



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PENGARUH KONSENTRASI MINYAK IKAN TERHADAP  
PENETRASI KURKUMIN DALAM SEDIAAN MIKROEMULSI  
GEL**

**SKRIPSI**

**APRILLA FAUZY**

**0806327710**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM FARMASI S1 REGULER**

**DEPOK**

**JUNI 2012**

**i**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PENGARUH KONSENTRASI MINYAK IKAN TERHADAP  
PENETRASI KURKUMIN DALAM SEDIAAN MIKROEMULSI  
GEL**

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Sarjana Farmasi**

**APRILLA FAUZY  
0806327710**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM STUDI FARMASI S1 REGULER  
DEPOK  
JUNI 2012**

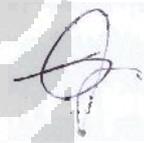
ii

## **SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini dengan sebenarnya menyatakan bahwa skripsi ini saya susun tanpa tindakan plagiarisme sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Indonesia.

Jika kemudian hari saya melakukan plagiarisme, saya akan bertanggung jawab sepenuhnya dan menerima sanksi yang dijatuhkan oleh Universitas Indonesia kepada saya.

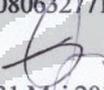
Depok, 21 juni 2012



Aprilla Fauzy

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

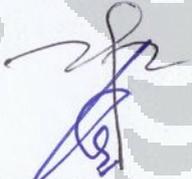
Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Aprilla Fauzy  
NPM : 0806327710  
Tanda Tangan :   
Tanggal : 31 Mei 2012

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :  
Nama : Aprilla Fauzy  
NPM : 0806327710  
Program Studi : Farmasi  
Judul Skripsi : Pengaruh Konsentrasi Minyak Ikan terhadap  
Penetrasi Kurkumin dalam Sediaan Mikroemulsi Gel

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.

Pembimbing I : Dr. Mahdi Jufri, M.Si., Apt. (  )  
Pembimbing II : Dr. Iskandarsyah, M.Si., Apt. (  )  
Penguji I : Sutriyo, S.Si., M.Si., Apt. (  )  
Penguji II : Dr. Berna Elya MS. (  )

Ditetapkan di : Depok

Tanggal :

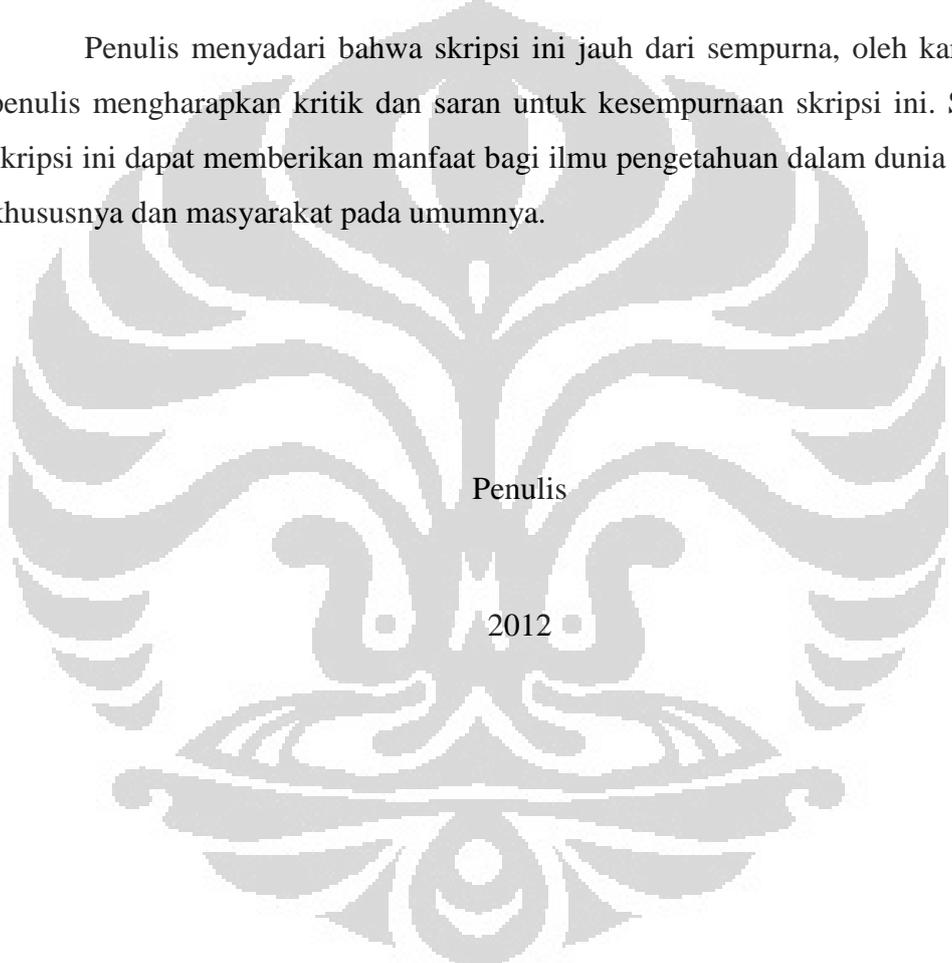
## KATA PENGANTAR

Segala puji syukur dan terima kasih penulis kepada Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Penyayang, atas segala limpahan rahmat, karunia, dan kekuatan yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini. Skripsi ini disusun sebagai syarat untuk memperoleh gelar sarjana Farmasi di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Dalam penulisan skripsi ini penulis tak luput mendapat banyak bantuan, bimbingan, pengarahan, dan saran-saran dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan penuh ketulusan dan kerendahan hati penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada :

1. Dr. Mahdi Jufri, M.Si., Apt., dan Dr. Iskandarsyah, M.Si., Apt., selaku dosen Pembimbing skripsi dan Prof. Dr. Maksun Radji M. Biomed., Apt., selaku Pembimbing akademis, yang telah bersedia memberikan bimbingan, pengarahan, sumbangan ide-ide dan ilmu-ilmu yang bermanfaat selama penelitian dan selama penulis menempuh pendidikan di Program Sarjana Reguler Farmasi FMIPA UI.
2. Prof. Dr. Yahdiana Harahap, M.S., Apt., selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan dan penelitian berlangsung.
3. Mama dan Bapak tercinta serta adik-adik saya, yang senantiasa memberikan semangat, kasih sayang, dukungan, dan doa yang selalu dipanjatkan.
4. Seluruh Bapak dan Ibu Dosen Farmasi FMIPA UI atas bimbingannya selama ini.
5. Bapak/Ibu laboran dan karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI terutama Mba Devfa, Bpk. Imi, dan Bpk. Surya atas semua bantuan yang diberikan, terutama saat penelitian berlangsung.
6. Teman-teman satu bimbingan (Ka Miftah, Suci, Sudep, Merry, Dian RB, Wenny), Jurika, Patsi, Majang, dll. yang telah memberikan bantuan dan mendengarkan keluh-kesah selama penelitian berlangsung. Terima kasih untuk Zhuisa M.S. yang sudah senantiasa membantu dan memberikan semangat selama penelitian.

7. Teman-teman seperjuangan di KBI Farmasetika 08 yang tidak dapat disebutkan satu-persatu, terima kasih telah mendengarkan keluh kesah selama penelitian berlangsung dan kerja sama selama ini.
8. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah memberikan dorongan semangat, bantuan, bimbingan, dan pengarahan selama penelitian dan penyusunan skripsi.

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



Penulis

2012

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

---

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

Nama : Aprilla Fauzy  
NPM : 0806327710  
Program Studi : Farmasi  
Departemen : Farmasi  
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Jenis karya : Skripsi

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

Pengaruh Konsentrasi Minyak Ikan terhadap Penetrasi Kurkumin dalam Sediaan  
Mikroemulsi Gel

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalih media/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan memublikasikan 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 :

Yang menyatakan



(Aprilla Fauzy)

## ABSTRAK

Nama : Aprilla Fauzy  
Program Studi : Farmasi  
Judul : Pengaruh Konsentrasi Minyak Ikan Terhadap Penetrasi Kurkumin dalam Sediaan Mikroemulsi Gel

Minyak ikan mengandung asam-asam lemak tidak jenuh yang berpotensi sebagai agen peningkat penetrasi obat.. Pada penelitian ini kurkumin digunakan sebagai model obat untuk menguji pengaruh konsentrasi minyak ikan terhadap penetrasi obat. Minyak ikan diformulasikan dalam mikroemulsi gel dengan konsentrasi 5 , 8 , dan 10 % serta digunakan *Virgin Coconut Oil* (VCO) dengan konsentrasi 5 % sebagai pembanding. Penelitian ini bertujuan menguji stabilitas fisik dan menguji pengaruh konsentrasi minyak ikan terhadap penetrasi kurkumin dalam sediaan mikroemulsi gel. Stabilitas fisik sediaan diuji dengan *cycling test* dan penyimpanan pada suhu rendah ( $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ), suhu kamar ( $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ), serta suhu tinggi ( $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ). Hasil penelitian menunjukkan bahwa mikroemulsi gel dengan konsentrasi minyak ikan 5 , 8 , dan 10 % stabil pada suhu rendah. Pada suhu kamar formula dengan konsentrasi minyak ikan 5 dan 8 % stabil, tetapi pada konsentrasi 10 % tidak stabil. Pada *cycling test* dan penyimpanan suhu tinggi mikroemulsi gel pada ketiga formula tidak stabil. Aktivitas minyak ikan sebagai *enhancer* diuji secara *in vitro* dengan menggunakan alat difusi frans. Hasilnya adalah dengan meningkatnya konsentrasi minyak ikan dapat meningkatkan penetrasi kurkumin.

Kata kunci : minyak ikan, mikroemulsi, kurkumin, difusi frans, stabilitas fisik

xvi + 81 halaman : 14 gambar; 4 tabel; 36 lampiran

Daftar acuan : 30 (1988-2011)

## ABSTRACT

Name : Aprilla Fauzy  
Program Study : Pharmacy  
Title : Influence of Fish Oil Concentration in Penetration of Curcumin Microemulsion Gel Dosage Form.

Fish oil contains unsaturated fat acids, its can increase penetration of drugs for transdermal. In this research, curcumin is used as drug model to know effect concentration of fish oil on penetration of drugs. Fish oil was formulated into microemulsion gel with concentration of 5, 8, and 10 % also is used Virgin Coconut Oil (VCO) with concentration 5 % as blanco. This research was designed to investigate the physical stability and the influence of fish oil in penetration of drugs. To look physical stability, the centrifugal test, cycling test, and storage at low ( $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ), room ( $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ), and high temperatures ( $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) was carried out on this microemulsion gel. The result showed that microemulsion gel with concentration of fish oil 5, 8, and 10 % was stable at low temperature. At room temperature only formula with concentration of fish oil 10 % did not stable. The activity of fish oil as enhancer was tested by Frans diffusion Cell. The result was with increasingly of fish oil concentration could increase penetration of curcumin.

Keyword : fish oil, microemulsion, curcumin, frans diffusion, physical stability

xvi + 81 pages : 14 pictures; 4 tables; 36 appendixes

Bibliography : 30 (1988-2011)

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>ii</b>
<b>SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....</b>	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>v</b>
<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>vi</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS .....</b>	<b>viii</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>ix</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xv</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Tujuan Penelitian .....	3
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>4</b>
2.1 Transdermal .....	4
2.2 Kulit .....	4
2.2.1 Epidermis .....	5
2.2.2 Dermis .....	6
2.2.3 Hipodermis .....	6
2.3 Mikroemulsi .....	8
2.3.1 Definisi Mikroemulsi .....	8
2.3.2 Perbedaan Mikroemulsi dan Emulsi .....	8
2.3.3 Tipe Mikroemulsi .....	9
2.3.4 Stabilitas Mikroemulsi .....	9
2.4 Pengaruh Asam Lemak Dalam Penetrasi Obat Melalui Kulit .....	10
2.4 Minyak Ikan .....	11
2.5 Sediaan Gel .....	11
2.6 Kurkumin .....	12
2.7 Asam Oleat .....	14
2.8 Propilen Glikol .....	15
2.9 Propil Paraben .....	15
2.10 Metil Paraben .....	16
2.11 Aquadestilata .....	16
2.12 Uji Penetrasi Menggunakan Sel Difusi Franz Secara In Vitro .....	17
<b>BAB 3 METODE PENELITIAN .....</b>	<b>18</b>
3.1 Lokasi .....	18
3.2 Alat .....	18
3.3 Bahan .....	18
3.4 Metode .....	18
3.4.1 Uji Pendahuluan .....	18
3.4.2 Pembuatan Mikroemulsi Gel .....	19

3.4.2.1	Pembuatan Kurva Kalibrasi Kurkumin Standar dalam Etanol..	19
3.4.2.2	Pembuatan Basis Gel .....	20
3.4.2.3	Formulasi Mikroemulsi Gel.....	20
3.4.3	Evaluasi Sediaan Mikroemulsi Gel .....	21
3.4.3.1	Ukuran Droplet .....	21
3.4.3.2	Uji pH .....	21
3.4.3.3	Uji Sentrifugasi.....	22
3.4.3.4	Uji Viskositas .....	22
3.4.3.5	Uji Penetapan Kadar .....	22
3.4.3.6	Uji Stabilitas Mikroemulsi Gel.....	23
3.4.4	Uji Penetrasi .....	24
3.4.4.1	Pembuat Kurva Kalibrasi Kurkumin dengan Buffer fosfat dan metanol .....	24
3.4.4.2	Uji Penetrasi Kurkumin .....	24
<b>BAB 4</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>27</b>
4.1	Uji Pendahuluan .....	27
4.2	Pembuatan Sediaan Mikroemulsi Gel.....	28
4.2.1	Pembuatan Mikroemulsi .....	28
4.2.2	Pembuatan Basis Gel .....	30
4.2.3	Pembuatan Mikroemulsi Gel .....	30
4.2.4	Kurva Kalibrasi Kurkumin dalam Etanol .....	30
4.2	Hasil Evaluasi Sediaan.....	31
4.2.1	Pengamatan Organoleptis .....	31
4.2.2	Ukuran Droplet Mikroemulsi Gel .....	32
4.2.3	Uji Sentrifugasi .....	33
4.2.4	Uji Viskositas .....	33
4.3	Uji Penetapan kadar .....	34
4.3.1	Kurva Kalibrasi Kurkumin Standar dalam Metanol .....	34
4.3.2	Uji Penetapan Kadar Kurkumin dalam Sediaan .....	35
4.4	Uji Stabilitas Fisik .....	35
4.4.1	Uji Stabilitas Fisik Mikroemulsi Gel pada Suhu Kamar .....	35
4.4.2	Uji Stabilitas Fisik Mikroemulsi Gel pada Suhu Rendah .....	36
4.4.3	Uji Stabilitas Fisik Mikroemulsi Gel pada Suhu Tinggi .....	37
4.4.4	Uji <i>Cycling Test</i> .....	38
4.5	Uji penetrasi In Vitro .....	39
4.5.1	Pembuatan Kurva Kalibrasi Kurkumin dalam Dapar Fosfat .....	39
4.5.2	Uji Penetrasi Kurkumin .....	40
<b>BAB 5</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>49</b>
5.1	Kesimpulan.....	49
5.2	Saran.....	49
<b>DAFTAR ACUAN</b>	<b>.....</b>	<b>50</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Anatomi Kulit Manusia .....	5
Gambar 2.2 Tipe-tipe Mikroemulsi .....	9
Gambar 2.3 Dekomposisi struktur kurkumin oleh cahaya .....	14
Gambar 2.4 Rumus Struktur Asam Oleat .....	15
Gambar 2.5 Rumus Struktur Propilenglikol .....	15
Gambar 2.6 Rumus Bangun Propil paraben .....	16
Gambar 2.7 Rumus Bangun Metil Paraben .....	16
Gambar 4.1. Pengukuran pH sediaan mikroemulsi gel formula 1, 2, dan 3 pada suhu kamar ( $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) selama 6 minggu.....	36
Gambar 4.2. Pengukuran pH sediaan mikroemulsi gel formula 1, 2, dan 3 pada suhu dingin ( $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) selama 6 minggu .....	37
Gambar 4.3. Pengukuran pH sediaan mikroemulsi gel formula 1, 2, dan 3 pada suhu dingin ( $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) selama 6 minggu .....	38
Gambar 4.4. Pengukuran pH sediaan mikroemulsi gel formula 1, 2, dan 3 sebelum dan setelah uji <i>cycling test</i> . .....	39
Gambar 4.5 Jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi per satuan luas membran dari sediaan mikroemulsi gel (a) formula 1, (b) formula 2, (c) formula 3, dan (d) formula 4 .....	42
Gambar 4.6 Profil Jumlah Kumulatif Kurkumin yang terpenetrasi terhadap Waktu .....	43
Gambar 4.7. Fluks kurkumin tiap waktu pengambilan dari sediaan mikroemulsi gel 1, 2, 3, dan 4.....	46
Gambar 4.8 Persen terpenetrasi Kurkumin terhadap Waktu .....	47

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Formulasi basis gel .....	20
Tabel 3.2 Formulasi Mikroemulsi Gel .....	20
Table 4.1 Hasil evaluasi sediaan mikroemulsi gel formula 1, 2, dan 3 .....	31
Tabel 4.2 Serapan kurkumin standar dengan pelarut metanol dalam pembuatan kurva kalibrasi pada $\lambda = 427,5 \text{ nm}$ .....	35



## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1.</b> Hasil perhitungan viskositas formula 1, 2, dan 3 pada minggu ke-0 .....	53
<b>Lampiran 2.</b> Hasil perhitungan viskositas formula 1, 2, dan 3 pada minggu ke-6 .....	54
<b>Lampiran 3.</b> Rheogram Mikroemulsi gel formula 1, 2, dan 3 pada minggu ke-0 .....	55
<b>Lampiran 4.</b> Rheogram Mikroemulsi gel formula 1, 2, dan 3 pada minggu ke-6 .....	56
<b>Lampiran 5.</b> Gambar serapan kurkumin standar dalam pelarut etanol pada panjang gelombang 423,0 nm .....	57
<b>Lampiran 6.</b> Kurva Kalibrasi Kurkumin Standar dalam Etanol	
<b>Lampiran 7.</b> Serapan kurkumin standar dengan pelarut etanol dalam pembuatan kurva kalibrasi pada $\lambda = 423 \text{ nm}$ .....	58
<b>Lampiran 8.</b> Gambar penampakan sediaan mikroemulsi gel formula 1, 2, 3, dan 4 .....	59
<b>Lampiran 9.</b> Sediaan mikroemulsi gel setelah dilakukan uji sentrifugasi dengan pemutaran 3750 rpm selama 5 jam pada formula 1, 2, 3, dan 4 .....	59
<b>Lampiran 10.</b> Sediaan mikroemulsi gel sebelum dan sesudah dilakukan uji stabilitas fisik selama 6 minggu pada suhu kamar ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ). (a) sebelum dan (b) sesudah .....	60
<b>Lampiran 11.</b> Sediaan mikroemulsi gel sebelum dan sesudah dilakukan uji stabilitas fisik selama 6 minggu pada suhu tinggi ( $40 \pm 2^\circ\text{C}$ ). (a) sebelum dan (b) sesudah .....	60
<b>Lampiran 12.</b> Sediaan mikroemulsi gel sebelum dan sesudah dilakukan uji stabilitas fisik selama 6 minggu pada suhu rendah ( $4 \pm 2^\circ\text{C}$ ). (a) sebelum dan (b) sesudah .....	61
<b>Lampiran 13.</b> Sediaan mikroemulsi gel sebelum dan sesudah dilakukan <i>cycling test</i> . (a) sebelum dan (b) sesudah dilakukan <i>cycling test</i> .....	61
<b>Lampiran 14.</b> Contoh perhitungan kembali kurkumin dalam sediaan .....	62
<b>Lampiran 15.</b> Kurva kalibrasi kurkumin standar dalam metanol pada $\lambda = 427,5 \text{ nm}$ .....	63
<b>Lampiran 16.</b> Spektrum serapan kurkumin standar dalam metanol .....	63
<b>Lampiran 17.</b> Serapan kurkumin standar dengan pelarut metanol dalam pembuatan kurva kalibrasi pada $\lambda = 427,5 \text{ nm}$ .....	64
<b>Lampiran 18.</b> Hasil penetapan kadar dalam sediaan mikroemulsi gel formula 1, 2, dan 3 .....	64
<b>Lampiran 19.</b> Serapan kurkumin dengan pelarut metanol dan dapar fosfat pH 7,4 dalam pembuatan kurva kalibrasi pada $\lambda = 420 \text{ nm}$ .....	65
<b>Lampiran 20.</b> Hasil uji penetrasi kurkumin dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 dari sediaan mikroemulsi gel formula 1, 2, 3, dan 4 .....	65

<b>Lampiran 21.</b> Hasil perhitungan fluks kurkumin tiap waktu pengambilan dari sediaan mikroemulsi gel formula 1, 2, 3, dan 4 berdasarkan uji penetrasi selama 8 jam .....	66
<b>Lampiran 22.</b> Hasil jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi, persentase jumlah kurkumin yang terpenetrasi dan fluks kurkumin dari sediaan mikroemulsi gel formula 1, 2, 3, dan 4 berdasarkan uji penetrasi selama 8 jam .....	67
<b>Lampiran 23.</b> Contoh perhitungan jumlah kurkumin yang terpenetrasi dari sediaan mikroemulsi gel formula 1 pada menit ke-30 .....	68
<b>Lampiran 24.</b> Contoh perhitungan jumlah kurkumin yang terpenetrasi dari sediaan gel formula 1 pada menit ke-60 .....	69
<b>Lampiran 25.</b> Contoh perhitungan fluks kurkumin dari sediaan mikroemulsi gel formula 1 .....	70
<b>Lampiran 26.</b> Contoh perhitungan persentase jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi dari sediaan mikroemulsi gel formula 1 .....	71
<b>Lampiran 27.</b> Ukuran globul mikroemulsi gel formula 1 .....	72
<b>Lampiran 28.</b> Ukuran globul mikroemulsi gel formula 2 .....	73
<b>Lampiran 29.</b> Ukuran globul mikroemulsi gel formula 3 .....	74
<b>Lampiran 30.</b> Sertifikat Analisis Minyak Ikan .....	75
<b>Lampiran 31.</b> Sertifikat Analisis Kurkumin 70 % .....	76
<b>Lampiran 32.</b> Sertifikat Analisis Propilenglikol .....	77
<b>Lampiran 33.</b> Sertifikat Analisis Alkohol 96 % .....	78
<b>Lampiran 34.</b> Sertifikat Analisis Metil Paraben .....	79
<b>Lampiran 35.</b> Sertifikat Analisis Propil Paraben .....	80
<b>Lampiran 36.</b> Sertifikat Analisis Aquademineralisata .....	81

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Saat ini minyak ikan telah diketahui memiliki banyak manfaat bila diberikan secara oral. Minyak ikan mengandung asam-asam lemak tidak jenuh lebih banyak jika dibandingkan dengan minyak lain. Asam lemak tak jenuh lebih efektif dalam meningkatkan penetrasi obat secara perkutan dibandingkan asam lemak jenuh (Senha & Maninder, 2000).

Kurkumin merupakan polifenol yang berasal dari kunyit yang digunakan sebagai obat herbal, memiliki banyak efek farmakologis yang menguntungkan, salah satunya yaitu sebagai antiinflamasi (Chuan et al, 2009). Kurkumin memiliki bioavailabilitas yang buruk apabila diberikan secara oral. Pada pemberian kurkumin secara oral menunjukkan bahwa, 75% dari dosis yang diberikan, diekskresikan melalui feses. Melihat buruknya efektivitas pemberian kurkumin per oral, maka salah satu metode untuk meningkatkan efektivitas penggunaan kurkumin dalam pengobatan adalah dengan membuat kurkumin dalam sediaan mikroemulsi untuk diberikan secara transdermal (Sharma, 2005).

Telah banyak diteliti dan ditemukan berbagai teknik solubilisasi dalam sistem penghantaran obat (*drug delivery system*) untuk meningkatkan bioavailabilitas obat-obat hidrofobik. Salah satu teknik solubilisasi tersebut dapat dilakukan dengan cara membuat sediaan mikroemulsi (Nandi I et al, 2003). Mikroemulsi merupakan suatu sediaan yang transparan, isotropik dan stabil secara termodinamik yang terbuat dari surfaktan, minyak, dan air dengan atau tanpa kosurfaktan (Zheng, 2011). Mikroemulsi merupakan suatu sistem dispersi yang dikembangkan dari sediaan emulsi. Akan tetapi karakteristik sediaan mikroemulsi memiliki banyak kelebihan dibandingkan dengan emulsi biasa. Karakteristik tersebut antara lain bersifat stabil secara termodinamika, jernih, transparan atau *translucent*, viskositasnya rendah, serta mempunyai tingkat solubilisasi yang tinggi sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat tersebut di dalam tubuh (Lawrence M.J & G.D Rees 2000).

