



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PENGUNAAN KOMPLEKS POLIELEKTROLIT GELATIN-  
KARAGINAN SEBAGAI BASIS GEL TOPIKAL**

**SKRIPSI**

**NOVIA WULANDARI  
0806398524**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM STUDI FARMASI PARALEL  
DEPOK  
JULI 2012**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PENGUNAAN KOMPLEKS POLIELEKTROLIT GELATIN-  
KARAGINAN SEBAGAI BASIS GEL TOPIKAL**

**SKRIPSI**

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

**NOVIA WULANDARI  
0806398524**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM STUDI FARMASI PARALEL  
DEPOK  
JULI 2012**

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

Depok, 6 Juli 2012



Novia Wulandari

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Novia Wulandari

NPM : 0806398524

Tanda Tangan : 

Tanggal : 6 Juli 2012

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :  
Nama : Novia Wulandari  
NPM : 0806398524  
Program Studi : Farmasi  
Judul Skripsi : Penggunaan Kompleks Polielektrolit Gelatin-Karaginan  
sebagai Basis Gel Topikal

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

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Prof. Dr. Effionora Anwar, M.S., Apt

Penguji I : Dr. Mahdi Jufri, M.Si

Penguji II : Dr. Arry Yanuar, M.Si

Ditetapkan di : Depok  
Tanggal : 6 Juli 2012

## KATA PENGANTAR

Segala puji syukur dan terima kasih penulis kepada Tuhan Yang Maha Esa 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. Prof. Effionora Anwar, M.S., Apt., selaku dosen Pembimbing skripsi dan Prof. Dr. Ending Hanani, Apt. MS, 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 Paralel 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 kakak-kakak 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 Devfanny, Bpk. Imi, Mas Adit dan Bpk. Surya atas semua bantuan yang diberikan, terutama saat penelitian berlangsung.

6. Teman partner saya membuat eksipien kompleks polielektrolit gelatin-karaginan, Mayang, dan teman baikku, Kurniawan yang telah membantu mengolah data sel difusi Franz dan direpotkan dalam hal transportasi.
7. Kakak-kakak senior terutama ka Dian P, ka Adel serta junior farmasi yang telah memberikan nasehat-nasehat, saran-saran, serta dukungan selama penelitian, penulisan skripsi, seminar dan sidang.
8. Teman-teman seperjuangan dan semua teman-teman di KBI Farmasetika 08 lainnya yang tidak dapat disebutkan satu-persatu, terima kasih telah mendengarkan keluh kesah selama penelitian berlangsung dan kerja sama selama ini.
9. Sahabat terbaikku, kepompong Fathia, Sudep, Nita, Bian, Anes, Mayang dan Wini, serta geng gedubrag pondok cening Dayu, Sekar, Bella, Gina, kemudian sahabat-sahabat terbaik saya sedari sma; Indah, Gladys, Monic, Rizka, dan Melly yang telah membantu atas penelitian maupun penulisan skripsi ini. Terima kasih atas semua pertolongan, persahabatan, dan dukungannya.
10. 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

6 Juli 2012

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

---

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

Nama : Novia Wulandari  
NPM : 0806398524  
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 :

Penggunaan Kompleks Polielektrolit Gelatin-Karaginan Sebagai Basis Gel Topikal

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, 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 : 6 Juli 2012  
Yang menyatakan



(Novia Wulandari)



