3,50	234,20 ± 3,85	219,82 ± 1,02	205,53 ± 1,68	96,46 ± 2,14	232,14 ± 7,04	210,07 ± 3,13
240	160,52 ± 5,00	215,58 ± 0,11	192,19 ± 2,61	267,92 ± 18,33	242,93 ± 5,99	170,80 ± 1,02	111,44 ± 2,49	203,47 ± 0,34	203,26 ± 6,27
300	140,43 ± 3,92	180,05 ± 1,31	229,97 ± 0,22	237,46 ± 3,57	299,62 ± 1,15	135,29 ± 5,42	113,22 ± 2,54	190,99 ± 16,68	199,28 ± 1,86
360	126,65 ± 1,35	156,37 ± 1,05	213,65 ± 1,57	228,43 ± 3,18	265,42 ± 3,79	113,66 ± 4,87	116,98 ± 2,63	176,99 ± 0,56	208,77 ± 2,53
420	117,21 ± 0,46	140,60 ± 4,01	191,98 ± 0,39	225,01 ± 3,42	255,67 ± 10,16	94,82 ± 1,08	110,85 ± 2,49	166,41 ± 2,38	212,90 ± 2,98
480	106,55 ± 0,14	134,71 ± 1,45	175,72 ± 0,30	207,38 ± 0,25	249,66 ± 2,51	81,26 ± 0,92	114,69 ± 2,10	157,99 ± 1,47	196,99 ± 0,69

Keterangan:

A= Hidrogel; B = Hidroalkoholik gel; C= Emulgel

1= HPMC 2%; 2 = HPMC 2% + NaHA 0,5%; 3 = NaHA 2%





Keterangan:

Gambar a, b, dan f memiliki nilai fluks yang tidak linier dari menit ke-10 hingga jam ke-8 ($r < 0.98$) dan dianggap memiliki fluks 2 fase

Gambar 4.22. Profil jumlah kumulatif kafein yang terpenetrasi pada sediaan hidrogel A1 (a), hidrogel A2 (b), hidrogel A3 (c), hidroalkoholik gel B1 (d), hidroalkoholik gel B2 (e), hidroalkoholik gel B3 (f), emulgel C1 (g), emulgel C2 (h), emulgel C3 (i)

Tabel 4.15. Data perhitungan jumlah kumulatif kofein yang terpenetrasi, persentase kofein yang terpenetrasi, dan fluks sediaan hidrogel, hidroalkoholik gel, dan emulgel selama 8 jam

Sediaan	Jumlah Kumulatif Terpenetrasi ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$)	Persentase (%) Terpenetrasi	Fluks ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$)
A1	852,39 \pm 1,13	9,41 \pm 0,01	198,77 \pm 7,05*; 53,98 \pm 2,22**
A2	1077,65 \pm 11,57	11,74 \pm 0,13	359,34 \pm 7,34*; 56,82 \pm 2,16**
A3	1405,76 \pm 2,43	16,32 \pm 0,03	172,06 \pm 2,20
B1	1659,02 \pm 1,97	19,54 \pm 0,02	200,39 \pm 1,70
B2	1997,29 \pm 20,12	22,99 \pm 0,23	248,77 \pm 7,23
B3	650,07 \pm 7,38	7,42 \pm 0,08	366,35 \pm 10,24*; 57,68 \pm 2,87**
C1	917,50 \pm 16,81	10,47 \pm 0,19	97,19 \pm 1,97
C2	1263,93 \pm 11,76	13,41 \pm 0,12	151,04 \pm 5,57
C3	1575,90 \pm 5,49	18,42 \pm 0,06	191,14 \pm 3,79

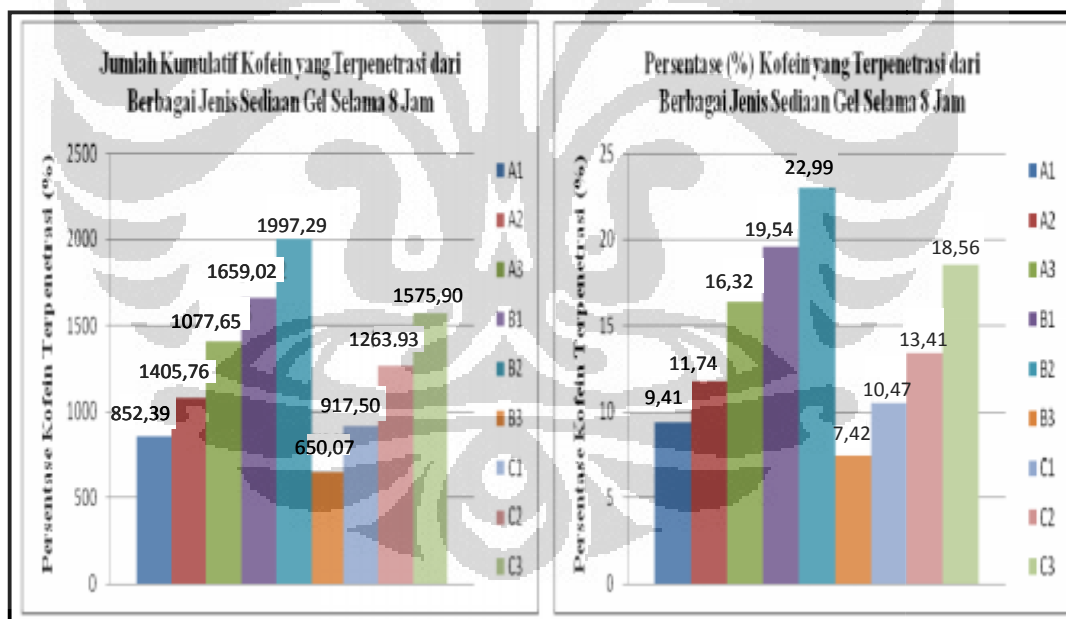
Keterangan:

A= Hidrogel; B = Hidroalkoholik gel; C= Emulgel

1= Kofein + HPMC 2%; 2 = Kofein + HPMC 2% + NaHA 0,5%; 3 = Kofein + NaHA 2%

*Fluks fase pertama

**Fluks fase ke dua



Keterangan:

A= Hidrogel; B = Hidroalkoholik gel; C= Emulgel

1= HPMC 2%; 2 = HPMC 2% + NaHA 0,5%; 3 = NaHA 2%

Gambar 4.23. Diagram batang jumlah kumulatif (kiri) dan persentase kofein yang terpenetrasi (kanan) pada berbagai sediaan gel

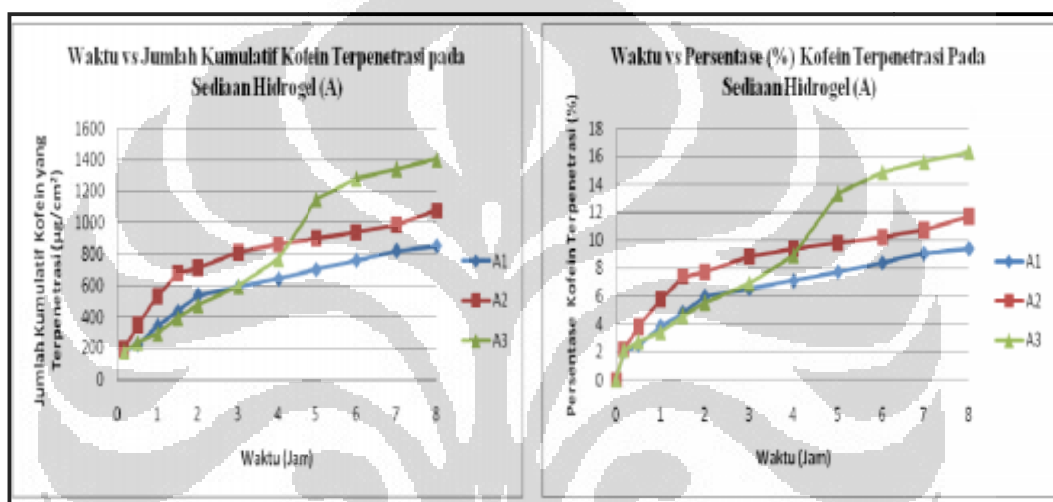
Berdasarkan data hasil uji penetrasi pada Tabel 4.15, jumlah kumulatif dan persentase kafein terpenetrasi selama 8 jam dapat diamati. Jumlah kumulatif terbesar untuk hidrogel secara berturut-turut adalah A3, A2, dan A1, pada sediaan hidroalkoholik adalah B2, B1, dan B3, sedangkan pada sediaan emulgel adalah C3, C2, dan C1. Gambar 4.23 menunjukkan bahwa persentase kafein terpenetrasi paling banyak adalah sediaan hidroalkoholik gel formula 2 (B2), sedangkan paling kecil adalah sediaan hidroalkoholik gel formula 1 (B1). Nilai fluks yang diperoleh dari sediaan hidrogel bervariasi dan tidak dapat dibandingkan antara formula satu dan lainnya, begitu juga dengan nilai fluks sediaan hidroalkoholik gel. Hal ini disebabkan oleh nilai fluks A1, A2, dan B3 berubah pada jam tertentu sehingga diperoleh dua nilai fluks (fluks dua fase). Nilai fluks dua fase ini tidak dapat mewakili fluks secara keseluruhan dari menit ke-10 hingga jam ke-8. Sementara itu, nilai fluks sediaan emulgel dapat dibandingkan antar formula satu dan lainnya karena dapat ditarik satu garis linier yang mewakili fluks secara keseluruhan dari menit ke-10 hingga jam ke-8. Oleh karena itu, parameter yang dapat digunakan untuk membandingkan antara satu sediaan dengan sediaan lainnya atau antara satu formula dengan formula lainnya adalah persentase kafein yang terpenetrasi selama 8 jam.

4.3.4.1 Sediaan Hidrogel (A)

Sediaan hidrogel A1 memiliki persentase kafein yang terpenetrasi sebesar $9,41 \pm 0,01\%$, formula A2 memiliki persentase kafein yang terpenetrasi sebesar $11,74 \pm 0,13\%$, dan formula A3 memiliki persentase kafein yang terpenetrasi sebesar $16,32\% \pm 0,03\%$. Secara berturut-turut, formula A3 lebih baik penetrasinya dibandingkan formula A2 dan A1. Artinya, sediaan hidrogel yang mengandung NaHA lebih unggul dalam meningkatkan penetrasi kafein dibandingkan sediaan hidrogel tanpa NaHA (A1).

Gambar 4.24 menunjukkan bahwa profil pelepasan formula A1 lebih rendah dibandingkan A2 dan A3. Formula A2 melepaskan jumlah kafein lebih banyak dibandingkan A3 hingga jam ke-4 meskipun jumlah NaHA pada A2 lebih sedikit dibandingkan A3. Hal ini dapat terjadi akibat viskositas sediaan hidrogel A3 lebih tinggi dibandingkan A2. Walaupun berfungsi sebagai senyawa peningkat

penetrasi, NaHA merupakan polimer sehingga pemakaian dalam konsentrasi yang lebih banyak akan meningkatkan viskositasnya. Laju penetrasi berbanding terbalik dengan viskositas, semakin tinggi viskositas maka akan semakin sulit pergerakan molekul zat aktif tersebut untuk berpenetrasi ke dalam kulit sampai kondisi tertentu, yakni struktur 3 dimensi gel menjadi lebih longgar dan memungkinkan zat aktif dapat berpenetrasi ke lapisan kulit yang lebih dalam. Namun, karena A3 memiliki sifat hidrasi yang lebih tinggi, penetrasi zat aktifnya akan semakin meningkat dibandingkan formula lainnya.



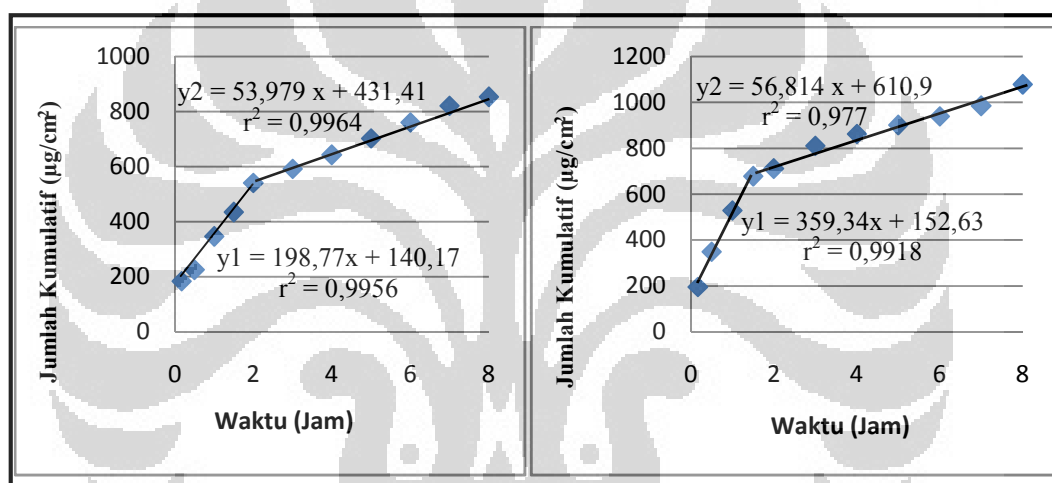
Keterangan:

A1 = HPMC 2%; A2 = HPMC 2% + NaHA 0,5%; A3 = NaHA 2%

Gambar 4.24 Profil jumlah kumulatif kofein yang terpenetrasi (kiri) dan persentase kofein yang terpenetrasi (kanan) pada sediaan hidrogel selama 8 jam

Berdasarkan Gambar 4.25, nilai fluks A1 terbagi menjadi dua fase. Fase pertama adalah menit ke-10 hingga jam ke-2, sedangkan fase ke dua adalah jam ke-2 hingga jam ke-8. Nilai fluks fase pertama adalah $198,77 \pm 7,05 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$ dan fase ke dua adalah $53,98 \pm 2,22 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$. Hal ini menunjukkan terjadinya pelepasan cepat pada fase pertama. Setelah itu, laju penetrasi menurun pada fase ke dua yang ditandai oleh kurva berbentuk landai. Begitu juga dengan formula A2, pada fase pertama (menit ke-10 hingga menit ke-90) memiliki nilai fluks sebesar $359,34 \pm 7,34 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$. Nilai fluks fase pertama lebih tinggi dibandingkan fase ke dua (menit ke-90 hingga jam ke-8), yaitu sebesar $56,82 \pm$

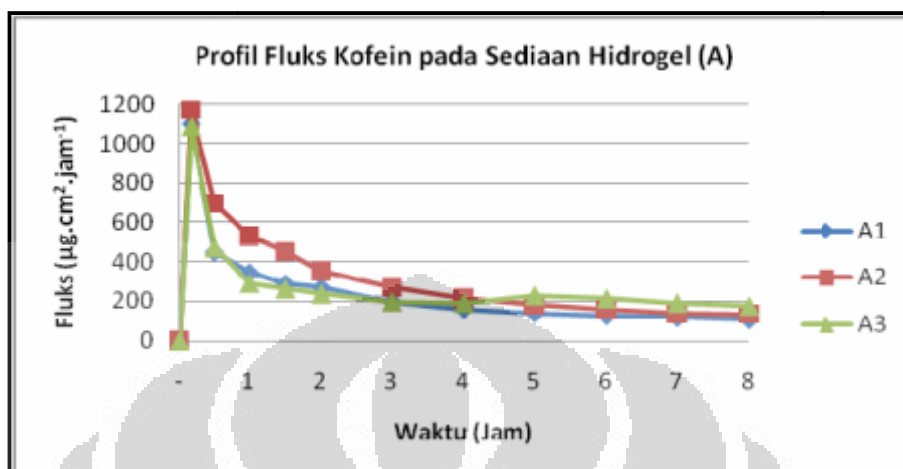
2,16 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$. Pelepasan zat aktif secara cepat terjadi pada fase pertama, setelah itu laju penetrasinya menurun. Perubahan nilai fluks ini dapat terjadi karena adanya penjenuhan matriks gel pada tahap awal sehingga pelepasan zat aktif dari pembawanya lebih cepat di awal. Ketika kondisinya tidak jenuh, pelepasan zat aktif menjadi lebih lambat. Selain itu, diduga terjadi rekristalisasi kofein. Kofein yang berada dalam keadaan tidak terlarut, tidak dapat menembus membran. Selain itu, adanya bentuk kristal kofein juga dapat menutupi pori-pori kulit atau permukaan kulit lainnya sehingga menghalangi pelepasan zat aktifnya. Pada formula A3, nilai fluks pada menit ke-10 hingga jam ke-8 adalah $172,06 \pm 2,20 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$.



Gambar 4.25. Profil jumlah kumulatif kofein yang terpenetrasi pada sediaan hidrogel A1 (kiri) dan A2 (kanan)

Jika nilai fluks yang diperoleh dari persamaan hukum Fick pertama (Tabel 4.14) diplotkan terhadap waktu, maka diperoleh suatu kurva yang dapat diamati pada Gambar 4.26. Nilai fluks pada umumnya meningkat hingga menit ke-10. Hal ini menunjukkan terjadinya pelepasan zat aktif secara cepat pada ketiga formula. Setelah itu, nilai fluks mengalami penurunan dan akhirnya bentuk kurva menjadi datar ketika sudah mencapai keadaan masa tunak (*steady state*). Pada masa ini, nilai fluks sudah tidak dipengaruhi oleh gradien konsentrasi sehingga dapat dianggap sebagai nilai fluks yang konstan (Martin, Swarbrick, & Cammarata, 1993). Dari gambar tersebut dapat dilihat bahwa fluks A3 setelah mencapai

keadaan masa tunak lebih tinggi nilainya dibandingkan A2, dan A1 secara berturut-turut.



Keterangan:

A1=HPMC 2%; A2 = HPMC 2% + NaHA 0,5%; A3 = NaHA 2%

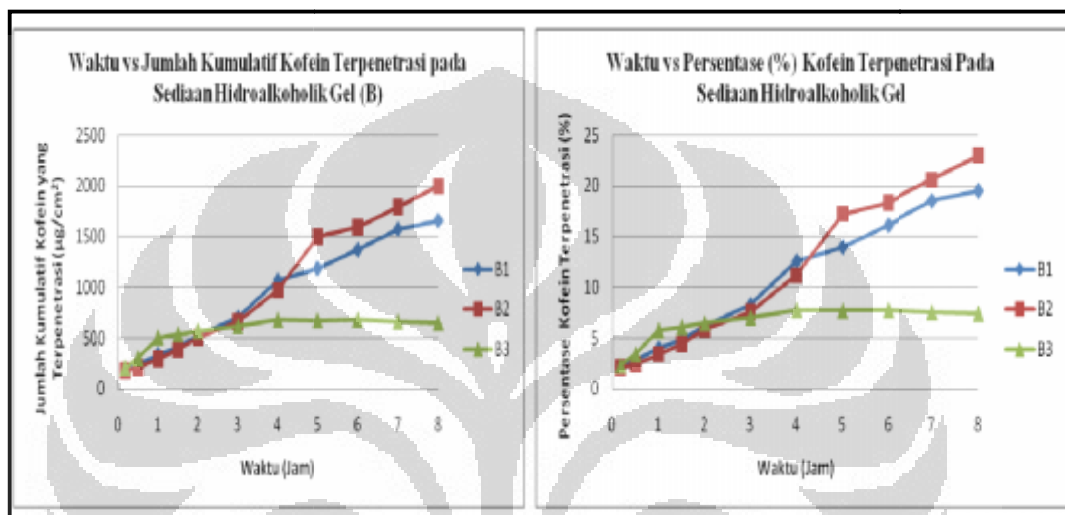
Gambar 4.26. Profil kecepatan penetrasi kofein (fluks) tiap jam pada berbagai sediaan hidrogel

4.3.4.2 Sediaan Hidroalkoholik Gel (B)

Sediaan hidroalkoholik gel B1 memiliki persentase kofein yang terpenetrasi sebesar $19,54 \pm 0,02\%$, formula B2 memiliki persentase kofein yang terpenetrasi sebesar $22,99 \pm 0,23\%$, dan formula B3 memiliki persentase kofein yang terpenetrasi sebesar $7,42 \pm 0,08\%$. Hal ini menunjukkan bahwa penambahan NaHA 0,5% pada formula B2 berpotensi untuk meningkatkan persentase kofein yang terpenetrasi. Sebaliknya, penambahan jumlah NaHA menjadi 2% pada formula B3 menurunkan persentase kofein yang terpenetrasi.

Berdasarkan Gambar 4.27, profil pelepasan tertinggi sediaan hidroalkoholik gel terdapat pada formula B2 dan profil pelepasan terendah terdapat pada formula B3. Formula B1 dan B2 memiliki profil pelepasan kofein yang berdekatan hingga jam ke-4. Setelah itu, formula B2 memiliki profil pelepasan lebih tinggi dibandingkan B1. Hal ini terjadi karena formula B2 mengandung NaHA sebanyak 0,5%. Pada formula B3, pertambahan jumlah NaHA tidak linier terhadap peningkatan profil penetrasi kofein percutan. Jumlah

pelepasan kofein formula B3 lebih besar dibandingkan B2 dan B1 hingga jam ke-1. Setelah satu jam, jumlah kofein yang terpenetrasi tetap meningkat, namun peningkatannya lebih sedikit. Hal ini dapat diamati dari bentuk kurva yang mendarat. Setelah jam ke-4, tidak teramati peningkatan jumlah kofein yang terpenetrasi. Akibatnya, jumlah kofein yang terpenetrasi selama 8 jam pada B3 menjadi lebih sedikit dibandingkan sediaan hidroalkoholik gel lainnya.



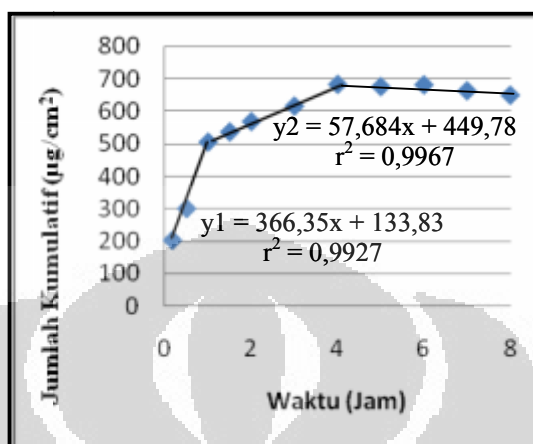
Keterangan:

B1 = HPMC 2%; B2 = HPMC 2% + NaHA 0,5%; B3 = NaHA 2%

Gambar 4.27 Profil jumlah kumulatif kofein yang terpenetrasi (kiri) dan persentase kofein yang terpenetrasi (kanan) pada sediaan hidroalkoholik gel selama 8 jam

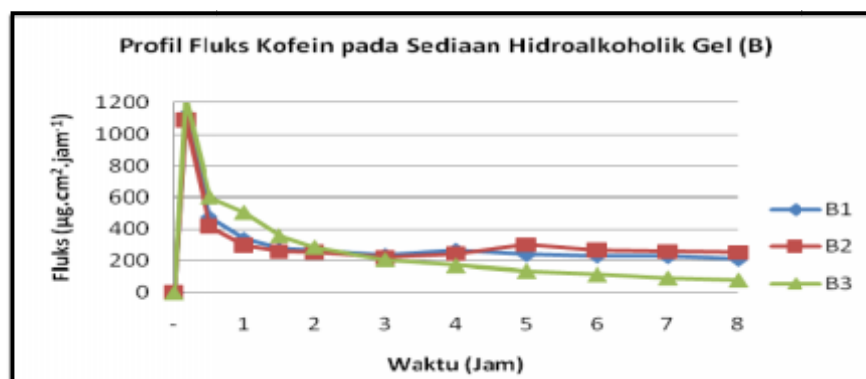
Berdasarkan Gambar 4.22, formula B1, B2, dan B3 tidak dapat dibandingkan nilai fluksnya. Formula B1 memiliki nilai fluks sebesar $200,39 \pm 1,70 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$ dari menit ke-10 hingga jam ke-8. Formula B2 memiliki nilai fluks sebesar $248,77 \pm 7,23 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$ dari menit ke-10 hingga jam ke-8. Formula B3 memiliki dua nilai fluks karena laju pelepasannya tidak konstan selama 8 jam. Pada fase pertama (menit ke-10 hingga ke-90), nilai fluksnya adalah $366,35 \pm 10,24 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$. Pada fase ke dua (menit ke-90 hingga jam ke-4), nilai fluksnya menjadi lebih rendah, yaitu sebesar $57,68 \pm 2,87 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$. Setelah fase ke dua (jam ke-4 hingga jam ke-8), jumlah zat aktif yang terpenetrasi dari B3 semakin sedikit dan bentuk kurva menjadi datar serta tidak dapat dihitung nilai fluksnya. Hal ini dapat diamati pada Gambar 4.28. Kondisi

seperti ini dapat terjadi akibat penguapan pelarut (alkohol) yang menyebabkan viskositas sediaan menjadi lebih tinggi, sehingga pelepasan zat aktifnya menjadi lebih sedikit karena sebagian tertahan di dalam matriks pembawanya.