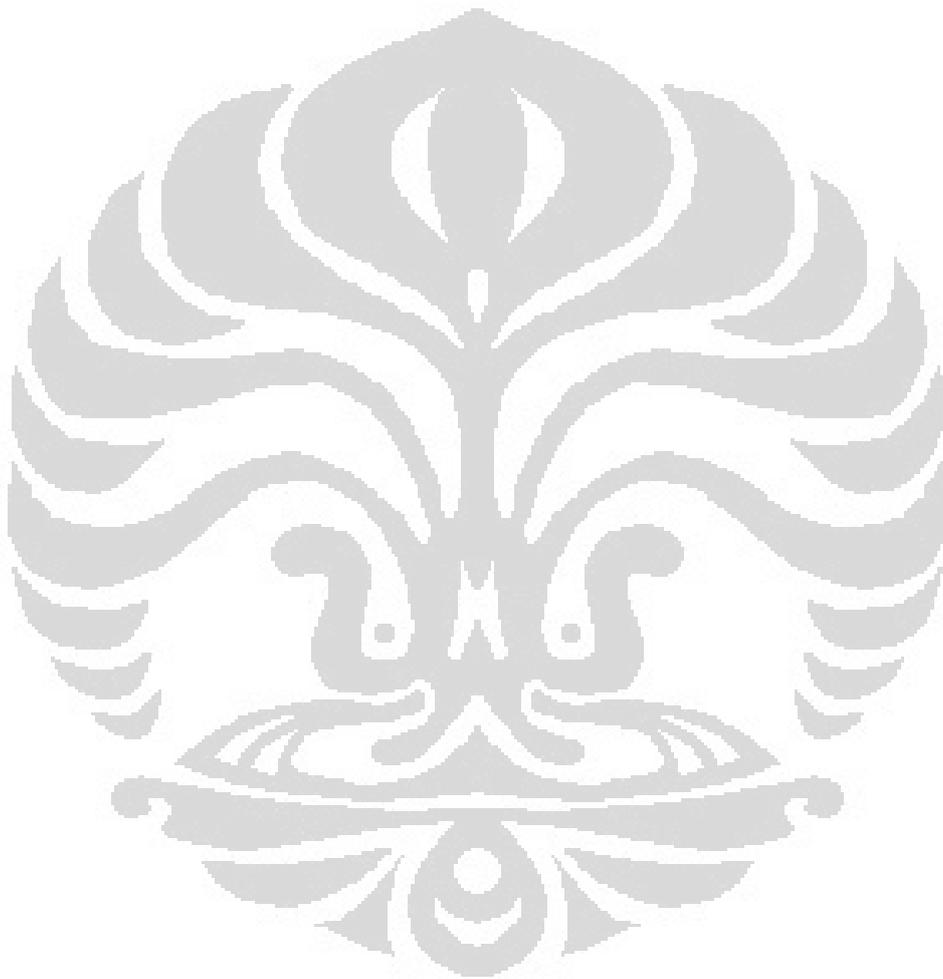
Kapasitas *solubilizing* yang tinggi dari mikroemulsi memungkinkan untuk meningkatkan kelarutan dari suatu senyawa dengan kelarutan yang rendah dalam air. Formulasi dari mikroemulsi dapat digunakan untuk pelepasan terkontrol dari zat aktif dan dapat melindungi zat aktif terlarut dari degradasi yang tidak diinginkan (Cho et al, 2008). Kurkumin sukar larut dalam air, dengan membuat kurkumin dalam sediaan mikroemulsi dapat meningkatkan kelarutan kurkumin. Selain itu, pada penelitian ini menggunakan minyak ikan sebagai fase minyak. Pembuatan mikroemulsi minyak dalam air dapat mengurangi bau minyak ikan yang kurang enak. Mikroemulsi umumnya memiliki viskositas yang rendah sehingga mikroemulsi kurkumin dibuat dalam sediaan gel. Penggabungan mikroemulsi dengan gel diharapkan dapat meningkatkan viskositas dari sediaan sehingga pemberian kurkumin secara transdermal menjadi lebih nyaman untuk dipakai.

Mikroemulsi kurkumin diharapkan memiliki penetrasi yang baik sehingga membutuhkan suatu komponen yang dapat meningkatkan penetrasi dari kurkumin. Salah satu *enhancer* yang sedang diteliti saat ini adalah minyak ikan. Minyak ikan berbeda dari kebanyakan minyak, karena komponen dari asam lemak dan tingginya derajat asam lemak tak jenuh. Asam lemak merupakan salah satu senyawa yang dapat digunakan untuk mempercepat permeasi kulit. Asam lemak dapat menyebabkan pemisahan pada daerah lemak di daerah sub kutan sehingga dapat mengurangi fungsi barrier kulit ( Moser et al., 2001).

Pada penelitian kali ini akan dilakukan pembuatan mikroemulsi kurkumin dalam gel untuk diberikan secara transdermal. Hal ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi minyak ikan terhadap penetrasi kurkumin yang diberikan secara transdermal. Konsentrasi minyak ikan dibuat dalam tiga konsentrasi yaitu 5, 8, dan 10 %. Sedangkan sebagai pembanding dibuat mikroemulsi dengan *Virgin Coconut Oil (VCO)* sebagai fase minyaknya. Uji penetrasi dilakukan dengan menggunakan alat Difusi Frans. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi minyak ikan sebagai *enhancer* pada pemberian secara transdermal.

## 1.2 Tujuan Penelitian

- a. Membuat dan menguji kestabilan fisik sediaan mikroemulsi gel minyak ikan yang mengandung kurkumin.
- b. Mengetahui pengaruh konsentrasi minyak ikan terhadap penetrasi kurkumin yang dibuat dalam sediaan mikroemulsi gel.



## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Transdermal**

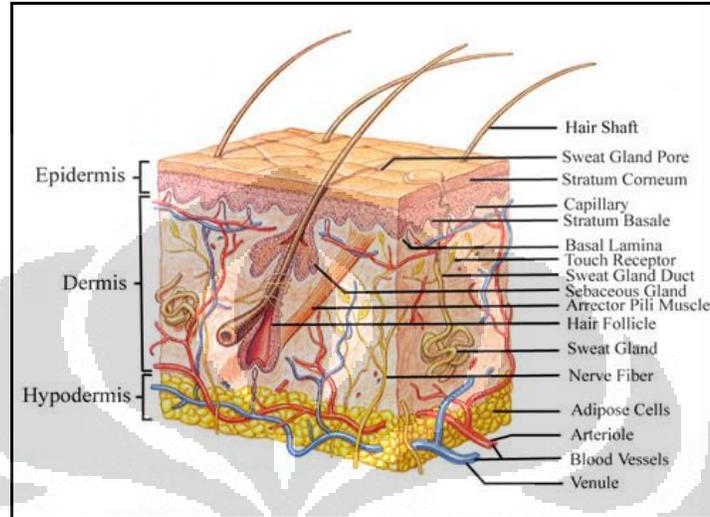
Pemberian obat secara transdermal merupakan alternatif pemberian obat untuk penghantaran obat sistemik. Pemberian secara transdermal memiliki beberapa keuntungan, diantaranya, pemberian secara transdermal tidak melalui metabolisme tingkat pertama di hati, obat tidak rusak oleh enzim yang ada di dalam saluran pencernaan. Namun, stratum korneum merupakan salah satu faktor yang dapat menghambat penetrasi obat melalui kulit. Kulit memiliki peran yang sangat penting dalam mencegah masuknya molekul asing yang dapat membahayakan tubuh (Lizelle et al, 2011)

#### **2.2 Kulit**

Kulit merupakan bagian yang penting dalam penghantaran obat untuk topikal, local maupun untuk tujuan sistemik. Penghantaran obat secara dermal maupun transdermal memiliki keterbatasan dalam permeabilitas obat melalui kulit. Barrier utama dari permeasi obat secara dermal maupun transdermal adalah stratum korneum. Barrier ini dapat dikurangi dengan penggunaan *enhancer* ( Jia-You Fang, et al., 2004)

Kulit manusia mempunyai ketebalan yang bervariasi, mulai dari 0,5 mm hingga 5 mm, dengan luas permukaan sekitar 2 m<sup>2</sup> dan berat sekitar 4 kg jika tanpa lemak dan 10 kg jika dengan lemaknya. Kulit merupakan selimut yang menutupi permukaan tubuh dan memiliki fungsi utama sebagai pelindung dari berbagai macam gangguan dan rangsangan luar. Fungsi perlindungan ini terjadi melalui sejumlah mekanisme biologis, seperti pembentukan lapisan tanduk secara terus-menerus (keratinisasi dan pelepasan sel-sel yang sudah mati), respirasi dan pengaturan suhu tubuh, produksi sebum dan keringat, dan pembentukan pigmen melanin untuk melindungi kulit dari bahaya sinar ultraviolet matahari, serta sebagai peraba dan perasa (Tranggono & Latifah, 2007). Kulit terdiri atas dua lapisan utama, yaitu

lapisan epidermis sebagai lapisan yang paling luar, dan lapisan dermis. Di bawah dermis terdapat subkutis atau jaringan lemak bawah kulit (Tranggono & Latifah, 2007).



[Sumber: Ranger, 2007]

Gambar 2.1 Anatomi Kulit Manusia

### 2.2.1 Epidermis

Para ahli histologi membagi epidermis dari bagian terluar hingga ke dalam menjadi 5 lapisan, yaitu (Tranggono & Latifah, 2007):

#### a. Lapisan tanduk (stratum korneum)

Lapisan yang terletak paling atas terdiri dari beberapa lapis sel yang pipih, mati, tidak memiliki inti, tidak mengalami proses metabolisme, tidak berwarna, dan sangat sedikit mengandung air. Secara alami, sel-sel yang sudah mati di permukaan kulit akan melepaskan diri untuk beregenerasi. Permukaan stratum korneum dilapisi oleh suatu lapisan pelindung lembab tipis yang bersifat asam, disebut mantel asam kulit.

#### b. Lapisan Jernih (stratum lusidum)

Lapisan jernih yang terletak tepat di bawah stratum korneum, merupakan lapisan yang tipis dan jernih.

#### c. Lapisan berbutir-butir (stratum granulosum)

Lapisan ini tersusun oleh sel-sel keratinosit yang berbentuk poligonal, berbutir kasar, dan berinti mengkerut.

d. Lapisan malfigi (stratum spinosum)

Lapisan ini memiliki sel yang berbentuk kubus dan seperti berduri. Inti pada lapisan ini besar dan berbentuk oval dan setiap sel berisi filamen-filamen kecil yang terdiri atas serabut protein.

e. Lapisan basal (stratum germinativum)

Lapisan basal adalah lapisan terbawah epidermis yang hanya tersusun dari satu lapis sel-sel basal. Di dalam lapisan basal juga terdapat sel-sel melanosit, yaitu sel-sel yang tidak mengalami keratinisasi dan berfungsi hanya membentuk pigmen melanin dan memberikannya kepada sel-sel keratinosit melalui dendrit-dendritnya.

### 2.2.2 Dermis

Berbeda dengan epidermis yang tersusun oleh sel-sel dalam berbagai bentuk dan keadaan, dermis terutama terdiri dari bahan dasar serabut kolagen dan elastin, yang berada di dalam substansi dasar yang bersifat koloid dan terbuat dari gelatin mukopolisakarida.

Di dalam dermis terdapat folikel rambut, papila rambut, kelenjar keringat, saluran keringat, kelenjar sebacea, otot penegak rambut, ujung pembuluh darah dan ujung saraf, juga sebagian serabut lemak yang terdapat pada lapisan lemak bawah kulit (subkutis/hipodermis) (Tranggono & Latifah, 2007).

### 2.1.3 Hipodermis

Hipodermis atau lapisan lemak subkutan merupakan lapisan kulit yang terletak paling dalam. Lapisan ini merupakan kumpulan dari sel lemak yang berfungsi dalam penyimpanan energi, pengaturan temperatur, dan pelindung mekanik tubuh (Lund, 1994). Sediaan topikal dimaksudkan untuk penggunaannya melalui kulit dan menghendaki obat untuk berpenetrasi atau terlokalisasi melalui kulit. Molekul obat yang berkontak dengan kulit dapat berpenetrasi melalui dua jalur penetrasi, yaitu jalur transappendageal dan jalur transepidermal.

a. Absorpsi transappendageal

Jalur absorpsi transappendageal merupakan jalur masuknya obat melalui kelenjar keringat dan folikel rambut disebabkan karena adanya pori-pori diantaranya sehingga memungkinkan obat tersebut berpenetrasi. Jalur appendageal hanya mencakup 0,1% area untuk penyerapan pada kulit, sehingga jalur ini dianggap kurang potensial dibandingkan jalur transepidermal (Touitou & Barry, 2007).

b. Absorpsi transepidermal

Jalur absorpsi transepidermal merupakan jalur masuknya obat melintasi epidermis. Epidermis merupakan permukaan lapisan yang lebih besar untuk absorpsi dimana epidermis memiliki luas permukaan 100 – 1000 kali lebih luas dibandingkan jalur transappendageal, sehingga jalur transepidermal merupakan jalur utama untuk absorpsi percutan banyak senyawa. Terdapat dua jalur untuk absorpsi obat secara transepidermal yaitu meliputi jalan yang berliku diantara sel-sel stratum korneum yang disebut jalur interseluler dan difusi obat langsung menembus sel stratum korneum yang disebut jalur intraseluler (Lund, 1994).

Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi percutan adalah sifat-sifat fisikokimia dari obat, sifat pembawa yang digunakan, dan kondisi fisiologi kulit. Dari sifat-sifat tersebut, dapat diuraikan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi absorpsi percutan, antara lain (Ansel, 1989) :

- a. Konsentrasi obat umumnya merupakan faktor yang penting, jumlah obat yang diabsorpsi secara percutan perunit luas permukaan setiap periode waktu, bertambah sebanding dengan bertambahnya konsentrasi obat dalam suatu pembawa.
- b. Profil pelepasan obat dari pembawanya, tergantung dari afinitas obat terhadap pembawa, kelarutan obat dalam pembawa, dan pH pembawa.
- c. Komposisi sistem tempat pemberian obat, yang ditentukan dari permeabilitas stratum korneum yang disebabkan hidratisasi dan perubahan struktur lipida.
- d. Pembawa yang dapat meningkatkan kelembaban kulit akan mendorong terjadi absorpsi obat melalui kulit.

- e. Peningkatan suhu kulit dapat menyebabkan perubahan difusi yang disebabkan oleh peningkatan kelarutan obat.
- f. Ketebalan kulit. Absorpsi perkutan lebih besar apabila obat digunakan pada kulit dengan lapisan tanduk yang tipis daripada yang tebal.
- g. Waktu kontak obat dengan kulit. Semakin lama waktu kontak sediaan dengan kulit maka jumlah obat yang diabsorpsi akan meningkat.
- h. Bahan-bahan peningkat penetrasi (*enhancer*) yang dapat meningkatkan permeabilitas kulit dengan cara mengubah sifat fisikokimia stratum korneum sehingga mengurangi daya tahan difusi.

### **2.3. Mikroemulsi**

#### **2.3.1 Definisi Mikroemulsi**

Mikroemulsi merupakan suatu sediaan yang transparan, isotropik dan stabil secara termodinamik yang terbuat dari surfaktan, minyak dan air dengan atau tanpa kosurfaktan. Mikroemulsi stabil secara termodinamik berbeda dengan makroemulsi yang stabil secara kinetik. Kapasitas pelarutan obat yang tinggi dari mikroemulsi memungkinkan untuk meningkatkan kelarutan dari suatu senyawa yang memiliki kelarutan yang rendah di dalam air. Formulasi dari mikroemulsi dapat digunakan untuk pelepasan terkontrol dari zat aktif dan dapat melindungi zat aktif terlarut dari degradasi yang tidak diinginkan (Lawrence dan Rees, 2000).

#### **2.3.2 Perbedaan Mikroemulsi dan Emulsi**

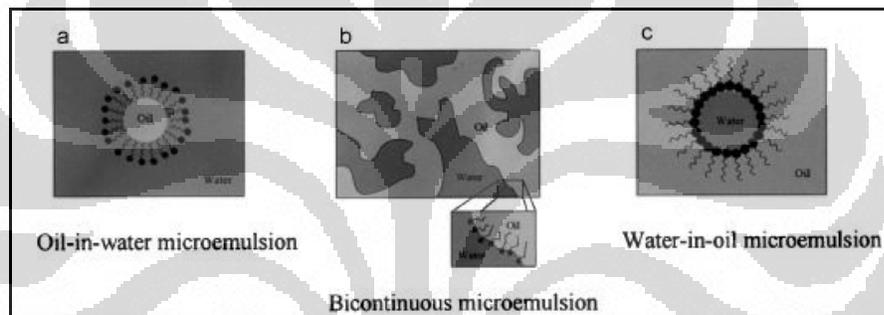
Perbedaan utama antara emulsi dan mikroemulsi adalah pada bentuknya walaupun keduanya mungkin menunjukkan stabilitas kinetik yang sangat baik. Namun secara termodinamik emulsi tidak stabil dan cenderung akan memisah. Perbedaan lainnya adalah mikroemulsi transparan sedangkan emulsi tidak. Dalam proses pembuatannya emulsi membutuhkan energi yang besar sedangkan mikroemulsi tidak memerlukan energi yang terlalu besar (Lawrence dan Rees, 2000).

### 2.3.3 Tipe Mikroemulsi

Mikroemulsi dibagi menjadi tiga jenis yaitu:

- Mikroemulsi Air dalam Minyak ( w/o)
- Mikroemulsi Minyak dalam Air (o/w)
- Mikroemulsi *bicontinuous*

Jenis mikroemulsi yang terbentuk bergantung pada komposisi pembentuknya. Mikroemulsi minyak dalam air terbentuk karena fraksi dari minyak rendah. Sedangkan mikroemulsi air dalam minyak terjadi ketika fraksi dari air rendah. Sistem mikroemulsi *bicontinuous* mungkin terjadi jika jumlah air dan minyak hampir sama (Lawrence, 2000).



**Gambar 2.2** Tipe-tipe mikroemulsi: (a) Mikroemulsi minyak dalam air, (b) bicontinuous, dan (c) mikroemulsi air dalam minyak

### 2.3.4 Stabilitas Mikroemulsi

Stabilitas didefinisikan sebagai kemampuan suatu produk obat atau kosmetik untuk bertahan dalam batas spesifikasi yang ditetapkan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan untuk menjamin identitas kekuatan, kualitas dan kemurnian produk tersebut. Sediaan kosmetik yang stabil adalah suatu sediaan yang masih berada dalam batas yang dapat diterima selama periode waktu penyimpanan dan penggunaan, dimana sifat dan karakteristiknya sama dengan dimilikinya pada saat dibuat.

Mikroemulsi yang stabil ditandai dengan dispersi globul yang seragam dalam fase *kontinu*. Namun dapat terjadi penyimpangan dari kondisi tersebut. Disamping itu suatu mikroemulsi mungkin sangat dipengaruhi oleh kontaminasi dan pertumbuhan

mikroba serta perubahan fisika dan kimia lainnya. Seperti emulsi, ketidakstabilan mikroemulsi bisa digolongkan sebagai berikut:

a. *Creaming*

Agregat dari bulatan fase dalam mempunyai kecenderungan yang lebih besar untuk naik ke permukaan mikroemulsi atau jatuh ke dasar mikroemulsi tersebut daripada partikel-partikelnya sendiri.

b. Flokulasi

Flokulasi adalah agregasi globul menjadi kelompok besar. Gejala ini dapat meningkatkan *creaming*.

c. *Coalescence (breaking, cracking)*

Kerusakan yang lebih besar daripada *creaming* pada suatu mikroemulsi adalah penggabungan bulatan-bulatan fase dalam (*coalesense*) dan pemisahan fase tersebut menjadi suatu lapisan. Pemisahan fase dalam dari mikroemulsi tersebut disebut “pecah” atau “retak” (*cracked*). Hal ini bersifat *irreversibel* karena lapisan pelindung di sekitar bulatan-bulatan fase terdispersi tidak ada lagi ( Djajadisastra,2004 ).

## 2.4 Pengaruh Asam lemak dan Ester dalam Penetrasi Obat melalui Kulit

Sejumlah asam lemak dan esternya telah digunakan sebagai *enhancer* dalam permeasi suatu obat. Asam lemak tak jenuh lebih efektif dalam meningkatkan penetrasi obat secara perkutan dibandingkan asam lemak jenuh. Telah dilaporkan bahwa terjadi peningkatan jumlah penetrasi obat flurbiprofen dari 6,5 % menjadi 17,5 % ketika tidak adanya peningkatan yang signifikan jika menggunakan asam lemak jenuh. Penetrasi semakin meningkat ketika menggunakan obat yang bersifat lipofilik.

Ekstrak asam lemak dari minyak ikan ditemukan memiliki sifat sebagai *enhancer* yang sama baiknya dengan asam oleat. *Enhancer* yang paling efektif untuk transdermal adalah asam palmitat yaitu menghasilkan flux sebesar 640 melalui kulit tikus. Penggabungan minyak ikan dengan propilenglikol tidak meningkatkan permeabilitas hidrokortison. Hal ini menunjukkan asam lemak tak jenuh harus dalam keadaan bebas untuk dapat berfungsi sebagai *enhancer*. Sebuah perlakuan selama 1

jam terhadap kulit abdomen kelinci menunjukkan terjadinya peningkatan absorpsi piroksikam dari gel (Sinha & Maninder, 2000)

## 2.4 Minyak Ikan

Beberapa produk laut seperti minyak ikan kaya akan asam lemak tak jenuh, biasanya digunakan sebagai *enhancer* dalam permeasi kulit (Loftsson et al., 1995). Minyak ikan berbeda dari kebanyakan minyak, karena komponen dari asam lemak dan tingginya derajat asam lemak tak jenuh. Secara umum lebih dari 90 % dari minyak murni terdiri dari trigliserida dan sisanya monogliserida, digliserida dan lemak lain, seperti fosfolipid dan lemak tak tersaponifikasi (seperti, sterol, gliseril ether, hidrokarbon, lemak alcohol, vitamin A, D dan E). Bagian asam dari gliserida sebagian besar terdiri dari asam lemak tak jenuh yang terdiri dari eicosapentaenoic acid (EPA) dan docosahexaenoic acid (DHA). Minyak hati ikan terbuat dari hati ikan cod yang segar. Sekitar 17 % ekstrak terdiri dari asam lemak jenuh, kebanyakan berupa asam palmitat (10,4 %), asam lemak tak jenuh seperti asam oleat (15-16 %), DHA (11,9 %), EPA (9,3 %), asam palmitoleat (6,4 %). Telah ditemukan bahwa asam lemak dari minyak ikan cod dapat meningkatkan permeabilitas hidrokortison melalui kulit tikus pada konsentrasi tertentu (Lizelle et al., 2011)

## 2.5 Sediaan Gel

Gel merupakan salah satu sediaan semi solid selain salep, pasta, dan krim yang sering digunakan dengan tujuan pemakaian obat topikal. Menurut Farmakope Indonesia ed. IV, gel atau jelli merupakan sistem semi padat terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar terpenetrasi oleh suatu cairan. Sedangkan (Howard C. Ansel, 1989) mendefinisikan gel sebagai suatu sistem setengah padat yang terdiri dari suatu dispersi yang tersusun baik dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar dan saling diresapi cairan.

Gel dibuat dengan bantuan agen pembentuk gel yaitu polimer alam atau sintetik yang membentuk suatu matriks tiga dimensi dalam cairan. Polimer

pembentuk gel yang umum digunakan termasuk polimer alam seperti gum tragakan, karagenan, pektin, agar, dan asam alginat; bahan semisintetik seperti metilselulosa, hidroksietilselulosa, hidroksipropilmetilselulosa, dan karboksimetilselulosa; dan bahan sintetik yaitu karbopol (Aulton, 1988). Selain itu, dalam formulasi gel terkandung bahan-bahan lain, diantaranya humektan (propilen glikol, gliserin, sorbitol, dan sebagainya), pengawet (metilparaben, butilparaben, propilparaben, benzil alkohol, dan sebagainya), peningkat penetrasi (etanol, DMSO, isopropilmiristat, propilenglikol, menthol, dan sebagainya), serta bahan-bahan lainnya. Berikut adalah bahan-bahan tambahan yang digunakan dalam formulasi gel yang digunakan dalam penelitian ini :

## 2.6 Kurkumin

Kurkumin merupakan salah satu komponen hasil ekstraksi dari tanaman *Curcuma longa*. Kurkumin memiliki beberapa aktivitas biologis dan farmakologis seperti anti tumor, anti inflamasi, anti virus, anti oksidan, anti HIV dan memiliki toksisitas yang rendah pada aplikasi secara klinis. Akan tetapi kurkumin sulit diabsorpsi pada saluran gastrointestinal, hal ini terjadi karena rendahnya kelarutan kurkumin dalam air (maksimum kelarutan hanya mencapai 11 ng/ml pada buffer aqueous pH 5,0).