## ABSTRAK

Nama : Novia Wulandari

Program Studi : Farmasi

Judul : Penggunaan Kompleks Polielektrolit Gelatin-Karaginan sebagai Basis Gel

Topikal

Karaginan merupakan polimer alam yang bersifat anionik. Sifat anionik tersebut membuat karaginan dapat berinteraksi dengan polimer kationik membentuk kompleks polielektrolit (KPE). Dalam penelitian ini, gelatin digunakan sebagai polimer kationik yang berinteraksi secara ionik dengan karaginan. Tujuan dari penelitian ini adalah membuat eksipien kompleks polielektrolit gelatin-karaginan (KPGK) yang akan digunakan sebagai basis gel topikal ketoprofen serta mengevaluasi gel yang dihasilkan. Larutan gelatin dan larutan karaginan masing-masing 3% (b/v) dicampur dengan perbandingan 1:1. Karakteristik KPGK ditunjukkan dengan indeks mengembang, dan kekuatan gel. Hasil dari sintesis KPGK menunjukkan kemampuan mengembang dalam aquadest sebesar 177% selama 2 jam sedangkan pada medium dapar fosfat pH 7,4 mencapai 193%, dan medium dapar HCl pH 1,2 mencapai 287%. Kekuatan gel dari polimer yang disintesis bernilai 71,216 gf/cm<sup>2</sup> pada konsentrasi 4%. KPGK kemudian diformulasikan dalam sediaan gel dengan atau tanpa penambahan peningkat penetrasi menthol. Pada penelitian ini, ketoprofen digunakan sebagai model obat. Gel yang dihasilkan berwarna putih dan memiliki sifat alir pseudoplastis tiksotropik. Daya penetrasinya diuji secara *in vitro* dengan alat sel difusi Franz menggunakan membran abdomen tikus dan sebagai pembanding digunakan gel ketoprofen yang beredar dipasaran. Berdasarkan uji penetrasi diperoleh bahwa formula ketiga yang mengandung menthol 2% b/v memiliki nilai fluks tertinggi  $375,77 \pm 75,08 \mu\text{g cm}^{-2}\text{jam}^{-1}$ .

Kata kunci : gelatin, karaginan, kompleks polielektrolit, gel, penetrasi

xv + 89 halaman : 27 gambar; 1 tabel; 41 lampiran

Daftar Pustaka : 49 (1982 – 2011)

## ABSTRACT

Name : Novia Wulandari

Program Study : Pharmacy

Title : The Use of Complex Polyelectrolyte Gelatin-Carrageenan as Base of Gel  
Topical

Carrageenan is a natural anionic polymer. That anionic property makes carrageenan can form polyelectrolyte complex (PEC) with cationic polymer. In this research, gelatin was used as anionic polymer that interact ionically with carrageenan. The aim of this research is to produce excipient gelatin-carrageenan PEC that would be used as a gel base in topical dosage form. The solution of gelatin 3% w/v and carrageenan 3% w/v were mixed in ratio 1:1 v/v. Characteristics of gelatin-carrageenan PEC were indicated by functional group analysis, thermal analysis, swelling index and gel strength. Gelatin-carrageenan PEC showed swelling index up to 177% indistilled water within 2 hours, 193% in buffer phosphate pH 7,4, and 287% in buffer HCl pH 1,2. Gel strength from gelatin-carrageenan PEC were 71,216gf/mm<sup>2</sup>. Gelatin-carrageenan PEC then formulated in to a gel dosage form with or without enhancer menthol. In this study, ketoprofen was used as model drug. Gel had white color and rheology properties pseudoplastic tixotropic. *In vitro* penetration study was determined with franz diffusion cell using rat abdominal membrane. The penetration study revealed that the third formula with menthol 2% b/v had the highest flux value which was  $375,77 \pm 75,08 \mu\text{g cm}^{-2}\text{jam}^{-1}$ .

Keywords : gelatin, carrageenan, complex polyelectrolyte, gel, penetration.