Gambar 4.28. Profil jumlah kumulatif kofein yang terpenetrasi pada sediaan hidroalkoholik gel B3

Berdasarkan persamaan hukum Fick pertama, nilai fluks tiap jam dapat dihitung (Tabel 4.14), kemudian diplotkan terhadap waktu sehingga didapat suatu kurva yang dapat diamati pada Gambar 4.29. Pada gambar tersebut, laju penetrasi meningkat hingga menit ke-10 yang menunjukkan proses pelepasan obat secara cepat. Pada awal pelepasan zat aktif, keadaan belum mencapai masa tunak karena masih terdapat perbedaan gradien konsentrasi yang cukup besar antara kompartemen donor dan reseptor. Gradien konsentrasi merupakan suatu gaya dorong (*driving force*) bagi suatu zat aktif untuk melewati membran secara difusi pasif. Setelah mencapai keadaan masa tunak, fluks tidak lagi dipengaruhi oleh gradien konsentrasi atau ketebalan membran dan bentuk kurva menjadi datar (Martin, Swarbrick, & Cammarata, 1993). Pada Gambar 4.29 dapat diamati bahwa fluks sediaan hidroalkoholik gel formula B2 setelah mencapai keadaan masa tunak lebih tinggi nilainya dibandingkan B1 dan B3 secara berturut-turut.



Keterangan:

B1= HPMC 2%; B2 = HPMC 2% + NaHA 0,5%; B3 = NaHA 2%

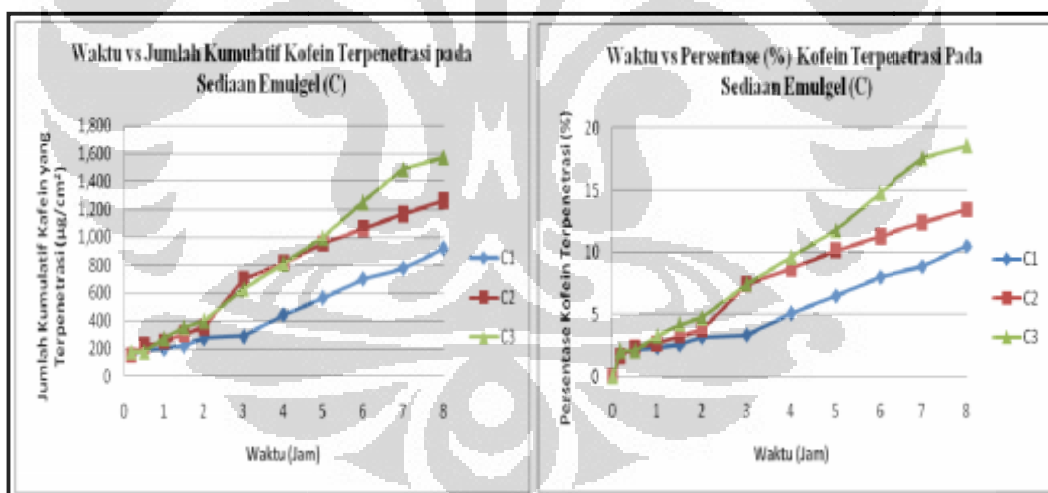
Gambar 4.29. Profil kecepatan penetrasi kofein (fluks) tiap jam pada berbagai sediaan hidroalkoholik gel

Pada awalnya, sediaan hidroalkoholik gel dengan kandungan etanol sebesar 40% dibuat untuk meningkatkan profil penetrasi percutan dari kofein. Etanol dikenal sebagai zat peningkat permeabilitas kulit pada obat-obatan topikal dengan cara mengekstraksi lemak stratum korneum sehingga mengarahkan kepada onset yang lebih cepat (Valencia, Calapini, & Dee, 2009). Hal ini sesuai dengan data percobaan yang menyatakan bahwa persentase atau jumlah kofein yang terpenetrasi dari sediaan hidroalkoholik gel formula B1 lebih tinggi dibandingkan sediaan hidrogel formula A1. Penambahan NaHA ditujukan untuk meningkatkan penetrasi percutan. Hal ini sesuai dengan data percobaan yang menyatakan bahwa jumlah kofein yang terpenetrasi pada sediaan hidroalkoholik gel formula B2 lebih tinggi dibandingkan B1. Akan tetapi, formula B3 menghasilkan data yang sebaliknya. Hal ini dapat disebabkan oleh terdepositnya kofein di dalam jaringan kulit sehingga tidak dapat menembus barrier kulit menuju lapisan subcutan. Selain itu, terdapat inkompatibilitas antara NaHA dengan etanol karena kelarutan NaHA kurang baik dalam etanol. NaHA praktis tidak larut dalam etanol sehingga penambahan etanol tidak meningkatkan kelarutan NaHA, tetapi mengurangi jumlah air yang ada untuk melarutkan NaHA. Hal ini dapat dilihat pada hasil pengamatan organoleptis (Lampiran 4), formula B3 berwarna keruh karena kurang larut dalam pembawanya. Akibatnya, NaHA tidak dapat berfungsi sebagai peningkat penetrasi dalam keadaan tidak terlarut.

4.3.4.3 Sediaan Emulsi Gel (C)

Pada sediaan emulsi gel (emulgel), formula C1 memiliki persentase kofein yang terpenetrasi sebesar $10,47 \pm 0,19\%$, formula C2 memiliki persentase kofein yang terpenetrasi sebesar $13,41 \pm 0,12\%$, dan formulasi C3 memiliki persentase kofein yang terpenetrasi sebesar $18,42 \pm 0,06\%$. Sediaan emulgel C3 lebih tinggi penetrasinya dibandingkan C2 dan C1. Hal ini menunjukkan NaHA memberikan pengaruh yang signifikan dalam meningkatkan penetrasi percutan kofein pada sediaan emulgel.

Berdasarkan Gambar 4.30, mengenai profil pelepasan kofein dari sediaan emulgel, dapat dilihat bahwa profil pelepasan tertinggi secara berturut-turut terdapat pada formula C3, C2, dan C1. Grafik formula C1 selalu berada di posisi terendah dibandingkan C2 dan C3. Formula C2 dan C3 pada awalnya memiliki profil pelepasan yang berdekatan hingga jam ke-3. Setelah itu, formula C3 semakin meningkat dibandingkan C2 karena jumlah NaHA pada C3 empat kali lebih tinggi dibandingkan C2.



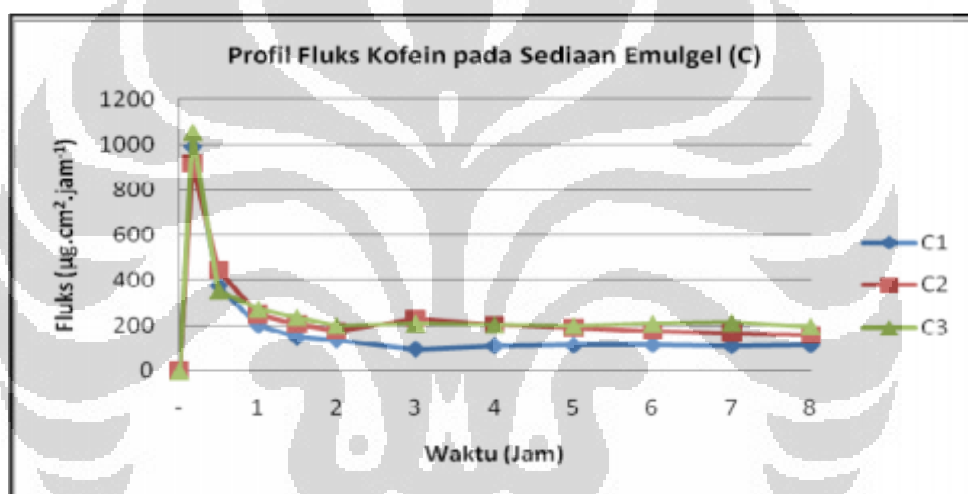
Keterangan:

C1= HPMC 2%; C2 = HPMC 2% + NaHA 0,5%; C3 = NaHA 2%

Gambar 4.30 Profil jumlah kumulatif kofein yang terpenetrasi (kiri) dan persentase kofein yang terpenetrasi (kanan) pada sediaan emulgel selama 8 jam

Berdasarkan Gambar 4.22, nilai fluks sediaan emulgel C1, C2, dan C3 dapat dibandingkan. Hal ini disebabkan jumlah kofein yang terpenetrasi linier terhadap waktu, nilai koefisien korelasi $r > 0,98$. Oleh karena itu, nilai fluks ini

dapat dijadikan parameter untuk menentukan formula yang memiliki profil penetrasi terbaik di antara sediaan emulgel. Berdasarkan Tabel 4.15, nilai fluks C1, C2, dan C3 secara berturut-turut adalah $97,15 \pm 1,97 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$; $151,05 \pm 5,57 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$; $191,14 \pm 3,79 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$. Nilai fluks sediaan emulgel C3 lebih tinggi dibandingkan C2, dan C1 secara berturut-turut. Begitu juga dengan nilai fluks yang didapat dari persamaan hukum Fick pertama dan diplotkan terhadap waktu. Setelah menit ke-10 fluks menurun dan akhirnya mendatar yang menyatakan sudah mencapai keadaan masa tunak. Kurva C3 lebih tinggi dibandingkan C2 dan C1. Artinya, fluks C3 lebih besar dibandingkan C2 dan C1 secara berturut-turut, Hal ini dapat diamati pada Gambar 4.31.



Keterangan: C1= HPMC 2%; C2 =HPMC 2% + NaHA 0,5%; C3 = NaHA 2%

Gambar 4.31. Profil kecepatan penetrasi kofein (fluks) tiap jam pada berbagai sediaan emulgel

Emulgel merupakan bentuk penggabungan antara hidrogel dan emulsi yang dapat menghantarkan obat yang bersifat hidrofilik maupun lipofilik (Shingel, Roberge, Zabeida, Robert, & Klemberg-Sapieha, 2008). Pada sediaan emulgel, terdapat fase emulsi minyak dalam air (m/a), emulgator hidrofilik dan lipofilik di dalamnya. Jenis emulgator hidrofilik yang digunakan pada sediaan ini adalah tween 20. Tween 20 juga dikenal sebagai surfaktan yang dapat menurunkan tegangan permukaan antara kofein dan air (Rowe, Sheskey, & Owen, 2009). Surfaktan ini dapat meningkatkan kelarutan kofein yang bersifat agak sukar larut

dalam air. Peningkatan kelarutan ini dapat membantu proses difusi obat ke dalam membran kulit. Kulit merupakan membran semipermeabel. Lapisan barier kulit stratum korneum terdiri atas campuran kolesterol, asam lemak bebas, dan seramida. Zat aktif mencapai lapisan subkutan setelah melewati lapisan barier tersebut. Parafin cair pada emulsi yang bersifat lipofilik dapat membantu zat aktif melewati barier tersebut. Kemudian, air yang terdapat pada emulsi minyak dalam air (m/a) akan menghidrasi kulit serta membengkakkan atau membuka struktur lapisan stratum korneum sehingga penetrasi zat aktif menjadi lebih mudah (Benson, 2005).

4.3.4.4 Pengaruh Natrium Hialuronat (NaHA) terhadap Penetrasi Kofein dalam Berbagai Bentuk Sediaan Gel Antiselulit

Peran NaHA dalam meningkatkan penetrasi perkutan adalah dengan menghidrasi kulit dan meningkatkan kelembaban kulit sehingga susunan stratum korneum kulit menjadi terganggu dari yang tersusun rapat menjadi lebih renggang. Dengan demikian, permeabilitas kulit terhadap molekul-molekul obat meningkat dan zat aktif dapat berpenetrasi dengan mudah ke dalam lapisan subkutan. NaHA yang diaplikasikan ke kulit akan diabsorpsi dengan cepat melintasi epidermis dan menuju dermis sehingga obat yang dibawa juga akan ikut berpenetrasi dengan cepat. NaHA sangat cocok dikombinasikan dengan sediaan antiselulit karena selain berfungsi sebagai senyawa peningkat penetrasi juga dapat memperbaiki jaringan kulit yang rusak, menghilangkan penampakan garis-garis halus pada kulit serta mengencangkannya.

Berdasarkan data yang diperoleh pada penelitian ini, sediaan yang tidak mengandung NaHA, seperti hidrogel A1, hidroalkoholik gel B1, dan emulgel C1, cenderung memiliki penetrasi yang lebih rendah dibandingkan sediaan yang mengandung NaHA. Hal ini menunjukkan bahwa NaHA merupakan salah satu senyawa peningkat penetrasi (*skin penetration enhancer*) yang dapat membantu kofein mencapai jaringan subkutan sehingga berpotensi dalam mengatasi masalah selulit. Akan tetapi, NaHA hanya dapat bekerja sebagai peningkat penetrasi perkutan dalam keadaan terlarut, seperti pada sediaan hidrogel A2 dan A3, hidroalkoholik gel B2, dan sediaan emulgel C2 dan C3. NaHA tidak dapat bekerja

sebagai senyawa peningkat penetrasi perkutan dalam keadaan tidak terlarut atau jumlah pelarut yang tersedia tidak cukup untuk melarutkan NaHA, seperti yang terjadi pada sediaan hidroalkoholik gel B3. Dengan demikian, natrium hialuronat (NaHA) dalam keadaan terlarut dapat meningkatkan penetrasi kafein secara perkutan pada berbagai sediaan gel antiselulit (hidrogel, hidroalkoholik gel, dan emulsi gel).

Bentuk sediaan yang terbaik di antara hidrogel, hidroalkoholigel, dan emulgel ditentukan dengan melihat berbagai faktor, seperti jumlah kumulatif dan persentase kafein yang terpenetrasi, kecepatan penetrasi kafein perkutan, kestabilan sediaan, kenyamanan penggunaan, dan faktor ekonomisnya. Sediaan hidroalkoholik gel B2 memiliki jumlah kumulatif kafein tertinggi ($1997,29 \pm 20,12 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$) dan persentase kafein tertinggi ($22,99 \pm 0,23\%$) selama 8 jam terhadap membran kulit tikus seluas $1,76625 \text{ cm}^2$ serta kecepatan penetrasi atau fluks tertinggi ($248,77 \pm 7,23 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$). Sediaan ini juga memiliki kestabilan yang baik selama penyimpanan 8 minggu. Dengan demikian, sediaan hidroalkoholik gel B2 merupakan sediaan yang terbaik dan dapat digunakan untuk mengembangkan formula baru sebagai bentuk sediaan gel antiselulit topikal dengan penetrasi kafein yang lebih baik. Ringkasan mengenai data hasil evaluasi dan uji penetrasi berbagai sediaan gel dapat dilihat pada Lampiran 28.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil uji penetrasi kafein secara *in vitro* menggunakan sel difusi Franz, dapat diperoleh persentase kafein terpenetrasi dari berbagai sediaan gel. Persentase kafein yang terpenetrasi dari sediaan hidrogel formula 1, 2, dan 3 selama 8 jam secara berturut-turut adalah $9,41 \pm 0,01\%$; $11,74 \pm 0,13\%$; $16,32 \pm 0,03\%$. Persentase kafein yang terpenetrasi dari sediaan hidroalkoholik gel formula 1, 2, dan 3 setelah 8 jam secara berturut-turut adalah $19,54 \pm 0,02\%$; $22,99 \pm 0,23\%$; $7,42 \pm 0,08\%$. Persentase kafein yang terpenetrasi dari sediaan emulsi gel formula 1, 2, dan 3 secara berturut-turut setelah 8 jam adalah $10,47 \pm 0,19\%$; $13,41 \pm 0,12\%$ dan $18,42 \pm 0,06\%$. Natrium hialuronat meningkatkan penetrasi kafein perkutan dari berbagai sediaan gel selama 8 jam, kecuali pada sediaan hidroalkoholik gel formula 3 (B3). Bentuk sediaan gel terbaik dalam meningkatkan penetrasi kafein perkutan selama 8 jam adalah sediaan hidroalkoholik gel formula 2 (B2) yang mengandung basis gel HPMC 2%, natrium hialuronat 0,5% dan etanol 40%.

5.2 Saran

- a) Perlu dilakukan penelitian mengenai natrium hialuronat pada berbagai konsentrasi untuk menentukan konsentrasi optimal sebagai agen peningkat penetrasi kafein perkutan secara *in vitro*.
- b) Perlu dilakukan uji penetrasi *in vitro* kafein dengan menggunakan membran kadaver manusia agar didapatkan hasil yang lebih mendekati uji *in vivo*.
- c) Perlu dilakukan uji iritasi sediaan terhadap kulit manusia

DAFTAR ACUAN

- Anggraeni, C. A. (2008). Pengaruh Bentuk Sediaan Krim, Gel, dan Salep terhadap Penetrasi Aminofilin sebagai Antiselulit secara in vitro Menggunakan Sel Difusi Franz. *Skripsi Program Sarjana Reguler Farmasi FMIPA UI*, Depok: 32-45.
- Anief, M. (1997). *Ilmu Meracik Obat*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Ansel, H. C. (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* (Edisi Keempat). (F. Ibrahim, Penerjemah). Jakarta: UI Press.
- Atlas, J. (2008, Maret 3). *The Science Behind Looking Great In the Nude*. Retrieved Mei 26, 2011, from Joe E Atlas, Inc: <http://www.getridofyourcellulite.com/index.html>
- Balazs, Endre A.; Pkwy, Henry Hudson; Y, Riverdale N. (1981). Hyaluronate Based Compositions and Cosmetic Formulations Containing Same. *Patent No. 4,303,676*. United States of America
- Balazs, E. A. (2004). Viscoelastic Properties of Hyaluronan and Its Therapeutic Use. In H. G. Garg, & C. A. Hales, *Chemistry and Biology of hyaluronan* (p. 424;441). Netherland: Elsevier Ltd.
- Barel, A. O. (2001). Anticellulite Products and Treatments. In A. O. Barel, M. Paye, & H. I. Maibach, *Handbook of Cosmetics Science and Technology* (2nd ed., p. 536). New York: Marcel Dekker, Inc.
- Barret, C. (1969). Skin Penetration. *J. Soc. Cosmetic Chemists* , 20, 487-499.
- Begoun, P. (2006). *Bumpy Road Ahead*. Washington: Paula's Choice, Inc.
- Benson, H. A. (2005). Transdermal Drug Delivery: Penetration Enhancement Techniques. *Current Drug Delivery* , 2, 23-33.
- Bernard Idson, J. L. (2008). Semipadat. In L. Lachman, H. A. Lieberman, & J. L. Kanig, *Teori dan Praktek Farmasi Industri. Terj. dari The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. (S. Suyatmi, Penerjemah, Edisi Ketiga, hal. 1092, 1096). Jakarta: UI Press.

- Bissett, D. L. (2006). Anti-aging Skin Care Formulations. In Z. D. Draeos, & L. A. Thaman, *Cosmetic Formulation of Skin Care Products* (Vol. 30, p. 181). New York: Taylor & Francis Group.
- Bosman, I., Lawant, A., Avegaart, S., Ensing, K., & Zeeuw, R. d. (1996). A Novel Diffusion Cell for in vitro Transdermal Permeation, Compatible with Automated Dynamic Sampling. *J Pharm Biomed Anal* , 1015-1023.
- Boylan, J. (2008). Cairan. In L. Lachman, H. A. Lieberman, & J. L. Kanig, *Teori dan Praktek Farmasi Industri. Terj. dari The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (S. Suyatmi, Penerjemah, Vol. 2, hal. 948-961). Jakarta: UI Press.
- Brandt, F. S., & Cazzaniga, A. (2010). Nutracosmeceutical Drinks: Innovation in Skin Functional Drinks. In N. S. Sadick, M. Lupo, D. S. Berson, & Z. D. Draeos, *Cosmeceutical Science in Clinical Practice* (pp. 41, 58). London: Informa Healthcare.
- Brown, M., & Jones, S. (2005). Hyaluronic Acid: A Unique Topical Vehicle for the Localized Delivery of Drugs to the Skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 308–318.
- Brown, T. J., Alcorn, D., & Fraser, J. R. (1999). Absorption of Hyaluronan Applied to the Surface of Intact Skin. *The Journal of Investigative Dermatology*, 740-746.
- Brum, C. (2010). Psychological Impact of Cellulite on the Affected Patients. In M. P. Goldman, & D. Hexsel, *Cellulite Patophysiology and Treatment* (Second ed., p. 5). New York: Informa Healthcare.
- Buhse, L., Kolinski, R., Westenberger, B., Wokovich, A., Spencer, J., Chen, C. W., et al. (2005). Topical drug classification. *International Journal of Pharmaceutics*, 110.
- Chen, W. Y., & Abatangelo, G. (1999). Functions of Hyaluronan in Wound Repair. Wound Repair and Regeneration. *The Internetal Journal of Tissue Repair and Regeneration* , 7 (2), 79-89.
- Cho, S. H., Richardson, N. K., Burger, A. R., Brinker, A. M., & Rerek, M. E. (1997). Skin Care Composition for Treating Cellulite. *Patent No. 5,667,793*. United States of America.

- Cosmoproject S.r.l. (2011, Januari 14). *Active Ingredients*. Retrieved Januari 14, 2011, from Beauty Spa Natural Resources: http://www.beautyspa.it/sites/files/101795/22_Beautyspa__104098.jpg
- Dermaxime. (2011, Januari 2). *Hyaluronic Acid for Deeply Moisturizing the Skin and Fighting Wrinkles and Lines*. Retrieved Januari 15, 2011, from Dermaxime Bio-Cellular Skin Care Product Web Site: <http://www.dermaxime.com/hyaluronic-acid.htm#Use%20of%20hyaluronic%20acid%20in%20cosmetics>
- Djajadisastra, J. (2004). *Cosmetic Stability. Seminar Setengah Hari HIKI*. Jakarta: Hotel Menara Peninsula.
- El-Megrab, N. A., El-Nahas, H. M., & F. Balata, G. (2006). Formulation and Evaluation of Meloxicam Gels for Topical Administration. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 14, 155-161.
- Espace Beaute. (2009, August 15). *Tratamentul Anticelulitic*. Retrieved January 13, 2011, from Espace Beaute Web Site: http://www.espace-beaute.ro/Endermologie_Cellu_M6.html
- Farmakope Indonesia*, Edisi IV. (1995). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Farmakope Indonesia*. Edisi Ketiga. (1979). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Forster, M., Bolzinger, M. A., Fessi, H., & Briancon, S. (2009). Topical Delivery of Cosmetics and Drugs Topical Delivery of Cosmetics and Drugs and Delivery. *Eur J Dermatol*, 309-323.
- Foxx, M. E., & Klein, R. W. (1983). Stable Benzoyl Peroxide Composition. *Patent No. 4387107*. United States of America.
- Gemborys, M., & Wisniewski, S. J. (1992). Method for percutaneous delivery of ibuprofen using hydroalcoholic gel. *Patent No. 5093133*. Pennsylvania.
- Ghisalberti, C. (2005). Use of Conjugated Linoleic Acid (CLA) for the Topical Treatment of Cellulite. *Patent No. 6,953,583 B1*. United States of America.
- Grams, Y., & Bouwstra, J. (2005). Penetration and Distribution in Human Skin Focusing on the Hair Follicle. In R. L. Bronaugh, & H. I. Maibach, *Drug*

- and the Pharmaceutical Sciences: Percutaneous Absorption* (Fourth ed., Vol. 155, pp. 177 - 179). Boca Raton: Taylor & Francis Group, LLC.
- Hadyanti. (2008). Pengaruh Tretionin terhadap Penetrasi Kafein dan Aminofilin sebagai Antiselulit dalam Sediaan Krim, Gel dan Salep secara in vitro. *Skripsi Program Sarjana Reguler Farmasi FMIPA UI*, Depok: 45-62.
- Hanson, W. A., Schuber, S., & Moller, H. (1991). *Handbook of Disolution Testing* (2nd ed.). Springfield, USA: Aster Publishing Corporation.
- Hardingham, T. (2004). Solution Properties of Hyaluronan. In H. G. Garg, & C. A. Hales, *Chemistry and Biology of Hyaluronan* (pp. 11-15). Netherland: Elsevier Ltd.
- Harmita. (2006). *Analisis Kuantitatif Bahan Baku dan Sediaan Farmasi*. Depok: Departemen Farmasi FMIPA UI, Depok: 31-38.
- Harmita. (2006). *Buku Ajar Analisis Fisikokimia*. Depok: Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
- Harry, R. G. (2000). *Harry's Cosmeticology* (8th ed.). (M. M. Rieger, Ed.) New York: Chemical Publishing Company.
- Hexsel, D., Prado, D. Z., & Goldman, M. P. (2010). Topical Management of Cellulite. In D. Hexsel, & M. P. Goldman, *Cellulite Pathophysiology and Treatment* (2nd ed., pp. 63, 64, 88). New York: Informa Healthcare.
- Hoekstra, D. (2011). *Hyaluronan as a Versatile Biomaterial for Surface Treatment of Medical Devices*. Retrieved Mei 15, 2011, from Biocoat Incorporated: <http://www.biocoat.com/hyalvers.pdf>
- Iswandana, R. (2009). Penetapan Daya Penetrasi Secara Invitro dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Krim, Salep, dan Gel yang Mengandung Kurkumin dari kunyit (*Curcuma longa* L). *Skripsi Program Sarjana Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Indonesia*.
- J. Aukunuru, C. B. (2007). Preparation, Characterization and Optimization of Ibuprofen Ointment Intended for Topical and Systemic Delivery. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 4, 855-860.
- Kamonwan Bongkotphet, W. T. (2009). Comparative efficacy of Low-and High Molecular Weight Intra-Articular Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis. *International Journal of Health Research*, 87-92.