Kurkumin (diferuloylmethane), merupakan pigmen berwarna kuning dari kunyit, biasanya digunakan dalam makanan dan industri kimia sebagai pewarna, perasa, dan pengawet. Kunyit juga dapat berfungsi sebagai anti-oksidatif dan anti-inflamasi. Kurkumin dengan struktur polifenol merupakan senyawa yang tidak larut air, akan tetapi larut dalam pelarut organik. Kurkumin tidak stabil pada pH netral maupun basa dan dalam medium serum bebas (Chuan et al, 2009).

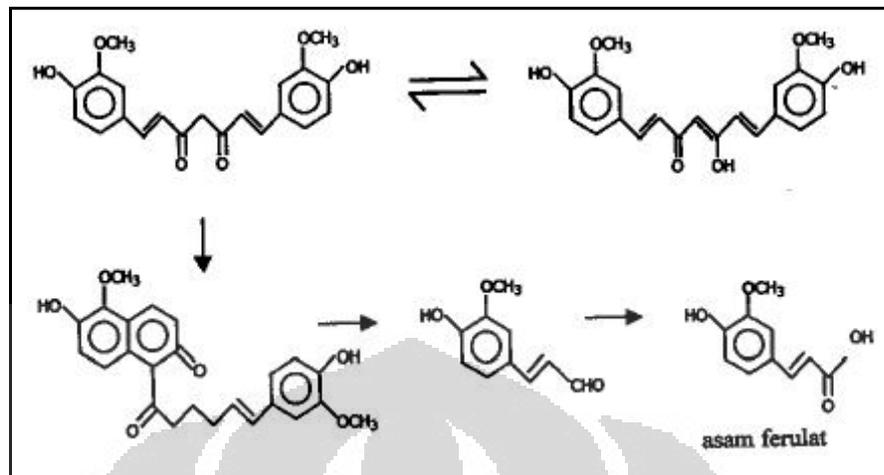
Kurkumin telah dikonsumsi selama bertahun-tahun sebagai rempah-rempah. Kunyit digunakan secara luar pada pengobatan tradisional orang Indian untuk pengobatan penyakit ginjal, anoreksia, batuk, diabetes, hati, rematik, dan sinusitis. Studi menunjukkan bahwa kurkumin dapat menurunkan kolesterol darah, mencegah oksidasi LDL (Low Density Lipoprotein), mencegah agregasi platelet, menekan

thrombosis, infark miokard, menekan simptom yang berhubungan dengan diabetes tipe II, rematik arthritis, multiple sklerosis, Alzheimer, menghambat replikasi HIV, meningkatkan penyembuhan luka, melindungi dari penyakit hati, meningkatkan sekresi empedu, menghambat pembentukan katarak, dan fibrosis (Shishir, 2006)

Kurkuminoid dan kurkumin memiliki beberapa aktivitas biologis diantaranya dapat digunakan sebagai antiinflamasi, antikanker, antioksidan, sebagai penyembuh luka dan sebagai antimikroba. Kurkumin biasanya digunakan sebagai terapi penyakit tumor dan penyakit inflamasi kronik. Akan tetapi, aplikasi dari kurkumin dalam mengobati penyakit kanker dan penyakit lain terbatas karena kelarutan dari kurkumin yang rendah di dalam air. Absorpsi yang rendah, kecepatan metabolisme yang tinggi dan eliminasi sistemik yang tinggi dari kurkumin menyebabkan rendahnya bioavailabilitas dari kurkumin.

Terdapat beberapa langkah untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas dari kurkumin yaitu dengan membuat kurkumin menjadi nanopartikel, misel, kompleks fosfatidilkolin. Akan tetapi, metabolisme tingkat pertama dari kurkumin di hati menjadi suatu masalah yang signifikan jika diberikan secara oral. Pemberian obat secara transdermal menjadi suatu alternatif diberikan untuk terapi lokal maupun sistemik (Chi-Hsien et al., 2011)

Dalam suasana asam, kurkumin berwarna kuning atau kuning jingga sedangkan dalam suasana basa berwarna merah. Hal tersebut dapat terjadi karena adanya sistem tautomerisasi pada molekulnya. Pada pH diatas 7, kurkumin mengalami disosiasi dan juga dapat mengalami degradasi membentuk asam ferulat dan feruloilmetan. Sifat kurkumin yang penting adalah sensitifitasnya terhadap cahaya. Bila kurkumin terkena cahaya, akan terjadi dekomposisi struktur berupa siklisasi kurkumin (Tonensen dan Karlsen, 1985)



Gambar 2.3. Dekomposisi struktur kurkumin oleh cahaya

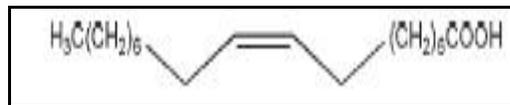
### 1.7 Asam Oleat

Asam oleat merupakan cairan berwarna kuning kecoklatan dengan rasa dan bau spesifik. Asam oleat terdiri dari asam (Z)-9-okatadekanoat dan asam-asam tak jenuh lainnya. Asam oleat juga mengandung antioksidan. Asam oleat dapat digunakan dalam formulasi farmasetik oral maupun topikal.

Asam oleat tidak boleh diformulasikan dengan agen pengoksidasi, asam per klorat, larutan iodin, logam berat, kalsium, dan aluminium. Pada tekanan atmosfer akan terdekomposisi pada pemanasan 80-100°C. Penyimpanan dilakukan pada wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, suhu dingin dan kering.

Fungsi Asam Oleat:

- sebagai agen pengemulsi pada makanan dan formulsi topikal
- sebagai enhancer dalam formulasi transdermal,
- meningkatkan ketersediaan hayati dari obat yang sukar larut air, sebagai bagian dari kendaraan dalam kapsul gelatin lunak, sebagai formulasi mikroemulsi topikal (Rowe, 2009)

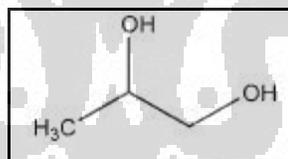


[Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009]

Gambar 2.4 Rumus Struktur Asam Oleat

### 1.8 Propilen glikol

Propilenglikol dapat digunakan sebagai pelarut, ekstraktan, dan pengawet dalam berbagai parenteral dan non parenteral dalam formulasi farmasi. Propilenglikol merupakan pelarut yang lebih baik daripada gliserin dalam melarutkan berbagai macam bahan, seperti kortikosteroid, fenol, obat sulfa, barbiturat, vitamin (A dan D), alkaloid, dan anestesi lokal. Propilen glikol juga digunakan dalam industri kosmetik dan makanan sebagai pembawa dan pengemulsi. Propilenglikol stabil pada suhu dingin dan wadah tertutup rapat, di tempat terbuka. Saat dicampur dengan etanol (95 %), gliserin atau air, propilen glikol stabil secara kimiawi. Senyawa ini dapat disterilkan dengan autoklaf. Propilenglikol inkompatibel dengan reagen pengoksidasi seperti potassium permanganat (Rowe, 2009).

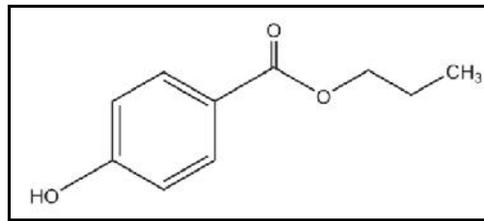


[Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009]

Gambar 2.5 Rumus Struktur Propilenglikol

### 1.9 Propil Paraben

Propil paraben digunakan sebagai bahan pengawet. Aktivitas antimikroba ditunjukkan pada pH antara 4-8. Bahan ini secara luas digunakan sebagai bahan pengawet dalam kosmetik, makanan, dan produk farmasetika. Penggunaan kombinasi paraben dapat meningkatkan aktivitas antimikroba. Bahan ini sangat larut dalam aseton, eter, dan minyak; mudah larut dalam etanol dan metanol; sangat sedikit larut dalam air. Titik didihnya adalah 295°C. Dalam sediaan topikal, konsentrasi yang umum digunakan adalah 0,01-0,6% (Rowe, 2009).

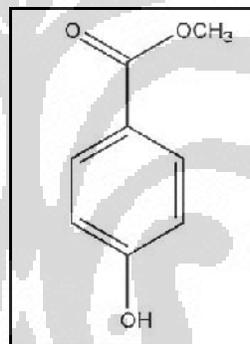


[Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009]

Gambar 2.6 Rumus bangun propil paraben

### 1.10 Metil Paraben

Metil paraben dalam formulasi farmasetika, produk makanan, dan terutama dalam kosmetik biasanya digunakan sebagai bahan pengawet. Bahan ini dapat digunakan sendiri maupun dikombinasi dengan jenis paraben lain. Efektifitas pengawet ini pada rentang pH 4-8. Dalam sediaan topikal, konsentrasi yang umum digunakan adalah 0,02-0,3%. Bahan ini larut dalam air panas 80°C (1:30), etanol 95%, eter (1:10), dan metanol.



[Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009]

Gambar 2.7 Rumus bangun metil paraben

### 1.11 Aquadestilata

Aquadestilata secara luas digunakan sebagai pelarut dan pembawa pada formulasi farmasetika. Untuk aplikasi farmasi, air dimurnikan dengan cara destilasi, pertukaran ion, *reverse osmosis* (RO), atau beberapa proses lain yang sesuai untuk menghasilkan aquadestilata. Karakteristik aquadestilata adalah cairan bening, tidak berwarna, tidak berbau, dan tidak berasa.

## 2.12 Uji Penetrasi Menggunakan Sel Difusi Franz Secara *In Vitro*

Penelitian daya penetrasi kulit *in vitro* dilakukan selama pengembangan formulasi sediaan topikal untuk mengidentifikasi dan memilih formulasi yang baik. Formulasi yang baik tersebut memberikan pelepasan obat yang optimal dan deposisi obat ke dalam lapisan kulit yang ingin dicapai yaitu stratum korneum, epidermis, atau dermis. Studi penetrasi kulit secara *in vitro* dilakukan untuk mengukur kecepatan dan jumlah senyawa yang melewati kulit, di mana hal tersebut bergantung pada obat, bentuk sediaan, bahan eksipien, bahan peningkat penetrasi, dan variabel formulasi lainnya (Witt & Bucks, 2003).

Salah satu cara metode *in vitro* untuk mengukur jumlah obat yang terpenetrasi melalui kulit yaitu dengan menggunakan sel difusi Franz yang terbagi atas dua kompartemen yaitu kompartemen donor dan kompartemen reseptor yang terpisahkan oleh suatu pelapis atau potongan kulit. Membran yang digunakan dalam uji penetrasi ini dapat digunakan membran berupa kulit manusia atau kulit hewan. Membran diletakkan di antara kedua kompartemen yang dilengkapi dengan O-ring untuk menjaga letak membran. Selanjutnya kompartemen reseptor diisi dengan larutan penerima. Suhu pada sel dijaga dengan sirkulasi air menggunakan water jacket di sekeliling kompartemen reseptor. Sediaan yang akan diuji diaplikasikan pada membran kulit. Kemudian pada interval waktu tertentu cairan dari kompartemen reseptor diambil beberapa mL dan segera digantikan dengan cairan yang sama sejumlah cairan yang diambil. Selanjutnya jumlah obat yang terpenetrasi melalui kulit dapat dianalisis dengan metode yang sesuai (Walters & Brain, 2002; Fan, Mitchnick, & Loxley, 2007).

## **BAB 3**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Lokasi**

Lokasi penelitian adalah Laboratorim Farmasetika dan Laboratorium Kimia Farmasi Kuantitatif Departemen Farmasi Fakultas MIPA Universitas Indonesia Depok. Waktu Pelaksanaanya adalah dari bulan Februari 2012 hingga Mei 2012.

#### **3.2 Alat**

Neraca analitik Shimadzu EB-330 (Shimadzu EB-330, Jepang), pengaduk magnetik (IKA® C-MAG HS 7), oven, spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1600, Jepang), homogenizer (Multimix, Malaysia), pH meter (Eutech Instrument pH 510, Singapura), Partikel Size Analyzer (PSA), Sentrifuge, Viskometer Brookfield (Brookfield, USA), sel difusi franz dengan volume reseptor 13 mL, penangas air, desikator, refrigerator, Oven (Memmert, Jerman), termometer, pot plastik dan kertas saring, pinset, silet Goal (The Gillete Company, Jerman), selang, dan alat-alat gelas.

#### **3.3 Bahan**

Minyak ikan (PT Brataco, Indonesia), kurkumin 70 % (Chemindo), tween 80 (Brataco, Indonesia), etanol (Brataco, Indonesia), karbopol, asam oleat (Brataco, Indonesia), propilenglikol (Brataco, Indonesia), natrium hidroksida (Merck, Indonesia), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Indonesia), nipagin, nipasol, tikus usia 2-3 bulan dengan berat  $\pm 180 - 200$  g, dan aquadest.

#### **3.4 Metode**

##### **3.4.1 Uji Pendahuluan**

Percobaan pendahuluan dilakukan untuk menentukan kondisi percobaan dan komposisi bahan yang sesuai untuk menghasilkan sediaan mikroemulsi yang jernih dan stabil. Kondisi yang harus diperhatikan dalam pembuatan sediaan mikroemulsi ini meliputi kecepatan pengadukan, temperatur, dan lama pengadukan. Lama

pengadukan dan suhu pengadukan divariasikan sehingga diperoleh mikroemulsi yang jernih, suhu yang divariasikan antara 30–50<sup>o</sup> C.

Kondisi percobaan diatur yaitu dengan mencari kecepatan pengadukan yang sesuai. Kecepatan pengadukan divariasikan mulai dari kecepatan rendah hingga tinggi. Kecepatan pengadukan dicari yang paling sesuai mulai dari 500, 1000 rpm, dan 3000 rpm. Selain kecepatan pengadukan, suhu pembuatan juga diperhatikan. Suhu pembuatan mikroemulsi disesuaikan pada suhu kamar ( $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) dan suhu ( $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ). Pembuatan mikroemulsi pada suhu 40<sup>o</sup>C dibuat dengan memanaskan tween 80 dan aquadest diatas penangas air, suhu dicek dengan termometer.

Jumlah konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan dicari dengan memvariasikan konsentrasi dari konsentrasi rendah hingga tinggi. Jumlah surfaktan (tween 80) dalam sediaan dicari mulai dari konsentrasi 20 % hingga 40 %. Kosurfaktan dalam formulasi dicari konsentrasinya sehingga dapat terbentuk mikroemulsi.

### **3.4.2 Pembuatan Mikroemulsi Gel**

#### **3.4.2.1 Pembuatan kurva kalibrasi kurkumin standar dalam etanol**

Kurkumin ditimbang dengan seksama  $\pm 50$  mg dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL (500 ppm). Pipet 10,0 mL larutan induk, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 50,0 mL (100 ppm). Larutan 100 ppm dipipet sebanyak 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; dan 6,0 mL sehingga diperoleh larutan kurkumin dengan konsentrasi 1, 2, 3, 4, 5, dan 6 ppm.

### 3.4.2.2 Pembuatan Basis Gel

Tabel 3.1 Formulasi Basis Gel

Bahan	Konsentrasi
Karbopol	2 %
NaOH	0,4 %
Nipagin	0,1%
Nipasol	0,01 %
Aquadest	97,49 %

Karbopol dikembangkan di dalam aquadest selama 24 jam. NaOH dilarutkan didalam aquadest kemudian ditambahkan ke dalam gel. Nipagin dan nipasol dilarutkan dalam air panas sehingga benar-benar larut. Kemudian ditambahkan ke dalam campuran. Gel diaduk dengan menggunakan homogenizer multimix hingga homogen.

### 3.4.2.3 Formulasi Mikroemulsi Gel

Tabel 3.2. Formulasi Mikroemulsi Gel

Bahan	Formula 1 (%)	Formula 2 (%)	Formula 3 (%)
Minyak Ikan	5	8	10
Asam Oleat	5	5	5
Etanol	15	15	15
Propilenglikol	5	5	5
Tween 80	35	35	35
Kurkumin	1,5	1,5	1,5
Basis Gel	20	20	20
Aquadest	13,5	10,5	8,5

Tween 80 dan aquadest dihangatkan di penangas air hingga suhunya mencapai 40 °C. Kemudian diaduk dengan menggunakan homogenizer secara

perlahan sehingga tween 80 dan aquadest tercampur homogen. Minyak ikan dan asam oleat dicampur dan diaduk hingga homogen lalu masukkan ke dalam campuran tween 80 dan aquadest. Ekstrak kurkumin dibuat dengan cara melarutkan kurkumin dalam etanol. Kurkumin dilarutkan dalam etanol lalu disaring dengan menggunakan kertas saring. Kadar kurkumin yang terdapat dalam ekstrak kurkumin dihitung dengan menggunakan spektrofotometri UV- VIS. Ekstrak etanol diambil sehingga setara dengan kurkumin yang terdapat di dalam formulasi. Kemudian dicampur ke dalam campuran dan diaduk hingga homogen. Sisa etanol ditambahkan de dalam campuran sehingga jumlah etanol total dalam formulasi sebanyak 15 %. Propilenglikol ditambahkan sedikit demi sedikit dengan menggunakan pipet tetes. Campuran diaduk dengan homogenizer multimix dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit.

Setelah mikroemulsi terbentuk, basis gel diambil sebanyak 20 % dan dimasukkan ke dalam beker glass. Masukkan mikroemulsi sedikit demi sedikit sambil diaduk dengan menggunakan homogenizer. Setelah mikroemulsi dimasukkan, dan diaduk dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit.

### **3.4.3 Evaluasi Sediaan Mikroemulsi Gel**

Sediaan mikroemulsi yang telah jadi kemudian dilakukan serangkaian uji antara lain : Identifikasi ukuran partikel, uji pH, uji volume sedimentasi, uji sentrifugasi, uji viskositas dan uji stabilitas sediaan mikroemulsi gel pada temperature rendah, tinggi, dan *cycling test*.

#### **3.4.3.1 Ukuran Droplet Mikroemulsi Gel**

Ukuran globul mikroemulsi gel diukur dengan menggunakan alat *Particle Size Analyzer* Malvern 2000 dengan ketelitian dibawah 1000 nm.

#### **3.4.3.2 Uji pH**

Pengukuran pH sediaan dapat diukur dengan menggunakan alat potensiometrik (pH meter). Pembakuan pH meter dipilih dua larutan dapar sehingga pH larutan sehingga pH larutan uji diharapkan terletak diantaranya biasanya

digunakan dapar standar pH 4 dan pH 7. Pengukuran dilakukan pada suhu ruang yaitu  $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$  selama 8 minggu setiap 2 minggu sekali (Departemen Kesehatan RI, 1995).

#### 3.4.3.3 Uji Sentrifugasi

Sediaan mikroemulsi dimasukkan ke dalam tabung sentrifugasi kemudian dilakukan sentrifugasi pada kecepatan 3750 rpm selama 5 jam. Uji sentrifugasi ini menggambarkan kestabilan mikroemulsi karena pengaruh gravitasi yang setara selama 1 tahun.

#### 3.4.3.4 Uji Viskositas

Pengukuran dilakukan dengan *Viscometer Brookfield*. Wadah diisi  $\pm 250$  mL dengan sediaan yang akan diuji lalu dipasang spindle yang sesuai sedemikian rupa sehingga batas spindle tercelup ke dalam sediaan. Nyalakan motor dan dibiarkan spindle berputar sampai pembacaan stabil. Pengukuran dilakukan pada kecepatan 2, 4, 10, dan 20 rpm kemudian dibalik mulai dari rpm 20, 10, 4, dan 2 Data yang diperoleh diplotkan terhadap tekanan geser ( $\text{dyne/cm}^2$ ) dan kecepatan geser (rpm) sehingga akan diperoleh sifat aliran (*rheology*).

#### 3.4.3.5 Uji Penetapan Kadar

##### a. Kurva kalibrasi kurkumin standar dalam metanol

Kurva kalibrasi kurkumin dalam pelarut metanol dibuat dengan cara mengukur serapan kurkumin pada panjang gelombang maksimum. Serapan kurkumin dari enam konsentrasi yaitu 1, 2, 3, 4, 5, dan 6 ppm diukur serapannya pada panjang gelombang 427,5 nm. Kurkumin ditimbang dengan seksama sebanyak  $\pm 50$  mg, kemudian dimasukkan dalam labu ukur 100,0 ml. Kurkumin dilarutkan dengan menggunakan metanol lalu dicukupkan hingga garis batas (500 ppm). Larutan induk kurkumin 500 ppm kemudian dipipet sebanyak 10,0 ml dan dimasukkan dalam labu ukur 50,0 ml sehingga menghasilkan 100 ppm. Larutan 100 ppm dipipet sebanyak 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; dan 6,0 ml sehingga diperoleh konsentrasi 1, 2, 3, 4, 5, dan 6 ppm

b. Uji Penetapan Kadar

Uji penetapan kadar dilakukan untuk mengetahui kadar kurkumin yang terdapat di dalam sediaan. Penentuan kadar kurkumin dalam sediaan mikroemulsi dengan menggunakan Spektrofotometri UV-Vis dengan menggunakan metanol sebagai pelarut. Persentase kadar kurkumin dalam sediaan dihitung dengan membandingkan kadar kurkumin dalam sediaan dengan kadar kurkumin yang sebenarnya.

3.4.3.6 Uji Stabilitas Mikroemulsi Gel

a. Pada temperatur kamar ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ )

Sediaan mikroemulsi diuji stabilitasnya dengan cara, mikroemulsi disimpan pada suhu kamar ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ) apakah formula sediaan mikroemulsi tersebut tetap stabil dan tidak menunjukkan perubahan fisik. Uji ini dilakukan selama 6 minggu dan dilihat setiap 2 minggu sekali. Dilakukan pengukuran pH setiap 2 minggu sekali.

b. Pada suhu tinggi ( $40 \pm 2^\circ\text{C}$ )

Ketiga formula 1, 2, dan 3 sebanyak  $\pm 5$  gram disimpan pada suhu  $40^\circ\text{C}$ . Uji ini dilakukan selama 6 minggu dan dilihat setiap 2 minggu. Kemudian sediaan diamati secara organoleptis. Apakah sediaan mikroemulsi gel terjadi pemisahan fase dan terjadi perubahan warna atau tidak selama 6 minggu. Masing-masing formula mikroemulsi gel diukur pH-nya dengan menggunakan pH meter dimana pH meter sebelumnya dilakukan kalibrasi terlebih dahulu.

c. Pada suhu rendah ( $4 \pm 2^\circ\text{C}$ )

Sediaan mikroemulsi gel sebanyak  $\pm 5$  gram dimasukkan ke dalam vial 10 ml. Kemudian vial dibungkus dengan menggunakan aluminium foil untuk mencegah adanya pengaruh sinar dalam uji stabilitas mikroemulsi gel kurkumin. Dilakukan pengukuran pH setiap 2 minggu selama 6 minggu pada formula 1, 2, dan 3.

d. Uji *freeze – thaw*

Sampel sebanyak  $\pm 5$  gram diuji kestabilannya secara bergantian pada suhu dingin ( $4 \pm 2$  °C) dan suhu tinggi ( $40 \pm 2$  °C), masing-masing temperatur diuji selama 24 jam. Uji dilakukan sebanyak 6 siklus, untuk diuji kestabilan fisiknya (Jayesh Jain et al., 2010). Dilakukan pengukuran pH pada sediaan mikroemulsi formula 1, 2, dan 3 pada saat sebelum dan sesudah *cycling test*.

### 3.4.4 Uji Penetrasi (Fan, Mitchnick, & Loxley, 2007; Mahajan, Manmode, & Sakarkar, 2009)

#### 3.4.4.1 Pembuatan kurva kalibrasi kurkumin dengan buffer fosfat pH 7,4 dan metanol

Kurva kalibrasi kurkumin dalam dapar fosfat dibuat dengan cara menimbang kurkumin standar sebanyak  $\pm 50$  mg. Larutan induk kurkumin dibuat dengan cara melarutkan kurkumin dengan metanol dalam labu ukur 50,0 mL sehingga terbentuk 1000 ppm. Kemudian larutan induk kurkumin dipipet 10,0 mL kemudian diencerkan dengan metanol dalam labu ukur 100,0 mL sehingga terbentuk kurkumin dengan konsentrasi 100 ppm. Dibuat konsentrasi 8, 9, 10, 11, 12, dan 14 ppm dimana pengenceranya dengan menggunakan buffer fosfat pH 7,4. Serapan diukur pada masing-masing konsentrasi pada panjang gelombang 420 nm.