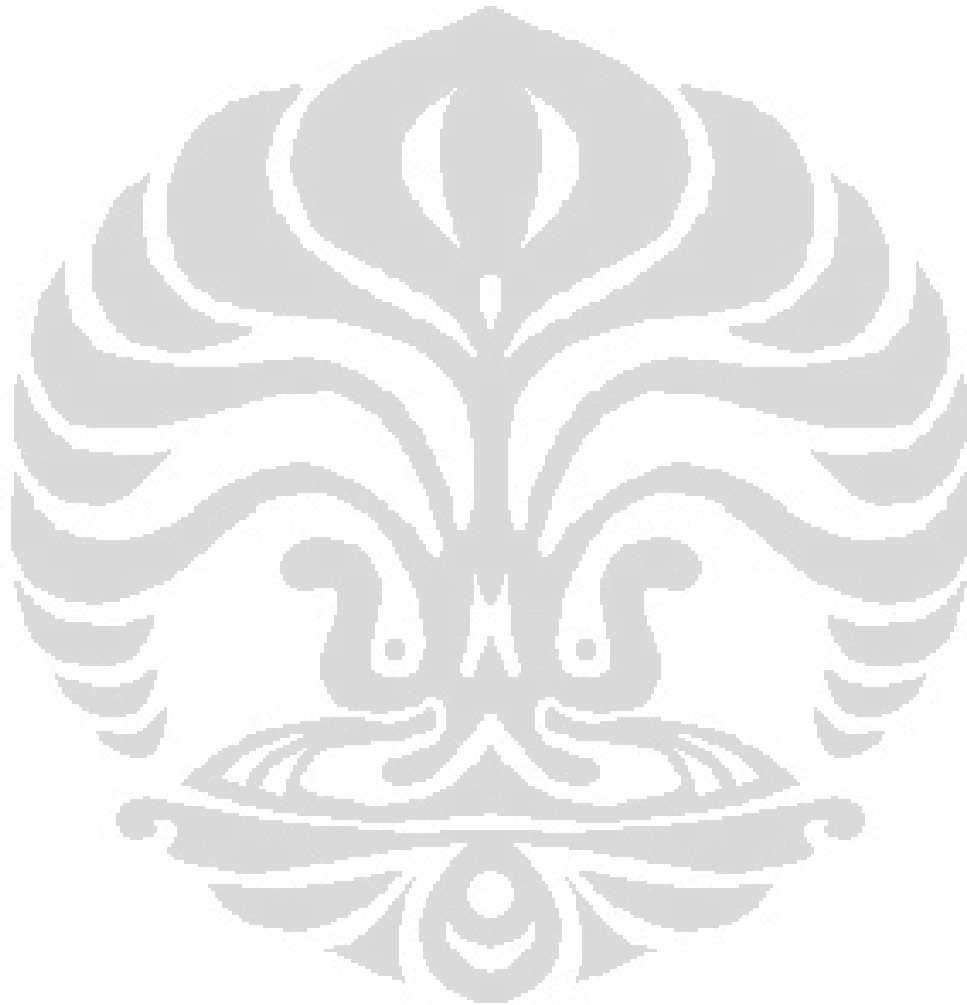
xv + 89 pages : 27 figures; 1 tables; 41 appendixes

Bibliography : 49 (1983 – 2011)

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL .....	i
HALAMAN JUDUL .....	ii
HALAMAN PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iv
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR .....	vi
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH .....	viii
ABSTRAK .....	ix
ABSTRACT .....	x
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xv
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Tujuan Penelitian .....	2
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>3</b>
2.1 Kompleks Polielektrolit.....	3
2.2 Gelatin.....	5
2.3 Karaginan.....	6
2.4 Sediaan Gel .....	9
2.5 Bahan.....	10
2.6 Kulit.....	13
2.7 Uji Penetrasi Menggunakan Sel Difusi Franz secara <i>In Vitro</i> .....	17
<b>BAB 3 METODE PENELITIAN .....</b>	<b>19</b>
3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	19
3.2 Alat .....	19
3.3 Bahan .....	19
3.4 Metode Pelaksanaan.....	20
3.5 Pembuatan Sediaan Gel.....	22
3.6 Evaluasi Sediaan Gel.....	22
3.7 Uji Perolehan Kembali Ketoprofen dari Sediaan Gel .....	23
3.8 Uji Penetrasi Sediaan Gel Ketoprofen.....	24
<b>BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>27</b>
4.1 Preparasi Kompleks Polielektrolit Gelatin-Karaginan.....	27
4.2 Karakterisasi Kompleks Polielektrolit Gelatin-Karaginan.....	29
4.3 Pembuatan Sediaan Gel .....	38
4.4 Hasil Evaluasi Sediaan .....	39