- Krause, W. E., Bellomo, E. G., & Colby, R. H. (2001). Rheology of Sodium Hyaluronate under Physiological Conditions. *Biomacromolecules*, 65-69.
- Lang, E., Mark, D., Miller, F. A., Miller, D., & Wik, O. (2011). Shear Flow Characteristics of Sodium Hyaluronate. *Arch ophthalmol*, 102, 1079-1082.
- Lazarus, B. I. (2008). Semi Padat. In L. Lachman, H. A. Lieberman, & J. L. Kanig, *Teori dan Praktek Farmasi Industri. Terj. dari The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (S. Suyatmi, Penerjemah, Edisi Ketiga, hal. 1096). Jakarta: UI Press.
- Lehman, P., Rzaszutak, M., & Raney, S. (2008). *Top 10 Frequently Asked Questions about Pre-Clinical Dermatology Research At the PRACS Institute*. Retrieved Juni 19, 2011, from PRACS Institute, Ltd: <http://www.pracs.com/preclinical/faq.html>
- Leibaschoff, G., & Steiner, D. (2006). Mesotherapy in the Treatment of Cellulite. In M. P. Goldman, P. A. Bacci, G. Leibaschoff, D. Hexsel, & F. Angelini, *Cellulite Pathophysiology and Treatment* (p. 279). New York: Taylor & Francis Group, LLC.
- Leon H. Kircik, M. (2009). Treatment of Scalp and Facial Seborrheic Dermatitis with Desonide Hydrogel 0.05%. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, Volume 2, 32.
- Loden, M. (2001). Hydrating Substances. In M. Paye, A. O. Barel, & H. I. Maibach, *Handbook of Cosmetic Science and Technology* (2nd ed., pp. 347, 351). New York: Marcel Dekker Inc.
- Lueder, M., Morel, J., Tiedtke, J., & Marks, O. (2011). *Anti-Cellulite Actives, Dream or Reality*. Switzerland: Cosmetochem International.
- Martin, A., Swarbrick, J., & Cammarata, A. (1993). *Farmasi Fisik. Terj. dari Physical Pharmacy* (Edisi ketiga, Vol. 2). (Yoshita, Penerjemah.) Jakarta: UI Press.
- Melbourne Dermatology. (2009, August 15). *Skin Structure Diagram*. Retrieved January 13, 2011, from Melbourne Dermatology Web site: <http://www.treatment-skincare.com/Glossary/Skin-Structure-Diagram.html>
- Moffat, A. C., Osselton, M. D., & Widdop, B. (2005). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. (L. Y. Galichet, Ed.) London: Pharmaceutical Press.

- Mohamed, M. I. (2004, October 11). Optimization of Chlorphenesin Emulgel Formulation. *The AAPS Journal*, 1.
- Mortazavi, S. A., & Aboofazeli, R. (2003). An Investigation into the Effect of Various Penetration Enhancers on Percutaneous Absorption of Piroxicam. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 137.
- Necas, J., Bartosikova, L., Brauner, P., & Kolar, J. (2008, 12 28). Hyaluronic Acid (Hyaluronan): A Review. *Veterinarni Medicina*, 397–411.
- Novitasari, R. (2008). Pengaruh AHA (Asam Laktat) Terhadap Penetrasi Kofein Sebagai Antiselulit dalam Sediaan Krim, Gel, dan Salep secara In Vitro. *Skripsi Program Sarjana Reguler Farmasi FMIPA UI*, Depok: 34-53.
- Park Avenue Aesthetics. (2011, January 13). *VelaShape Cellulite Treatment & Reduction Center*. Retrieved January 13, 2011, from Park Avenue Aesthetics Web Site: http://www.cellulitecenternyc.com/before_after_photos_vellasmooth.htm
- Pittermann, W. (2007, Desember). *Percutaneous absorption: Proof of evidence and models*. Retrieved Januari 13, 2011, from Skin Care Forum Web Site: http://www.scf-online.com/english/43_e/absorption43_e.htm
- Prehm, P. (1983). Synthesis of hyaluronate in differentiated teratocarcinoma cells; mechanism of chain growth. *Biochem J*, 191-198.
- Reynolds, J. E. (1982). *Martindale The Extra Pharmacopoeia* (28th ed.). London: The Pharmaceutical Press.
- Rieger, M. M. (2008). Teori dan Praktek Farmasi Industri. In L. Lachman, H. a. Lieberman, & J. L. Kanig, *Teori dan Praktek Farmasi Industr. Terj. dari The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (S. Suyatmi, Penerjemah., Vol. 2, p. 1081). Jakarta: UI Press.
- Rodwell, V. W. (2003). Nucleotides. In R. K. Murray, D. K. Granner, P. A. Mayes, & V. W. Rodwell, *Harper's Illustrated Biochemistry* (26th ed., p. 289). New York, USA: McGraw-Hill Companies, Inc.
- Rosso, J. Q. (2006). Factor Influencing Optimal Skin Care and Product Selection. In Z. D. Draelos, & L. A. Thaman, *Cosmetic Formulation of Skin Care Products* (Vol. 30, p. 118). New York.

- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Owen, S. C. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6th ed.). London: The Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Sala, S. (2007). Cosmetic or Pharmaceutical Product for Topical Use. *Patent No. 0218014*. Milan.
- Sheehan, J., & Almond, A. (2001). Hyaluronan: Static, Hydrodynamic and Molecular Dynamic Views. *Glycoforum*, 1-16.
- Shingel, K. I., Roberge, C., Zabeida, O., Robert, M., & Klemberg-Sapieha, J. E. (2008, October 24). Solid Emulsion Gel as a Novel Construct for Topical Applications: Synthesis, Morphology and Mechanical Properties. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 681-689.
- Sinha, V. R., & Kaur, M. P. (2000). Permeation Enhancers for Transdermal Drug Delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1131-1140.
- Sittar, V. (2009). Uji Kestabilan Fisik dan Uji Efikasi Krim Pelembab yang Dibuat Secara Cold Process dengan Menggunakan EMULGADE® CM dan Menggunakan EMULGADE® CPE. *Skripsi Program Sarjana Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia*.
- Smith, W. P. (1996). Method of Ameliorating Cellulite by Disrupting the Barrier Function of the Stratum Corneum. *Patent No. 5,578,396*. United States of America.
- Sweetman, S. C. (Ed.). (2009). *Martindale The Complete Drug Reference* (Thirty-sixth ed.). London: Pharmaceutical Press.
- Tammi, R., Säämänen, A., Maibach, H., & Tammi, M. (1991). Degradation of newly synthesized high molecular mass hyaluronan in the epidermal and dermal compartments of human skin in organ culture. *J Invest Dermatol*, 97, 126-130.
- Thakker, K. D., & Chern, W. H. (2003). Development and Validation of In Vitro Release Tests for Semisolid Dosage Forms - Case Study. *Dissolution Technology*, 10-15.
- Tracey J. Brown, D. A. (1999). Absorption of Hyaluronan Applied to the Surface of Intact Skin. *The Journal of Investigative Dermatology*, 740-746.

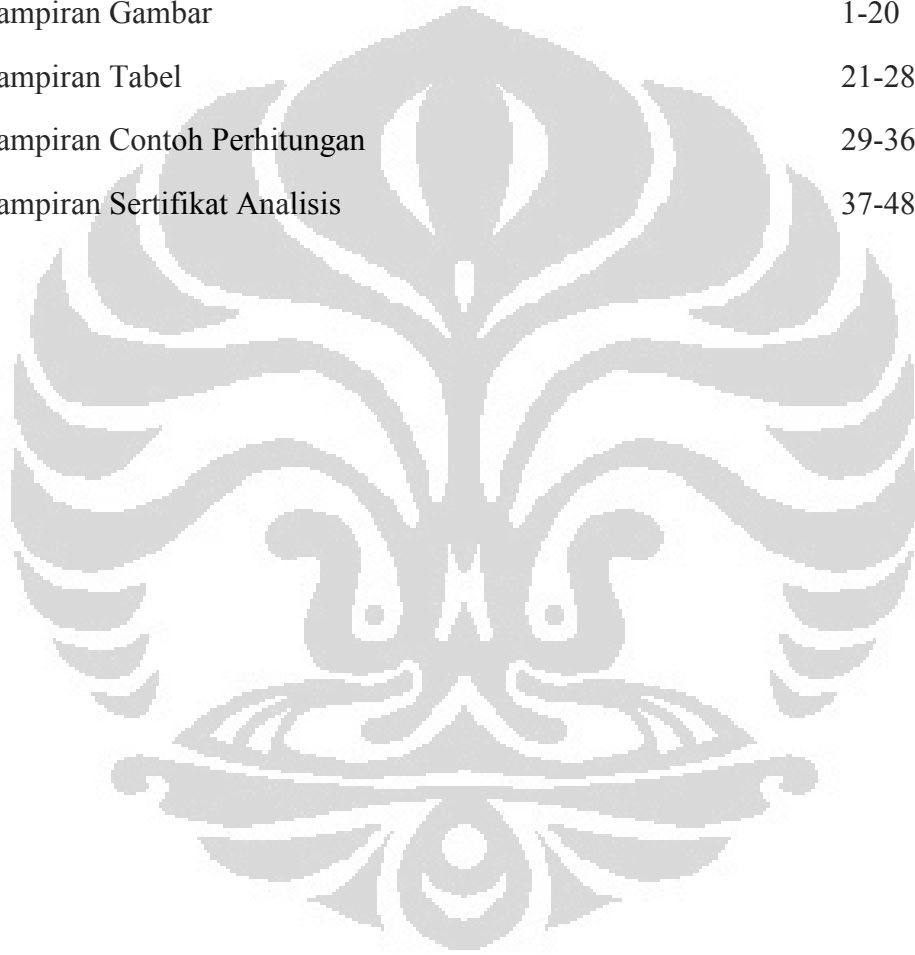
- Tranggono, R. I., & Latifah, F. (2007). *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*. (J. Djajadisastra, Ed.) Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama.
- Utlely, L. J. (2001). *Design, Testing, and Validation of an LC/MS Compatible Cell for Measuring Transdermal Diffusion*. Florida: University of Florida.
- Valencia, D. L., Calapini, S. A., & Dee, K. U. (2009). Pharmaceutical Topical Gel Compositions. *Patent No. 20060067958*. United States of America.
- Williams, A. C., & Barry, B. W. (2007). Chemical Permeation Enhancement. In E. Touitou, & B. W. Barry, *Enhancement in Drug Delivery* (pp. 233-248). New York, United States of America: CRC Press.
- Wester, R.C. & H.I. Maibach. (1990). *Topical Drug Delivery Formulations: In Vitro Testing of Topical Pharmaceutical Formulations* (pp. 215). New York: Marcel Dekker Inc.
- Zatz, J. L., & Kushia, G. P. (1996). Gels. In H. A. Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Form: Disperse Systems* (2nd ed., Vol. 2, pp. 495-510). New York: Marcel Dekker Inc.



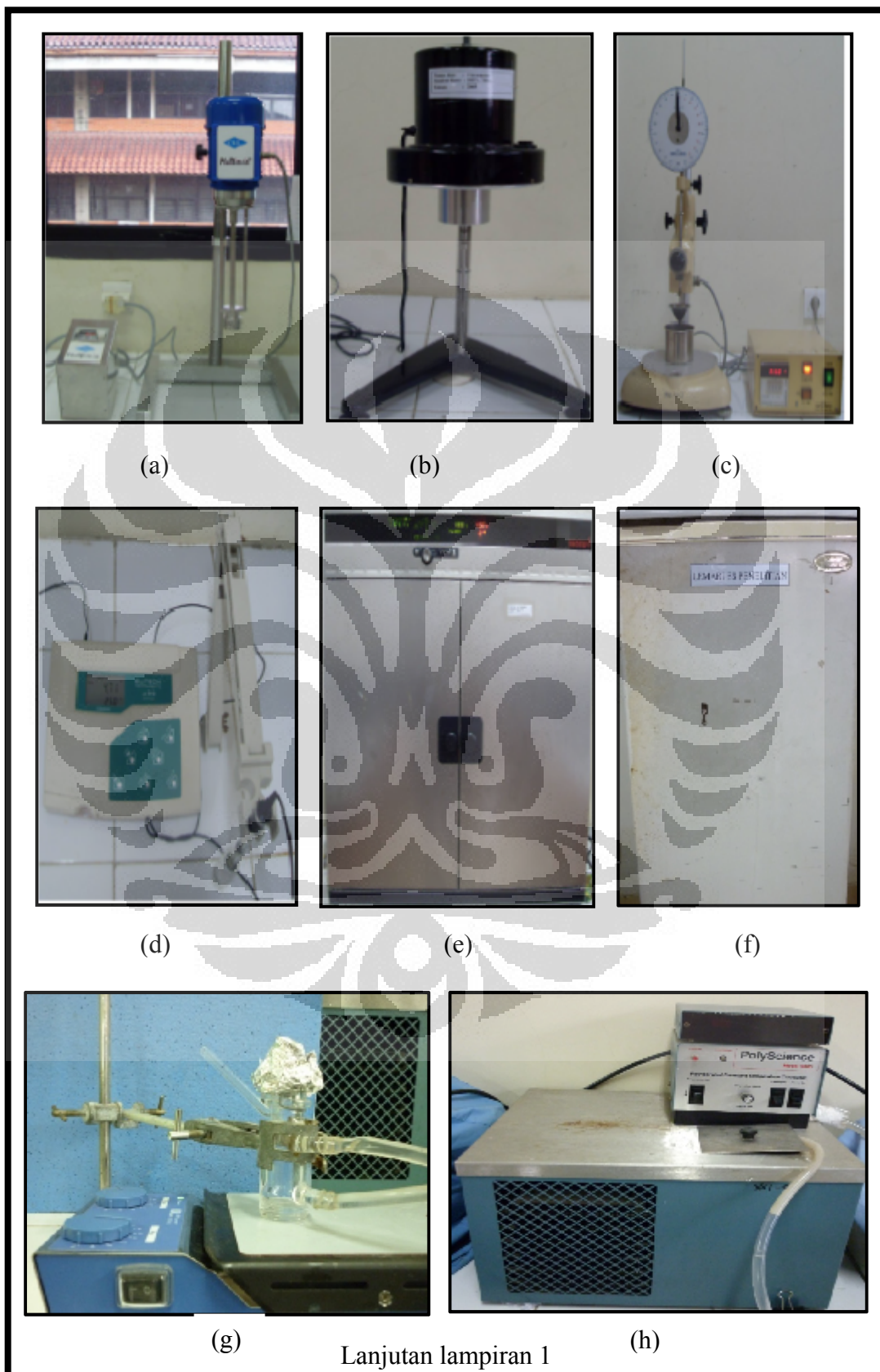
LAMPIRAN

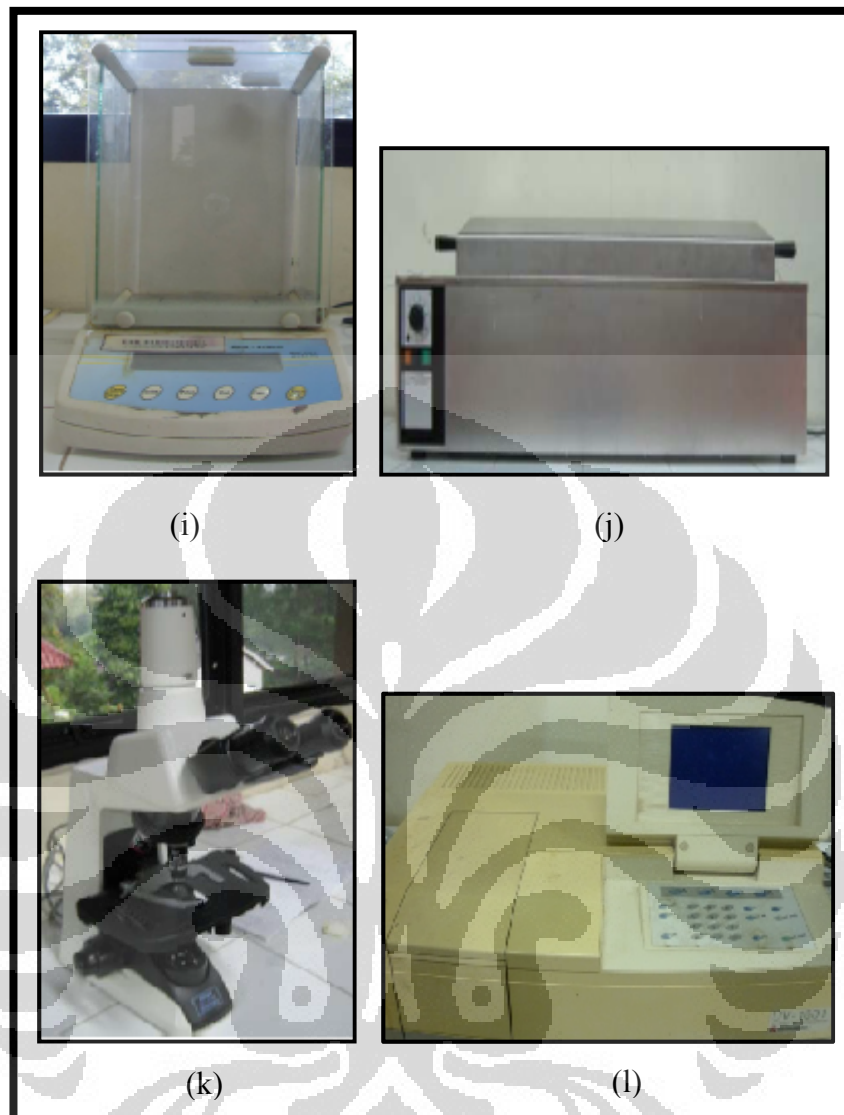
DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran Gambar	1-20
Lampiran Tabel	21-28
Lampiran Contoh Perhitungan	29-36
Lampiran Sertifikat Analisis	37-48



Lampiran 1. Foto alat

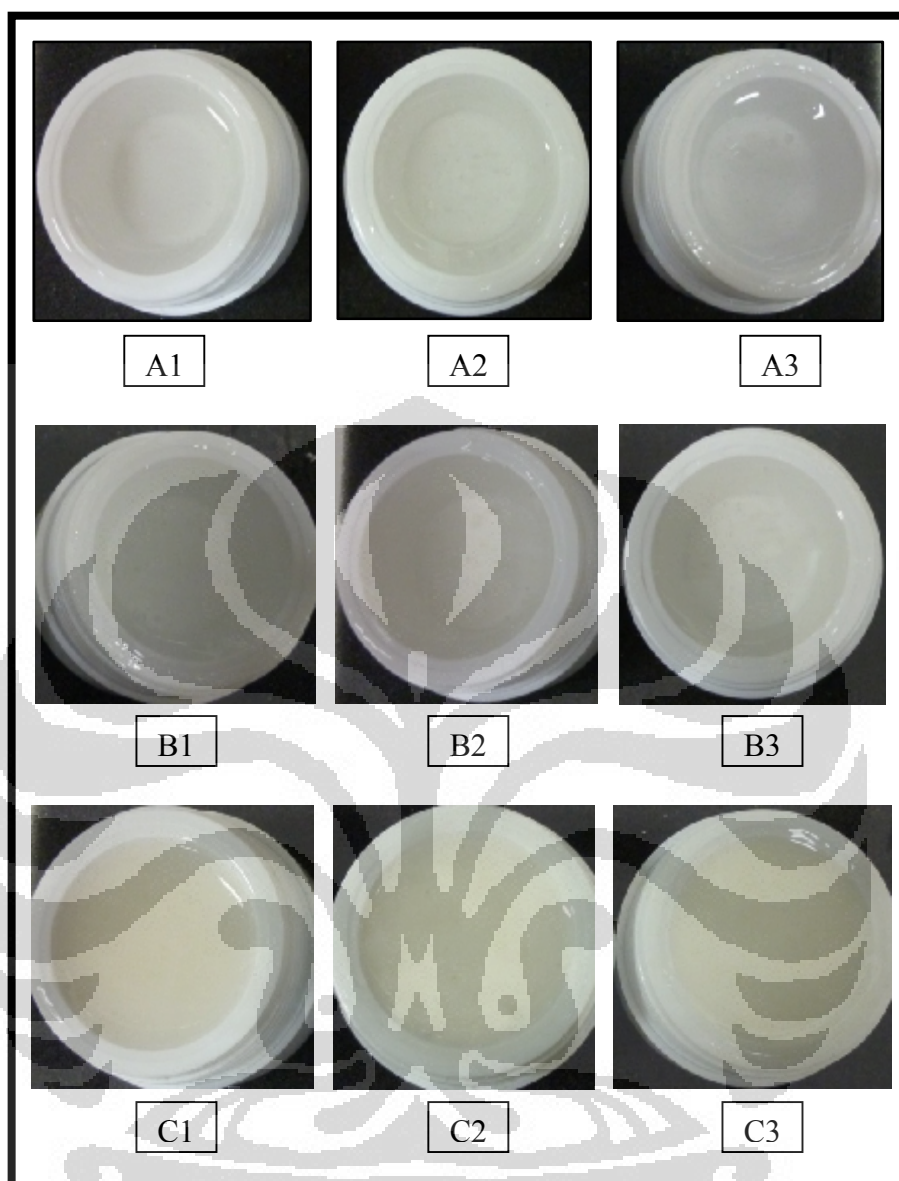




Keterangan:

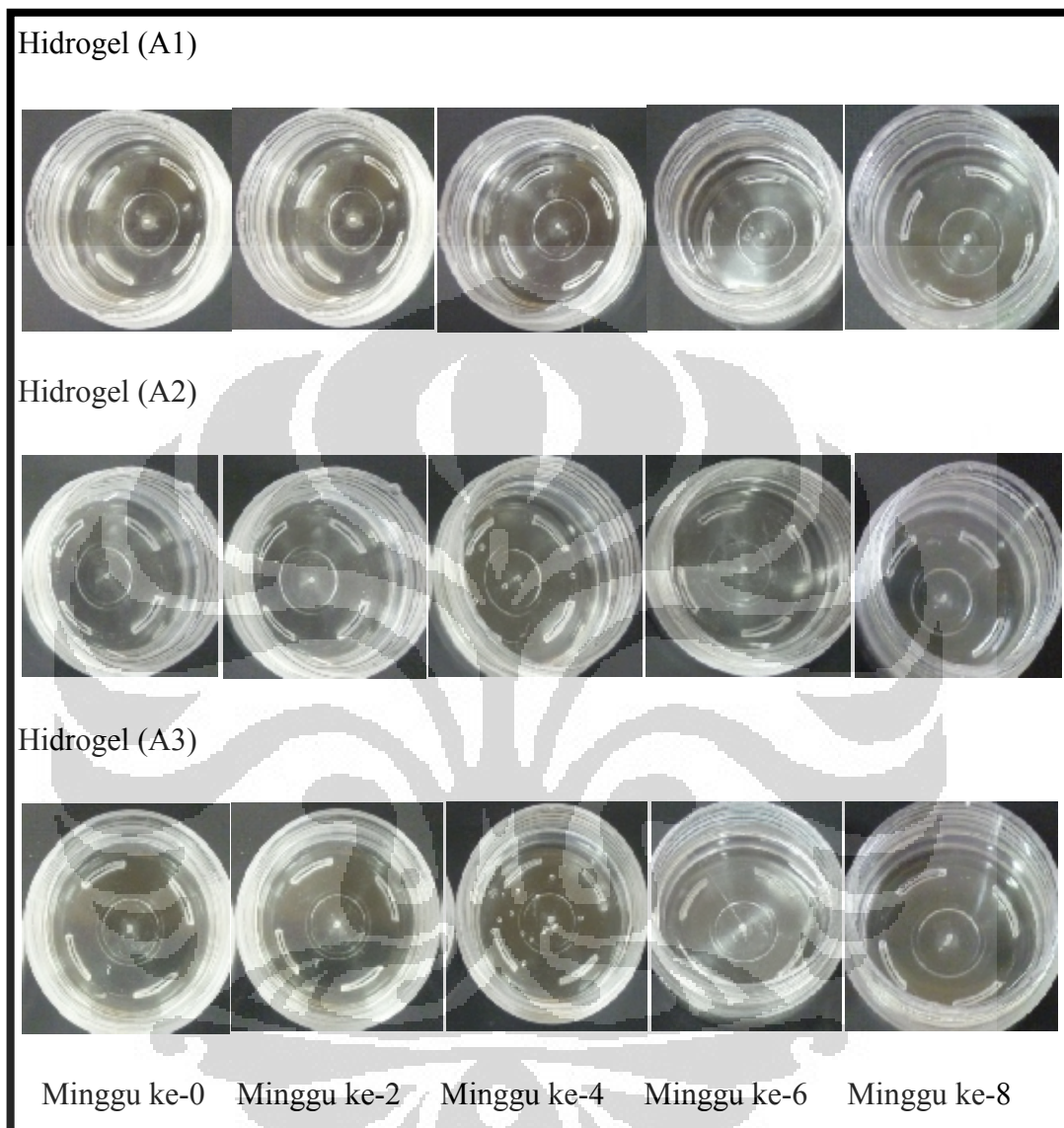
- (a) homogenizer
- (b) viskosimeter Brookfield
- (c) penetrometer
- (d) pH meter
- (e) oven
- (f) lemari pendingin
- (g) rangkaian alat difusi Franz
- (h) *water heater*
- (i) timbangan analitik
- (j) spektrofotometer UV-VIS
- (k) mikroskop optik
- (l) timbangan analitik