#### 3.4.4.2 Uji Penetrasi Kurkumin

Membran yang digunakan adalah membran abdomen kulit tikus usia 2-3 bulan dengan berat  $\pm 180 - 200$  g. Tikus dibius dengan eter hingga mati dan bulu tikus pada bagian abdominal dicukur hati-hati menggunakan pisau cukur. Kemudian kulit tikus pada bagian perut disayat dan lemak-lemak pada bagian subkutan yang menempel dihilangkan secara hati-hati, dan hasil sayatan tersebut direndam dalam medium yang akan digunakan (larutan buffer fosfat) kemudian disimpan dalam suhu 4°C. Kemudian kompartemen reseptor diisi dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 sekitar 13 mL yang dijaga suhunya sekitar  $37 \pm 0,5$ °C serta diaduk dengan pengaduk magnetik dengan kecepatan 300 rpm. Setelah itu, kulit abdomen tikus diletakkan di antara

kompartemen donor dan kompartemen reseptor dengan sisi dermal berhubungan langsung dengan medium reseptor. Sampel sejumlah 1 gram diaplikasikan pada permukaan kulit. Kemudian sampel diambil pada menit ke-30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, dan 480 sebanyak 0,5 mL dari kompartemen reseptor dengan menggunakan *syringe* dan larutan dapar fosfat pH 7,4 segera ditambahkan sejumlah volume yang sama dengan volume yang diambil. Kemudian, sampel dimasukkan ke dalam labu ukur 5,0 mL dan dicukupkan volume dengan larutan dapar fosfat pH 7,4. Diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum kurkumin dengan spektrofotometer UV-Vis. Percobaan dilakukan sebanyak tiga kali. Jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi per luas area difusi ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) dapat dihitung dengan rumus (Thakker & Chern, 2003)

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

Keterangan:

- Q = Jumlah kumulatif kurkumin per luas area difusi ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )  
 C<sub>n</sub> = Konsentrasi kurkumin ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) pada sampling menit ke-n  
 = Jumlah konsentrasi kurkumin ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) pada sampling pertama (menit ke-30 hingga sebelum menit ke-n)  
 V = Volume sel difusi Franz  
 S = Volume sampling (0,5 mL)  
 A = Luas area membran

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

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

Keterangan :

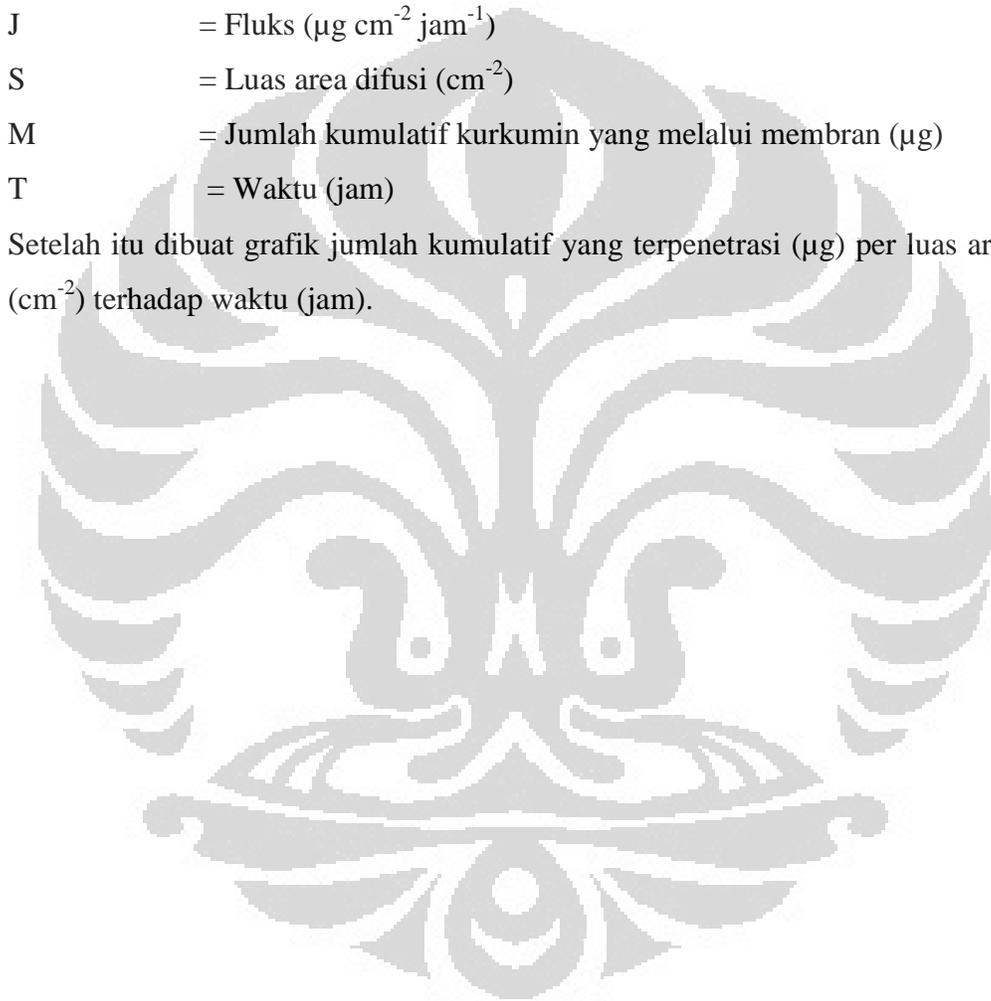
J = Fluks ( $\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$ )

S = Luas area difusi ( $\text{cm}^{-2}$ )

M = Jumlah kumulatif kurkumin yang melalui membran ( $\mu\text{g}$ )

T = Waktu (jam)

Setelah itu dibuat grafik jumlah kumulatif yang terpenetrasi ( $\mu\text{g}$ ) per luas area difusi ( $\text{cm}^{-2}$ ) terhadap waktu (jam).



## BAB 4

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Uji Pendahuluan

Pembuatan mikroemulsi perlu diperhatikan mulai dari formulasi dan kondisi pembuatan. Mikroemulsi yang dibuat adalah mikroemulsi m/a. Minyak adalah fase dalam dan air adalah fase luarnya. Pada proses pembuatannya fase minyak ditambahkan ke dalam fase air. Bahan-bahan yang bersifat hidrofilik dicampur ke dalam fase air, sedangkan bahan-bahan yang bersifat lipofilik dicampurkan ke dalam fase minyak. Kemudian fase minyak dan fase air dicampur pada kondisi tertentu sehingga diperoleh mikroemulsi yang jernih.

Kecepatan pengadukan yang sesuai diperlukan sehingga memungkinkan terbentuknya mikroemulsi. Kecepatan pengadukan divariasikan antara 500-3000 rpm. Pengadukan dengan kecepatan 500 rpm mikroemulsi tidak terbentuk dan keruh. Kemudian kecepatan pengadukan ditingkatkan menjadi 1000 rpm. Namun, sediaan mikroemulsi tetap keruh. Peneliti meningkatkan kecepatan pengadukan menjadi 3000 rpm. Pada kecepatan ini, menunjukkan terbentuknya mikroemulsi dan busa yang terbentuk sedikit. Hal ini menunjukkan bahwa kecepatan 3000 rpm adalah kecepatan yang optimal untuk membuat mikroemulsi.

Temperatur merupakan hal yang perlu diperhatikan dalam pembuatan mikroemulsi. Pada percobaan ini, temperatur divariasikan yaitu pada suhu 25°C dan 40°C. Pembuatan mikroemulsi pada suhu kamar menghasilkan sediaan yang keruh. Kemudian air dan tween 80 dipanaskan dengan *magnetic heater stirrer* sampai mencapai suhu 40°C. Setelah campuran tween 80 dan air homogen, fase minyak dituangkan ke dalam fase air. Setelah kurang lebih 10 menit, campuran menjadi homogen dan jernih.

Komposisi dari mikroemulsi sangat mempengaruhi produk akhir dari sediaan. Umumnya, mikroemulsi terdiri dari fase minyak, air, surfaktan, dan kosurfaktan. Salah satu karakteristik sistem mikroemulsi m/a adalah jumlah fase minyak yang

lebih sedikit dan konsentrasi surfaktan yang lebih tinggi. Fase minyak yang digunakan adalah minyak ikan. Fase minyak yang digunakan sebesar 10 %. Semakin kecil jumlah fase minyak yang digunakan, mikroemulsi semakin mudah terbentuk. Hal ini terjadi karena fase minyak yang dibentuk misel semakin sedikit. Akhirnya, surfaktan yang teradsorpsi pada permukaan misel semakin banyak. Jika pada konsentrasi minyak ikan 10 % terbentuk maka pada konsentrasi 5 % dan 8 % terbentuk. Konsentrasi surfaktan divariasikan dari 20 % hingga 40 %. Pada konsentrasi surfaktan dibawah 40 % tidak terjadi mikroemulsi. Sedangkan pada konsentrasi 40 % terbentuk mikroemulsi yang jernih. Penambahan asam oleat dalam sediaan dapat memungkinkan terbentuknya mikroemulsi pada konsentrasi surfaktan sebesar 35 %.

Kosurfaktan yang digunakan adalah etanol dan propilenglikol. Konsentrasi propilenglikol dibuat tetap yaitu sebesar 5 %. Sedangkan konsentrasi etanol divariasikan mulai dari konsentrasi 5 % hingga 15 %. Mikroemulsi yang jernih terbentuk pada konsentrasi etanol sebesar 15 %.

Salah satu kelebihan mikroemulsi dibandingkan dengan emulsi adalah proses pembuatan yang sederhana. Pada emulsi, intensitas/durasi pencampuran, proses emulsifikasi (kecepatan pengadukan dan temperatur) merupakan hal-hal yang perlu diperhatikan. Sedangkan mikroemulsi hanya membutuhkan pengadukan yang lembut (*mild agitation*). Proses pembuatan ini membuat mikroemulsi mudah diproduksi dalam skala besar.

## **4.2 Pembuatan Sediaan Mikroemulsi Gel**

### **4.2.1 Pembuatan Mikroemulsi**

Tahap pertama yang dilakukan pada penelitian ini adalah membuat mikroemulsi kurkumin yang transparan. Pembuatan mikroemulsi ini membutuhkan uji pendahuluan untuk mendapatkan komposisi yang tepat sehingga terbentuk mikroemulsi yang transparan. Konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan divariasikan hingga diperoleh jumlah surfaktan dan kosurfaktan yang sesuai. Jumlah surfaktan dan kosurfaktan yang sesuai memungkinkan komponen minyak dapat terdispersi dalam

komponen air sehingga terbentuk mikroemulsi minyak dalam air (o/w). Teknik pembuatan dan kondisi pembuatan juga perlu diperhatikan. Mulai dari kecepatan pengadukan, lamanya pengadukan, dan suhu pembuatan.

Setelah dilakukan uji pendahuluan diperoleh konsentrasi tween 80 sebesar 35 % sebagai surfaktan. Konsentrasi tween 80 sebesar 35 % ini dapat menyebabkan terbentuknya droplet-droplet minyak ikan dalam fase air. Pada penelitian ini digunakan kosurfaktan untuk memperkuat kemampuan tween 80 sebagai surfaktan. Peneliti menggunakan etanol dan propilenglikol sebagai kosurfaktan. Etanol dipilih sebagai kosurfaktan karena selain fungsinya sebagai kosurfaktan, etanol dapat digunakan untuk melarutkan kurkumin.

Pembuatan mikroemulsi dilakukan dengan cara tween 80 dan aquadest dihangatkan sampai suhu 40°C dengan menggunakan penangas air. Kemudian aquadest dan tween 80 dicampur dengan menggunakan homogenizer sampai homogen. Minyak ikan dan asam oleat sebagai fase minyak dicampur sampai homogen. Kemudian fase minyak dicampur ke dalam campuran tween 80 dan aquadest lalu diaduk hingga homogen. Ekstrak kurkumin dibuat dengan melarutkan kurkumin dalam etanol. Ekstrak etanol disaring dengan menggunakan kertas saring karena terdapat bagian yang tidak larut. Larutan kurkumin dalam etanol diukur kadarnya dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 423 nm. Kadar ekstrak kurkumin dalam sediaan adalah 55,59 %. Ekstrak kurkumin diambil sebanyak 18,8886 gram yaitu sekitar 2,6984 % dari sediaan yang setara dengan 1,5 % kurkumin. Ekstrak kurkumin dimasukkan ke dalam campuran sedikit demi sedikit sambil diaduk. Propilenglikol ditambahkan ke dalam campuran kemudian dihomogenizer dengan homogenizer multimix dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit.

#### 4.2.2 Pembuatan Basis Gel

Gel dibuat dengan cara mengembangkan karbomer ke dalam aquadest selama 2 jam. Setelah mengembang, pH gel diatur dengan menambahkan NaOH sebanyak 0,4 % sehingga pH sediaan gel menjadi 6,8. Sebelum ditambahkan NaOH, sediaan gel bersifat asam dan gel kurang viskous pada pH asam. Oleh karena itu, diperlukan penambahan NaOH agar terjadi peningkatan pH yang menyebabkan gel menjadi kental. Namun, jika pH dari gel terlalu basa juga merupakan suatu kendala karena kurkumin akan berubah menjadi merah ketika mikroemulsi kurkumin ditambahkan ke dalam gel. Setelah pH sediaan sesuai, nipagin dan nipasol yang telah dilarutkan dalam air panas ditambahkan ke dalam gel. Aduk hingga homogen dengan homogenizer multimix.

#### 4.2.3 Pembuatan Mikroemulsi Gel

Mikroemulsi gel dibuat dengan cara mencampurkan mikroemulsi kurkumin dengan gel. Gel sebanyak 20 % dari sediaan diambil kemudian dimasukkan ke dalam beaker glass 1000 ml. Mikroemulsi dimasukkan secara perlahan ke dalam beaker yang berisi gel sambil diaduk dengan kecepatan 500 rpm. Setelah mikroemulsi dimasukkan, aduk dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit sehingga terbentuk mikroemulsi gel.

#### 4.2.4 Kurva Kalibrasi Kurkumin dalam Etanol

Kurva kalibrasi dibuat dengan menggunakan etanol sebagai pelarut. Serapan pada konsentrasi tersebut diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 423 nm. Sehingga diperoleh persamaan regresi linier  $y = -0,0371 + 0,1155 x$  dengan  $r$  sebesar 0,9995.

### 4.3 Hasil Evaluasi Sediaan

#### 4.3.1 Pengamatan Organoleptis

Pengamatan hasil sediaan dapat dilihat pada Tabel 4.1 berikut ini.

Tabel 4.1 Hasil evaluasi sediaan mikroemulsi gel formula 1, 2, dan 3

Pengamatan	Formula 1	Formula 2	Formula 3
<b>Organoleptis</b>	Kuning Jernih Berbau kurkumin dan agak berbau minyak ikan Homogen	Kuning Berbau kurkumin dan agak berbau minyak ikan Kurang homogen	Kuning Berbau kurkumin dan agak berbau minyak ikan Kurang homogen
<b>pH</b>	5,88	5,77	5,68
<b>Viskositas rata-rata</b>	6363,75 cps	8057,50 cps	3762,50 cps

Ketiga formula mikroemulsi gel memiliki warna kuning karena adanya kurkumin dalam formuli. Pada formula 1 dengan konsentrasi minyak ikan sebesar 5 % memiliki warna kuning jernih. Sedangkan pada formula 2 dan 3 dengan konsentrasi minyak ikan 8 % dan 10 % memiliki warna kuning jernih tetapi tidak sejernih mikroemulsi pada formula 1.

Ketiga formula memiliki bau yang mirip yaitu berbau kurkumin dan masih sedikit berbau minyak ikan. Sediaan mikroemulsi pada formula 1 homogen, sedangkan pada formula 2 dan formula 3 kurang homogen. Pada sediaan 2 dan 3 kurang homogen, hal ini kemungkinan disebabkan karena pada proses pengadukan dengan menggunakan homogenizer multimix kurang homogen.

Sediaan farmasetik yang diberikan secara topikal maupun secara transdermal pH-nya harus disesuaikan dengan pH kulit yaitu antara 4,5 – 6,5. Sediaan tidak boleh terlalu asam karena dapat mengiritasi kulit. Namun, sediaan juga tidak boleh terlalu basa. Sediaan yang terlalu basa dapat menyebabkan kulit bersisik. Pada formula 1, formula 2, dan formula 3 memiliki pH berturut-turut 5,77; 5,88; dan 5,68. Hasil pengukuran pH pada ketiga formula masih terdapat dalam range pH normal untuk kulit.

Formula 2 memiliki viskositas yang paling tinggi diantara ketiga formula. Viskositas akan menurun dengan meningkatnya konsentrasi minyak. Formula 1 memiliki viskositas yang lebih tinggi dari formula 3. Namun, formula 2 memiliki viskositas yang lebih tinggi dibandingkan formula ke-1. Padahal konsentrasi minyak pada formula 2 lebih tinggi dibandingkan formula 1. Viskositas pada formula 2 lebih tinggi dibandingkan formula 1 mungkin disebabkan karena ketidakteelitian peneliti dalam menimbang komponen gel. Hal ini menyebabkan viskositas pada formula tidak sesuai teori, padahal viskositas sediaan akan menurun dengan meningkatnya konsentrasi minyak.

#### 4.3.2 Ukuran Droplet Mikroemulsi Gel

Ukuran droplet dari mikroemulsi diukur dengan menggunakan alat Zetasizer Ver. 6.20 Malvern. Formula 1, formula 2, dan formula 3 diukur sehingga diperoleh ukuran droplet secara berturut-turut 8,031 nm ; 10,06 nm dan 11,15 nm. Hal ini dapat disimpulkan bahwa semakin besar komponen minyak, ukuran globulnya juga semakin meningkat. Pada formula 1, formula 2 dan formula 3 menghasilkan satu peak dengan persentase total ukuran globul mendekati 100 %. Berdasarkan data tersebut menunjukkan bahwa droplet tersebut memiliki ukuran nano.

#### 4.3.3 Uji Sentrifugasi

Uji sentrifugasi dilakukan untuk mengetahui kestabilan mikroemulsi. Keempat mikroemulsi disentrifugasi dengan kecepatan 3750 rpm selama 5 jam. Uji sentrifugasi menggambarkan kestabilan sediaan karena pengaruh gravitasi bumi setara dengan satu tahun. Setelah dilakukan uji pada keempat formula, formula 1, formula 2, dan formula 4 menunjukkan tidak adanya pemisahan. Sedangkan pada formula ketiga terdapat lapisan yang tidak menyampur. Hal ini menunjukkan formula ketiga tidak stabil dalam satu tahun. Pada formula 1, formula 2, dan formula 4 tidak terjadi pemisahan fase. Hal ini menunjukkan pada ketiga formula ini stabil selama satu tahun karena adanya pengaruh gravitasi bumi.

#### 4.3.4 Uji Viskositas

Pada penelitian ini, peneliti menentukan sifat aliran viskositas mikroemulsi gel dari ketiga formula. Pengukuran viskositas dari sediaan dilakukan pada minggu ke-0 dan minggu ke-6. Hal ini dilakukan apakah sediaan mikroemulsi gel mengalami perubahan viskositas setelah enam minggu. Alat yang dipergunakan untuk menentukan sifat aliran dari mikroemulsi gel adalah Viskometer Brookfield. Alat ini dapat digunakan untuk mengukur harga *rate of shear*. Viskometer ini dapat digunakan untuk mengukur viskositas dari suatu sediaan yang memiliki sifat aliran Newton atau Non Newton.

Peneliti menggunakan dua buah spindel untuk mengukur viskositas sediaan yaitu spindel 2 dan spindel 3. Kecepatan viskometer diatur mulai dari kecepatan rendah ke tinggi kemudian dari tinggi ke rendah. Setelah itu dibuat kurva rheogram antara kecepatan geser vs tekanan geser pada masing-masing spindel. Dari kurva tersebut diperoleh sifat aliran dari sediaan mikroemulsi gel.

Pada minggu ke-0 sediaan diukur viskositasnya pada formula 1, formula 2, dan formula 3. Rheogram spindel 2 dan spindel 3 menunjukkan sifat aliran pseudoplastis. Viskositas cairan pseudoplastik akan berkurang dengan naiknya kecepatan geser

(Martin, 1993). Pada bagian kurva yang menaik terlihat melengkung, nilai viskositas berkurang dengan naiknya kecepatan geser. Hal ini menunjukkan bahwa cairan tersebut termasuk ke dalam aliran pseudoplastis. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa sediaan mikroemulsi gel formula 1, 2, dan 3 pada minggu ke-0 memiliki aliran pseudoplastis.

Pada minggu ke-6 peneliti mengukur viskositas kembali pada masing-masing formula. Pada masing-masing formula menunjukkan aliran pseudoplastis. Sifat dari aliran dari masing-masing formula sama seperti pada pengukuran pada minggu ke-0. Namun, ternyata terjadi penurunan viskositas pada masing-masing formula. Pada formula 1 terjadi penurunan viskositas dari 6363,75 cps menjadi 4191,25 cps. Viskositas formula 2 menurun dari 8057,5 menjadi 4410 cps. Pada formula 3 juga mengalami penurunan viskositas yaitu dari 3762,5 cps menjadi 3295 cps. Berdasarkan data diatas menunjukkan bahwa terjadi penurunan viskositas seiring dengan berjalanya waktu.

#### **4.4 Uji Penetapan Kadar**

##### **4.4.1 Kurva Kalibrasi Kurkumin Standar Dalam Metanol**

Kurva kalibrasi kurkumin dalam pelarut metanol dibuat dengan cara mengukur serapan kurkumin pada panjang gelombang maksimum. Serapan kurkumin dari enam konsentrasi yaitu 1 ppm, 2 ppm, 3 ppm, 4 ppm, 5 ppm, dan 6 ppm diukur serapannya pada panjang gelombang 427,5 nm. Kurkumin standar yang ditimbang sebanyak 50,0 mg, kemudian dimasukkan dalam labu ukur 100,0 ml. Kemudian dilakukan pengenceran sehingga diperoleh enam konsentrasi. Keenam konsentrasi tersebut diukur serapannya. Kemudian dicari persamaan garis liniernya. Berdasarkan hasil perhitungan diperoleh harga  $r$  sebesar 0,9992

Tabel. 4.2 Serapan kurkumin standar dengan pelarut metanol dalam pembuatan kurva kalibrasi pada  $\lambda = 427,5 \text{ nm}$

Konsentrasi kurkumin standar (ppm)	Serapan (A)
1,0	0,2003
2,0	0,3079
3,0	0,4603
4,0	0,6012
5,0	0,7432
6,0	0,8821

Persamaan kurva kalibrasi :  $y = 0,1387 x + 0,0469$

$$r = 0,9992$$

#### 4.4.2 Uji Penetapan Kadar Kurkumin dalam Sediaan

Uji penetapan kadar dilakukan untuk mengetahui kadar kurkumin yang terdapat di dalam sediaan. Penentuan kadar kurkumin dalam sediaan mikroemulsi dengan menggunakan Spektrofotometri UV-Vis dengan menggunakan metanol sebagai pelarut. Pelarut metanol ini dipilih karena dapat melarutkan kurkumin. Larutan sampel diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum kurkumin yaitu 427,5 nm. Persen kadar kurkumin dalam sediaan mikroemulsi gel yang diinginkan adalah 1,5 % akan tetapi kadar sebenarnya pada formula 1, 2, dan 3 secara berturut-turut adalah 1,31; 1,40; dan 1,26 %. Tiap gram sediaan mikroemulsi gel pada formula 1, 2, dan 3 secara berturut-turut mengandung kurkumin sebesar 13568,55  $\mu\text{g}$ , 14804,66  $\mu\text{g}$ , dan 13263,60  $\mu\text{g}$ .