4.5 Uji Perolehan Kembali Kofein Dalam Sediaan .....	43
4.6 Uji Penetrasi Secara <i>In Vitro</i> .....	44
<b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>49</b>
5.1 Kesimpulan .....	49
5.2 Saran .....	49
<b>DAFTAR ACUAN.....</b>	<b>50</b>

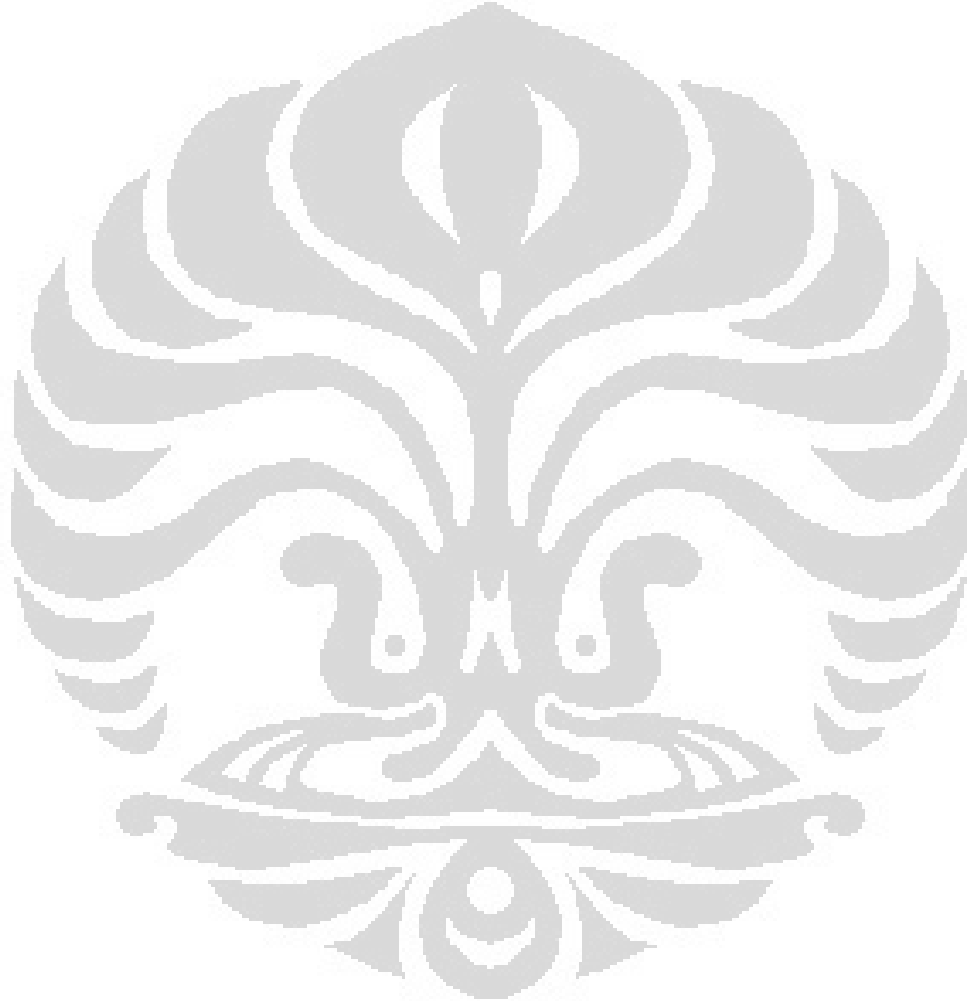


## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Agregasi Kompleks Polielektrolit .....	5
Gambar 2.2 Struktur Umum Gelatin .....	6
Gambar 2.3 Mekanisme Pembentukan Gel Karaginan.....	8
Gambar 2.4 Struktur Kimia Lambda Karaginan.....	8
Gambar 2.5 Struktur Kimia Iota Karaginan.....	9
Gambar 2.6 Struktur Kimia Kappa Karaginan.....	10
Gambar 2.7 Struktur Kulit.....	13
Gambar 2.8 Rute Penetrasi Absorpsi Perkutan.....	15
Gambar 4.1 Serbuk Gelatin, Karaginan, dan Kompleks Polielektrolit Gelatin- Karaginan.....	28
Gambar 4.2 Spektrum DSC Kompleks Polielektrolit Gelatin-Karaginan, Karaginan, Gelatin.....	31
Gambar 4.3 Spektrum FT-IR Gabungan Kompleks Polielektrolit Gelatin-Karaginan dengan Gelatin.....	33
Gambar 4.4 Spektrum FT-IR Gabungan Kompleks Polielektrolit Gelatin- Karaginan dengan Karaginan.....	34