Lampiran 2. Foto berbagai sediaan gel pada minggu ke-0

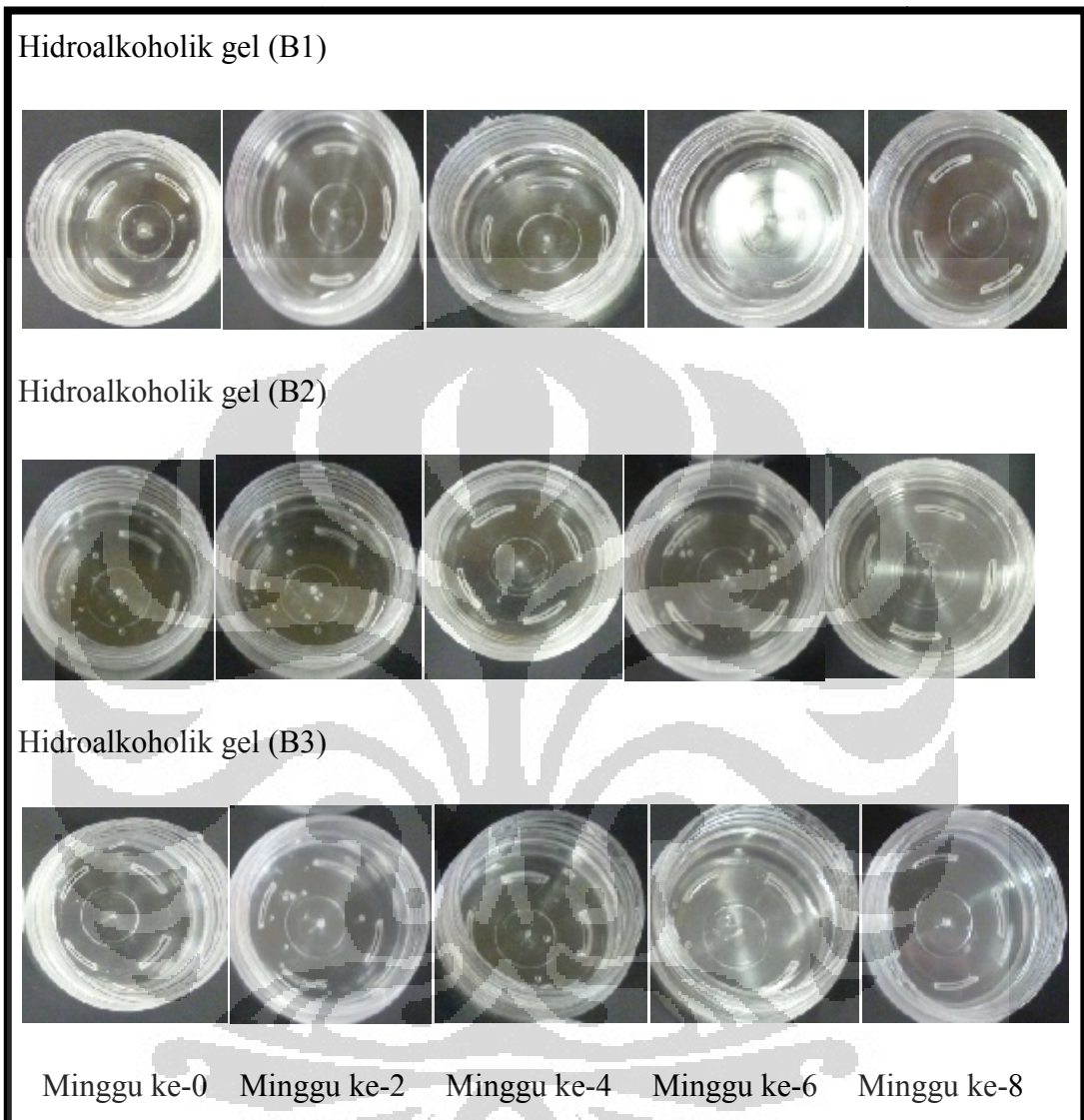


- Keterangan:
- A1 = Hidrogel (HPMC 2% + kofein 1,5%)
 - A2 = Hidrogel (HPMC 2% + NaHA 0,5% + kofein 1,5%)
 - A3 = Hidrogel (NaHA 2% + kofein 1,5%)
 - B1 = Hidroalkoholik gel (HPMC 2% + kofein 1,5%)
 - B2 = Hidroalkoholik gel (HPMC 2% + NaHA 0,5% + kofein 1,5%)
 - B3 = Hidroalkoholik gel (NaHA 2% + kofein 1,5%)
 - C1 = Emulgel (HPMC 2% + kofein 1,5%)
 - C2 = Emulgel (HPMC 2% + NaHA + kofein 1,5%)
 - C3 = Emulgel (NaHA 2% + kofein 1,5%)

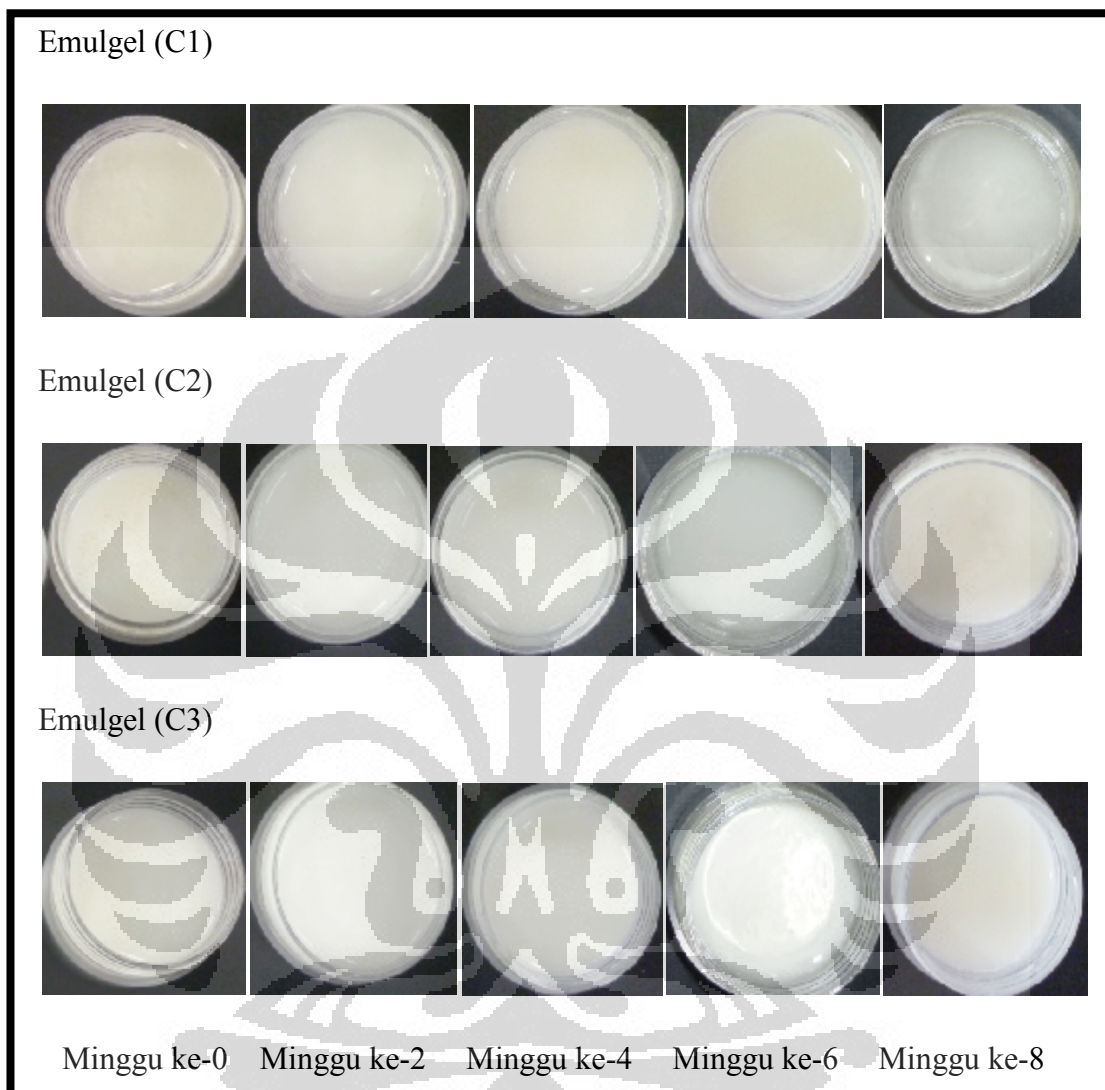
Lampiran 3. Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan hidrogel pada suhu kamar ($28^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu



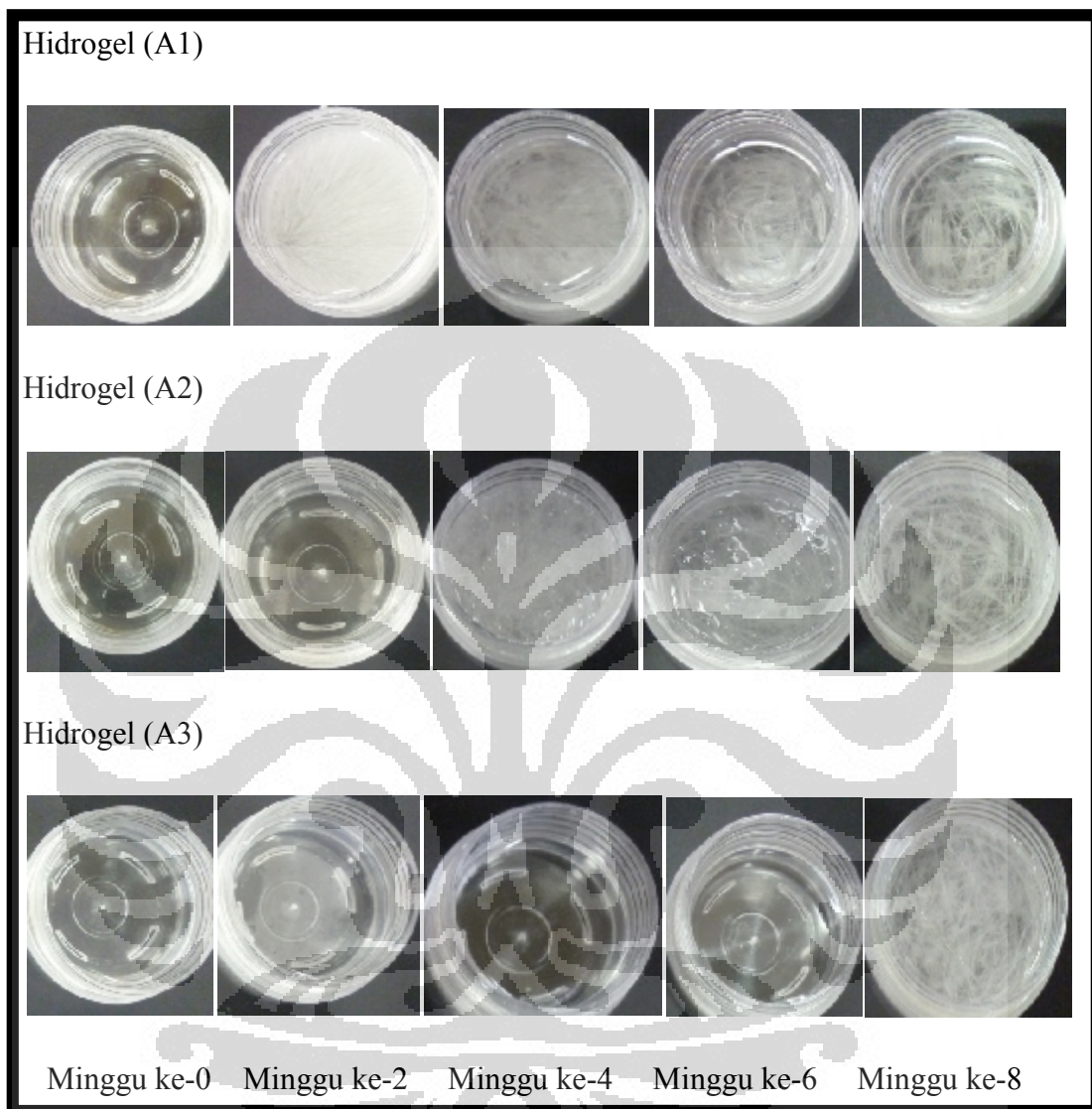
Lampiran 4. Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan hidroalkoholik gel pada suhu kamar ($28^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu



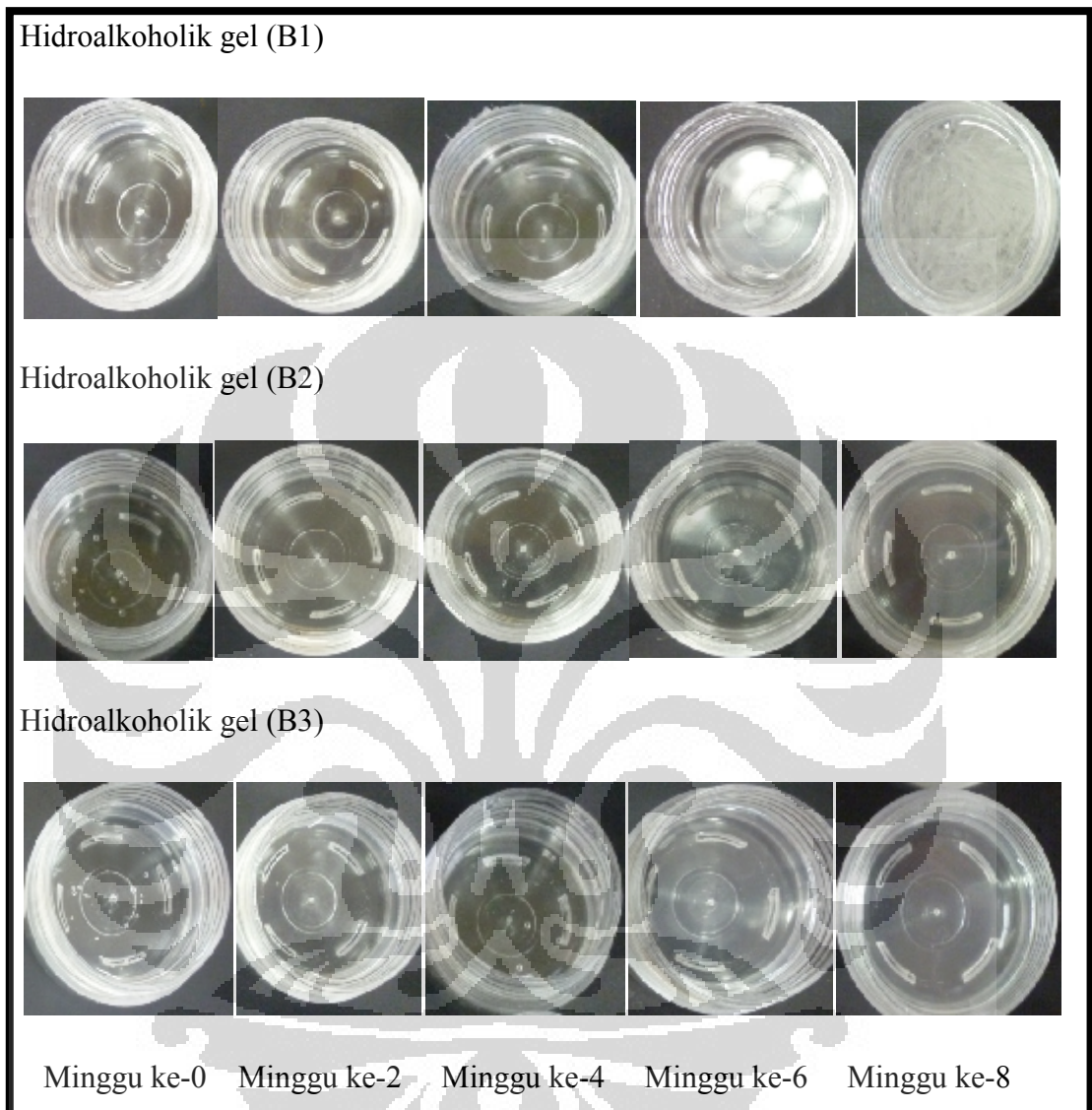
Lampiran 5. Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan emulgel pada suhu kamar ($28^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu



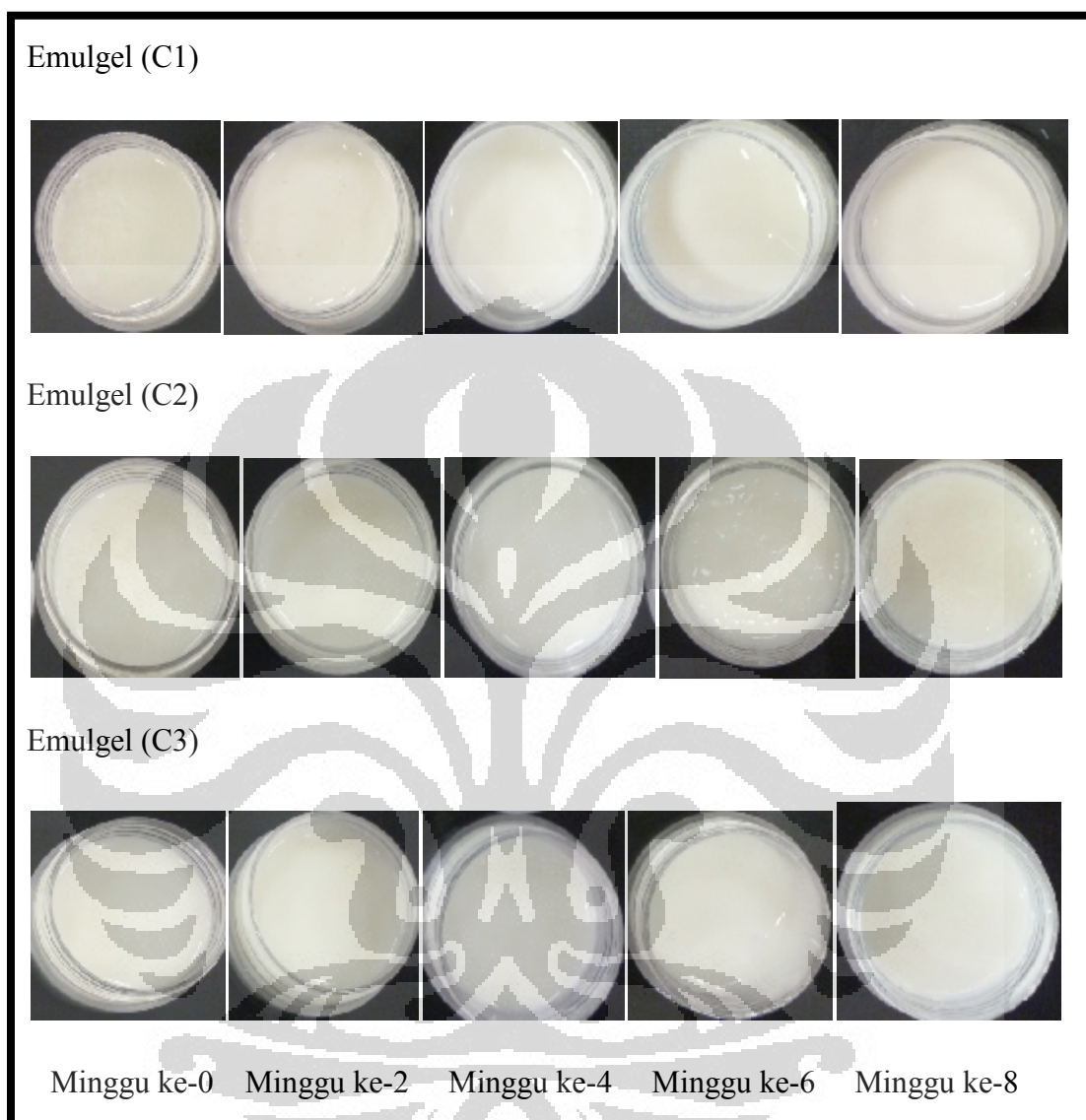
Lampiran 6. Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan hidrogel pada suhu rendah ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu



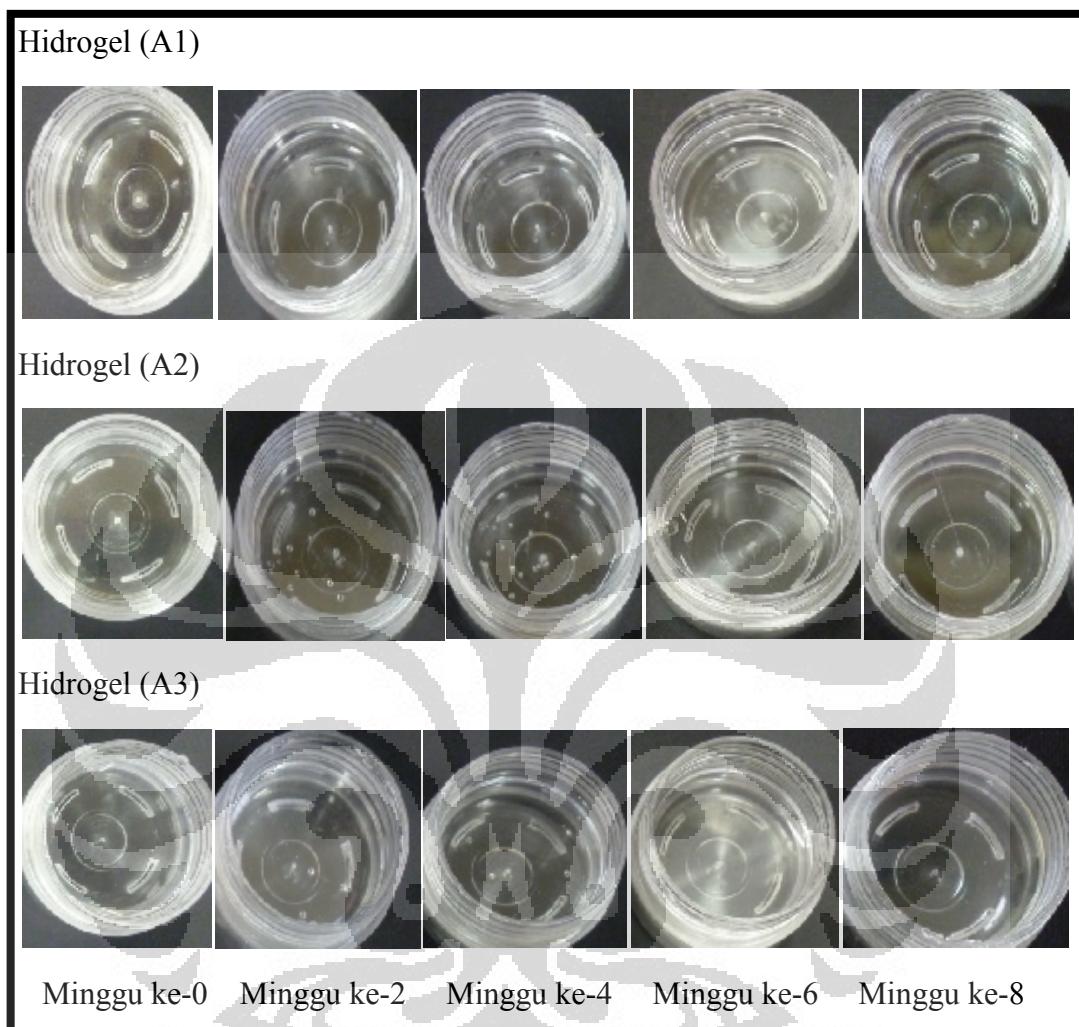
Lampiran 7. Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan hidroalkoholik gel pada suhu rendah ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu