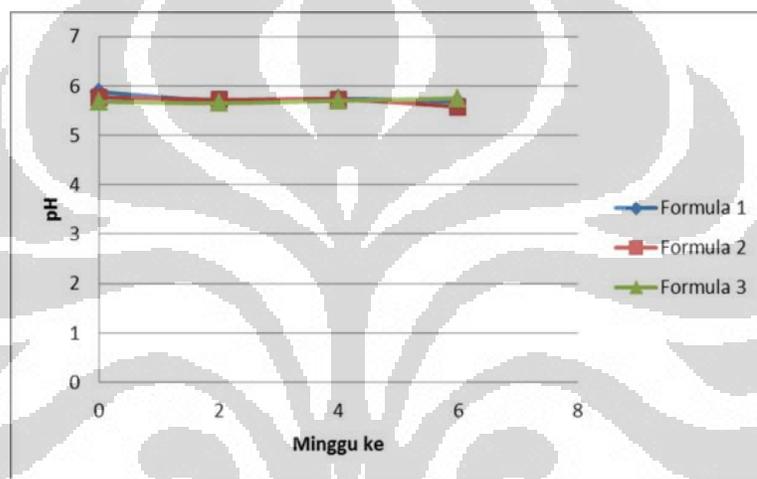
### 4.5 Uji Stabilitas Fisik

#### 4.5.1 Uji Stabilitas Fisik Mikroemulsi Gel pada Suhu kamar ( $25 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ )

Mikroemulsi gel sebanyak  $\pm 3$  gram dimasukkan dalam vial 10 ml. Vial ditutup dengan aluminium foil untuk mencegah kemungkinan terjadinya penguraian

kurkumin oleh cahaya. Masing-masing formula diletakkan pada suhu kamar dan terlindung dari cahaya. Uji stabilitas fisik mikroemulsi gel dilakukan selama 6 minggu.

Pada minggu ke-0 mikroemulsi gel formula 1, formula 2, dan formula 3 berwarna kuning jernih. Setelah diletakkan pada suhu kamar selama 6 minggu, mikroemulsi gel tetap jernih dan tidak terjadi pemisahan fase. Hal ini menunjukkan mikroemulsi gel stabil pada suhu kamar selama 6 minggu.



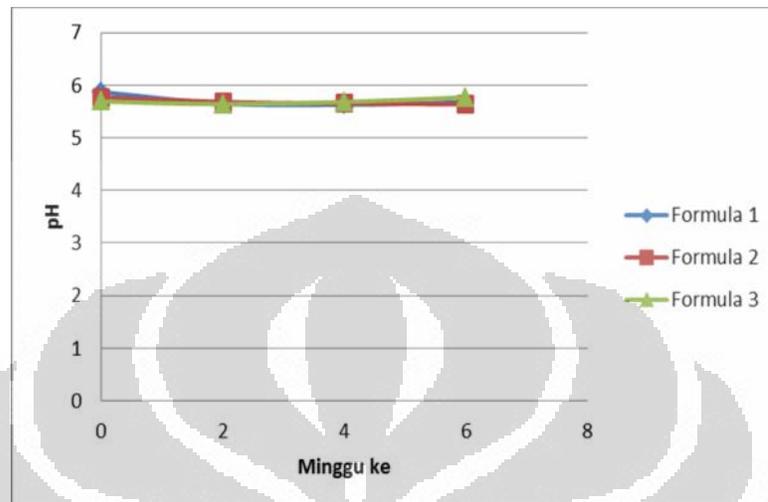
Gambar 4.1. Pengukuran pH sediaan mikroemulsi gel formula 1, 2, dan 3 pada suhu kamar ( $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) selama 6 minggu

Pengukuran pH dilakukan pada minggu ke-0, 2, 4, dan 6. Dari gambar 4.1 menunjukkan bahwa terjadi perubahan pH pada formula 1, 2, dan 3. Namun, perubahan pH sediaan pada ketiga formula tidak bermakna dan masih berada dalam kisaran 4,5-6,5. Hal ini menunjukkan sediaan masih sesuai dengan pH *balance* kulit.

#### 4.5.2 Uji Stabilitas Fisik Mikroemulsi Gel pada Suhu Rendah ( $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$ )

Sediaan mikroemulsi gel formula 1, formula 2, dan formula 3 diletakkan pada lemari pendingin yang telah diatur suhunya yaitu pada suhu  $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$  C. Sebelum diletakkan ketiga formula memiliki warna kuning jernih. Setelah diletakkan dalam

lemari pendingin selama 6 minggu, sediaan memiliki warna yang sama seperti sebelum dimasukkan ke dalam lemari pendingin.



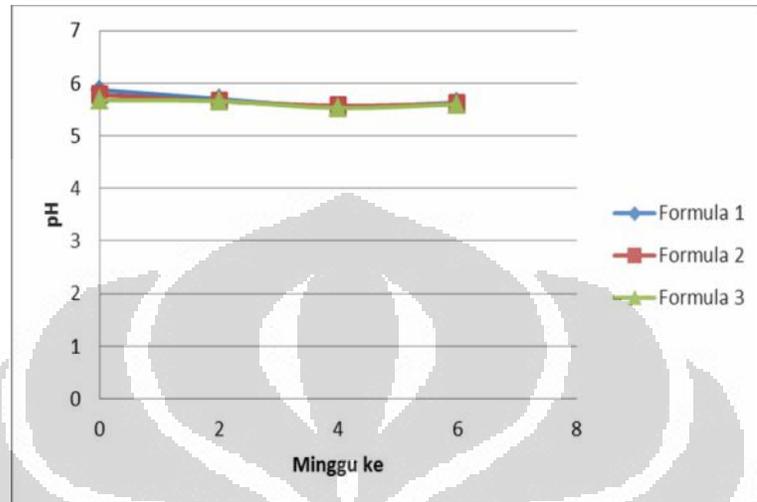
Gambar 4.2. Pengukuran pH sediaan mikroemulsi gel formula 1, 2, dan 3 pada suhu dingin ( $4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) selama 6 minggu

Pengukuran pH dilakukan pada minggu ke-0, 2, 4, dan 6. Terjadi perubahan pH pada masing-masing sediaan. Akan tetapi, perubahan pH pada masing-masing sediaan tidak signifikan dan masih berada dalam pH range kulit. Pada ketiga formula juga tidak terjadi pemisahan fase, hal ini menunjukkan sediaan mikroemulsi gel pada ketiga formula stabil pada suhu rendah.

#### 4.5.3 Uji Stabilitas Fisik Mikroemulsi Gel pada Suhu Tinggi ( $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ )

Ketiga formula mikroemulsi gel dimasukkan ke dalam oven yang telah diatur suhunya. Suhu oven untuk uji ini adalah  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Setelah sediaan didiamkan dalam oven selama 6 minggu, sediaan tidak mengalami pemisahan fase. Namun, terjadi perubahan warna pada ketiga formula. Hal ini disebabkan karena terjadi penguraian kurkumin pada suhu  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Sebelum sediaan dimasukkan ke dalam oven (minggu ke-0) sediaan berwarna kuning. Setelah 6 minggu di dalam oven, sediaan berubah warna menjadi coklat kemerahan dan jernih. Hal ini menunjukkan

sediaan tidak tahan pada suhu  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  karena terjadi perubahan warna pada sediaan mikroemulsi gel.

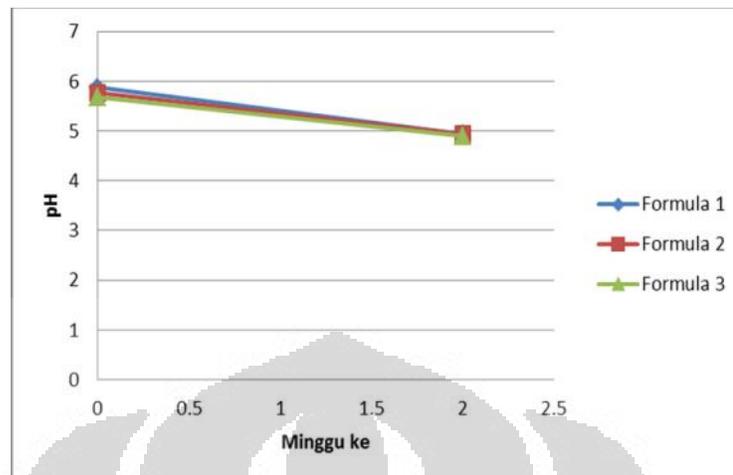


Gambar 4.3. Pengukuran pH sediaan mikroemulsi gel formula 1, 2, dan 3 pada suhu dingin ( $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) selama 6 minggu

Pengukuran pH dilakukan pada minggu ke-0, 2, 4, dan 6. Berdasarkan data di atas secara umum terjadi penurunan pH pada masing-masing formula. Namun, pH sediaan masih dalam kisaran 4,5-6,5. Hal ini menunjukkan sediaan masih sesuai dengan pH kulit.

#### 4.5.4 *Cycling Test*

Uji dilakukan dengan meletakkan mikroemulsi gel pada vial kemudian diletakkan pada lemari pendingin yang telah diatur suhunya  $4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  selama 12 jam. Setelah itu masing-masing sediaan lanjut diletakkan di oven dengan suhu  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  selama 12 jam. Proses ini dilakukan sebanyak 6 siklus. Setelah dilakukan *cycling test* pada ketiga formula, masing-masing formula tidak terjadi pemisahan fase. Namun terjadi perubahan warna menjadi coklat kemerahan. Kurkumin yang terdapat dalam sediaan mungkin terurai karena adanya proses pemanasan di dalam oven. Hal ini menunjukkan sediaan tidak memenuhi uji *cycling test*.



Gambar 4.4. Pengukuran pH sediaan mikroemulsi gel formula 1, 2, dan 3 sebelum dan setelah uji *cycling test*.

Pengukuran pH dilakukan sebanyak dua kali yaitu sebelum *cycling test* dan sesudah *cycling test*. Setelah dilakukan pengukuran pH pada sediaan mikroemulsi gel, pH sediaan masih dalam kisaran 4,5-6,5. Hal ini menunjukkan sediaan masih sesuai dengan pH kulit.

#### 4.6 Uji Penetrasi *In Vitro*

##### 4.6.1 Pembuatan Kurva Kalibrasi Kurkumin dalam Dapar Fosfat

Kurva kalibrasi kurkumin dalam dapar fosfat dibuat dengan cara menimbang kurkumin standar sebanyak 50,4 mg. Kurkumin merupakan senyawa yang praktis tidak larut dalam pelarut air. Namun, kurkumin larut dalam metanol. Larutan induk kurkumin dibuat dengan cara kurkumin sebanyak 50,4 mg dilarutkan dengan metanol dalam labu ukur 50,0 ml sehingga terbentuk 1008 ppm. Kemudian larutan induk kurkumin dipipet 10,0 ml kemudian diencerkan dengan metanol dalam labu ukur 100,0 ml sehingga terbentuk kurkumin dengan konsentrasi 100,8 ppm. Buat konsentrasi 8 ppm, 9 ppm, 10 ppm, 11 ppm, 12 ppm, dan 14 ppm dimana pengenceranya dengan menggunakan buffer fosfat pH 7,4. Ukur serapan pada

masing-masing konsentrasi pada panjang gelombang 420 nm. Kurkumin merupakan senyawa yang mudah rusak oleh cahaya, oleh karena itu pada proses pembuatannya labu ukur ditutup dengan aluminium foil. Berdasarkan perhitungan diperoleh persamaan kurva kalibrasi  $y = -0,0476 + 0,0324 x$  dengan  $r$  sebesar 0,9723.

#### 4.6.2 Uji Penetrasi Kurkumin

Uji penetrasi kurkumin dilakukan dengan menggunakan Sel Difusi Frans. Sel difusi frans dapat digunakan untuk mengetahui jumlah obat yang terpenetrasi ke dalam kulit selama waktu tertentu.

Uji penetrasi kurkumin ini menggunakan membran dari kulit tikus betina bagian abdomen yang berumur sekitar 2-3 bulan. Tikus betina dimatikan dengan menggunakan eter. Kemudian kulit tikus dicukur dengan hati-hati menggunakan gunting. Ambil kulit tikus bagian abdomen kemudian dihilangkan lemak subkutan yang masih terdapat di kulit. Hal ini dimaksudkan agar tidak mengganggu penetrasi kurkumin melalui kulit. Setelah itu, kulit dimasukkan ke dalam dapar fosfat pH 7,4 sebelum dimasukkan ke dalam lemari pendingin sampai sebelum kulit tersebut digunakan. Dapar fosfat pH 7,4 dipilih sebagai cairan reseptor karena dapar fosfat pH 7,4 menggambarkan cairan biologis manusia dengan pH 7,4.

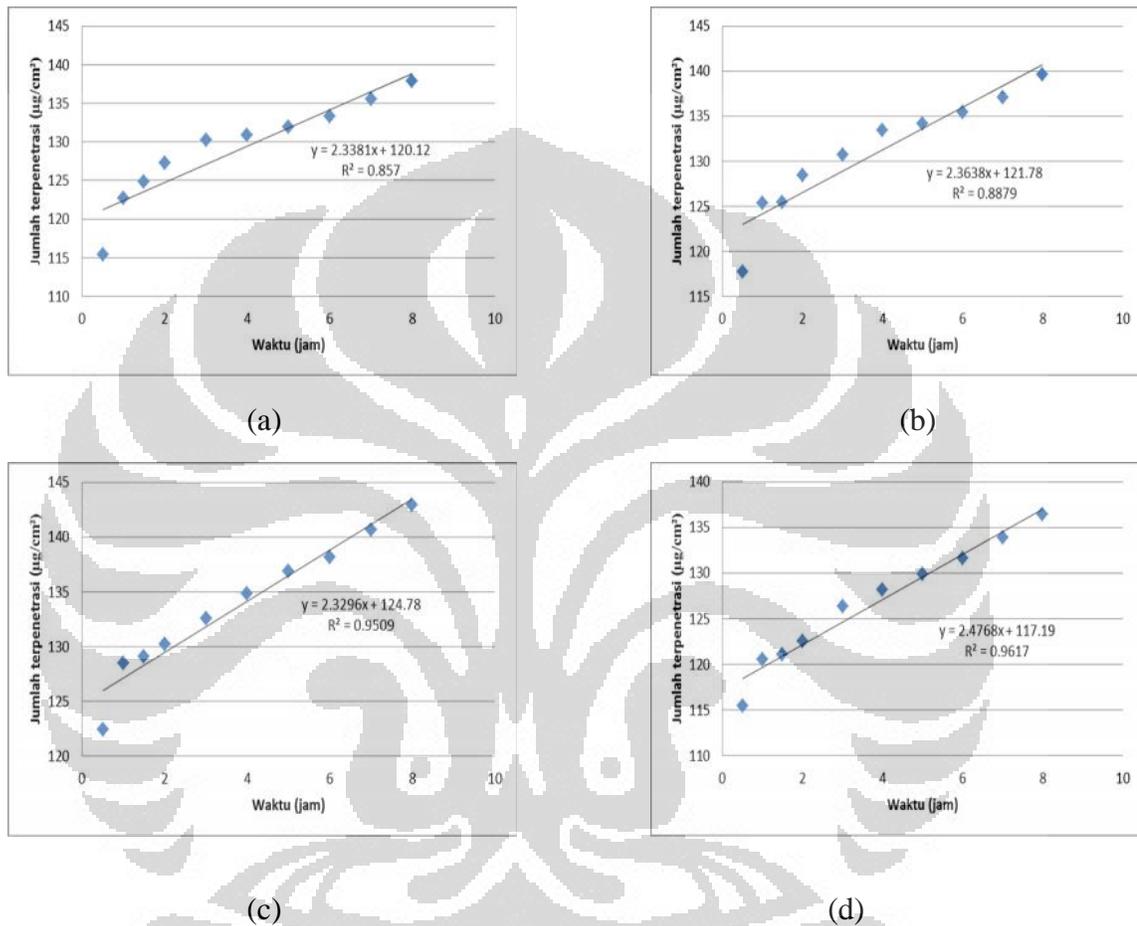
Membran diletakkan antara kompartemen reseptor dan donor. Bagian kulit tikus luar diletakkan menghadap kompartemen donor, sedangkan bagian kulit dalam menghadap kompartemen reseptor. Kompartemen reseptor tidak boleh terdapat gelembung, hal ini agar volume cairan kompartemen reseptor volumenya sesuai. Pengadukan pada kompartemen reseptor dengan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 200 rpm. Hal ini dimaksudkan agar obat yang terpenetrasi melalui kulit lebih cepat proses pelarutannya. Selama proses berlangsung, suhu dijaga dengan menggunakan *water jacket* pada suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  yang menggambarkan suhu tubuh manusia dengan menggunakan air mengalir yang keluar dari *thermostat*.

Uji penetrasi dilakukan selama 8 jam dan pengambilan sampel dilakukan sebanyak 10 kali, yaitu pada menit ke -30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, dan 480. Setiap kali melakukan pengambilan sampel, sampel diambil sebanyak 0,5 ml dan diencerkan dengan dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur 5,0 ml. Berdasarkan perlakuan tersebut diperoleh pengenceran sebesar 10 kali. Setiap setelah melakukan pengambilan sampel, larutan kompartemen reseptor diganti kembali dengan menggunakan dapar fosfat pH 7,4. Hal ini dilakukan agar volume reseptor tetap sama selama percobaan. Kemudian dilakukan pengukuran serapan dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 420 nm. Uji penetrasi pada masing-masing formula dilakukan sebanyak tiga kali.

Pada uji penetrasi digunakan formula tambahan yang digunakan sebagai pembanding. Pembanding pada uji penetrasi menggunakan formula 4 yaitu mikroemulsi gel dengan komponen minyak adalah *Virgin Coconut Oil* (VCO). Pada formula 1, formula 2, dan formula 3 menggunakan minyak ikan sebagai fase minyak dengan konsentrasi minyak berturut-turut 5 %, 8 %, dan 10 %. Penetrasi kurkumin melalui membran tikus selama 8 jam dari sediaan mikroemulsi gel formula 1, 2, 3, dan 4 berturut-turut yaitu  $137,84 \pm 1,04 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ;  $139,64 \pm 1,44 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ;  $142,95 \pm 0,97 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ; dan  $136,42 \pm 2,03 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ . Berdasarkan hasil tersebut, jumlah kurkumin yang terpenetrasi paling banyak dari sediaan mikroemulsi gel adalah formula 3. Konsentrasi minyak ikan yang meningkat menunjukkan peningkatan jumlah kurkumin yang terpenetrasi. Formula 4 memiliki menunjukkan penetrasi kurkumin yang paling rendah, hal ini menunjukkan minyak ikan memiliki kemampuan yang lebih besar dalam penetrasi kurkumin dibanding VCO.

Fluks diperoleh pada keadaan *steady state* dengan mengikuti hukum Fick. Hukum Fick pertama memberikan aliran (laju difusi melalui satuan luas) dalam aliran pada keadaan *steady state* (Martin & Cammarata, 1983). Jumlah komulatif kurkumin kemudian diplotkan dengan waktu dan diperoleh persamaan regresi liner sehingga dapat ditentukan nilai fluks kurkumin. Nilai fluks kurkumin yang diambil pada jam ke-8 pada formula 1, 2, 3, dan 4 berturut-turut adalah  $17,23 \pm 0,13$ ;  $17,45 \pm 0,18$ ;

$17,87 \pm 0,12$ ; dan  $17,05 \pm 0,25 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ jam}^{-1}$ . Formula 3 memiliki nilai fluks yang paling tinggi, hal ini menunjukkan formula 3 memiliki kecepatan penetrasi obat yang paling tinggi.



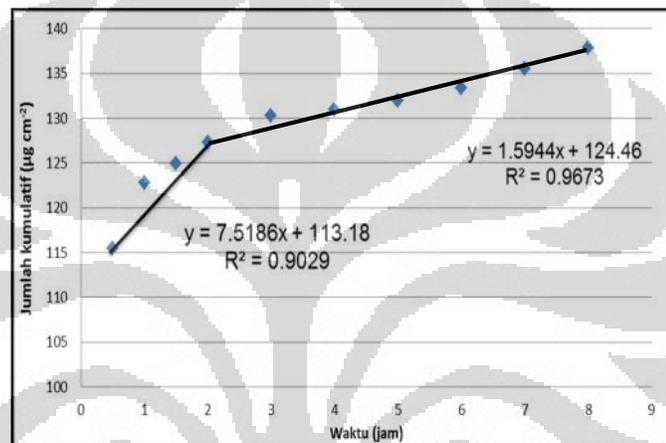
Keterangan:

Gambar a, b, c, dan d memiliki nilai fluks yang tidak linier dari menit ke-30 hingga jam ke-8 ( $r < 0,98$ ) dan dianggap memiliki fluks 2 fase

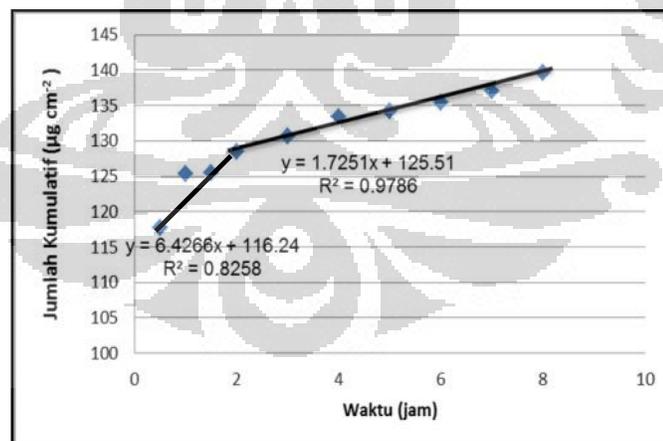
Gambar 4.5 Jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi per satuan luas membran terhadap waktu dari sediaan mikroemulsi gel (a) formula 1, (b) formula 2, (c) formula 3, dan (d) formula 4

Kurkumin merupakan senyawa yang mudah terdekomposisi oleh cahaya (Tonensen dan Karlsen, 1985). Pada pengujian dengan menggunakan sel difusi frans

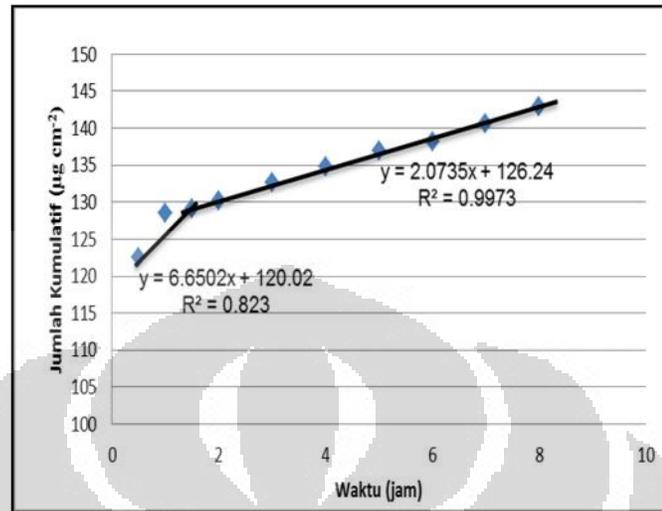
kompartemen reseptor ditutup dengan menggunakan aluminium foil. Hal ini dilakukan untuk mencegah dekomposisi kurkumin oleh cahaya. Setelah dilakukan uji penetrasi, terdapat penurunan serapan kurkumin pada menit-menit tertentu. Penurunan serapan kurkumin pada menit-menit tertentu disebabkan kerusakan kurkumin oleh cahaya saat pengujian penetrasi kurkumin. Hal ini menyebabkan nilai  $r$  pada kurva jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi per satuan luas membran terhadap waktu memiliki nilai dibawah 0,999.