Gambar 4.5 Indeks Mengembang pada Medium Aquadest pH 5.....	35
Gambar 4.6 Indeks Mengembang pada Medium Dapar Fosfat pH 7,4.....	35
Gambar 4.7 Indeks Mengembang pada Medium Dapar HCl pH 1,2.....	36
Gambar 4.8 Gel Kompleks Polielektrolit Gelatin-Karaginan 4% Sebelum dan Sesudah Uji Sineresis.....	37
Gambar 4.9 Gel Karaginan 4% Sebelum dan Sesudah Uji Sineresis.....	37
Gambar 4.10 Sineresis Karaginan.....	38
Gambar 4.11 Penampilan Gel Formula 1, 2, dan 3.....	39
Gambar 4.12 Rheogram Gel Formula 1 spindel 6.....	40
Gambar 4.13 Rheogram Gel Formula 2 spindel 6.....	40
Gambar 4.14 Rheogram Gel Formula 3 spindel 6.....	41
Gambar 4.15 Penampilan Gel Sebelum dan Setelah <i>cycling test</i> .....	42
Gambar 4.16 Sineresis Gel Setelah <i>cycling test</i> .....	42
Gambar 4.17 Jumlah Kumulatif Kofein Yang Terpenetrasi per Satuan Lua Membran Dari Sediaan Gel Formula 1, Formula 2, Formula 3, dan Formula 4 .....	47
Gambar 4.18 Fluks Ketoprofen Dari Sediaan Gel Formula 1, 2, 3, dan 4 .....	47
Gambar 4.19 Fluks Ketoprofen Tiap Waktu Pengambilan Dari Sediaan Gel Formula 1, 2, 3, dan 4 .....	48