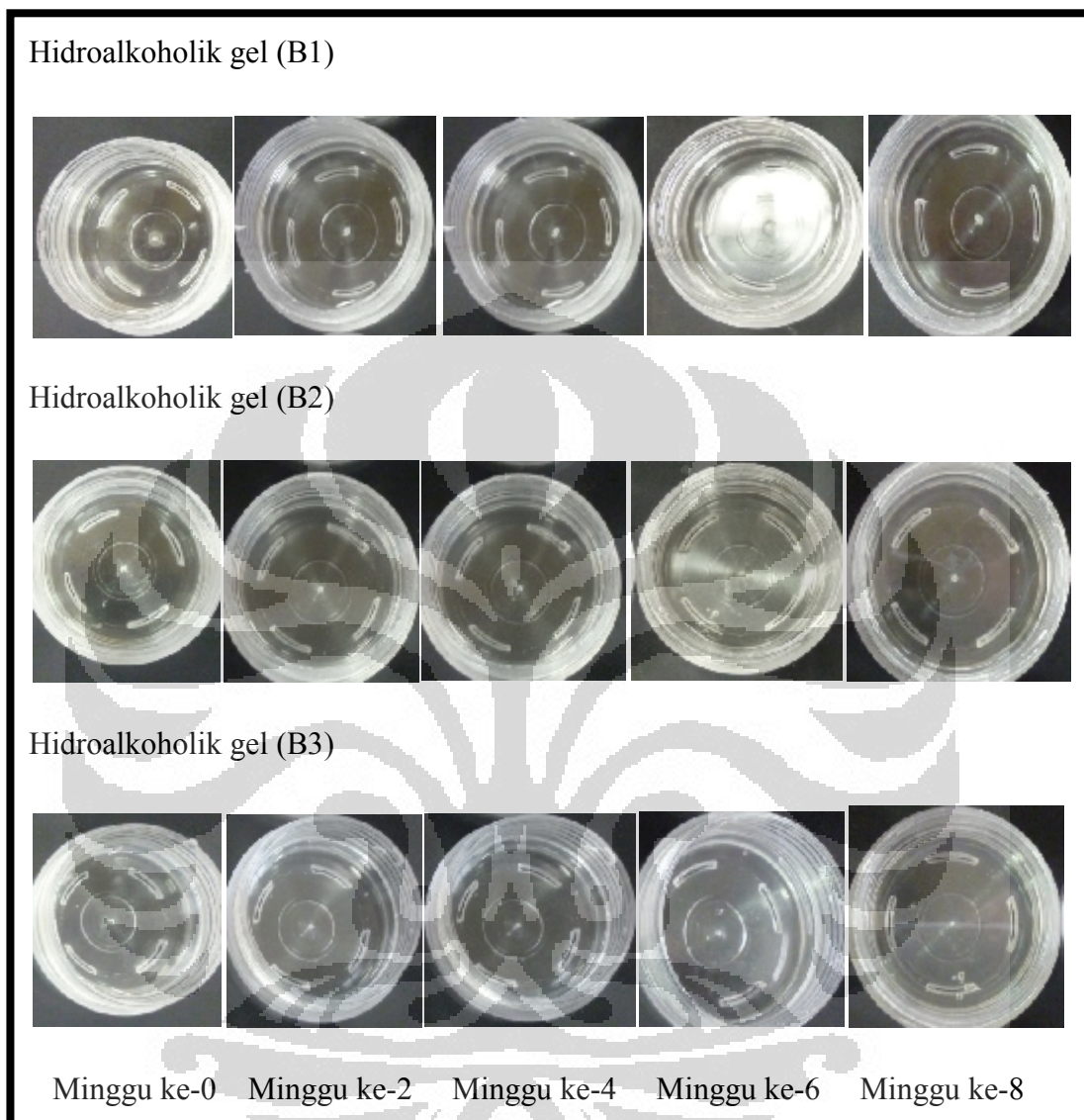
Lampiran 8. Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan emulgel pada suhu rendah ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu



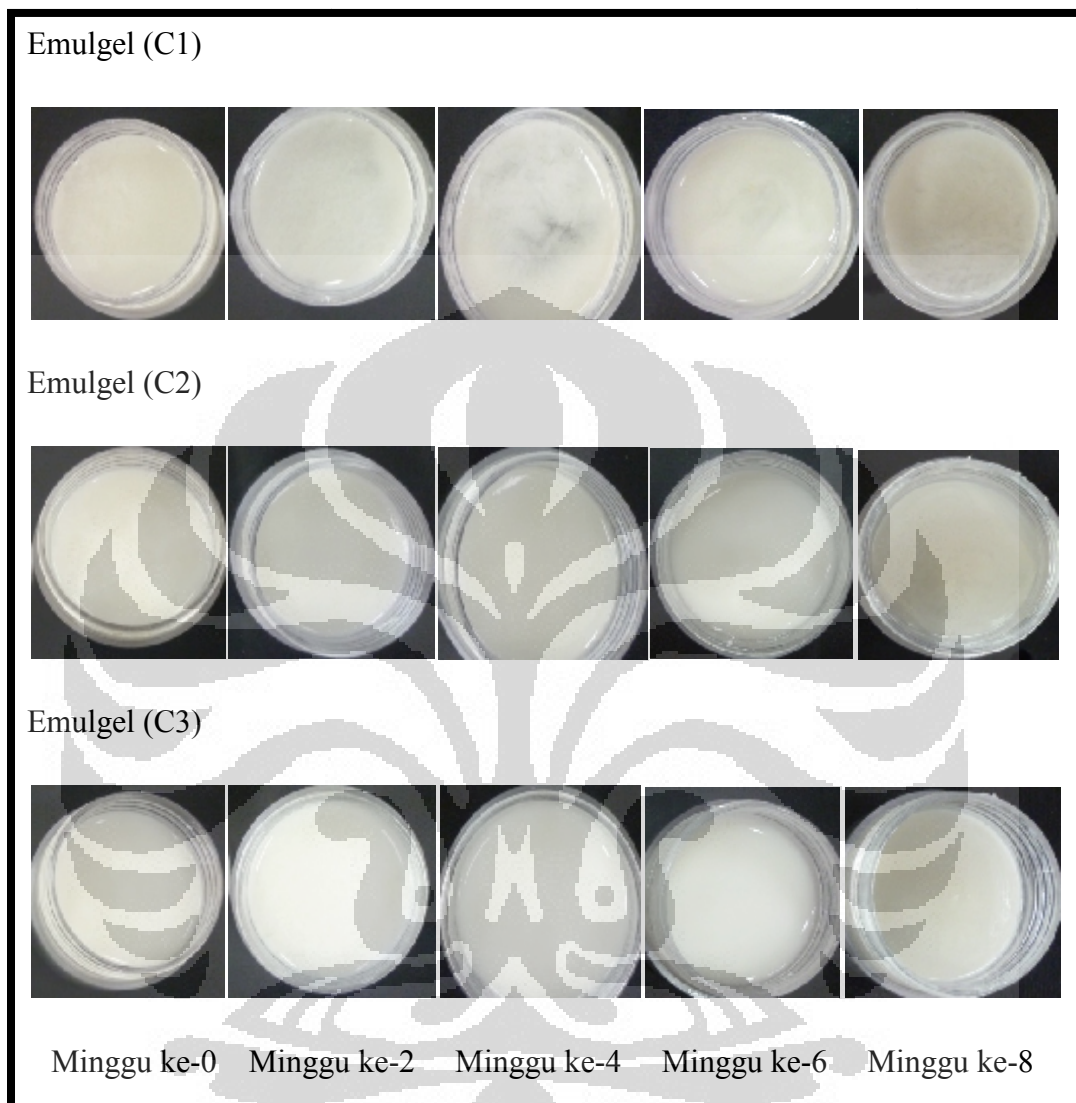
Lampiran 9. Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan hidrogel pada suhu tinggi ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu



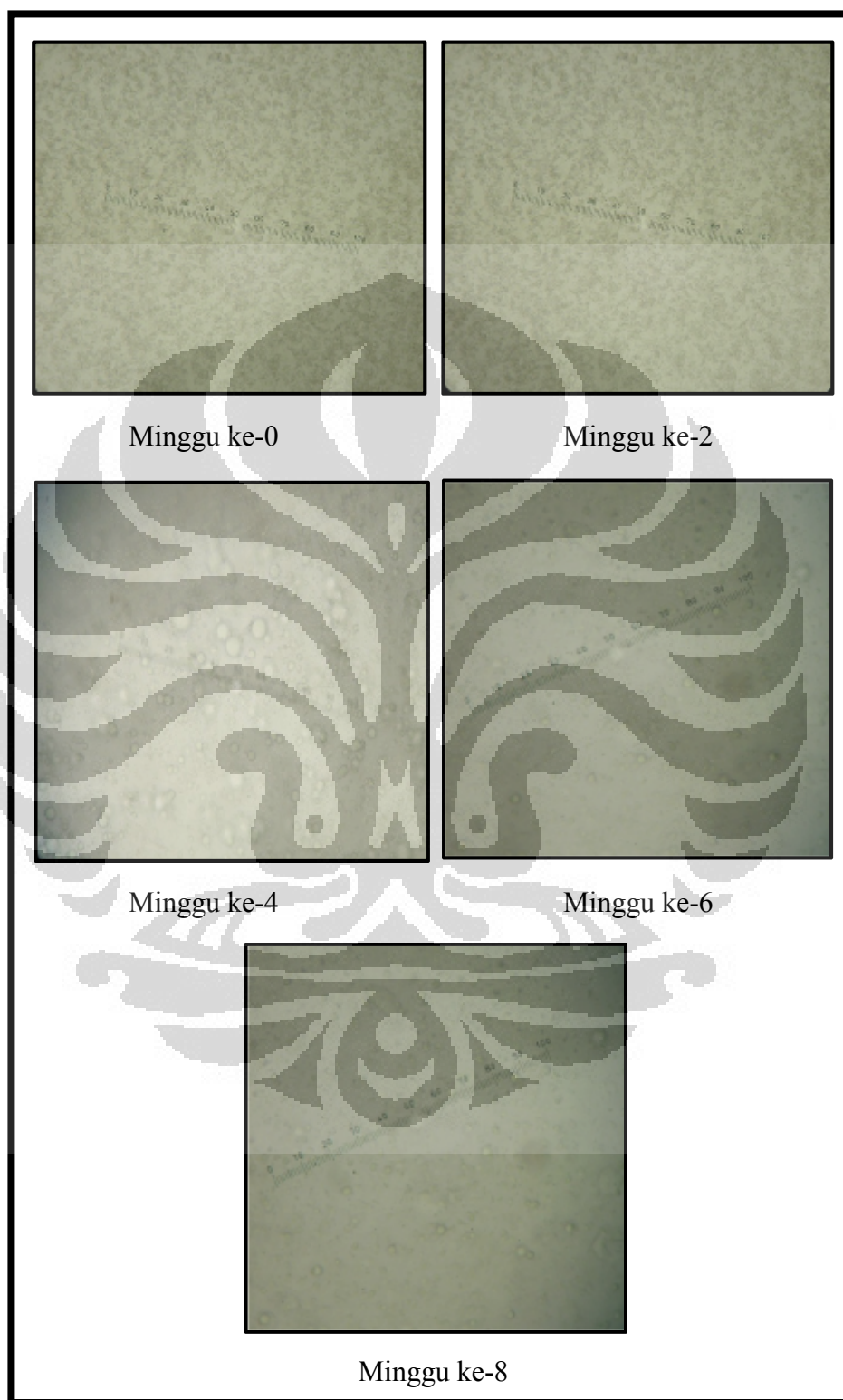
Lampiran 10. Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan hidroalkoholik gel pada suhu tinggi ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu



Lampiran 11. Foto hasil pengamatan organoleptis sediaan emulgel pada suhu tinggi ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu



Lampiran 12. Foto ukuran diameter globul sediaan emulgel (C1) pada suhu kamar ($28^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$)



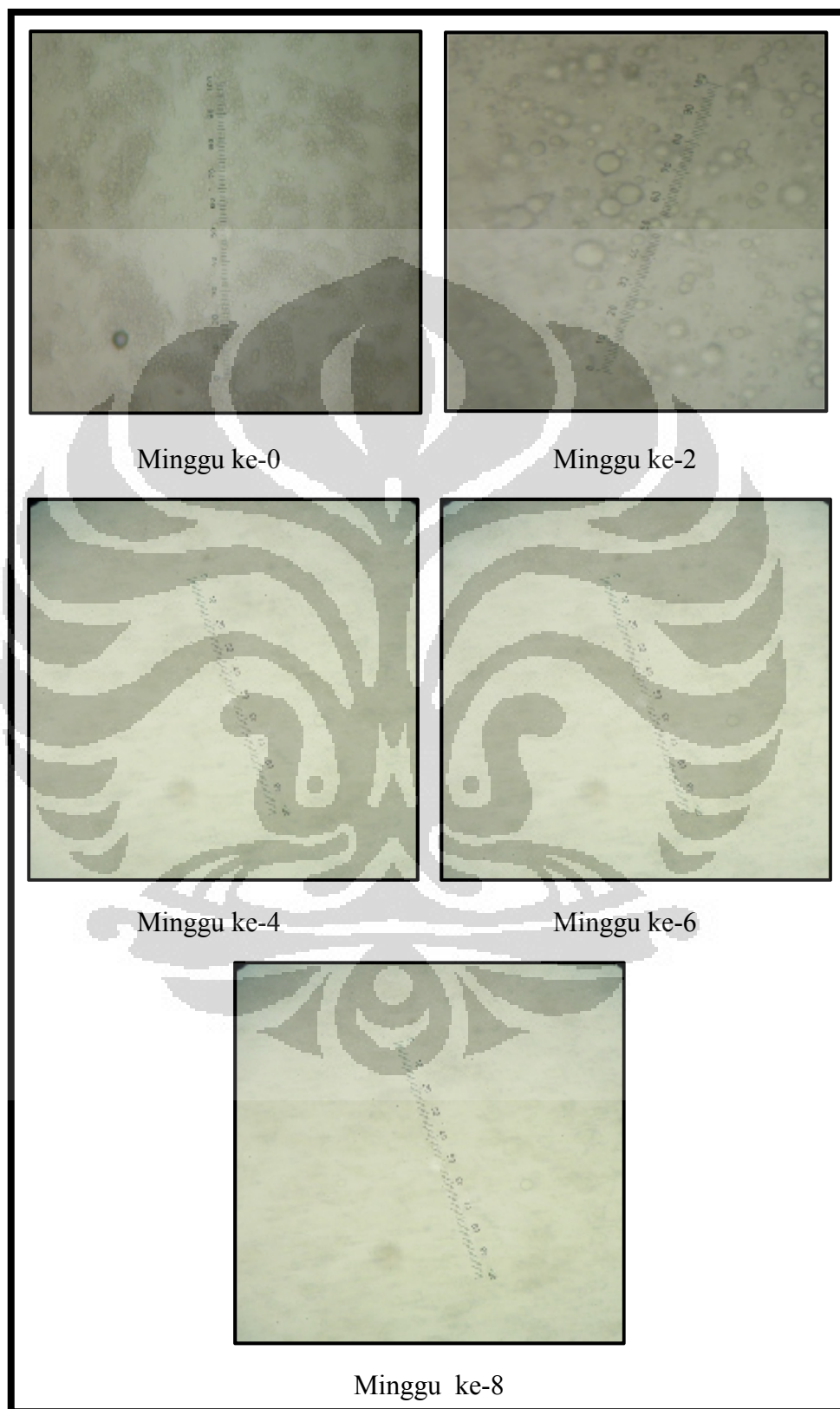
Lampiran 13. Foto ukuran diameter globul sediaan emulgel (C1) pada suhu rendah ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$)



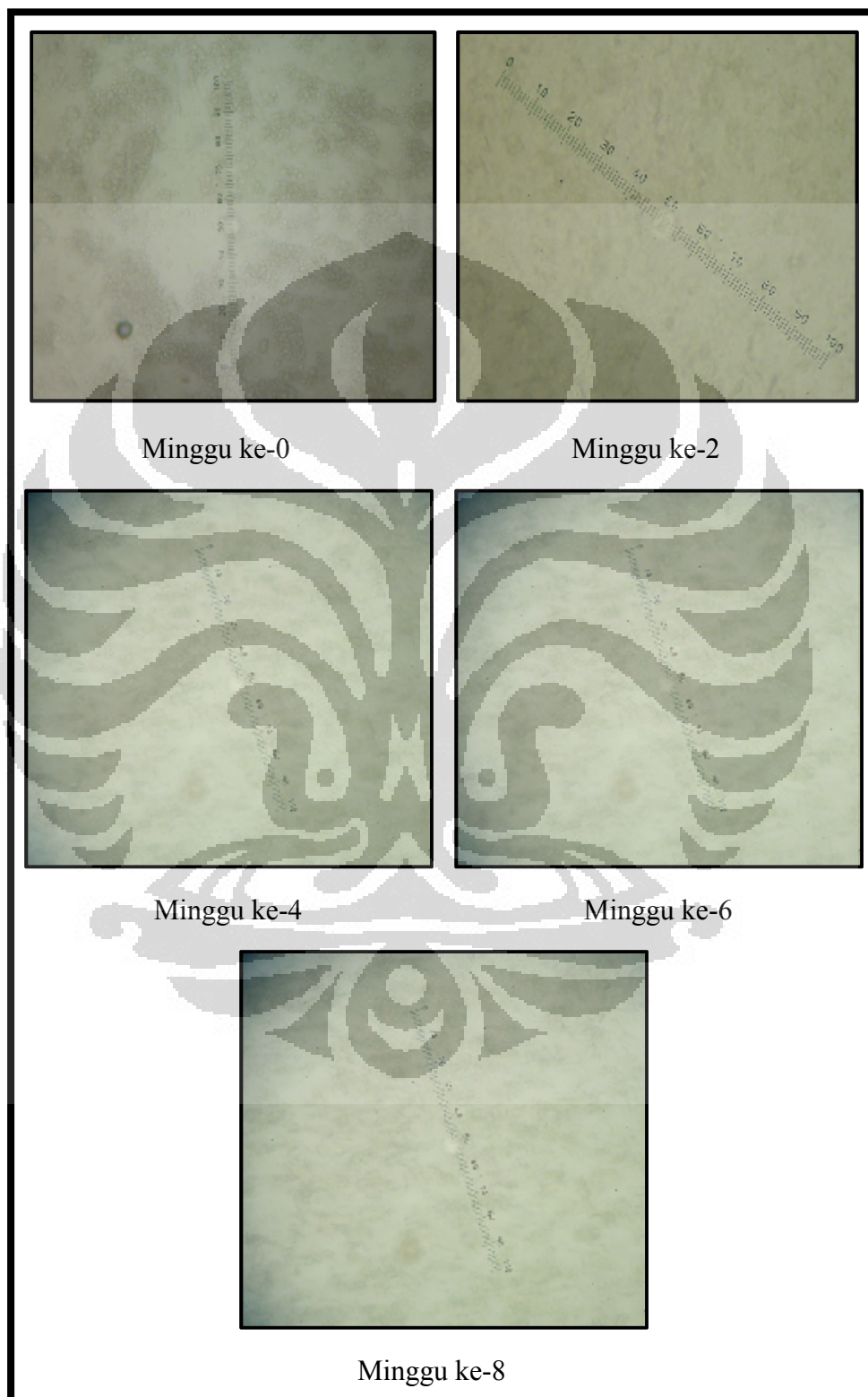
Lampiran 14. Foto ukuran diameter globul sediaan emulgel (C1) pada suhu tinggi ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$)



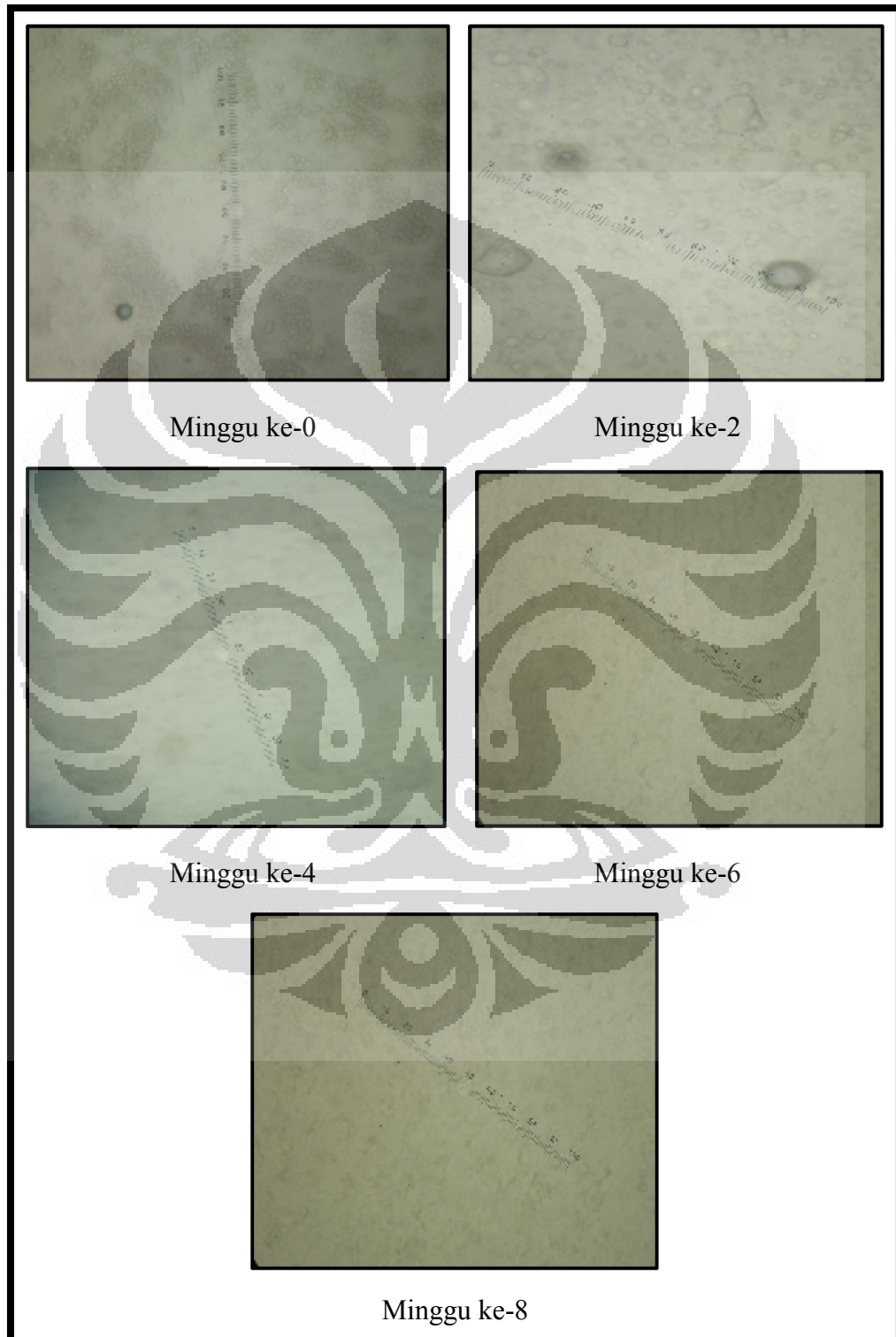
Lampiran 15. Foto ukuran diameter globul sediaan emulgel (C2) pada suhu kamar ($28^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$)



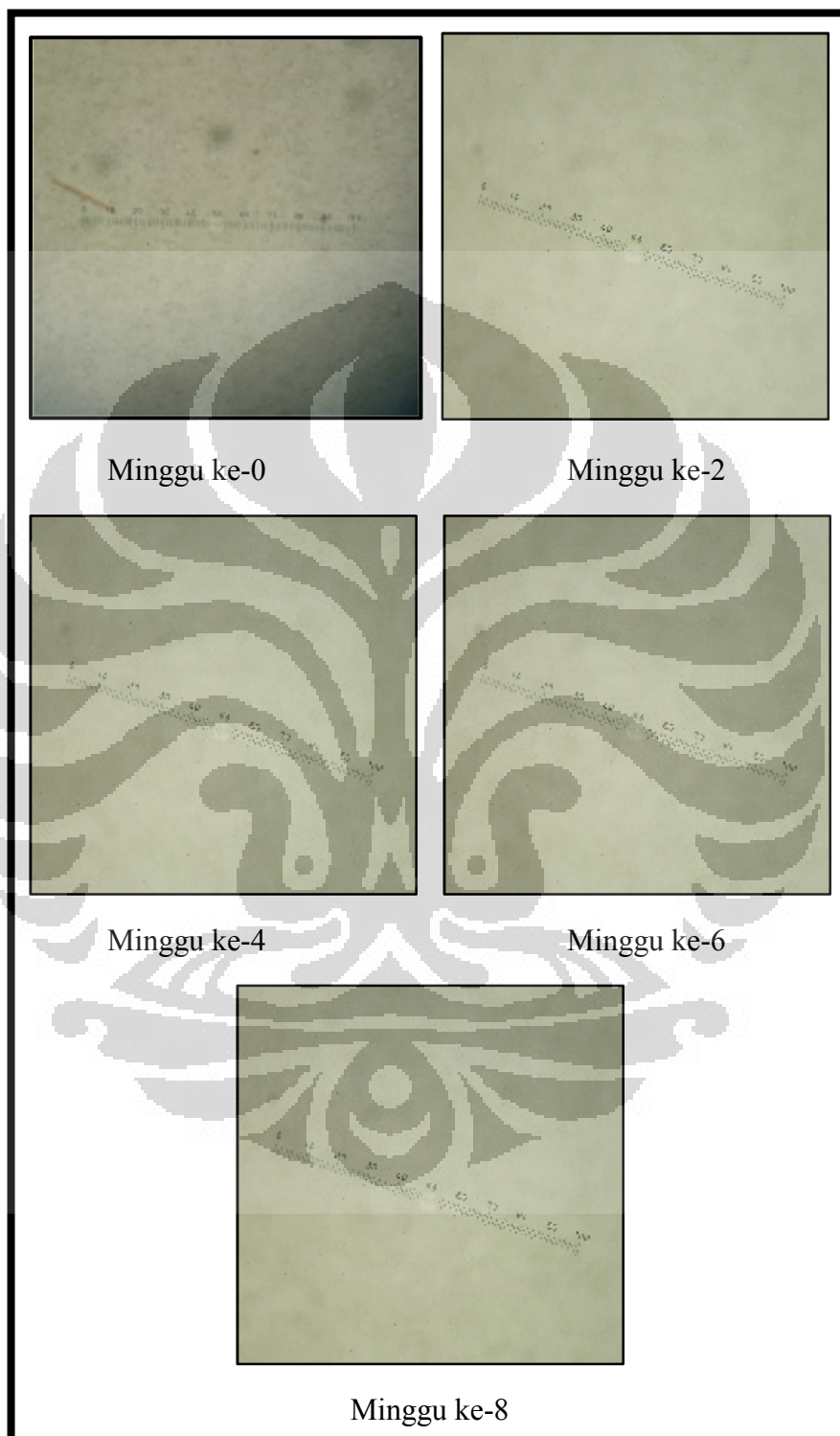
Lampiran 16. Foto ukuran diameter globul sediaan emulgel (C2) pada suhu rendah ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$)