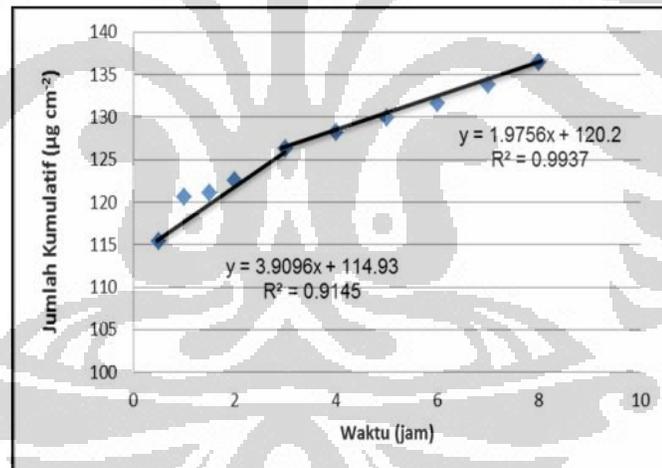
(a)



(b)



(c)

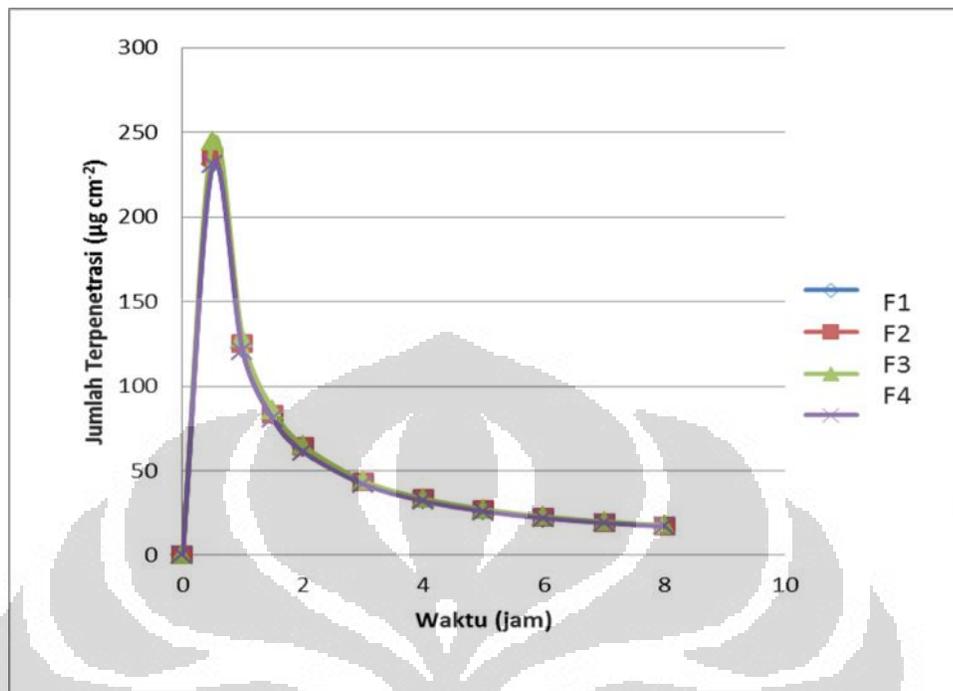


(d)

Gambar 4.6. Profil Jumlah Kumulatif Kurkumin yang Terpenetrasi terhadap Waktu pada Formula 1 (a), Formula 2 (b), Formula 3 (c), dan Formula 4(d)

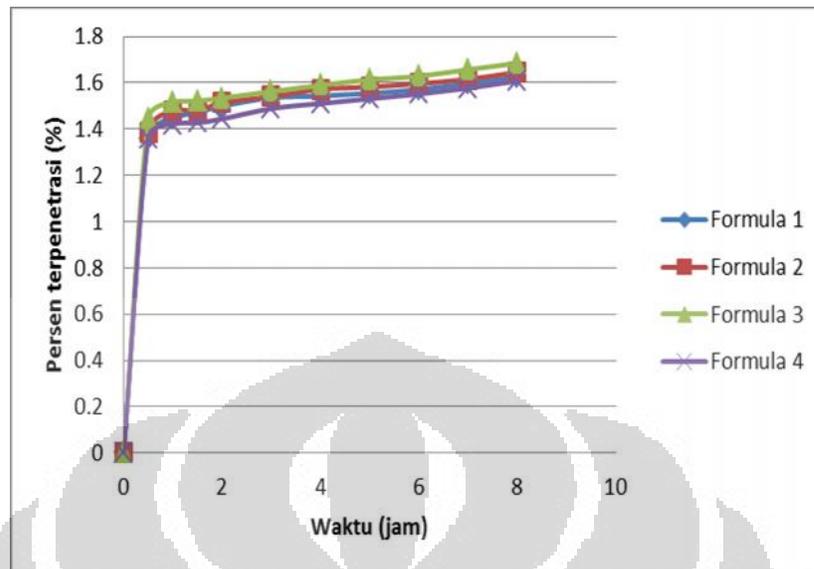
Fluks dapat dihitung dengan menarik garis linier dari kurva jumlah kumulatif zat aktif yang terpenetrasi terhadap waktu sehingga diperoleh persamaan  $y = a + bx$ , b

atau kemiringan garis menyatakan nilai fluks yang dapat diamati pada gambar 4.6. 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 I, yaitu jumlah kumulatif zat aktif yang terpenetrasi melalui satuan luas dalam satuan waktu ( $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$ ). Berdasarkan Gambar 4.6, nilai fluks Formula 1 terbagi menjadi dua fase. Fase pertama adalah menit ke-30 hingga jam ke-2, sedangkan fase kedua adalah jam ke-2 hingga jam ke-8. Nilai fluks fase pertama adalah  $7,52 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$  dan fase ke dua adalah  $1,59 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$ . Hal ini menunjukkan terjadinya pelepasan cepat pada fase pertama. Setelah itu, laju penetrasi menurun pada fase ke dua yang ditandai oleh kurva berbentuk landai. Peristiwa yang sama juga terjadi pada formula 2, 3, dan 4. Ketiga formula tersebut juga memiliki dua fase yang dapat dilihat pada Gambar 4.6. 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 diawal. Ketika kondisinya tidak jenuh pelepasan zat aktif menjadi lebih lambat.



Gambar 4.7. Fluks kurkumin tiap waktu pengambilan dari sediaan mikroemulsi gel 1, 2, 3, dan 4

Jika nilai fluks yang diperoleh dari persamaan hukum Fick pertama diplotkan terhadap waktu, maka diperoleh suatu kurva yang dapat diamati pada Gambar 4.7. Fluks tertinggi dicapai pada menit ke-30. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan mikroemulsi gel memberikan pelepasan obat yang cepat. Pada gambar menunjukkan terjadinya pelepasan obat yang tinggi pada menit-menit awal selanjutnya turun. Hal ini terjadi karena terjadinya gradien konsentrasi yang besar pada menit awal antara kompartemen donor dengan reseptor. Pada kondisi *steady state* gradient konsentrasi akan semakin menurun sehingga fluks semakin lama akan semakin menurun (Martin & Cammarata, 1983). Berdasarkan gambar tersebut menunjukkan formula ke-3 memiliki fluks tertinggi. Namun, terlihat perbedaan fluks pada keempat formula tidak terlalu signifikan. Hal ini menunjukkan sifat minyak ikan sebagai enhancer tidak signifikan jika dibandingkan dengan VCO. Sinha & Maninder (2000) melaporkan bahwa asam lemak tak jenuh harus dalam keadaan bebas untuk dapat berfungsi sebagai *enhancer*.

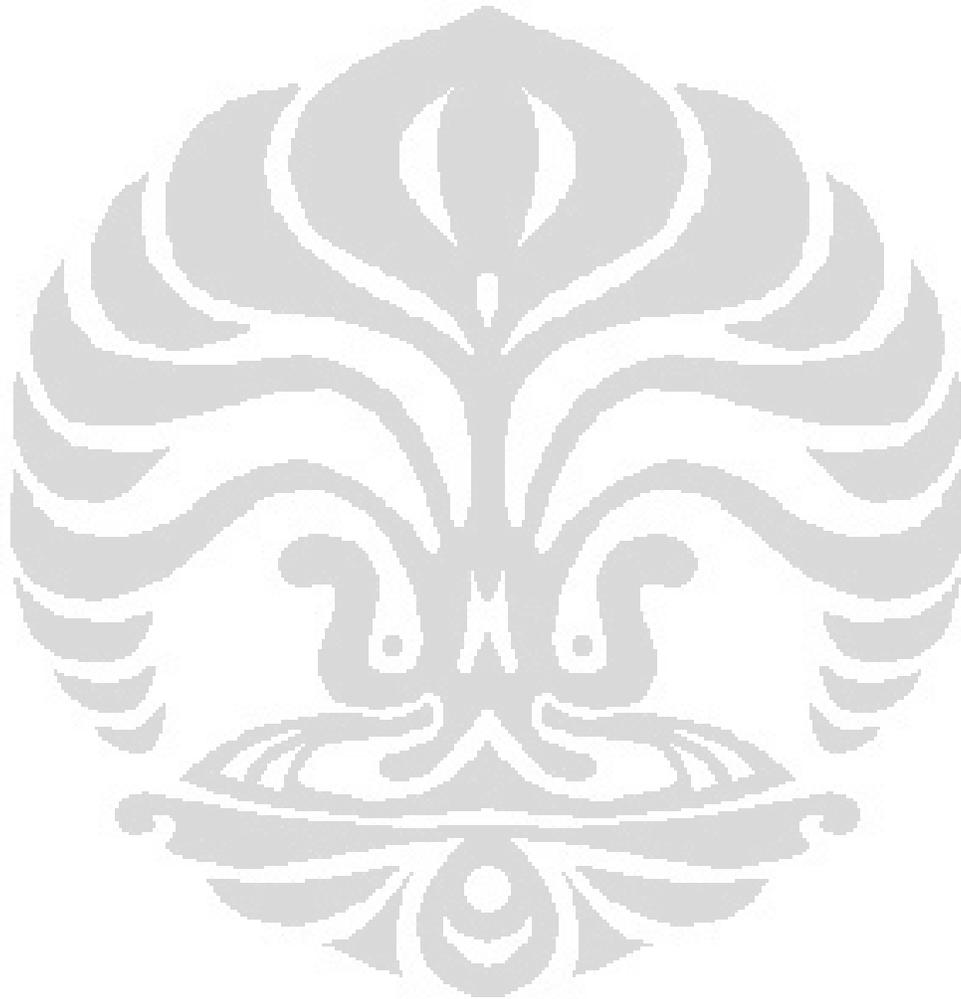


Gambar 4.8 Persen Terpenetrasi Kurkumin terhadap Waktu

Sediaan mikroemulsi gel formula 1, 2, 3, dan 4 secara berturut-turut memiliki persentase terpenetrasi sebesar  $1,62 \pm 0,01$ ;  $1,65 \pm 0,02$ ;  $1,68 \pm 0,01$ ; dan  $1,61 \pm 0,02$  %. Formula 4 sebagai pembanding yaitu dengan VCO sebagai fase minyak, memiliki persentase terpenetrasi terendah. Sedangkan formula 3 dengan konsentrasi minyak ikan sebesar 10 % memiliki persentase terpenetrasi tertinggi 1,68 %. Berdasarkan data tersebut diketahui bahwa semakin tinggi konsentrasi minyak ikan dalam sediaan, semakin besar pula persentase terpenetrasi obat.

Salah satu faktor yang mempengaruhi penetrasi obat melalui kulit adalah komponen-komponen yang terdapat di dalam formula sediaan. Berdasarkan data menunjukkan formula 3 memiliki jumlah penetrasi obat terbesar jika dibandingkan dengan formula lain. Hal tersebut dikarenakan konsentrasi minyak ikan yang besar yaitu 10 %. Minyak ikan mengandung asam lemak tak jenuh dengan konsentrasi yang cukup besar dibandingkan dengan minyak lain seperti VCO. Hal ini menyebabkan jumlah obat yang terpenetrasi melalui kulit dengan formulasi menggunakan minyak ikan memiliki jumlah lebih besar dibandingkan VCO. Mekanisme enhancer dalam meningkatkan penetrasi dari obat adalah dengan merusak secara *reversible* maupun mengubahnya secara alami sifat fisikokimia dari stratum korneum. Dengan adanya

mekanisme ini dapat mengurangi barrier stratum korneum dalam difusi obat ( David & Henke, 1997). Pada formula 4 memiliki penetrasi yang lebih rendah dibandingkan formula lain. Pada formula 4 menggunakan VCO sebagai fase minyak. VCO memiliki asam lemak tak jenuh yang lebih rendah dibandingkan minyak ikan. Hal ini menyebabkan penetrasi pada formula 4 lebih rendah daripada formula lain.



## BAB 5

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

1. Sediaan mikroemulsi gel pada ketiga formula menunjukkan ketidakstabilan pada penyimpanan suhu tinggi dan *cycling test*. Terjadi oksidasi kurkumin pada penyimpanan suhu tinggi. Sedangkan sediaan menunjukkan kestabilan pada penyimpanan suhu kamar dan suhu rendah.
2. Uji penetrasi terhadap sediaan mikroemulsi gel memberikan hasil nilai fluks kurkumin dari sediaan mikroemulsi gel formula 1, 2, 3, dan 4 berturut-turut yaitu  $17,23 \pm 0,13$ ;  $17,45 \pm 0,18$ ;  $17,87 \pm 0,12$ ; dan  $17,05 \pm 0,25 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{jam}^{-1}$ . Semakin tinggi konsentrasi minyak ikan, semakin besar penetrasi kurkumin.

#### 5.2 Saran

Perlu dilakukan perbaikan formula pada penelitian selanjutnya untuk menghasilkan mikroemulsi gel yang tidak berbau minyak ikan. Selain itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai potensi minyak ikan dalam penggunaan secara topikal maupun transdermal.

## DAFTAR ACUAN

- Ansel, H. C. (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* edisi keempat. Jakarta: UI Press, 493-494.
- Aulton, Michael E. (1988). *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. New York: Churchill Livingstone, 406.
- Chi-Hsien Liu, Fu-Yen Chang, De-Kai Hung (2011). Terpene microemulsions for transdermal curcumin delivery: Effects of terpenes and cosurfactants. *Colloids and Surfaces B* 82. 63–70
- Cho, Y.H., Kim, S., Bae, E.K., dan Mok, C.K (2008), *J. Food Sci.*, vol. 73, p. 115.
- Chuan-Chuan Lin, Hung-Yin Lin, Hsu-Chih Chen, Ming-Wen Yu dan Mei-Hwa Lee (2009). Stability and characterisation of phospholipid-based curcumin-encapsulated Microemulsions. *Food Chemistry* 116.923–928
- David dan Henke, Jill (1997). *Skin Penetration Enhancers Cited in The Technical Literature*. Pharmaceutical Technologi.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, (1995). *Farmakope Indonesia*, edisi IV. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Farooqui, Akhlaq A. (2009). *Beneficial Effects of Fish Oil on Human Brain*. Ohio : Springer.
- Jia-You Fang, Hsien-Chih Chiu, Jiunn-Tzong Wu, Yin-Ru Chiang, Shu-Hui Hsu. Fatty acids in *Botryococcus braunii* accelerate topical delivery of flurbiprofen into and across skin. *International Journal of Pharmaceutics*. 276 (2004) 163–173.
- Jing Cui, et. al. (2009) Enhancement of oral absorption of curcumin by self-microemulsifying drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics* 371.148–155.
- Jufri, Mahdi., Asnimar Binu, Julia Rahmawati (2004). Formulasi Gameksan Dalam Bentuk Mikroemulsi. *Majalah Ilmu Kefarmasian, Vol. I, No.3*, Desember, 160 – 174

- Langmuir (1988). Properties of the Tree-Phase Bodies in H<sub>2</sub>O-Oil-Nonionic Amphiphile Mixtures. *The ACS Journal of Surfaces and Colloids*. August Volume 4, number 4.
- Lawrence, M. Jayne dan Gareth D. Rees (2000). Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. Elsevier. *Advanced Drug Delivery Reviews* 45 89–121
- Lizelle T. Fox, Minja Gerber, Jeanetta Du Plessis and Josias H. Hamman (2011). Transdermal Drug Delivery Enhancement by Compounds of Natural Origin. *Molecules*, 16, 10507-10540
- Loftsson, T., et al. (1995). Fatty acids from cod-liver oil as skin penetration enhancers. *Pharmazie* 50, 188–190.
- Louis dan Jean (2002). Surfactans Types and Uses. *Surfactants - Types and Uses*.
- Lund, Walter. (1994). *The Pharmaceutical Code* (12th Ed.). London: The Pharmaceutical Press, 134, 138, 139.
- Martin, Alfred et al (1993). *Farmasi Fisik, Dasar-dasar kimia fisik dalam ilmu farmasetik*. Jakarta: UI-Press.
- Moser, K., Kriwet, K., Naik, A., Kalia, Y.N., Guy, R.H., (2001). *Passive skin penetration enhancement and its quantification in vitro*. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 52, 103–112.
- Nandi, I., M. Bari, H. Joshi. (2003). Study of isopropyl myristate microemulsion systems containing cyclodextrins to improve the solubility of 2 model hydrophobic drugs. *AAPS PharmSciTech*.
- Patel AR, Vavia PR (2007). Preparation and In Vivo Evaluation of SMEDDS (Self-Microemulsifying Drug Delivery System) Containing Fenofibrate. *AAPSJournal*,.
- Rohman, Abdul (2012). Analysis of Curcuminoids in Food and Pharmaceutical Products. *International Food Research Journal* 19(1): 19-27.
- Rowe C, Raymond., Sheskey, Paul J., Quinn, Marian E (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* Sixth edition.
- Sharma,R.A., Gescher,A.J., Steward,W.P,(2005). Curcumin: The story so far. *Eropean Journal of Cancer*. Vol 41.

- Shishir, et. al (2006). *The Molecular Targets and Therapeutic Uses Of Curcumin In Health And Disease*. Springer.
- Sinha dan Maninder Pal Kaur (2000). Permeation Enhancers for Transdermal Drug Delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26(11), 1131–1140.
- Toutou, Elka & Barry, Brian W. (2007). *Enhancement in Drug Delivery*. New York: CRC Press, 220-221, 237,-246.
- Tranggono, R.I & F. Latifah. (2007). *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*. Jakarta : PT Gramedia Pustaka Utama, 11-13.
- Weiwei Zhua, et al (2009). Microemulsion-based hydrogel formulation of penciclovir for topical delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 378. 152–158
- Zheng, Min-Ying, Feng Liu, Zheng-Wu Wang, dan Jin-Hua Baoyindugurong (2011) Formation and Characterization of Self-Assembling Fish Oil Microemulsions. *Colloid Journal*, 2011, Vol. 73, No. 3, pp. 319–326.

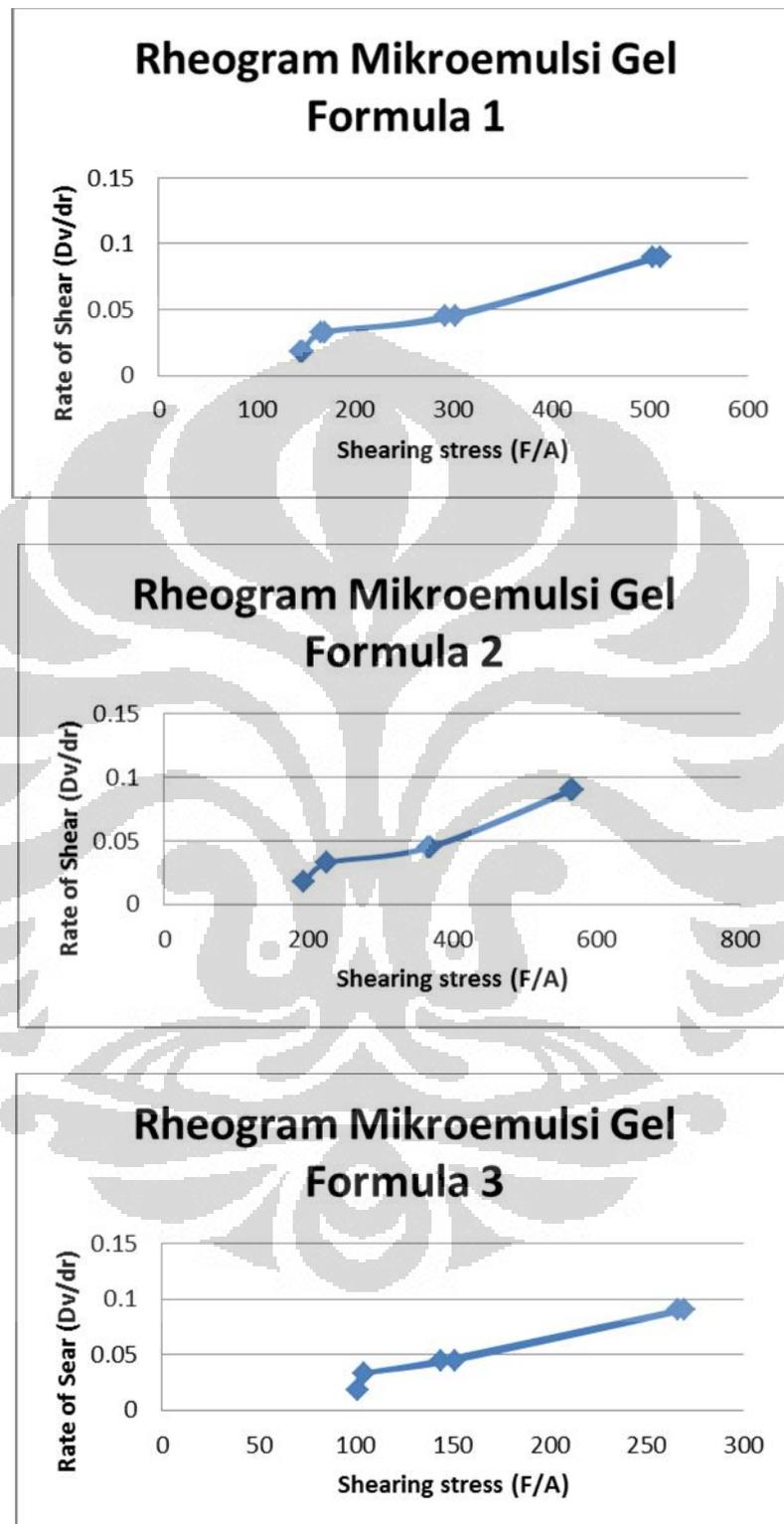
**Lampiran 1.** Hasil perhitungan viskositas formula 1, 2, dan 3 pada minggu ke-0

Mikroemulsi Gel	Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor koreksi (f)	Viskositas =dr x f	Shearing stress $F/A=dr \times 7,187$ (dyne/cm <sup>2</sup> )	Rate of share $Dv/dr= F/A \times 1/$ )
Formula 1	2	2	20	400	8000	143,74	0,0179675
		2,5	23,5	220	5170	168,8945	0,032668182
		5	42	160	6720	301,854	0,04491875
		10	70	80	5600	503,09	0,0898375
		10	71	80	5680	510,277	0,0898375
		5	40,5	160	6480	291,0735	0,04491875
		2,5	23	220	5060	165,301	0,032668182
		2	20,5	400	8200	147,3335	0,0179675
Formula 2	2	2	27	400	10800	194,049	0,0179675
		2,5	31,5	220	6930	226,3905	0,032668182
		5	51,5	160	8240	370,1305	0,04491875
		10	79	80	6320	567,773	0,0898375
		10	78,5	80	6280	564,1795	0,0898375
		5	51	160	8160	366,537	0,04491875
		2,5	31,5	220	6930	226,3905	0,032668182
		2	27	400	10800	194,049	0,0179675
Formula 3	2	2	14	400	5600	100,618	0,0179675
		2,5	14,5	220	3190	104,2115	0,032668182
		5	20	160	3200	143,74	0,04491875
		10	37	80	2960	265,919	0,0898375
		10	37,5	80	3000	269,5125	0,0898375
		5	21	160	3360	150,927	0,04491875
		2,5	14,5	220	3190	104,2115	0,032668182
		2	14	400	5600	100,618	0,0179675

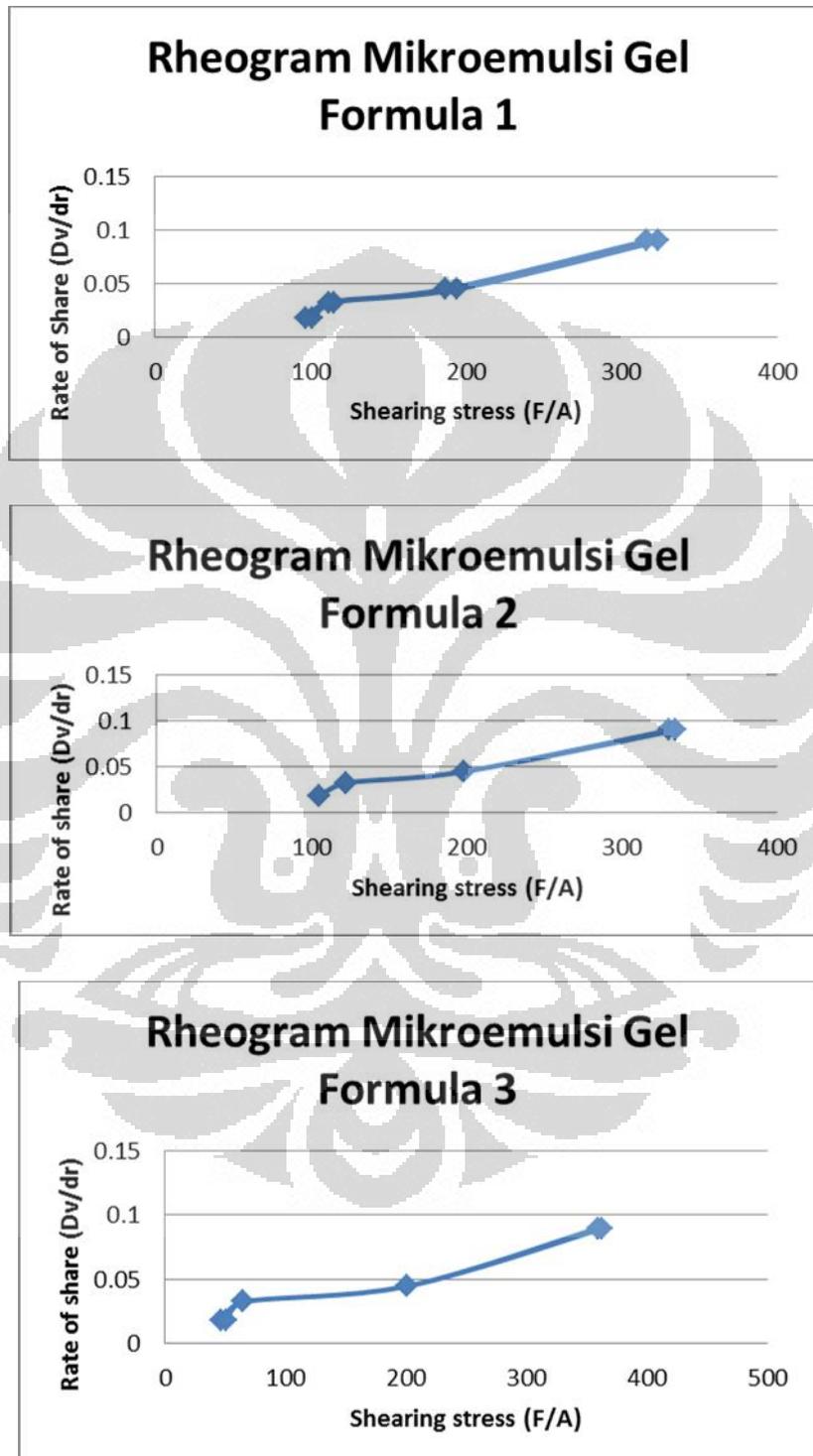
**Lampiran 2.** Hasil perhitungan viskositas formula 1, 2, dan 3 pada minggu ke-6