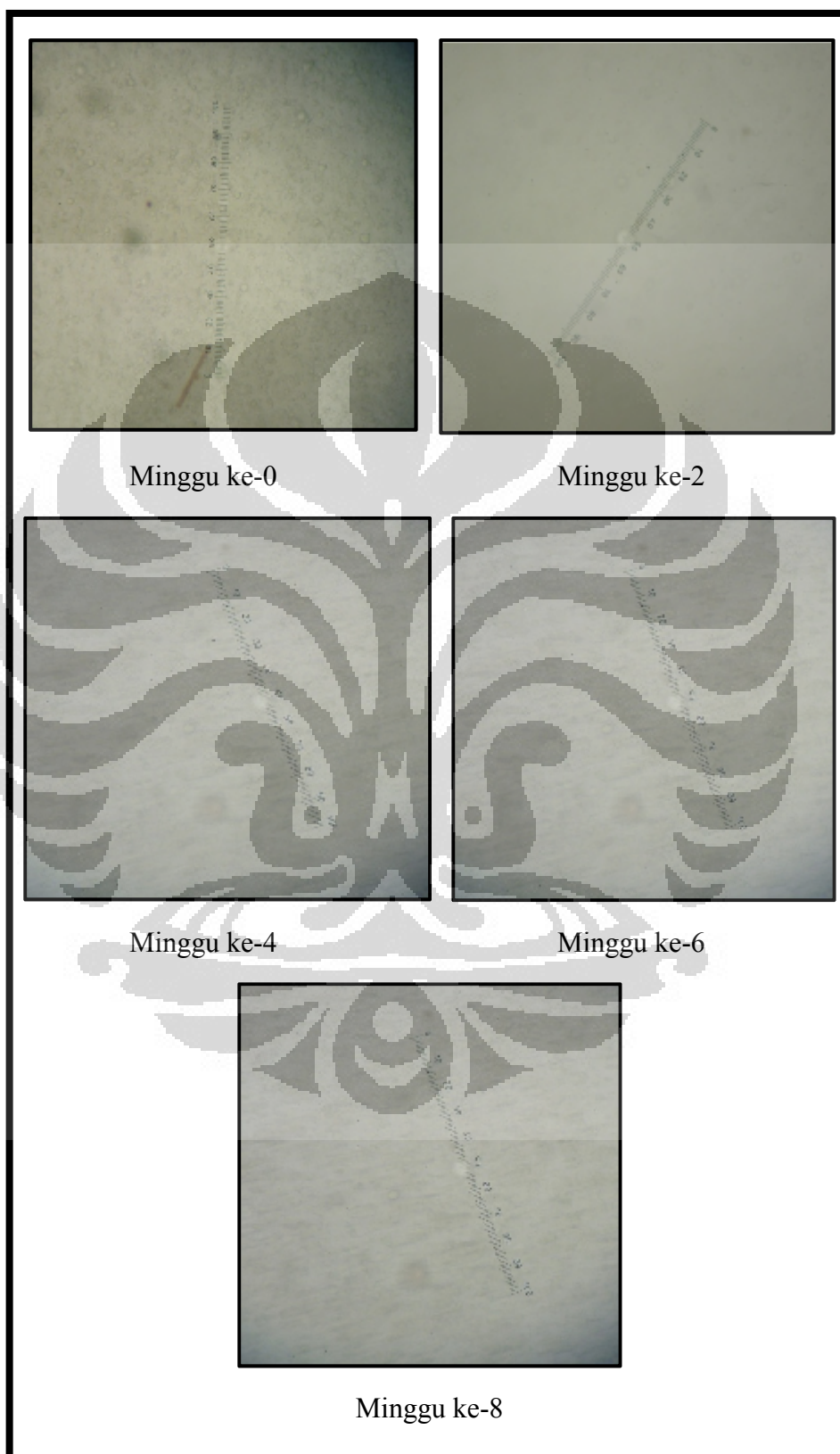
Lampiran 17. Foto ukuran diameter globul sediaan emulgel (C2) pada suhu tinggi ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$)



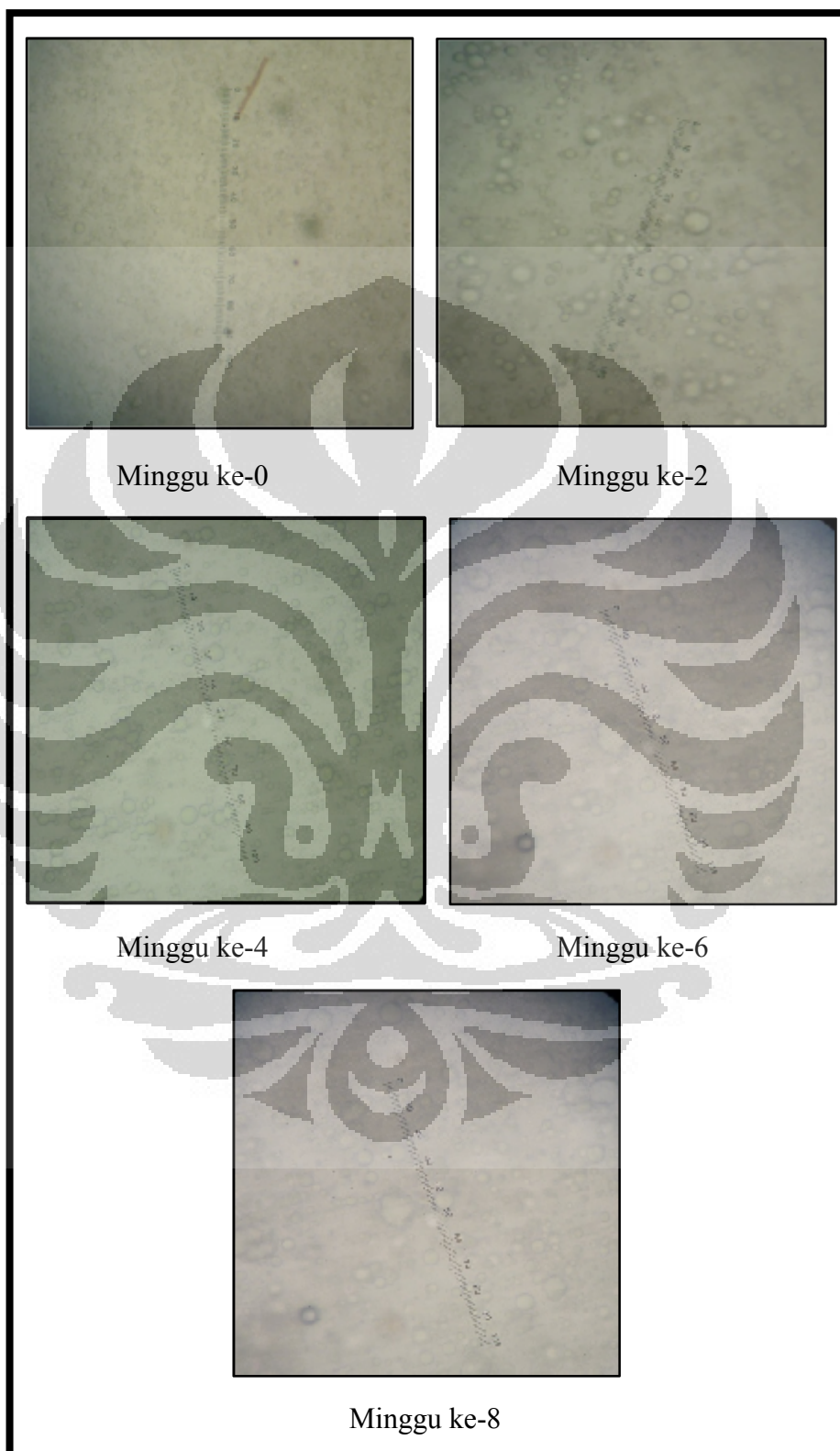
Lampiran 18. Foto ukuran diameter globul sediaan emulgel (C3) pada suhu kamar ($28^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$)



Lampiran 19. Foto ukuran diameter globul sediaan emulgel (C3) pada suhu rendah ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$)



Lampiran 20. Foto ukuran diameter globul sediaan emulgel (C3) pada suhu tinggi ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$)



Lampiran 21. Tabel data hasil pengamatan organoleptis dan homogenitas berbagai sediaan gel pada suhu kamar ($28^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu

Formula	Minggu ke-	Warna	Bau	Sineresis	Homogenitas
A1	0	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	6	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	8	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
A2	0	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	6	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	8	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
A3	0	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	6	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	8	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
B1	0	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	6	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	8	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
B2	0	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	6	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	8	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
B3	0	Agak Keruh	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Agak Keruh	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Agak Keruh	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	6	Agak Keruh	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	8	Agak Keruh	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
C1	0	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	6	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	8	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
C2	0	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	6	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	8	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
C3	0	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	6	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	8	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen

Keterangan:

A= Hidrogel; B = Hidroalkoholik gel; C= Emulgel

1= HPMC 2%; 2 = HPMC 2% + NaHA 0,5%; 3 = NaHA 2%

Lampiran 22. Tabel data hasil pengamatan organoleptis dan homogenitas berbagai sediaan gel pada suhu rendah ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu

Formula	Minggu ke-	Warna	Bau	Sineresis	Homogenitas
A1	0	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Putih	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Ada Jarum Kristal
	4	Putih	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Ada Jarum Kristal
	6	Putih	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Ada Jarum Kristal
	8	Putih	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Ada Jarum Kristal
A2	0	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Putih	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Ada Jarum Kristal
	6	Putih	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Ada Jarum Kristal
	8	Putih	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Ada Jarum Kristal
A3	0	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	6	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	8	Putih	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Ada Jarum Kristal
B1	0	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	6	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	8	Putih	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Ada Jarum Kristal
B2	0	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	6	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	8	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
B3	0	Agak Keruh	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Agak Keruh	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Agak Keruh	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	6	Agak Keruh	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	8	Agak Keruh	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
C1	0	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	6	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Ada Jarum Kristal
	8	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Ada Jarum Kristal
C2	0	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	6	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Ada Jarum Kristal
	8	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Ada Jarum Kristal
C3	0	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	6	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	8	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen

Keterangan:

A= Hidrogel; B = Hidroalkoholik gel; C= Emulgel

1= HPMC 2%; 2 = HPMC 2% + NaHA 0,5%; 3 = NaHA 2%

Lampiran 23. Tabel data hasil pengamatan organoleptis dan homogenitas berbagai sediaan gel pada suhu tinggi ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu

Formula	Minggu ke-	Warna	Bau	Sineresis	Homogenitas
A1	0	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	6	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	8	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
A2	0	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	6	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	8	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
A3	0	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	6	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
	8	Transparan	Tidak Berbau	Tidak Terjadi	Homogen
B1	0	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	6	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	8	Transparan	Sedikit Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
B2	0	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	6	Transparan	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	8	Transparan	Sedikit Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
B3	0	Agak Keruh	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Agak Keruh	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Agak Keruh	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	6	Agak Keruh	Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
	8	Agak Keruh	Sedikit Berbau Alkohol	Tidak Terjadi	Homogen
C1	0	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Putih Susu	Berbau Emulsi	Terjadi	Homogen
	4	Putih Susu	Berbau Emulsi	Terjadi	Homogen
	6	Putih Susu	Berbau Emulsi	Terjadi	Homogen
	8	Putih Susu	Berbau Emulsi	Terjadi	Homogen
C2	0	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Putih Susu	Berbau Emulsi	Terjadi	Homogen
	6	Putih Susu	Berbau Emulsi	Terjadi	Homogen
	8	Putih Susu	Berbau Emulsi	Terjadi	Homogen
C3	0	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	2	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	4	Putih Susu	Berbau Emulsi	Tidak Terjadi	Homogen
	6	Putih Susu	Berbau Emulsi	Terjadi	Homogen
	8	Putih Susu	Berbau Emulsi	Terjadi	Homogen

Keterangan:

A= Hidrogel; B = Hidroalkoholik gel; C= Emulgel

1= HPMC 2%; 2 = HPMC 2% + NaHA 0,5%; 3 = NaHA 2%

Lampiran 24. Tabel data hasil pengukuran viskositas berbagai sediaan gel pada penyimpanan suhu kamar ($28^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) minggu ke-0

Formula	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (f)	Viskositas ($\eta = dr \times f$)	Tekanan Geser $F/A = dr \times$ 14,347	Kecepatan Geser ($dv/dr =$ $F/A \times 1/ r$)
A1 (Spindel 3)	1	7,5	2000	15000	107,8050	0,007187
	2	14,3	1000	14300	205,5482	0,014374
	2,5	17,3	800	13840	248,6702	0,0179675
	5	30	400	12000	431,2200	0,035935
	10	50,5	200	10100	725,8870	0,07187
	20	81,5	100	8150	1171,4810	0,14374
	20	81,5	100	8150	1171,4810	0,14374
	10	51	200	10200	733,0740	0,07187
	5	30,5	400	12200	438,4070	0,035935
	2,5	17,5	800	14000	251,5450	0,0179675
	2	14,5	1000	14500	208,4230	0,014374
	1	7	2000	14000	100,6180	0,007187
A2 (Spindel 5)	1	13,8	8000	110400	122,1790	0,001106694
	2	16	4000	64000	198,3612	0,003099394
	2,5	22,3	3200	71360	229,9840	0,00322287
	5	39,5	1600	63200	567,7730	0,00898375
	10	57	800	45600	819,3180	0,0179675
	20	87	400	34800	1250,5380	0,035935
	20	87	400	34800	1250,5380	0,035935
	10	57,5	800	46000	826,5050	0,0179675
	5	40	1600	64000	574,9600	0,00898375
	2,5	22,5	3200	72000	323,4150	0,004491875
	2	16,1	4000	64400	231,4214	0,0035935
	1	13,8	8000	110400	198,3612	0,00179675
A3 (Spindel 5)	1	21	8000	168000	301,8540	0,00179675
	2	32,5	4000	130000	467,1550	0,0035935
	2,5	37	3200	118400	531,8380	0,004491875
	5	52	1600	83200	747,4480	0,00898375
	10	71	800	56800	1020,5540	0,0179675
	20	91	400	36400	1308,0340	0,035935
	20	91,5	400	36600	1315,2210	0,035935
	10	71,7	800	57360	1030,6158	0,0179675
	5	52	1600	83200	747,4480	0,00898375
	2,5	37	3200	118400	531,8380	0,004491875
	2	32,5	4000	130000	467,1550	0,0035935
	1	21	8000	168000	301,8540	0,00179675
B1 (Spindel 3)	1	6,5	2000	13000	93,4310	0,007187
	2	12	1000	12000	172,4880	0,014374
	2,5	14,5	800	11600	208,4230	0,0179675
	5	26	400	10400	373,7240	0,035935
	10	43,5	200	8700	625,2690	0,07187
	20	71	100	7100	1020,5540	0,14374
20	71	100	7100	1020,5540	0,14374	

Lanjutan lampiran 24

	10	43,3	200	8660	622,3942	0,07187
	5	25,5	400	10200	366,5370	0,035935
	2,5	14	800	11200	201,2360	0,0179675
	2	11,7	1000	11700	168,1758	0,014374
	1	5,5	2000	11000	79,0570	0,007187
	1	8,5	8000	68000	122,1790	0,00179675
	2	14,5	4000	58000	208,4230	0,0035935
	2,5	17,4	3200	55680	250,1076	0,004491875
	5	28,8	1600	46080	413,9712	0,00898375
	10	44,5	800	35600	639,6430	0,0179675
B2	20	65,8	400	26320	945,8092	0,035935
(Spindel	20	65,8	400	26320	945,8092	0,035935
5)	10	45	800	36000	646,8300	0,0179675
	5	29	1600	46400	416,8460	0,00898375
	2,5	17,8	3200	56960	255,8572	0,004491875
	2	15	4000	60000	215,6100	0,0035935
	1	8,7	8000	69600	125,0538	0,00179675
	1	17,8	8000	142400	255,8572	0,00179675
	2	31	4000	124000	445,5940	0,0035935
	2,5	35,5	3200	113600	510,7700	0,004491875
	5	53	1600	84800	761,8220	0,00898375
	10	71	800	56800	1020,5540	0,0179675
B3	20	92	400	36800	1322,4080	0,035935
(Spindel	20	92	400	36800	1322,4080	0,035935
5)	10	71	800	56800	1020,5540	0,0179675
	5	53	1600	84800	761,8220	0,00898375
	2,5	35,5	3200	113600	510,2770	0,004491875
	2	31	4000	124000	445,5940	0,0035935
	1	17,8	8000	142400	255,8572	0,00179675
	1	11,8	2000	23600	169,6132	0,007187
	2	20,5	1000	20500	294,6670	0,014374
	2,5	24	800	19200	344,9760	0,0179675
	5	40	400	16000	574,9600	0,035935
	10	64,3	200	12860	924,2482	0,07187
C1	20	100	100	10000	1437,4000	0,14374
(Spindel	20	100	100	10000	1437,4000	0,14374
3)	10	64	200	12800	919,9360	0,07187
	5	39,5	400	15800	567,7730	0,035935
	2,5	23,5	800	18800	337,7890	0,0179675
	2	20	1000	20000	287,4800	0,014374
	1	11,5	2000	23000	165,3010	0,007187
	1	12	8000	96000	172,4880	0,00179675
	2	19,5	4000	78000	280,2930	0,0035935
C2	2,5	22,5	3200	72000	323,4150	0,004491875
(Spindel	5	34	1600	54400	488,7160	0,00898375
5)	10	49	800	39200	704,3260	0,0179675
	20	67,5	400	27000	970,2450	0,035935
	20	67,5	400	27000	970,2450	0,035935

Lanjutan lampiran 24

	10	48,5	800	38800	697,1390	0,0179675
	5	33,5	1600	53600	481,5290	0,00898375
	2,5	22	3200	70400	316,2280	0,004491875
	2	19,3	4000	77200	277,4182	0,0035935
	1	12	8000	96000	172,4880	0,00179675
	1	23,5	8000	188000	337,7890	0,00179675
	2	36	4000	144000	517,4640	0,0035935
	2,5	40	3200	128000	574,9600	0,004491875
	5	56,5	1600	90400	812,1310	0,00898375
	10	74	800	59200	1063,6760	0,0179675
C3 (Spindel 5)	20	92,5	400	37000	1329,5950	0,035935
	20	92,5	400	37000	1329,5950	0,035935
	10	75,5	800	60400	1085,2370	0,0179675
	5	58	1600	92800	833,6920	0,00898375
	2,5	41,5	3200	132800	596,5210	0,004491875
	2	37,5	4000	150000	539,0250	0,0035935
	1	25	8000	200000	359,3500	0,00179675

Keterangan:

A= Hidrogel; B = Hidroalkoholik gel; C= Emulgel

1= HPMC 2%; 2 = HPMC 2% + NaHA 0,5%; 3 =NaHA 2%

Lampiran 25. Tabel data hasil pengukuran viskositas berbagai sediaan gel pada penyimpanan suhu kamar ($28^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) minggu ke-8

Formula	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (f)	Viskositas ($\eta = \frac{dr}{f} \times$ f)	Tekanan Geser $F/A = \frac{dr}{f} \times$ 14,347	Kecepatan Geser ($\frac{dv}{dr} =$ $\frac{F/A \times 1}{\eta}$)
A1 (Spindel 5)	1	2,3	8000	18400	33,0602	0,00179675
	2	4	4000	16000	57,4960	0,0035935
	2,5	5	3200	16000	71,8700	0,004491875
	5	8,5	1600	13600	122,1790	0,00898375
	10	14,3	800	11440	205,5482	0,0179675
	20	23	400	9200	330,6020	0,035935
	20	23	400	9200	330,6020	0,035935
	10	14,3	800	11440	205,5482	0,0179675
	5	8,5	1600	13600	122,1790	0,00898375
	2,5	5	3200	16000	71,8700	0,004491875
	2	4	4000	16000	57,4960	0,0035935
	1	2,3	8000	18400	33,0602	0,00179675
A2 (Spindel 5)	1	8,5	8000	68000	122,1790	0,00179675
	2	14,8	4000	59200	212,7352	0,0035935
	2,5	17,3	3200	55360	248,6702	0,004491875
	5	40,5	1600	64800	582,1470	0,00898375
	10	55	800	44000	790,5700	0,0179675
	20	77	400	30800	1106,7980	0,035935
	20	77	400	30800	1106,7980	0,035935
	10	55,5	800	44400	797,7570	0,0179675
	5	40,5	1600	64800	582,1470	0,00898375
	2,5	17,5	3200	56000	251,5450	0,004491875
	2	14,8	4000	59200	212,7352	0,0035935
	1	8,5	8000	68000	122,1790	0,00179675
A3 (Spindel 5)	1	15	8000	120000	215,6100	0,00179675
	2	23,5	4000	94000	337,7890	0,0035935
	2,5	26,5	3200	84800	380,9110	0,004491875
	5	38,5	1600	61600	553,3990	0,00898375
	10	53,5	800	42800	769,0090	0,0179675
	20	72	400	28800	1034,9280	0,035935
	20	72	400	28800	1034,9280	0,035935
	10	53	800	42400	761,8220	0,0179675
	5	38	1600	60800	546,2120	0,00898375
	2,5	26	3200	83200	373,7240	0,004491875
	2	23	4000	92000	330,6020	0,0035935
	1	14,5	8000	116000	208,4230	0,00179675

Lanjutan lampiran 25

	1	6,7	2000	13400	96.3058	0,007187
	2	12,3	1000	12300	176,8002	0,014374
	2,5	14,7	800	11760	211,2978	0,0179675
	5	26	400	10400	373,7240	0,035935
	10	44	200	8800	632,4560	0,07187
B1	20	71,5	100	7150	1027,7410	0,14374
(Spindel	20	71,5	100	7150	1027,7410	0,14374
5)	10	44	200	8800	632,4560	0,07187
	5	26	400	10400	373,7240	0,035935
	2,5	14,7	800	11760	211,2978	0,0179675
	2	12,3	1000	12300	176,8002	0,014374
	1	6,7	2000	13400	96,3058	0,007187
	1	6,8	8000	54400	97,7432	0,00179675
	2	12	4000	48000	172,4880	0,0035935
	2,5	14,5	3200	46400	208,4230	0,004491875
	5	24	1600	38400	344,9760	0,00898375
	10	36,8	800	29440	528,9632	0,0179675
B2	20	52,5	400	21000	754,6350	0,035935
(Spindel	20	52,5	400	21000	754,6350	0,035935
5)	10	37,3	800	29840	536,1502	0,0179675
	5	24,5	1600	39200	352,1630	0,00898375
	2,5	15	3200	48000	215,6100	0,004491875
	2	12,5	4000	50000	179,6750	0,0035935
	1	7	8000	56000	100,6180	0,00179675
	1	10,5	8000	84000	150,927	0,00179675
	2	18	4000	72000	258,732	0,0035935
	2,5	21	3200	67200	301,854	0,004491875
	5	33	1600	52800	474,342	0,00898375
	10	50	800	40000	718,7000	0,0179675
B3	20	72	400	28800	1034,928	0,035935
(Spindel	20	72	400	28800	1034,928	0,035935
5)	10	50	800	40000	718,7000	0,0179675
	5	33	1600	52800	474,3420	0,00898375
	2,5	21	3200	67200	301,8540	0,004491875
	2	18	4000	72000	258,7320	0,0035935
	1	10,5	8000	84000	150,9270	0,00179675
	1	3	8000	24000	43,1220	0,00179675
	2	5,3	4000	21200	76,1822	0,0035935
C1	2,5	6	3200	19200	86,2440	0,004491875
(Spindel	5	10	1600	16000	143,7400	0,00898375
5)	10	16,3	800	13040	234,2962	0,0179675

Lanjutan lampiran 25

	20	25,5	400	10200	366,5370	0,035935
	20	25,5	400	10200	366,5370	0,035935
	10	16,5	800	13200	237,1710	0,0179675
	5	10	1600	16000	143,7400	0,00898375
	2,5	6	3200	19200	86,2440	0,004491875
	2	5,3	4000	21200	76,1822	0,0035935
	1	3	8000	24000	43,1220	0,00179675
	1	10	8000	80000	143,7400	0,00179675
	2	16,5	4000	66000	237,1710	0,0035935
	2,5	19	3200	60800	273,1060	0,004491875
	5	30	1600	48000	431,2200	0,00898375
	10	45	800	36000	646,8300	0,0179675
C2 (Spindel 5)	20	64	400	25600	919,9360	0,035935
	20	64	400	25600	919,9360	0,035935
	10	45,3	800	36240	651,1422	0,0179675
	5	30,5	1600	48800	438,4070	0,00898375
	2,5	19	3200	60800	273,1060	0,004491875
	2	16,5	4000	66000	237,1710	0,0035935
	1	10	8000	80000	143,7400	0,00179675
		1	17,8	8000	142400	255,8572
	2	28,5	4000	114000	409,6590	0,0035935
	2,5	32,5	3200	104000	467,1550	0,004491875
	5	48	1600	76800	689,9520	0,00898375
C3 (Spindel 5)	10	66,5	800	53200	955,8710	0,0179675
	20	87	400	34800	1250,5380	0,035935
	20	87	400	34800	1250,5380	0,035935
	10	67,5	800	54000	970,2450	0,0179675
	5	49	1600	78400	704,3260	0,00898375
	2,5	33,5	3200	107200	481,5290	0,004491875
	2	29	4000	116000	416,8460	0,0035935
	1	18	8000	144000	258,7320	0,00179675

Keterangan:

A= Hidrogel; B = Hidroalkoholik gel; C= Emulgel

1= HPMC 2%; 2 = Kofein + HPMC 2% + NaHA 0,5%; 3 = NaHA 2%

Lampiran 26. Tabel data hasil pengamatan organoleptis setelah uji siklus (*cycling test*) pada berbagai sediaan gel selama 6 siklus

Formula	Warna		Bau		Sineresis		Homogenitas	
	Sebelum	Sesudah	Sebelum	Sesudah	Sebelum	Sesudah	Sebelum	Sesudah
A1	Bening	Bening	Tidak berbau	Tidak Berbau	Tidak sineresis	Tidak Sineresis	Homogen	Homogen
A2	Bening	Bening	Tidak berbau	Tidak Berbau	Tidak sineresis	Tidak Sineresis	Homogen	Homogen
A3	Bening	Bening	Tidak berbau	Tidak Berbau	Tidak sineresis	Tidak Sineresis	Homogen	Homogen
B1	Bening	Bening	Berbau Alkohol	Sedikit Berbau Alkohol	Tidak sineresis	Tidak Sineresis	Homogen	Homogen
B2	Bening	Bening	Berbau Alkohol	Sedikit Berbau Alkohol	Tidak sineresis	Tidak Sineresis	Homogen	Homogen
B3	Bening	Bening	Berbau Alkohol	Sedikit Berbau Alkohol	Tidak sineresis	Tidak Sineresis	Homogen	Homogen
C1	Putih Susu	Putih Susu	Berbau Emulsi	Berbau Emulsi	Tidak Sineresis	Sineresis	Homogen	Homogen
C2	Putih Susu	Putih Susu	Berbau Emulsi	Berbau Emulsi	Tidak sineresis	Tidak Sineresis	Homogen	Homogen
C3	Putih Susu	Putih Susu	Berbau Emulsi	Berbau Emulsi	Tidak sineresis	Tidak Sineresis	Homogen	Homogen

Keterangan:

A= Hidrogel; B = Hidroalkoholik gel; C= Emulgel

1= HPMC 2%; 2 = HPMC 2% + NaHA 0,5%; 3 = NaHA 2%

Lampiran 27. Tabel data hasil analisis kafein secara spektrofotometri pada sediaan hidrogel, hidroalkoholik gel, dan emulsi gel

Menit ke-	Hidrogel A1 (I)				Hidrogel A1 (II)				Hidrogel A1 (III)			
	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)
10	0,0060	0,0402	0,0342	25,4256	0,0060	0,0378	0,0318	24,5248	0,0060	0,0387	0,0327	24,8401
30	0,0082	0,0545	0,0463	29,8848	0,0082	0,0531	0,0449	29,3894	0,0082	0,0534	0,0452	29,4794
60	0,0144	0,0958	0,0814	42,9021	0,0144	0,0989	0,0845	44,0733	0,0144	0,1086	0,0942	47,6767
90	0,0213	0,1422	0,1209	57,5860	0,0213	0,1330	0,1117	54,1628	0,0213	0,1317	0,1104	53,6673
120	0,0261	0,1741	0,1480	67,6305	0,0261	0,1673	0,1412	65,1081	0,0261	0,1797	0,1536	69,7025
180	0,0286	0,1905	0,1619	72,7654	0,0286	0,1846	0,1560	70,6033	0,0286	0,1889	0,1603	72,1798
240	0,0310	0,2068	0,1758	77,9453	0,0310	0,2046	0,1736	77,1345	0,0310	0,1927	0,1617	72,7203
300	0,0322	0,2148	0,1826	80,4677	0,0322	0,2250	0,1928	84,2513	0,0322	0,2103	0,1781	78,8011
360	0,0345	0,2302	0,1957	85,3323	0,0345	0,2297	0,1952	85,1521	0,0345	0,2353	0,2008	87,2241
420	0,0371	0,2475	0,2104	90,7824	0,0371	0,2490	0,2119	91,3229	0,0371	0,2464	0,2093	90,3770
480	0,0374	0,2495	0,2121	91,4130	0,0374	0,2509	0,2135	91,9085	0,0374	0,2503	0,2129	91,6833

Menit ke-	Hidrogel A2 (I)				Hidrogel A2 (II)				Hidrogel A2 (III)			
	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)
10	0,0066	0,0440	0,0374	26,5967	0,0066	0,0436	0,0370	26,4616	0,0066	0,0424	0,0358	26,0112
30	0,0164	0,1093	0,0929	47,1812	0,0164	0,1047	0,0883	45,4696	0,0164	0,1053	0,0889	45,6948
60	0,0266	0,1772	0,1506	68,5764	0,0266	0,1796	0,1530	69,4773	0,0266	0,1706	0,1440	66,1441
90	0,0349	0,2326	0,1977	86,0530	0,0349	0,2352	0,2003	87,0439	0,0349	0,2241	0,1892	82,9000
120	0,0356	0,2372	0,2016	87,4943	0,0356	0,2386	0,2030	88,0348	0,0356	0,2284	0,1928	84,2513
180	0,0401	0,2675	0,2274	97,0884	0,0401	0,2721	0,2320	98,8000	0,0401	0,2577	0,2176	93,4399
240	0,0421	0,2807	0,2386	101,2323	0,0421	0,2807	0,2386	101,2323	0,0421	0,2704	0,2283	97,4037
300	0,0424	0,2828	0,2404	101,9080	0,0424	0,2860	0,2436	103,0791	0,0424	0,2724	0,2300	98,0343
360	0,0430	0,2868	0,2438	103,1691	0,0430	0,2897	0,2467	104,2502	0,0430	0,2763	0,2333	99,2504
420	0,0431	0,2874	0,2443	103,3493	0,0431	0,3015	0,2584	108,5743	0,0431	0,2923	0,2492	105,1510
480	0,0480	0,3201	0,2721	113,6641	0,0480	0,3251	0,2771	115,5108	0,0480	0,3083	0,2603	109,2949

Lanjutan lampiran 27

Menit ke-	Hidrogel A3 (I)				Hidrogel A3 (II)				Hidrogel A3 (III)			
	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)
10	0,0059	0,0394	0,0335	25,1554	0,0059	0,0377	0,0318	24,5248	0,0059	0,0367	0,0308	24,1644
30	0,0084	0,0561	0,0477	30,4253	0,0084	0,0662	0,0578	34,1639	0,0084	0,0520	0,0436	28,8939
60	0,0112	0,0749	0,0637	36,3710	0,0112	0,0864	0,0752	40,6050	0,0112	0,0735	0,0623	35,8305
90	0,0171	0,1142	0,0971	48,7577	0,0171	0,1191	0,1020	50,5594	0,0171	0,1189	0,1018	50,4693
120	0,0205	0,1369	0,1164	55,9195	0,0205	0,1499	0,1294	60,7390	0,0205	0,1487	0,1282	60,2886
180	0,0282	0,1882	0,1600	72,0897	0,0282	0,1942	0,1660	74,2968	0,0282	0,1898	0,1616	72,6753
240	0,0380	0,2535	0,2155	92,6742	0,0380	0,2558	0,2178	93,5300	0,0380	0,2608	0,2228	95,3768
300	0,0617	0,4115	0,3498	142,4913	0,0617	0,4092	0,3475	141,6355	0,0617	0,4101	0,3484	141,9508
360	0,0678	0,4520	0,3842	155,2384	0,0678	0,4517	0,3839	155,1483	0,0678	0,4463	0,3785	153,1214
420	0,0687	0,4581	0,3894	157,1752	0,0687	0,4557	0,3870	156,2744	0,0687	0,4589	0,3902	157,4905
480	0,0699	0,4662	0,3963	159,7427	0,0699	0,4649	0,3950	159,2472	0,0699	0,4644	0,3945	159,0670

Menit ke-	Hidroalkoholik Gel B1 (I)				Hidroalkoholik Gel B1 (II)				Hidroalkoholik Gel B1 (III)			
	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)
10	0,0063	0,0421	0,0358	26,0112	0,0063	0,0324	0,0261	22,4078	0,0063	0,0388	0,0325	24,7950
30	0,0093	0,0618	0,0525	32,1820	0,0093	0,0637	0,0544	32,9027	0,0093	0,0585	0,0492	30,9659
60	0,0148	0,0988	0,0840	43,8931	0,0148	0,0946	0,0798	42,3166	0,0148	0,0981	0,0833	43,6228
90	0,0175	0,1166	0,0991	49,4784	0,0175	0,1481	0,1306	61,1894	0,0175	0,1312	0,1137	54,8835
120	0,0251	0,1676	0,1425	65,6036	0,0251	0,1702	0,1451	66,5495	0,0251	0,1691	0,1440	66,1441
180	0,0359	0,2394	0,2035	88,2150	0,0359	0,2330	0,1971	85,8277	0,0359	0,2331	0,1972	85,8728
240	0,0543	0,3619	0,3076	126,8165	0,0543	0,3338	0,2795	116,4117	0,0543	0,3997	0,3454	140,8698
300	0,0636	0,4240	0,3604	146,4100	0,0636	0,3878	0,3242	132,9873	0,0636	0,4132	0,3496	142,4013
360	0,0711	0,4739	0,4028	162,1299	0,0711	0,4431	0,3720	150,7341	0,0711	0,4826	0,4115	165,3730
420	0,0811	0,5407	0,4596	183,2099	0,0811	0,4678	0,3867	156,1843	0,0811	0,5516	0,4705	187,2637
480	0,0843	0,5623	0,4780	190,0563	0,0843	0,5591	0,4748	188,8402	0,0843	0,5594	0,4751	188,9753

Lanjutan lampiran 27

Menit ke-	Hidroalkoholik Gel B2 (I)				Hidroalkoholik Gel B2 (II)				Hidroalkoholik Gel B2 (III)			
	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)
10	0,0057	0,0378	0,0321	24,6149	0,0057	0,0382	0,0325	24,7950	0,0057	0,0381	0,0324	24,7500
30	0,0076	0,0508	0,0432	28,7588	0,0076	0,0446	0,0370	26,4616	0,0076	0,0482	0,0406	27,7678
60	0,0129	0,0860	0,0731	39,8393	0,0129	0,0962	0,0833	43,6228	0,0129	0,0634	0,0505	31,4613
90	0,0166	0,1106	0,094	47,5866	0,0166	0,1120	0,0954	48,1271	0,0166	0,1191	0,1025	50,7396
120	0,0240	0,1602	0,1362	63,2614	0,0240	0,1600	0,1360	63,1713	0,0240	0,1629	0,1389	64,2523
180	0,0331	0,2205	0,1874	82,2243	0,0331	0,2181	0,1850	81,3685	0,0331	0,2192	0,1861	81,7739
240	0,0532	0,3549	0,3017	124,6544	0,0532	0,3379	0,2847	118,3485	0,0532	0,3429	0,2897	120,1952
300	0,0830	0,5536	0,4706	187,3087	0,0830	0,5540	0,4710	187,4439	0,0830	0,5582	0,4752	189,0203
360	0,0846	0,5642	0,4796	190,6419	0,0846	0,5811	0,4965	196,9028	0,0846	0,5707	0,4861	193,0291
420	0,0899	0,5993	0,5094	201,6773	0,0899	0,6454	0,5555	218,7935	0,0899	0,6437	0,5538	218,1629
480	0,1034	0,6896	0,5862	230,1893	0,1034	0,6985	0,5951	233,4774	0,1034	0,7026	0,5992	235,0088

Menit ke-	Hidroalkoholik Gel B3 (I)				Hidroalkoholik Gel B3 (II)				Hidroalkoholik Gel B3 (III)			
	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)
10	0,0065	0,0432	0,0367	26,3265	0,0065	0,0479	0,0414	28,0831	0,0065	0,0509	0,0444	29,2092
30	0,0151	0,1008	0,0857	44,5237	0,0151	0,0849	0,0698	38,6231	0,0151	0,0798	0,0647	36,7313
60	0,0244	0,1627	0,1383	64,0271	0,0244	0,1708	0,1464	67,0450	0,0244	0,1718	0,1474	67,4053
90	0,0260	0,1733	0,1473	67,3603	0,0260	0,1751	0,1491	68,0359	0,026	0,1753	0,1493	68,1260
120	0,0268	0,1788	0,1520	69,1169	0,0268	0,1768	0,1500	68,3512	0,0268	0,1844	0,1576	71,1889
180	0,0286	0,1907	0,1621	72,8555	0,0286	0,1913	0,1627	73,0807	0,0286	0,1940	0,1654	74,0716
240	0,0317	0,2115	0,1798	79,4317	0,0317	0,2108	0,1791	79,1614	0,0317	0,2133	0,1816	80,1073
300	0,0279	0,1860	0,1581	71,3691	0,0279	0,2026	0,1747	77,5399	0,0279	0,2035	0,1756	77,8552
360	0,0311	0,2073	0,1762	78,0804	0,0311	0,1911	0,1600	72,0897	0,0311	0,1858	0,1547	70,1079
420	0,0259	0,1726	0,1467	67,1351	0,0259	0,1752	0,1493	68,1260	0,0259	0,1779	0,1520	69,1169
480	0,0237	0,1582	0,1345	62,6308	0,0237	0,1615	0,1378	63,8470	0,0237	0,1632	0,1395	64,4775

Lanjutan lampiran 27

Menit ke-	Emulgel C1 (I)				Emulgel C1 (II)				Emulgel C1 (III)			
	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)
10	0,0065	0,0335	0,0270	22,7274	0,0065	0,0300	0,0235	21,4536	0,0065	0,0316	0,0251	22,0336
30	0,0081	0,0416	0,0335	25,1325	0,0081	0,0377	0,0296	23,7178	0,0081	0,0395	0,0314	24,3612
60	0,0085	0,0440	0,0355	25,8993	0,0085	0,0401	0,0316	24,4418	0,0085	0,0419	0,0334	25,1056
90	0,0098	0,0504	0,0406	27,7816	0,0098	0,0462	0,0364	26,2139	0,0098	0,0481	0,0383	26,9273
120	0,0138	0,0711	0,0573	33,9860	0,0138	0,0659	0,0521	32,0593	0,0138	0,0683	0,0545	32,9366
180	0,0143	0,0736	0,0593	34,7180	0,0143	0,0683	0,0540	32,7497	0,0143	0,0707	0,0564	33,6463
240	0,0274	0,1413	0,1139	54,9696	0,0274	0,1328	0,1054	51,8260	0,0274	0,1367	0,1093	53,2575
300	0,0368	0,1898	0,1530	69,4699	0,0368	0,1790	0,1422	65,4853	0,0368	0,1839	0,1471	67,2998
360	0,0472	0,2435	0,1963	85,5387	0,0472	0,2302	0,1830	80,6228	0,0472	0,2363	0,1891	82,8617
420	0,0517	0,2667	0,2150	92,4751	0,0517	0,2524	0,2007	87,1568	0,0517	0,2589	0,2072	89,5790
480	0,0619	0,3190	0,2571	108,0908	0,0619	0,3022	0,2403	101,8659	0,0619	0,3098	0,2499	105,4265

Menit ke-	Emulgel C2 (I)				Emulgel C2 (II)				Emulgel C2 (III)			
	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)
10	0,0060	0,0266	0,0206	20,3596	0,0060	0,0285	0,0225	21,0802	0,0060	0,0266	0,0206	20,3596
30	0,0116	0,0514	0,0398	27,4790	0,0116	0,0614	0,0498	31,2109	0,0116	0,0567	0,0451	29,4597
60	0,0132	0,0583	0,0451	29,4597	0,0132	0,0716	0,0584	34,3973	0,0132	0,0685	0,0553	33,2203
90	0,0202	0,0895	0,0693	38,4163	0,0202	0,0931	0,0729	39,7655	0,0202	0,0895	0,0693	38,4163
120	0,0236	0,1042	0,0806	42,6362	0,0236	0,1083	0,0847	44,1577	0,0236	0,1042	0,0806	42,6362
180	0,0581	0,2570	0,1989	86,5004	0,0581	0,2667	0,2086	90,0887	0,0581	0,2466	0,1885	82,6536
240	0,0696	0,3076	0,2380	101,0261	0,0696	0,3067	0,2371	100,6816	0,0696	0,2685	0,1989	86,5004
300	0,0880	0,3892	0,3012	124,4509	0,0880	0,3444	0,2564	107,8296	0,0880	0,3260	0,2380	101,0261
360	0,0896	0,3964	0,3068	126,5178	0,0896	0,3947	0,3051	125,9150	0,0896	0,3591	0,2695	112,6811
420	0,0978	0,4326	0,3348	136,9097	0,0978	0,4241	0,3263	133,7807	0,0978	0,4328	0,3350	136,9958
480	0,1039	0,4595	0,3556	144,6319	0,1039	0,4439	0,3500	142,5595	0,1039	0,4412	0,3373	137,8570

Lanjutan lampiran 27

Menit ke-	Emulgel C3 (I)			Emulgel C3 (II)			Emulgel C3 (III)					
	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)	Blanko	Kofein (+) Pengotor	Kofein (-) Pengotor	Konsentrasi (ppm)
10	0,0071	0,0315	0,0244	21,7663	0,0071	0,0353	0,0282	23,1729	0,0071	0,0387	0,0316	24,4360
30	0,0084	0,0371	0,0287	23,3739	0,0084	0,0534	0,0450	29,4023	0,0084	0,0387	0,0303	23,9480
60	0,0180	0,0795	0,0615	35,5456	0,0180	0,0677	0,0497	31,1534	0,0180	0,0807	0,0627	35,9762
90	0,0245	0,1082	0,0837	43,7845	0,0245	0,1156	0,0911	46,5116	0,0245	0,1173	0,0928	47,1432
120	0,0283	0,1252	0,0969	48,6647	0,0283	0,1320	0,1037	51,1909	0,0283	0,1318	0,1035	51,1047
180	0,0362	0,2194	0,1832	80,7050	0,0362	0,2132	0,1770	78,4045	0,0362	0,2113	0,1751	77,6994
240	0,0681	0,3010	0,2329	99,1314	0,0681	0,3111	0,2430	102,8942	0,0681	0,3110	0,2429	102,8633
300	0,0873	0,3860	0,2987	123,5323	0,0873	0,4090	0,3217	132,0582	0,0873	0,3779	0,2906	120,5181
360	0,1091	0,4825	0,3734	151,2345	0,1091	0,4531	0,3440	140,3258	0,1091	0,4874	0,3783	153,0430
420	0,1327	0,5868	0,4541	181,1758	0,1327	0,5534	0,4207	168,8031	0,1327	0,5728	0,4401	175,9798
480	0,1352	0,5979	0,4627	184,3622	0,1352	0,5779	0,4427	176,9559	0,1352	0,5924	0,4572	182,3240

Lampiran 28. Tabel data hasil evaluasi berbagai sediaan gel pada minggu ke-0 dan hasil uji penetrasi kofein secara *in vitro*

Sediaan	Warna	Bau	Homogenitas	pH	Diameter Globul Rata-rata (μm)	Penetrasi (1/10 mm)	Viskositas (Cps)	Rheologi	Jumlah Kumulatif Terpenetrasi ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$)	Persentase (%) Terpenetrasi	Fluks ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$)
A1	Transparan	Tidak berbau	Homogen	6,12	-	515	14300	Pseudoplastis	852,39 \pm 1,13	9,41 \pm 0,01	198,77 \pm 7,05* 53,98 \pm 2,22**
A2	Transparan	Tidak berbau	Homogen	5,93	-	390	64000	Pseudoplastis	1077,65 \pm 11,57	11,74 \pm 0,13	359,34 \pm 7,34* 56,82 \pm 2,16**
A3	Transparan	Tidak berbau	Homogen	5,47	-	370	130000	Pseudoplastis	1077,65 \pm 11,57	16,32 \pm 0,03	172,06 \pm 2,20
B1	Transparan	Berbau Alkohol	Homogen	6,00	-	555	12000	Pseudoplastis	1659,02 \pm 1,97	19,54 \pm 0,02	200,39 \pm 1,70
B2	Transparan	Berbau Alkohol	Homogen	5,64	-	400	58000	Pseudoplastis	1997,29 \pm 20,12	22,99 \pm 0,23	248,77 \pm 7,23
B3	Transparan	Berbau Alkohol	Homogen	6,23	-	375	124000	Pseudoplastis	650,07 \pm 7,38	7,42 \pm 0,08	366,35 \pm 10,24* 57,68 \pm 2,87**
C1	Putih Susu	Berbau Emulsi	Homogen	5,36	0,1110	510	20500	Pseudoplastis	917,50 \pm 16,81	10,47 \pm 0,19	97,149 \pm 1,97
C2	Putih Susu	Berbau Emulsi	Homogen	4,71	0,0876	370	78000	Pseudoplastis	1263,93 \pm 11,76	13,41 \pm 0,12	151,04 \pm 5,57
C3	Putih Susu	Berbau Emulsi	Homogen	5,14	0,0868	350	144000	Pseudoplastis	1575,90 \pm 5,49	18,56 \pm 0,06	191,14 \pm 3,79

Keterangan:

A= Hidrogel; B = Hidroalkoholik gel; C= Emulgel

1= HPMC 2%; 2 = HPMC 2% + NaHA 0,5%; 3 = NaHA 2%

*Fluks fase pertama

**Fluks fase ke dua

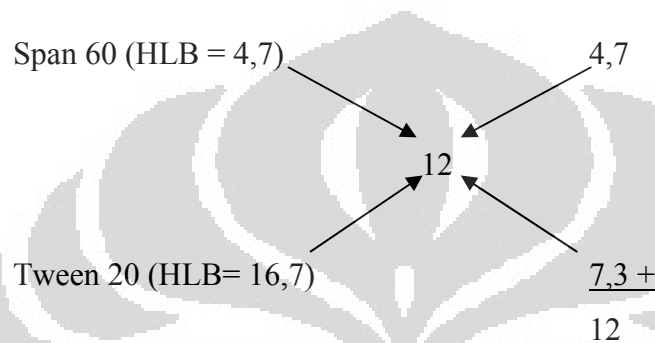
Lampiran 29. Perhitungan HLB emulsi pada sediaan emulgel

Perhitungan HLB emulgator yang dibutuhkan pada sediaan emulgel, antara lain:

Fase minyak yang digunakan: Liquid Paraffin 5% (HLB =12)

Jumlah Emulgator yang dibutuhkan untuk mengemulsi M/A adalah 12

Kombinasi Emulgator yang mempunyai nilai HLB 11-13 akan memberikan hasil emulsi yang baik (Anief, 1997).



$$\text{Jumlah Span 60 yang Dibutuhkan} = \frac{4,7}{12} \times 5\% = 1,90\% \sim 2\%$$

$$\text{Jumlah Tween 20 yang dibutuhkan} = \frac{7,3}{12} \times 5\% = 3,04\% \sim 3\%$$

Pada Formulasi Emulgel, jumlah Gel : Emulsi (50:50)

$$\text{Jadi, konsentrasi Span 60} = \frac{50}{100} \times 2\% = 1\%$$

$$\text{konsentrasi Tween 20} = \frac{4,7}{12} \times 3\% = 1,5\%$$

Lampiran 30. Contoh perhitungan diameter globul rata-rata sediaan emulgel formula C1 pada suhu kamar minggu ke-0

n = Jumlah Globul

k = Kelas = $1 + 3,322 \log n$

I = Interval

$n = 96$

$k = 1 + 3,322 \log (97) = 7,6$

$I = \frac{0,25 - 0,05}{7,6} = 0,0263$

Rentang (μm)	Nilai Tengah (d)	n	nd
0,0550 – 0,0813	0,0682	30	2,046
0,0813 – 0,1076	0,0945	-	-
0,1076 – 0,1339	0,1208	62	7,4896
0,1339 – 0,1602	0,1471	-	-
0,1602 – 0,1865	0,1734	-	-
0,1865 – 0,2128	0,1997	-	-
0,2128 – 0,2391	0,2260	1	0,2260
0,2391 – 0,2654	0,2523	4	1,0092
	=	97	10,7708

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

$$= \frac{10,7708}{97} = 0,1110 \mu\text{m}$$

Lampiran 31. Contoh perhitungan *yield value* dari pengukuran konsistensi sediaan hidrogel formula A1

Untuk mencari nilai *yield value* digunakan rumus:

$$S_o = \frac{k_1 \cdot m \cdot g}{p^n}$$

Keterangan:

S_o = *yield value* (dyne/cm²)

$k_1 = 1 / \cos^2 \cos = 0,14281$

m = Massa kerucut

g = Gravitasi (cm/df²)

p = Dalamnya penetrasi (cm)

n = Konstanta, yaitu 2

= Sudut kerucut terhadap bidang datar, yaitu 37°

Perhitungan:

Dalamnya penetrasi = 515 ¹/₁₀ mm

Massa kerucut = 263,5 g

Yield value = $\frac{0,14281 \times 263,5 \times 981}{5,15^2} = 1391,85 \text{ dyne/cm}^2$

Lampiran 32. Perhitungan LOD dan LOQ dari serapan kofein

Konsentrasi (x)	Serapan (y)	Yi	(y-yi)	(y-yi) ²	
5,105	0,2416	0,2409	0.00070	0.0000004900	
6,126	0,2960	0,2960	0.00002	0.0000000004	
7,147	0,3495	0,3510	-0.00150	0.0000022500	
10,210	0,5161	0,5162	-0.00006	0.0000000036	
12,252	0,6279	0,6263	0.00164	0.0000026896	
15,315	0,7914	0,7914	0.00001	0.0000000001	
16,336	0,8457	0,8464	-0.00074	0.0000005476	
				=	0.0000059813
				Sb =	0.0010937367
				LOD =	0.0608758839 ppm
				LOQ =	0.2029196130 ppm

$$Sb = \sqrt{\frac{\sum(y - y_i)^2}{n - 2}} = \sqrt{\frac{0.0000059813}{7 - 2}} = 0.0010937367$$

$$LOD = \frac{3 \times Sb}{b} = \frac{3 \times 0.0010937367}{0,0539} = 0.0608758839 \text{ ppm}$$

$$LOQ = \frac{10 \times Sb}{b} = \frac{10 \times 0.0010937367}{0,0539} = 0.2029196130 \text{ ppm}$$

Lampiran 33. Contoh perhitungan uji perolehan kembali (UPK) kofein dalam sediaan hidrogel formula A1

Persamaan regresi: $y = -0,0343 + 0,0539x$

dengan $y =$ serapan kofein (A); $x =$ kadar kofein (ppm)

Gel diencerkan dengan dapar fosfat pH 7,4 dan dicukupkan volumenya hingga

25,0 ml

Larutan tersebut dipipet 0,5 ml dan diencerkan lagi dengan dapar fosfat pH 7,4

hingga 25,0 ml.