Mikroemulsi Gel	Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor koreksi (f)	Viskositas =dr x f	Shearing stress $F/A=dr \times 7,187$ (dyne/cm <sup>2</sup> )	Rate of share $Dv/dr= F/A \times 1/ )$
Formula 1	2	2	14	400	5600	100,618	0,0179675
		2,5	16	220	3520	114,992	0,03266818
		5	27	160	4320	194,049	0,04491875
		10	45	80	3600	323,415	0,0898375
		10	44	80	3520	316,228	0,0898375
		5	26	160	4160	186,862	0,04491875
		2,5	15,5	220	3410	111,3985	0,03266818
Formula 2	2	2	14,5	400	5800	104,2115	0,0179675
		2,5	17	220	3740	122,179	0,03266818
		5	27,5	160	4400	197,6425	0,04491875
		10	46	80	3680	330,602	0,0898375
		10	46,5	80	3720	334,1955	0,0898375
		5	27,5	160	4400	197,6425	0,04491875
		2,5	17	220	3740	122,179	0,03266818
Formula 3	2	2	6,5	400	2600	46,7155	0,0179675
		2,5	9	220	1980	64,683	0,03266818
		5	28	160	4480	201,236	0,04491875
		10	50,5	80	4040	362,9435	0,0898375
		10	50	80	4000	359,35	0,0898375
		5	28	160	4480	201,236	0,04491875
		2,5	9	220	1980	64,683	0,03266818
		2	7	400	2800	50,309	0,0179675

Lampiran 3. Rheogram Mikroemulsi gel formula 1, 2, dan 3 pada minggu ke-0



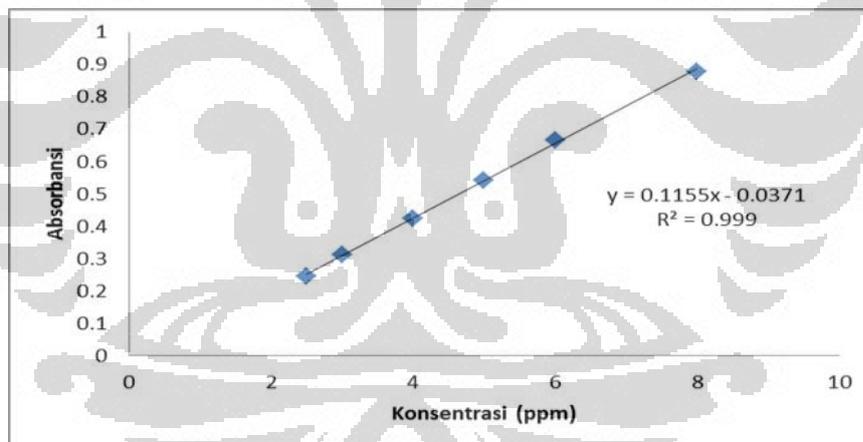
**Lampiran 4.** Rheogram Mikroemulsi gel formula 1, 2, dan 3 pada minggu ke-6



**Lampiran 5.** Gambar serapan kurkumin standar dalam pelarut etanol pada panjang gelombang 423,0 nm



**Lampiran 6.** Kurva Kalibrasi Kurkumin Standar dalam Etanol

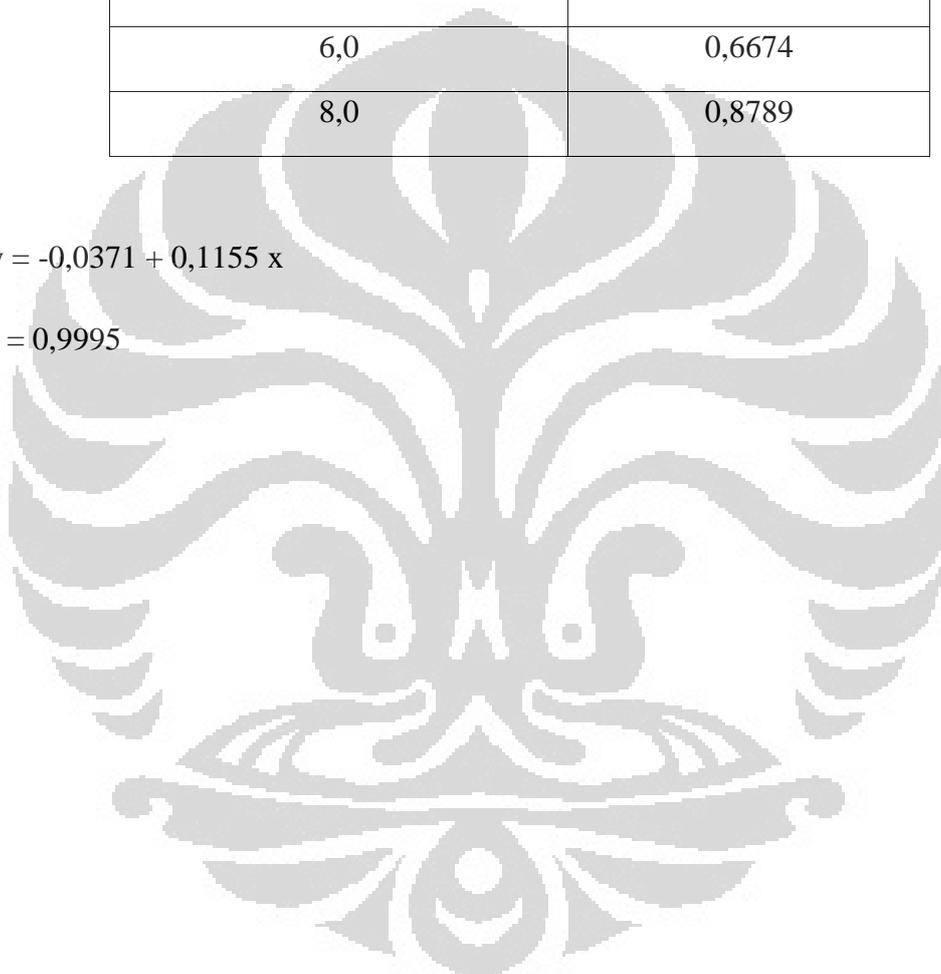


**Lampiran 7.** Serapan kurkumin standar dengan pelarut etanol dalam pembuatan kurva kalibrasi pada  $\lambda = 423,0 \text{ nm}$

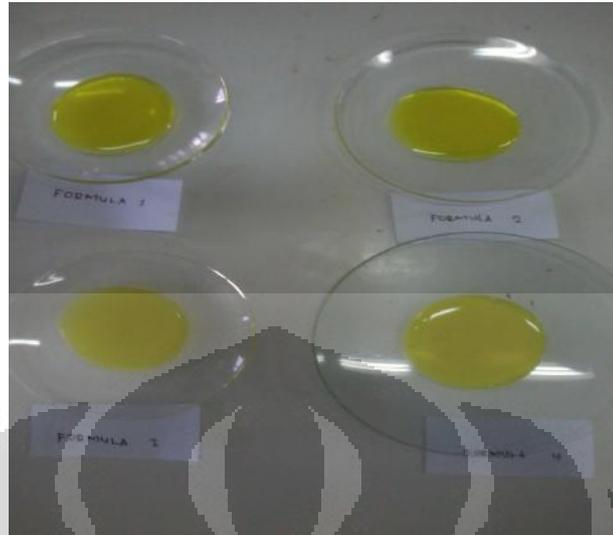
Konsentrasi (ppm)	Serapan
2,5	0,2446
3,0	0,3125
4,0	0,4233
5,0	0,5434
6,0	0,6674
8,0	0,8789

$$y = -0,0371 + 0,1155 x$$

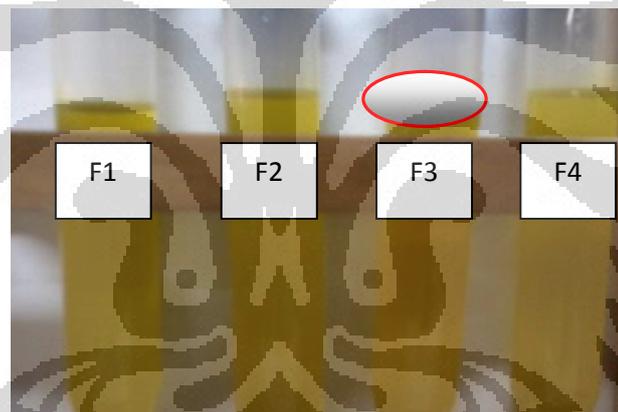
$$r = 0,9995$$



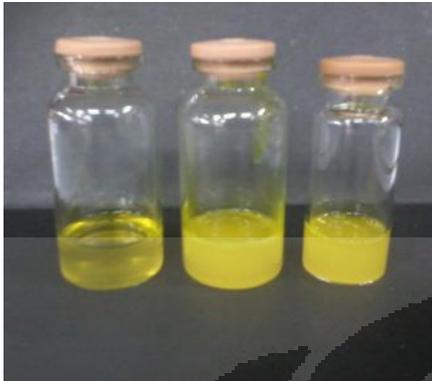
**Lampiran 8.** Gambar penampakan sediaan mikroemulsi gel formula 1, 2, 3, dan 4



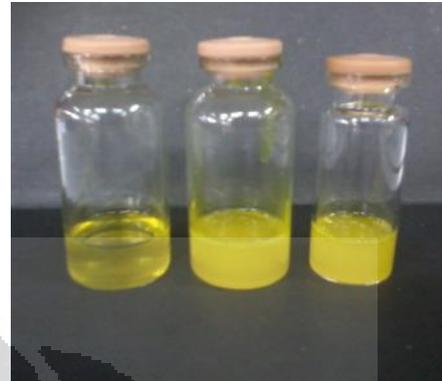
**Lampiran 9.** Sediaan mikroemulsi gel setelah dilakukan uji sentrifugasi dengan pemutaran 3750 rpm selama 5 jam pada formula 1, 2, 3, dan 4



**Lampiran 10.** Sediaan mikroemulsi gel sebelum dan sesudah dilakukan uji stabilitas fisik selama 6 minggu pada suhu kamar ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ). (a) sebelum dan (b) sesudah



(a)



(b)

**Lampiran 11.** Sediaan mikroemulsi gel sebelum dan sesudah dilakukan uji stabilitas fisik selama 6 minggu pada suhu tinggi ( $40 \pm 2^\circ\text{C}$ ). (a) sebelum dan (b) sesudah



**Lampiran 12.** Sediaan mikroemulsi gel sebelum dan sesudah dilakukan uji stabilitas fisik selama 6 minggu pada suhu rendah ( $4 \pm 2^\circ\text{C}$ ). (a) sebelum dan (b) sesudah



(a)



(b)

**Lampiran 13.** Sediaan mikroemulsi gel sebelum dan sesudah dilakukan *cycling test*. (a) sebelum dan (b) sesudah dilakukan *cycling test*.



**Lampiran 14.** Contoh perhitungan kembali kurkumin dalam sediaan

Persamaan regresi :  $y = 0,1387 x + 0,0469$  dengan nilai  $r = 0,9992$

Mikroemulsi gel ditimbang sebanyak  $\pm 1$  gram



Dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml kemudian dilarutkan dengan metanol,  
dicukupkan sampai garis batas



Larutan tersebut dipipet sebanyak 1,0 ml lalu dimasukkan dalam labu ukur 50,0  
ml, cukupkan dengan metanol sampai garis batas

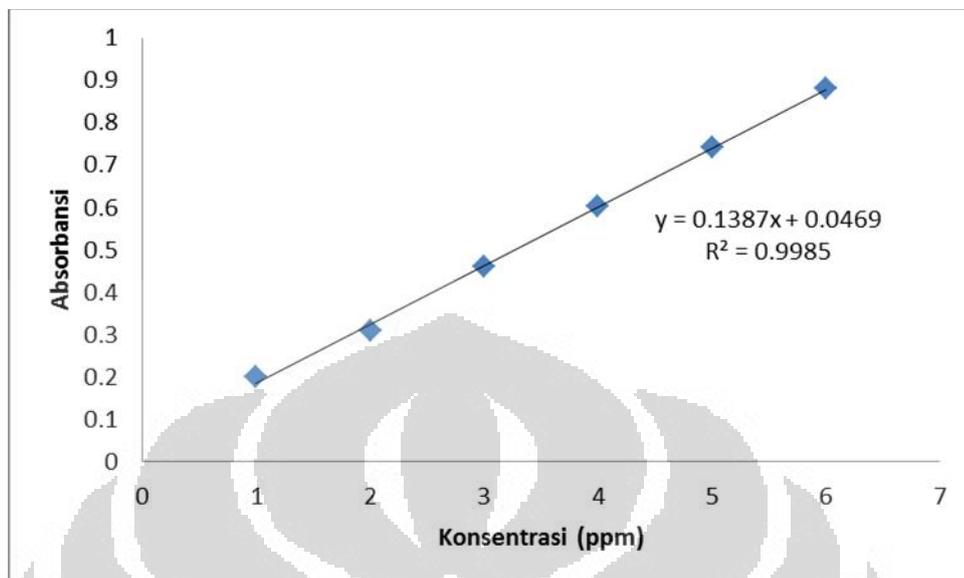


Larutan diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis



Kadar kurkumin dalam sediaan dihitung berdasarkan persamaan regresi linier dari  
kurva kalibrasi standar kurkumin

**Lampiran 15.** Kurva Kalibrasi Kurkumin Standar dalam Metanol pada  $\lambda = 427,5$  nm



**Lampiran 16.** Spektrum Serapan Kurkumin Standar dalam Metanol pada  $\lambda = 427,5$  nm



**Lampiran 17.** Serapan kurkumin standar dengan pelarut metanol dalam pembuatan kurva kalibrasi pada  $\lambda = 427,5 \text{ nm}$

Konsentrasi kurkumin standar (ppm)	Serapan (A)
1,0	0,2021
2,0	0,3079
3,0	0,4603
4,0	0,6149
5,0	0,7831
6,0	0,8823

**Lampiran 18.** Hasil penetapan kadar dalam sediaan mikroemulsi gel formula 1, 2, dan 3

Formula	Sediaan mikroemulsi gel yang ditimbang (g)	Serapan (A)	Kadar kurkumin dalam $\mu\text{g/mL}$	Kadar kurkumin dalam sediaan (%)	Kadar kurkumin sebenarnya pada sediaan (%)	Kadar kurkumin tiap gram sediaan ( $\mu\text{g}$ )	Kadar rata-rata kurkumin tiap gram ( $\mu\text{g}$ )
1	0,9970	0,4097	2,6156	87,45	1,31	13060,70	13568,55
	1,1201	0,4105	2,6213	87,64	1,31	14673,31	
	0,9827	0,4108	2,6234	87,71	1,32	12971,64	
2	1,0427	0,4342	2,7921	93,35	1,40	14597,80	14804,66
	1,1248	0,4347	2,7957	93,47	1,40	15747,20	
	0,9978	0,4359	2,8044	93,76	1,41	14068,98	
3	0,9989	0,3963	2,5193	84,23	1,26	12586,14	13263,60
	1,1443	0,3987	2,5367	84,81	1,27	14532,61	
	0,9978	0,3986	2,5355	84,77	1,27	12672,06	

**Lampiran 19.** Serapan kurkumin dengan pelarut metanol dan dapar fosfat pH 7,4 dalam pembuatan kurva kalibrasi pada  $\lambda = 420 \text{ nm}$

Konsentrasi	Serapan
8,064	0,1903
9,072	0,2501
10,080	0,3276
11,088	0,3544
12,096	0,3661
14,112	0,4457

**Lampiran 20.** Hasil uji penetrasi kurkumin dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 dari sediaan mikroemulsi gel formula 1, 2, 3, dan 4

Waktu (menit)	Jumlah kurkumin terpenetrasi ( $\mu\text{g}/\text{cm}^{-2}$ )			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
30	115,43 $\pm$ 0,82	117,77 $\pm$ 0,26	122,46 $\pm$ 1,98	115,43 $\pm$ 1,80
60	122,74 $\pm$ 0,72	125,40 $\pm$ 0,40	128,45 $\pm$ 0,92	120,55 $\pm$ 0,29
90	124,89 $\pm$ 0,55	125,44 $\pm$ 1,72	129,11 $\pm$ 3,07	121,10 $\pm$ 2,04
120	127,24 $\pm$ 1,19	128,47 $\pm$ 0,42	130,19 $\pm$ 3,65	122,56 $\pm$ 0,08
180	130,28 $\pm$ 0,21	130,70 $\pm$ 0,54	132,58 $\pm$ 2,50	126,32 $\pm$ 3,12
240	130,92 $\pm$ 1,50	133,42 $\pm$ 0,45	134,86 $\pm$ 2,88	128,20 $\pm$ 1,39
300	131,92 $\pm$ 3,33	134,21 $\pm$ 1,63	136,91 $\pm$ 3,52	129,93 $\pm$ 1,07
360	133,32 $\pm$ 0,33	135,45 $\pm$ 0,48	138,20 $\pm$ 4,31	131,66 $\pm$ 2,30
420	135,49 $\pm$ 0,46	137,08 $\pm$ 1,52	140,66 $\pm$ 2,14	133,84 $\pm$ 2,82
480	137,84 $\pm$ 1,04	139,64 $\pm$ 1,44	142,95 $\pm$ 0,97	136,42 $\pm$ 2,03

**Lampiran 21.** Hasil perhitungan fluks kurkumin tiap waktu pengambilan dari sediaan mikroemulsi gel formula 1, 2, 3, dan 4 berdasarkan uji penetrasi selama 8 jam

Waktu (menit)	Jumlah kurkumin terpenetrasi ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ jam}^{-1}$ )			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
30	230,85 $\pm$ 1,64	235,54 $\pm$ 0,52	244,92 $\pm$ 3,96	230,85 $\pm$ 3,60
60	122,74 $\pm$ 0,72	125,40 $\pm$ 0,40	128,45 $\pm$ 0,92	120,54 $\pm$ 0,29
90	83,26 $\pm$ 0,37	83,63 $\pm$ 1,15	86,07 $\pm$ 2,05	80,73 $\pm$ 1,36
120	63,62 $\pm$ 0,59	64,23 $\pm$ 0,21	65,10 $\pm$ 1,82	61,28 $\pm$ 0,04
180	43,43 $\pm$ 0,07	43,57 $\pm$ 0,18	44,19 $\pm$ 0,83	42,10 $\pm$ 1,04
240	32,73 $\pm$ 0,37	33,36 $\pm$ 0,11	33,71 $\pm$ 0,72	32,05 $\pm$ 0,35
300	26,38 $\pm$ 0,67	26,84 $\pm$ 0,33	27,38 $\pm$ 0,70	25,95 $\pm$ 0,21
360	22,22 $\pm$ 0,05	22,57 $\pm$ 0,08	23,03 $\pm$ 0,72	21,94 $\pm$ 0,38
420	19,36 $\pm$ 0,07	19,58 $\pm$ 0,22	20,09 $\pm$ 0,31	19,12 $\pm$ 0,40
480	17,23 $\pm$ 0,13	17,45 $\pm$ 0,18	17,87 $\pm$ 0,12	17,05 $\pm$ 0,25

**Lampiran 22.** Hasil jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi, persentase jumlah kurkumin yang terpenetrasi dan fluks kurkumin dari sediaan mikroemulsi gel formula 1, 2, 3, dan 4 berdasarkan uji penetrasi selama 8 jam

<b>Formula</b>	<b>Jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b>	<b>% jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi</b>	<b>Fluks (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ jam}^{-1}</math>)</b>
Formula 1	137,84 $\pm$ 1,04	1,62 $\pm$ 0,01	17,23 $\pm$ 0,13
Formula 2	139,64 $\pm$ 1,44	1,65 $\pm$ 0,02	17,45 $\pm$ 0,18
Formula 3	142,95 $\pm$ 0,97	1,68 $\pm$ 0,01	17,87 $\pm$ 0,12
Formula 4	136,42 $\pm$ 2,03	1,61 $\pm$ 0,02	17,05 $\pm$ 0,25

**Lampiran 23.** Contoh perhitungan jumlah kurkumin yang terpenetrasi dari sediaan mikroemulsi gel formula 1 pada menit ke-30

$$\text{Serapan (y)} = 0,0032$$

$$y = -0,0476 + 0,0324 x$$

$$x = 1,5666$$

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

$$\begin{aligned} \text{Konsentrasi terpenetrasi} &= x \cdot \text{FP} \\ &= 1,5666 \cdot 10 \\ &= 15,666 \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

Rumus jumlah kumulatif yang terpenetrasi :

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

Q = Jumlah kumulatif kofein per luas area difusi ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )

C<sub>n</sub> = Konsentrasi kurkumin ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) pada sampling menit ke-n

$\sum_{i=1}^{n-1} C_i$  = Jumlah konsentrasi kurkumin ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) pada sampling pertama (menit ke-30 hingga sebelum menit ke-n)

V = Volume sel difusi Franz

S = Volume sampling (0,5 mL)

A = Luas area membran

$$Q = \frac{(15,666 \mu\text{g/ml} \times 13 \text{ ml}) + (0 \times 0,5 \text{ ml})}{1,7679} = 115,1984 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

Jadi, jumlah kurkumin yang terpenetrasi dari sediaan mikroemulsi gel formula 1 pada menit ke-30 adalah 115,1984  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

**Lampiran 24.** Contoh perhitungan jumlah kurkumin yang terpenetrasi dari sediaan gel formula 1 pada menit ke-60

Serapan ( y ) = 0,0045

$y = -0,0476 + 0,0324 x$

$x = 1,6067$

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

Konsentrasi terpenetrasi = x . FP  
= 1,6067 . 10  
= 16,067  $\mu\text{g/ml}$

Rumus jumlah kumulatif yang terpenetrasi :

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

Q = Jumlah kumulatif kurkumin per luas area difusi ( $\mu\text{g/cm}^2$ )

$C_n$  = Konsentrasi kurkumin ( $\mu\text{g/mL}$ ) pada sampling menit ke-n

$\sum_{i=1}^{n-1} C_i$  = Jumlah konsentrasi kurkumin ( $\mu\text{g/mL}$ ) pada sampling pertama (menit ke-30 hingga sebelum menit ke-n)

V = Volume sel difusi Franz

S = Volume sampling (0,5 mL)

A = Luas area membran

$$Q = \frac{(16,067 \mu\text{g/ml} \times 13 \text{ ml}) + (7,8329 \times 0,5 \text{ ml})}{1,7679} = 122,5787 \mu\text{g/cm}^2$$

Jadi, jumlah kurkumin yang terpenetrasi dari sediaan mikroemulsi gel formula 1 pada menit ke-60 adalah 122,5787  $\mu\text{g/cm}^2$

**Lampiran 25.** Contoh perhitungan fluks kurkumin dari sediaan mikroemulsi gel formula 1

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

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

Keterangan :

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

$S$  = Luas area difusi ( $\text{cm}^{-2}$ )

$M$  = Jumlah kumulatif kurkumin yang melalui membran ( $\mu\text{g}$ )

$T$  = Waktu (jam)