Serapan diukur secara spektrofotometri Pada Panjang gelombang maksimum

Faktor pengenceran = $\frac{25 \times 25}{0,5} = 1250$

Perolehan kembali kofein = $\frac{\text{Kadar Diperoleh} \times \text{Faktor Pengenceran}}{\text{Bobot Seharusnya}} \times 100\%$

Berat gel formula 1 sebesar 0,6550 gram (mengandung 9825 μg kofein)

Data 1

Serapan = 0,4096 A

Kadar diperoleh = 8,2334 ppm

Perolehan kembali = 104,75%

Data 2

Serapan = 0,4141 A

Kadar diperoleh = 8,3167 ppm

Perolehan kembali = 105,81%

Data 3

Serapan = 0,4290 A

Kadar diperoleh = 8,5933 ppm

Perolehan kembali = 109,33%

Perolehan kembali rata-rata = $\frac{104,75\% + 105,81\% + 109,33\%}{3} = 106,63\%$

Lampiran 34. Contoh perhitungan jumlah kumulatif kafein yang terpenetrasi dari sediaan hidrogel formula A1 pada menit ke-60

Persamaan regresi: $y = -0,0343 + 0,0539 x$

Faktor pengenceran = volume labu ukur : volume *sampling*
 $= 10,0 : 0,5 = 20$

Konsentrasi terpenetrasi = $X \times 20$

Jumlah kumulatif kafein yang terpenetrasi dihitung menggunakan persamaan rumus di bawah ini:

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

Keterangan:

Q = jumlah kumulatif kafein yang terpenetrasi per luas area difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

C_n = konsentrasi kafein ($\mu\text{g}/\text{ml}$) pada *sampling* menit ke-n

V = volume sel difusi Franz (13,0 ml)

$\sum_{i=1}^{n-1} C$ = jumlah konsentrasi kafein ($\mu\text{g}/\text{ml}$) pada *sampling* pertama (menit ke-10) hingga sebelum menit ke-n

S = volume *sampling* (0,5 ml)

A = luas area membran (1,76625 cm^2)

Data 1

Serapan yang didapat = 0,0958

Serapan nipagin dan nipasol = 0,0144

Serapan kafein = 0,0814

Konsentrasi diperoleh = 2,1460 ppm

Konsentrasi terpenetrasi pada menit ke-60 = $2,1460 \times 20 = 42,90$ ppm

Konsentrasi terpenetrasi pada menit ke-10 & ke-30 = $25,43 + 29,88 = 55,31$ ppm

Jumlah kumulatif (Q) = $\frac{\{(42,90 \times 13,0) + (55,31 \times 0,5)\}}{1,76625} = 331,42 \mu\text{g}/\text{cm}^2$

Lanjutan lampiran 34

Data 2

Serapan yang didapat = 0,0989

Serapan nipagin dan nipasol = 0,0144

Serapan kofein = 0,0845

Konsentrasi diperoleh = 2,2035 ppm

Konsentrasi terpenetrasi pada menit ke-60 = $2,2035 \times 20 = 44,07$ ppm

Konsentrasi terpenetrasi pada menit ke-10 & ke-30 = $24,52 + 29,39 = 53,91$ ppm

Jumlah kumulatif (Q) = $\frac{\{(44,07 \times 13,0) + (53,91 \times 0,5)\}}{1,76625} = 339,65 \mu\text{g}/\text{cm}^2$

1,76625

Data 3

Serapan yang didapat = 0,1086

Serapan nipagin dan nipasol = 0,0144

Serapan kofein = 0,0942

Konsentrasi diperoleh = 2,3834 ppm

Konsentrasi terpenetrasi pada menit ke-60 = $2,3834 \times 20 = 47,68$ ppm

Konsentrasi terpenetrasi pada menit ke-10 & ke-30 = $24,84 + 29,48 = 54,32$ ppm

Jumlah kumulatif (Q) = $\frac{\{(47,68 \times 13,0) + (54,32 \times 0,5)\}}{1,76625} = 366,29 \mu\text{g}/\text{cm}^2$

1,76625

Jumlah kumulatif (Q) rata-rata = $\frac{331,42 + 339,65 + 366,29}{3} = 345,79 \mu\text{g}/\text{cm}^2$

3

Lampiran 35. Contoh perhitungan persen jumlah kofein yang terpenetrasi dari sediaan hidrogel formula A1 pada menit ke-60

$$\% \text{ Terpenetrasi} = \frac{\text{Jumlah kumulatif kofein yang terpenetrasi} \times \text{Luas membran} \times 100\%}{\text{Jumlah kofein yang sebenarnya}}$$

Data 1

$$\begin{aligned} \text{Berat gel untuk uji penetrasi} &= 1,0003 \text{ gram} \\ \text{Berat kofein seharusnya dalam gel} &= \frac{1,5 \times 1,0003 \text{ gram}}{100} = 15004,5 \mu\text{g} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Jumlah kumulatif terpenetrasi pada menit ke- 60} &= 331,42 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \\ \% \text{ Terpenetrasi} &= \frac{331,42 \times 1,76625}{15004,5} \times 100\% = 3,90\% \end{aligned}$$

$$\% \text{ Terpenetrasi dikali faktor koreksi (UPK)} = \frac{100}{106,63} \times 3,90\% = 3,66\%$$

Data 2

$$\begin{aligned} \text{Berat gel untuk uji penetrasi} &= 1,0006 \text{ gram} \\ \text{Berat kofein seharusnya dalam gel} &= \frac{1,5 \times 1,0006 \text{ gram}}{100} = 15009 \mu\text{g} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Jumlah kumulatif terpenetrasi pada menit ke- 60} &= 339,65 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \\ \% \text{ Terpenetrasi} &= \frac{339,65 \times 1,76625}{15009} \times 100\% = 4,00\% \end{aligned}$$

$$\% \text{ Terpenetrasi dikali faktor koreksi (UPK)} = \frac{100}{106,63} \times 4,00\% = 3,75\%$$

Data 3

$$\begin{aligned} \text{Berat gel untuk uji penetrasi} &= 1,0010 \text{ gram} \\ \text{Berat kofein seharusnya dalam gel} &= \frac{1,5 \times 1,0010 \text{ gram}}{100} = 15015 \mu\text{g} \end{aligned}$$

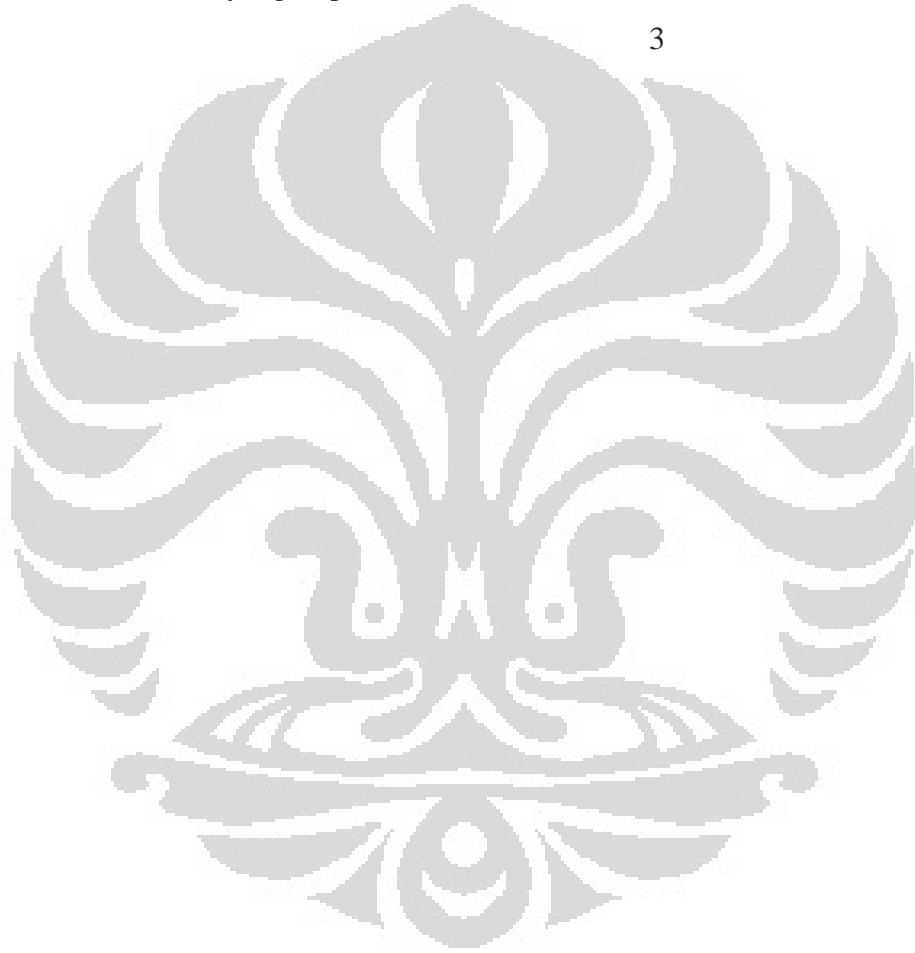
$$\text{Jumlah kumulatif terpenetrasi pada menit ke- 60} = 366,29 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

Lanjutan lampiran 35

$$\% \text{ Terpenetrasi} = \frac{366,29 \times 1,76625}{15015} \times 100\% = 4,31\%$$

$$\% \text{ Terpenetrasi dikali faktor koreksi (UPK)} = \frac{100}{106,63} \times 4,31\% = 4,04\%$$

$$\text{Rata-rata \% kofein yang terpenetrasi} = \frac{3,66\% + 3,75\% + 4,04\%}{3} = 3,81\%$$



Lampiran 36. Contoh perhitungan fluks atau laju penetrasi kofein dari sediaan hidrogel formula A1 pada menit ke- 60

Rumus fluks (laju penetrasi) kofein:

$$J = \frac{dM}{S \cdot dt} \quad \frac{M}{S} = Q$$

Keterangan:

J = Fluks atau laju penetrasi ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$)

Q = Jumlah kumulatif glukosamin yang melalui membran per luas area difusi ($\mu\text{g cm}^{-2}$)

t = Waktu (jam)

Data 1

$$Q = 331,42 \mu\text{g/cm}^2$$

$$J = \frac{331,42 \mu\text{g/cm}^2}{1 \text{ jam}} = 331,42 \mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$$

Data 2

$$Q = 339,65 \mu\text{g/cm}^2$$

$$J = \frac{339,65 \mu\text{g/cm}^2}{1 \text{ jam}} = 339,65 \mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$$

Data 3

$$Q = 366,29 \mu\text{g/cm}^2$$

$$J = \frac{366,29 \mu\text{g/cm}^2}{1 \text{ jam}} = 366,29 \mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$$

$$\text{Fluks rata-rata} = \frac{331,42 + 339,65 + 366,29}{3} = 345,79 \mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$$

Lampiran 38. Sertifikat analisis sodium hialuronat

NIKKOL

NIKKO CHEMICALS CO., LTD.
1-4-8 MIYODASHI-BAKURUCHO,
CHUOHU, TOKYO, 105, JAPAN
TEL: 81-3-3661-1677 FAX: 81-3-3664-8620
E-MAIL: info@nikkoles.jp

P.T.DWIPAR 0.1kg x 10

Certificate of Analysis

NIKKOL SODIUM HYALURONATE

Test Parameters	Standard Value	Lot No. 3201
Appearance (25°C)	: White or light yellow powder with faint characteristic odor.	PASS
Glucuronic Acid (%)	: 43.0 - 50.0 %	48.5
PH	: 6.0 - 7.0	6.6
Content of Protein (%)	: 0.1 % max	0.1
Other Acid	: NEGATIVE	PASS
Mucopolysaccharides		
Hemolytic Streptococcus	: NEGATIVE	PASS
Hemolysis	: NEGATIVE	PASS
Nitrogen Content (%)	: 3.0 - 3.6 % max.	3.4
Heavy Metals	: 20 ppm max.	PASS
Arsenic	: 2 ppm max.	PASS
Viscosity	: 4500 - 6200 cSt	5170
Loss on Drying	: 10.0 % max.	8.7
Ignition Residue	: 16.5 - 19.5 %	18.2
Date of Analysis		November 16, 2009

Lampiran 39. Sertifikat analisis HPMC

The Dow Chemical Company
Certificate of Analysis

COPY ARCHIVE
DOW CHEMICAL PACIFIC LIMITED
PORT OF JAKARTA TAMPUNG BRICK
JAKARTA
JR 8880915001
INDONESIA

Fax: COA ARCHIVE

Cust P.O.: 040/85/40150729 Qty Note: 1441846 10

Material: METHOCEL® J13H-5
Hydroxypropyl Methylcellulose Spec: 00053975-2

Cust Mtl:

Ship from: DOW EUROPE GmbH STAUER 03 GERMANY

It is hereby certified, that the material indicated above has been inspected and tested in accordance with the testing procedures set forth in the product specification and, unless agreed otherwise, conforms in all respects to the specifications relevant thereto.

Feature	Units	Results		
		M126190701	MINIMUM	MAXIMUM
Methoxyl	%	10.6	10.5	10.0
DOWM 100765				
Hydroxypropoxyl	%	24.9	23.0	31.0
DOWM 100755				
Viscosity, 2% in Water	cpd	12.940	10.000	16.500
DOWM 101662				
Moisture	%	3.0	...	3.0
as packaged				
DOWM 100667				
Sodium Chloride	%	5.6	...	9.0
DOWM 100187				
Particle size, thru 40 U.S. Std Sieve	%	99	99	...
DOWM 100659				

Julie Wright
Quality Systems Specialist, METHOCEL®, ETHOCEL® and FORTMCEL®


For inquiries please contact Customer Service or Retail sales

• Trademark of The Dow Chemical Company

Lampiran 40. Sertifikat analisis propilen glikol

HASIL PEMERIKSAAN

19 2009

 **PT. BRATACO**


Nama Bahan : Propylene Glycol
 No Batch : J 0872/09 (07-0802/028)
 Ex : Dow Chemical Co
 E.O : 05/2011
 Grade : Farmasi

Jenis Pemeriksaan	Persyaratan USP NF 19	Hasil
Pemeriksaan	Cairan kental jernih, tidak berwarna, tidak berbau, tidak beracun, anisotropik	Sesuai
Kelentutan	Demut bersamput dgn air, dengan slatib dan dengan kloroform	Sesuai
Index Bias	1,431 - 1,435	1,432
Dapat beresolusi	1,035 g - 1,037 g/ml	1,0368 g/ml
pH		5,32
Kesetaraan (P500)	10 ml + 50 ml larutan indikator bromlymbulue ini, harus dengan NaOH 0,1 atau H2SO4 0,1 N, kurang dari 0,3 ml	0,1 ml NaOH

Kesimpulan: Memenuhi Syarat

Pemeriksaan

Cikarang, 26-10-2009
Peninggapan


Eva Tri Hartati
Apoteker
SIK 0608/B


1000 Pratama Alkha
Analisis

PT. BRATACO
Jl. Raya Cikarang - Bandung
Cikarang Barat, Kabupaten Cikarang Barat, Jawa Barat 40132
Telp. (0261) 8311111
Fax. (0261) 8311112
E-mail: brataco@brataco.com
www.brataco.com

Lampiran 41. Sertifikat analisis span 60

FAX NO. : _____ Feb. 16 2009 01:38PM P1

2009年9月16日 10時02分 東京化学工業株式会社
Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. Certificate of Analysis NO. 5029/1 P. 1



Certificate of Analysis

Printed on Sep 01, 2008 (JST)

TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.
4-10-1 Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-0023 Japan

Chemical Name: Span 60 (=Sorbitan Monostearate)		
Product Number: 50062	Lot: ASVBD	
Tests	Results	Specifications
Melting point	53.7 deg-C	50.0 to 54.0 deg-C
Saponification Value	151.2	145.0 to 156.0

Lampiran 43. Sertifikat analisis BHT


HASIL PEMERIKSAAN		PT. BRATACO	
Nama Bahan	: BHT/Ionol		
Batch	: J 0177/10 (110)		
Ex	: SPP Chemical		
Grade	: Farma		
E. D	: 06-2011		

Jenis pemeriksaan	Pemeyeratan, FI IV		Hasil
Pemeritan	Habur atau kristal, putih atau putih kekuningan, bau khas Jemrah		sesuai
Kelarutan	Praktis tidak larut dalam air, glycerin, propylenglycol, mudah larut dalam etanol 95%, eter dan kloroform		sesuai
Suhu lebur	≥ 69,2° C		70,1° C
Susut Pengeringan	≤ 0,2%		0,2%

Kesimpulan	Memenuhi syarat		
Pemeriksa		Cikarang, 03 - 03 - 2010	
Rien Pratama Akhs Analisis		Penanggung Jawab	
		Dra. Ti Hasti Apoteker S.I.K. 3835/B	

<small> PT. BRATACO Jl. Raya Cikarang - Bandung No. 100 Cikarang, Jawa Barat 40132 Telp. (0261) 8311111 Fax. (0261) 8311112 E-mail: brataco@brataco.com www.brataco.com </small>			


Lampiran 44. Sertifikat analisis alkohol 96%


HASIL PEMERIKSAAN  **PT. BRATACO**

Nama Bahan : Alkohol 96%
 No. Batch : 1411/2010 (18027040)
 PK : KSF
 Grade : Farma

Jenis Pemeriksaan	Syarat FI II	Hasil
Penampilan	Cairan jernih, mudah menguap, tidak berwana, bau khas, mudah terbakar	sesuai
Keluwesan	Bereaksi dengan air dan praktis beresamper dengan semua pelarut organik	sesuai
Identifikasi	5 ml etanol ditambah beberapa tetes dari 0,1 N tembaga 2 ml Pb(OH) ₂ dan kupas kuning, esofolium (bua)	sesuai
Metanol test	Tidak ungu	negatif
Kegaraman	≤ 0,9 ml NaOH 0,02 N setiap 100 ml alkohol	0,2
Uji Tak Terjadi Endapan Air	tidak terjadi setelah 6 jam dikeker air dengan volume sama	sesuai
Perhitungan Titik Dididih	100 derajat	18,11 menit
Densitas Jernih	0,800 - 0,812 gram	0,8080 g/ml
Kadar	96,0 - 98,2%	96,0 %
Indeks Bias	1,360 - 1,362	1,362

Kesimpulan : Sesuai dengan Syarat


Perubahan :

 Nama dan jabatan :
 Asst.

Cikarang, 18 - 02 - 2010
 Penanggung Jawab

 Apoteker
 SIR 3836/03

PT. BRATACO
 Jl. Raya Cikarang - Bandung No. 100
 Cikarang, Jawa Barat 40132
 Telp. (0261) 8111111, 8111112, 8111113, 8111114
 Faks. (0261) 8111115, 8111116
 Email: info@brataco.com, brataco@brataco.com
 www.brataco.com

Lampiran 45. Sertifikat analisis nipagin


No. Inspeksi: 1010 76 2010
HASIL PEMERIKSAAN


 **PT. BRATACO**

Nama Bahan : Metbyl Paraben (Nipagin)
 No Batch : J 9096/10 (MP-103/08-09)
 Ex : India
 E.D : 10-2013
 Grade : Iarna

Jenis Pemeriksaan	Persyaratan IV	Hasil Pemeriksaan
Pemerisn	Serbuk atau hablur kecil, tidak berwarna. Putih, tidak berbau atau berbau khas lemah, mempunyai sedikit rasa terbakar	Sesuai
Kelarutan	Sukar larut dalam air, benjolan mudah larut dalam eter atau etil eter	Sesuai
Identifikasi	Ditidihkan 10 mg dengan 10 ml air, dinginkan, tambahkan 0.05 ml larutan besi (III) klorida 1% terjadi warna ungu kemerahan	Positif
Kesamaan	Panaskan 750 mg dalam 15 ml air pada suhu 80° C selama 1 menit, dinginkan dan saring, pada 10 ml filtrat, tambahkan 0.2 ml NaOH 0.1 N dan 2 tetes metil merah 1% larutan berwarna kuning	Sesuai
Jarak Titik	125° C - 128° C	107° C
Kadar	99.0% - 100.5%	99.6%


Kesimpulan: Memenuhi Syarat

Pemeriksa : 
 Rian Pratomo A.K.A.
 Apoteker
 No. 3836/D

Cikarang 25-01-2010
 Penanggung Jawab

 Apoteker
 SIR 3836/D

PT. BRATACO CHEMICAL
Jl. Raya Cikarang - Bandung
Cikarang Barat, Kabupaten Cikarang Barat, Jawa Barat 40132
Telp. (0261) 8333333
Fax. (0261) 8333333
E-mail: info@bratacochemical.com
www.bratacochemical.com

Lampiran 47. Sertifikat analisis NaOH



Certificate of Analysis

1.06498.1000 Sodium hydroxide pellets for analysis EMSURE® ISO
Batch B0555598

	Spec. Values		Batch Values	
Assay (acidimetric, NaOH)	≥ 99	%	99.1	%
Carbonate (as Na ₂ CO ₃)	≤ 1	%	0.3	%
Chloride (Cl)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Phosphate (PO ₄)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Silicate (SiO ₂)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Sulphate (SO ₄)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Total nitrogen (N)	≤ 0.0015	%	≤ 0.0005	%
Heavy metals (as Pb)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Al (Aluminium)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
As (Arsenic)	≤ 0.0001	%	≤ 0.0001	%
Ca (Calcium)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Cu (Copper)	≤ 0.0002	%	≤ 0.0002	%
Fe (Iron)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
K (Potassium)	≤ 0.05	%	0.000	%
Mg (Magnesium)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Ni (Nickel)	≤ 0.00025	%	≤ 0.00025	%
Pb (Lead)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Zn (Zinc)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%

1.06498.1000 Sodium hydroxide pellets for analysis EMSURE® ISO
Batch B0555598

Test date (DD.MM.YYYY): 05.10.2010
Minimum shelf life (DD.MM.YYYY): 31.12.2013


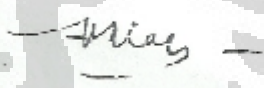
Dr. Andreas Lang
 responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature

Merck KGaA, Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt (Germany); +49 6151 72-0
Merck KGaA, Darmstadt, Germany

Page 1 of 1

Lampiran 48. Sertifikat analisis tikus putih

	BAGIAN PRODUKSI TERNAK DAGING KERJA DAN ANEKA TERNAK DEPARTEMEN ILMU PRODUKSI DAN TEKNOLOGI PETERNAKAN FAKULTAS PETERNAKAN INSTITUT PERTANIAN BOGOR
	Sekretariat : Jl. Agatis, Kampus IPB, Dramaga, Bogor 16680 Telepon : (0251) 8624774, Fax: (0251) 8624774
SURAT KETERANGAN	
Yang bertanda tangan di bawah ini:	
Nama : Prof. Dr. Ir. Pollung H. Siagian, MS Jabatan : Kepala Bagian Produksi Ternak Daging Kerja Dan Aneka Ternak Alamat : Jl. Agatis kampus IPB Dramaga Bogor Telp. 0251-8624774, Fax: 0251-8624774	
Menyatakan bahwa tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>) strain <i>Sprogia Dawley</i> (SD) yang dikembangkan di Laboratorium Non Ruminansia dan Sarwa Ilirapan, Fakultas Peternakan IPB, telah memenuhi syarat sebagai hewan uji untuk penelitian atau kegiatan praktikum.	
Demikian surat keterangan ini dibuat dengan sebenar-benarnya.	
Kepala,  Prof. Dr. Ir. Pollung H. Siagian, MS N.P. 19460825 197711 1 001	