Diketahui	: ( $M/S_1$ )	= 136,77 $\mu\text{g cm}^{-2}$
	( $M/S_2$ )	= 137,91 $\mu\text{g cm}^{-2}$
	( $M/S_3$ )	= 138,85 $\mu\text{g cm}^{-2}$
	( $M/S$ )	= 137,84 $\pm$ 1,04 $\mu\text{g cm}^{-2}$

$$J_1 = \frac{136,77 \mu\text{g/cm}^2}{8} = 17,10 \mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$$

$$J_2 = \frac{137,91 \mu\text{g/cm}^2}{8} = 17,24 \mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$$

$$J_3 = \frac{138,85 \mu\text{g/cm}^2}{8} = 17,36 \mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$$

$$J \text{ rata-rata} = 17,23 \pm 0,13 \mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$$

Jumlah fluks kurkumin dari sediaan mikroemulsi gel formula 1 adalah  $17,23 \pm 0,13 \mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$

**Lampiran 26.** Contoh perhitungan persentase jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi dari sediaan mikroemulsi gel formula 1

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

Sampel yang diaplikasikan pada kulit sebanyak 15 mg = 15.000 µg

#### Data 1

$$\% \text{ Jumlah kumulatif terpenetrasi} = \frac{136,77 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \times 1,7679 \text{ cm}^2}{15000 \mu\text{g}} \times 100 \% = 1,61 \%$$

#### Data 2

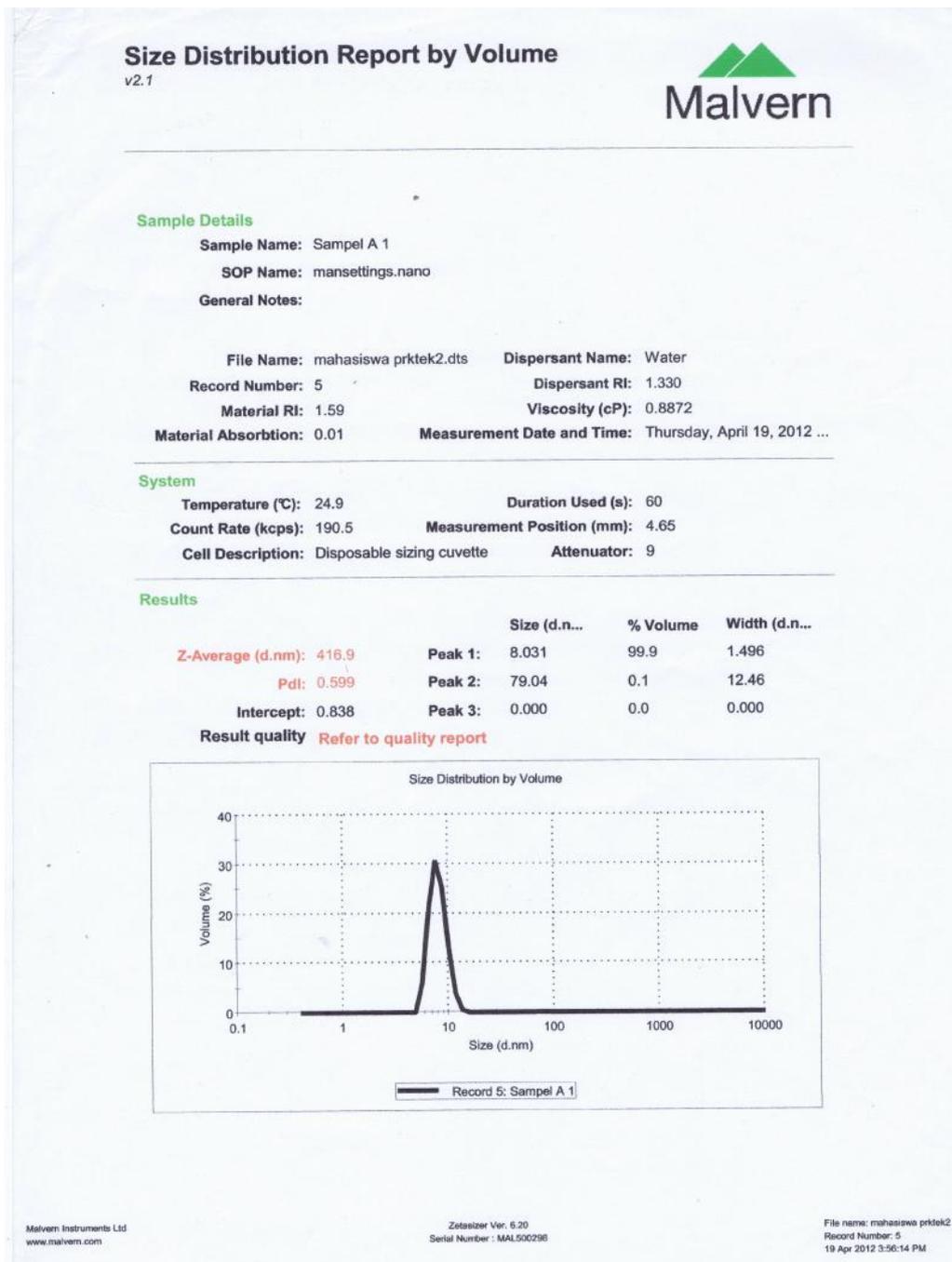
$$\% \text{ Jumlah kumulatif terpenetrasi} = \frac{137,91 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \times 1,7679 \text{ cm}^2}{15000 \mu\text{g}} \times 100 \% = 1,63 \%$$

#### Data 3

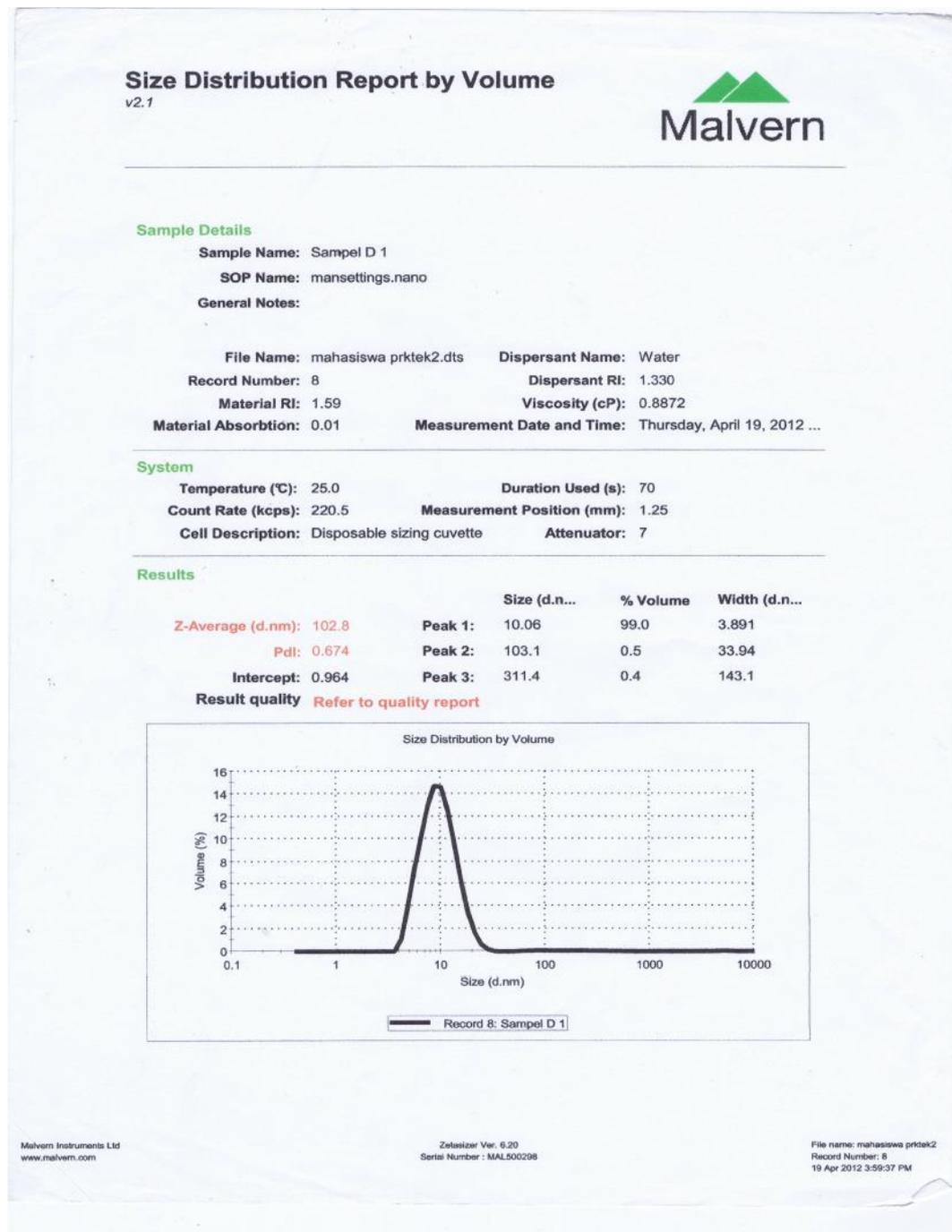
$$\% \text{ Jumlah kumulatif terpenetrasi} = \frac{138,84 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \times 1,7679 \text{ cm}^2}{15000 \mu\text{g}} \times 100 \% = 1,64 \%$$

Jadi % jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi dari sediaan mikroemulsi gel adalah  $1,62 \pm 0,01 \%$

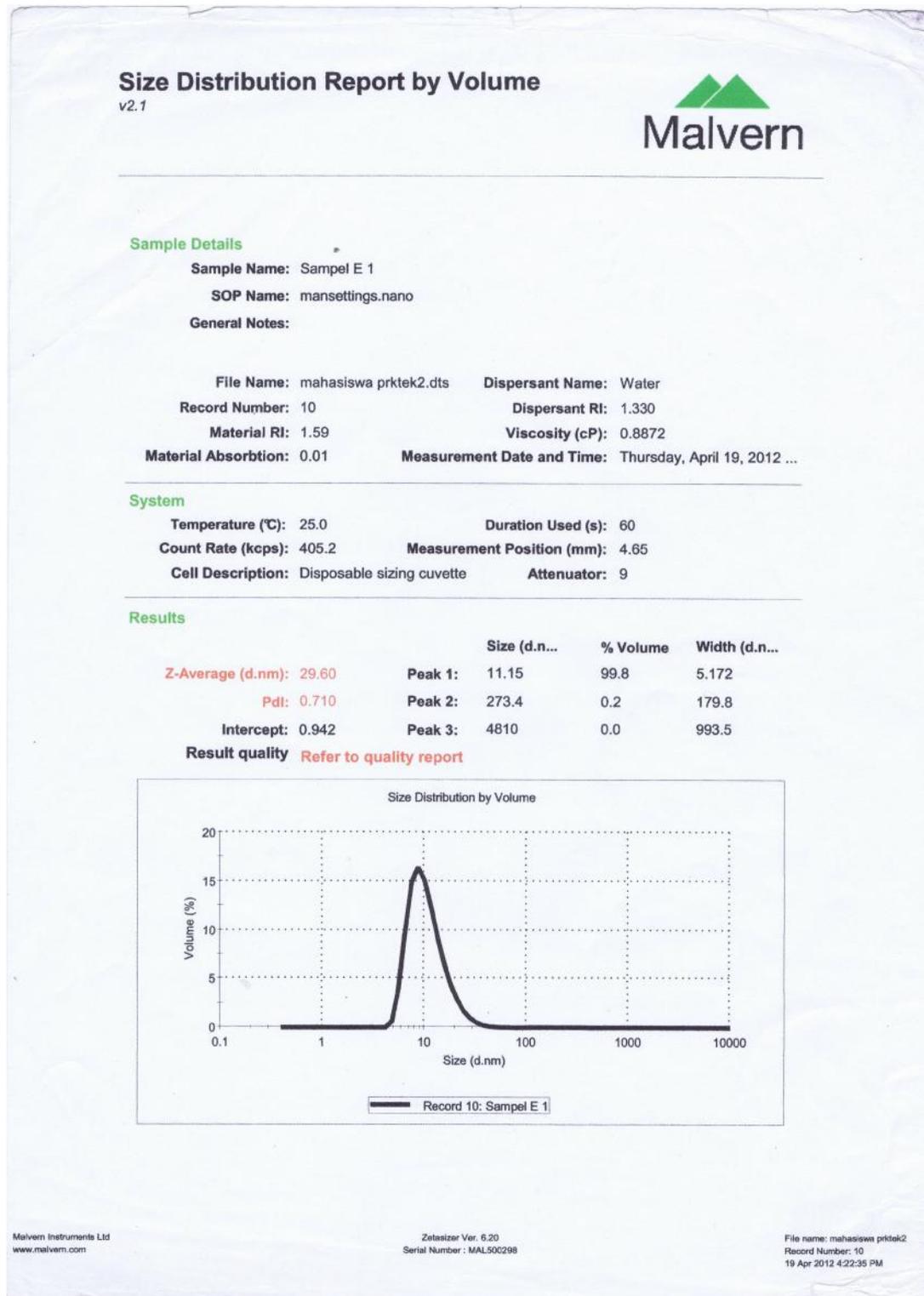
## Lampiran 27. Ukuran Globul Mikroemulsi Gel Formula 1



## Lampiran 28. Ukuran Globul Mikroemulsi Gel Formula 2



## Lampiran 29. Ukuran Globul Mikroemulsi Gel Formula 3



### Lampiran 30. Sertifikat Analisis Minyak Ikan

010 400 31 3 12 03 17 0134 15

**HASIL PEMERIKSAAN**

Nama Bahan : Levertraan

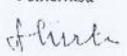
Ex : Import



Jenis Pemeriksaan	Persyaratan (FI IV)	Hasil Pemeriksaan
Pemerian	Cairan minyak, encer, berbau khas tidak tengik, rasa dan bau seperti ikan	sesuai
Kelarutan	Sukar larut dalam etanol, larut dalam eter	sesuai
Bobot Jenis	Antara 0,918 dan 0,927	0,9234

*Kesimpulan. Memenuhi Syarat*

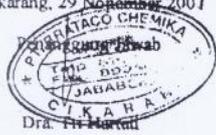
Pemeriksa



Yeyen Sri Dhamayanti

Analisis

Cikarang, 29 November 2007



Dra. H. Harini

Apoteker

SIK.3836/B

---

**KANTOR PUSAT** : Jl. Cideng Barat No. 78 Jakarta Pusat 10150, Telp. : (021) 3522733 (Hunting 5 Lines)  
 Fax : (021) 3452025, E-mail : brataco@idol6.net.id

**KANTOR CABANG** :

- **JAKARTA** : Jl. Mangga Besar V No. 5, Jakarta 11180  
 Telp. : (021) 6129312 (Hunting 3 Lines), (021) 6280113 (Hunting 3 Lines) Fax : (021) 6292430
- **SURABAYA** : Jl. Tidar No. 69 Telp. (031) 5322687, 5467667, 5325057 Fax (031) 5310465
- **SEMAKANG** : Jl. Pelerongan Timur No. 4 Telp. (024) 414980, 412300 Fax. (024) 412300
- **BANDUNG** : Jl. Kienteng No. 8 Telp. (022) 877125, 830807, 830808 Fax. (022) 631979
- **MEDAN** : Jl. Terusan Jakarta No. 77 G Telp. : (022) 7101277, 7210308-310 Fax : (022) 7101277  
 Jl. Abdullah Lubis No. 27 A / 41 Telp. : (061) 579303, 542041 Fax. : (061) 542041

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

## Lampiran 31. Sertifikat Analisis Kurkumin 70 %



# INSULAR MULTI NATURAL

Jl. Raya Jakarta - Bogor Km. 47,5 Jl. Bintang Mas No. 8  
Manggawer, Cibinong, Bogor, Indonesia

## CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name : EXTRACT CURCUMA C- 70 Mfg.date : Okt.2010

Batch No. : 05 J 10 C-70 Exp.date : Okt.2013

### General Data

Plant Species : Curcuma domestica rhizome(Rimpang Kunyit)

Plant part used : Rhizome

Ratio Botanical extract: 50 : 1

ANALYSIS	SPECIFICATION	RESULT
<b>PHYSICAL- CHEMICAL DATA</b>		
Appearance	Powder	Conform
Color	Orange yellow	Conform
Odor	Specific Curcuma	Conform
Mesh size	60	Conform
Curcuminoid	Min 70%	Conform
Loss on drying	Max 10%	4.52%
Solubility	Patlysoluble in alkohol	Conform
<b>MICROBIOLOGY CONTROL</b>		
Total Plate Count	≤10,000 cfu/g	Conform
Total Yeast & Mold	≤1,000 cfu/g	Conform
E.Coli	Negative	Negative
Salmonella	Negative	Negative
Staphylococcus	Negative	Negative
Pseudomona aeruginosa	Negative	Negative

Storage :Keep cool in well closed containers,protected from light.

Shelf life :Five years when properly stored

Date of issue : 08 Februari 2012

Issue by Quality Control ,

*Y. Matinday*

Universitas Indonesia



### Lampiran 33. Sertifikat Analisis Alkohol 96 %

HASIL PEMERIKSAAN		
Nama Bahan	: Alcohol 96%	
No Batch	: J 1995/08	
Ex	: lokal	

---

Jenis Pemeriksaan	Hasil Pemeriksaan
Pemerian	Cairan jernih mudah menguap, tidak berwarna, bau khas, mudah terbakar
Kelarutan	Bercampur dengan air dan praktis bercampur dengan semua pelarut organik
Identifikasi	5 ml etanol tambah beberapa tts iod 0.1 N tambah 5 ml NaOH 1N; Endapan kuning iodoform ( bau )
Methanol test	1tts etanol + 1tts $KmNO_4$ 1:20 + 1 tts Asam fosfat 1:20 + beberapa tts Na. Di sulfite 1:20 kocok ad jernih lalu tambahkan 5 ml campuran asam kromatropat 50 mg dan asam sulfat P 75 ml dam air 33.3 ml : tidak ungu
Keasaman	Sesuai (dibutuhkan 0,2 ml NaOH 0,02 N untuk menetralkan)
Zat Tak Larut Dalam Air	Sesuai (tetap jernih setelah ditambahkan air dengan volume sama)
Permanganat Test Time	18.10 menit
Berat Jenis	0,8100 g/ml
Kadar	95.7 %
Indeks Bias	1.360

---

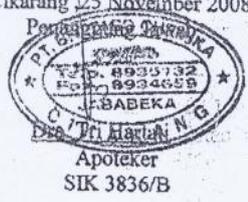
*Kesimpulan : Memenuhi Syarat F1 IV*

Pemeriksa



Nur Komarawati  
Analisis

Cikarang 25 November 2008



Apoteker  
SIK 3836/B

---

**KANTOR PUSAT** : Jl. Cideng Barat No. 78 Jakarta Pusat 10150, Telp. : (021) 3522735 (Hunting 5 Lines)  
Fax. : (021) 3462825, E-mail : brataco@idola.net.id

**KANTOR CABANG**

- **JAKARTA** : Jl. Mangga Besar V No. 5, Jakarta 11180  
Telp. : (021) 8120312 (Hunting 3 Lines), (021) 6290113 (Hunting 3 Lines) Fax. : (021) 6292430
- **SURABAYA** : Jl. Tidar No. 69 Telp. (031) 5322887, 5497667, 5325067 Fax. (031) 5310485
- **SEMARANG** : Jl. Plerongan Timur No. 4 Telp. (024) 414980, 412300 Fax. (024) 412300
- **BANDUNG** : Jl. Klenteng No. 3 Telp. (022) 677129, 630807, 630800 Fax. (022) 631978  
Jl. Terusan Jakarta No. 77 G Telp. : (022) 7101277, 7210308-310 Fax. : (022) 7101277

*W. B. D. J.*



## Lampiran 35. Sertifikat Analisis Propyl Paraben

**PT. BRATACO**



**HASIL PEMERIKSAAN**

Nama Bahan : Nipasol/ Propyl Paraben  
 Batch : J 0126/10 (PP-26/08-09)  
 Ex : GUJARAT  
 E.D : 09-2013  
 Grade : Farma

Jenis pemeriksaan	Persyaratan	Hasil
Pemerian	Serbuk putih, atau hablur kecil, tidak berwarna	sesuai
Kelarutan	Sangat sukar larut dalam air dan air mendidih, mudah larut dalam etanol dan dalam eter	sesuai gumpal
Identifikasi	Didihkan 10 mg zat dengan 10 ml air, dinginkan, tambahkan 3 tetes larutan FeCl <sub>3</sub> LP; terjadi warna ungu kemerahan	sesuai
Keasaman	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 merah metil LP; Larutan berwarna kuning	sesuai
pH 10% b/v	4,5-7,5	6,0
Suhu lebur	Antara 95° - 98° C	98,0°
Susut pengeringan	Tidak lebih dari 0,5%	0,5%
Kadar	99,0% - 101,0%	99,685%

Kesimpulan : Memenuhi syarat FI IV

Pemeriksa  
  
**Rian Pratama Akba**  
 Analis

Cikarang, 26 - 11 - 2009  
 Penanggung Jawab  
  
**Dra. Tri Hartati**  
 Apoteker  
 S.I.K. 3836/B

HEAD OFFICE : Jl. Cideng Barat No. 78, Jakarta Pusat 10150, Telp. (021) 3622733 (Daring) Fax : (021) 3622734, E-mail : brataco@brataco.com  
 BRANCH OFFICE :  
 • JAKARTA : Jl. Mahopu Daman V No.5, Jakarta 11180 Telp: (021) 6290113 (Daring & lines) Fax: (021) 6292430  
 • BANDUNG : Jl. Kuningan Raya Blok T02 No. 8, Jakarta 14240 Telp: (021) 45240692-84 Fax: (021) 4530615  
 • SEMARANG : Jl. Terusan Jakarta No. 77G, Bandung Telp: (022) 7101277, 7210508-309 Fax: (022) 7210510  
 • YOGYA : Jl. Brigjen. Kusuma No. 18 Telp: (024) 8415272, 8415998 Fax: (024) 8414080  
 • SURABAYA : Jl. Dhyaningrat No. 44, Yogya Telp: (0274) 543348, 815300 Fax: (0274) 845940  
 • MEDAN : Jl. Tikar No. 85, Surabaya Telp: (031) 5322897, 5315067 Fax: (031) 5310468  
 SUB BRANCH OFFICE : TANGERANG, SOGOR, CIKARANG, CIRIBON, TASIKMALAYA, SOLO, PURWOKERTO, TEGAL, MALANG, SIDOARJO, DENPASAR, PALEMBANG, MAKASSAR

The Netherlands Chemicals and Intermediates Distributor

### Lampiran 36. Sertifikat Analisis Aqua Demineralisata

Lip. Bp. Adi



**PT Brataco Chemika**  
 Jl. Dewi Sartika No. 22 Bogor  
 Telp: 0251-321783, 382566  
 Fax: 0215-377710

---

**PEMERIKSAAN AQUA DEMINERALISATA**

Nomor Batch : 0213  
 Kode Barang : A04213  
 Tgl Produksi : 1 Juni 2009  
 Jumlah : 4.000 Liter  
 Operator : Mulyadi

No.	Parameter	Hasil	Keterangan
1.	Pemerian	Cairan Jernih, Tidak Berwarna, Tidak Berbau, Tidak Berasa	Sesuai
2.	Konduktivitas	001	Memenuhi Syarat
3.	pH	6.45	Memenuhi Syarat
4.	Klorida	Jernih	Memenuhi Syarat
5.	Sulfat	Tidak terjadi kekeruhan	Memenuhi Syarat
6.	Kalsium	Tidak terjadi kekeruhan	Memenuhi Syarat
7.	Logam Berat	Warna kurang pekat	Memenuhi Syarat

Bogor, 2 Juni 2009


  
 Ferry Effendi  
 Apoteker

---

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

**KANTOR CABANG** :

- **JAKARTA** : Jl. Mangga Besar V No. 5, Jakarta 11180  
 Telp. : (021) 6120312 (Hunting 3 Lines), (021) 6290113 (Hunting 3 Lines), Fax. : (021) 6292430
- **SURABAYA** : Jl. Tidar No. 89, Telp. (031) 5322887, 5467667, 5325057, Fax. : (031) 5310465
- **SEMARANG** : Jl. Peterongan Timur No. 4, Telp. (024) 414980, 412300, Fax. : (024) 412300
- **BANDUNG** : Jl. Klenteng No. 8, Telp. : (022) 677129, 630807, 630808, Fax. : (022) 631979  
 Jl. Terusan Jakarta No. 77 G, Telp. : (022) 7101277, 7210308-310, Fax. : (022) 7101277
- **MEDAN** : Jl. Abdullah Lubis No. 27 A / 41, Telp. : (061) 579303, 542041, Fax. : (061) 542041

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