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Formulasi Gel .....	22



## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Spektrum FT-IR Serbuk Gelatin.....	56
Lampiran 2. Spektrum FT-IR Serbuk Karaginan.....	57
Lampiran 3. Spektrum FT-IR Serbuk Kompleks Polielektrolit Gelatin- Karaginan.....	58
Lampiran 4. Spektrum DSC Serbuk Gelatin.....	59
Lampiran 5. Spektrum DSC Serbuk Karaginan.....	60
Lampiran 6. Spektrum DSC Serbuk Kompleks Polielektrolit Gelatin- Karaginan.....	61
Lampiran 7. Grafik Indeks Mengembang Masing-Masing Bahan yaitu Karaginan, Gelatin, Kompleks Polielektrolit Gelatin-Karaginan.....	62
Lampiran 8. Sel Difusi Franz.....	63
Lampiran 9. Kurva Kalibrasi Larutan Standar Ketoprofen dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4.....	63
Lampiran 10. Spektrum Serapan Larutan Standar Ketoprofen dalam Dapar Fosfat pH 7,4 dengan Konsentrasi 10,05 ppm Pada Panjang Gelombang Maksimum 260,6 nm.....	64
Lampiran 11. Jumlah Kumulatif Ketoprofen yang Terpenetrasi Persatuan Luas Membran Percobaan 1 dari Sediaan Gel Formula 1, Formula 2, Formula 3 dan Formula 4.....	65
Lampiran 12. Jumlah Kumulatif Ketoprofen yang Terpenetrasi Persatuan Luas Membran Percobaan 2 dari Sediaan Gel Formula 1, Formula 2, Formula 3 dan Formula 4.....	66
Lampiran 13. Jumlah Kumulatif Ketoprofen yang Terpenetrasi Persatuan Luas Membran Percobaan 3 dari Sediaan Gel Formula 1, Formula 2, Formula 3 dan Formula 4.....	67
Lampiran 14. Sediaan Formula 4 Gel Ketoprofen Pasaran.....	68
Lampiran 15. Data Uji Indeks Mengembang Pada Medium Aquadest pH 5.....	69
Lampiran 16. Data Uji Indeks Mengembang Pada Medium Dapar Fosfat pH 7,4..	69
Lampiran 17. Data Uji Indeks Mengembang Pada Medium Dapar HCl pH 1,2....	70
Lampiran 18. Perhitungan Viskositas Gel Formula 1 Spindel 6.....	70
Lampiran 19. Perhitungan Viskositas Gel Formula 2 Spindel 6.....	71
Lampiran 20. Perhitungan Viskositas Gel Formula 3 Spindel 6.....	72
Lampiran 21. Perhitungan Konsistensi Gel Formula 1, 2, dan 3 .....	72
Lampiran 22. Serapan Ketoprofen dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4 Pada $\lambda$ 260,6.....	73
Lampiran 23. Hasil Penetapan Kadar Uji Perolehan Kembali Ketoprofen dalam Sediaan Gel Formula 1, 2, 3, dan 4.....	73
Lampiran 24. Hasil Uji Penetrasi Ketoprofen dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4 Dari Sediaan Gel Formula 1, 2, 3,dan 4.....	74
Lampiran 25. Hasil Perhitungan Fluks Ketoprofen Tiap Waktu Pengambilan dari	

	Sediaan Gel Formula 1, 2, 3, dan 4 Berdasarkan Uji Penetrasi Selama 8 Jam.....	74
Lampiran 26.	Hasil Perhitungan Fluks Ketoprofen dari Sediaan Gel Formula 1,2, 3, dan 4.....	75
Lampiran 27.	Hasil Jumlah Kumulatif Ketoprofen yang Terpenetrasi, Persentase Jumlah Ketoprofen yang Terpenetrasi dan Fluks Ketoprofen dari Sediaan Gel Formula 1, 2, 3, dan 4 Berdasarkan Uji penetrasi Selama 8 jam.....	75
Lampiran 28.	Contoh Perhitungan <i>yield value</i> dari Pengukuran Konsistensi Formula 1.....	76
Lampiran 29.	Contoh Perhitungan Kemblai Ketoprofen dalam Sediaan.....	77
Lampiran 30.	Contoh Perhitungan Jumlah Ketoprofen yang Terpenetrasi dari Sediaan gel Formula 1 Pada menit ke-30.....	78
Lampiran 31.	Contoh Perhitungan Fluks Ketoprofen dari Sediaan Gel Formula 1	79
Lampiran 32.	Contoh Perhitungan Persentase Jumlah Kumulatif ketoprofen yang Terpenetrasi dari Sediaan Gel Formula 1.....	80
Lampiran 33.	Sertifikat Analisis Karaginan Kappa.....	81
Lampiran 34.	Sertifikat Analisis Karaginan Iota.....	82
Lampiran 35.	Sertifikat Analisis Ketoprofen.....	83
Lampiran 36.	Sertifikat Analisis Menthol.....	84
Lampiran 37.	Sertifikat Analisis Etanol 96%.....	85
Lampiran 38.	Sertifikat Analisis Gliserin.....	86
Lampiran 39.	Sertifikat Analisis Metilparaben.....	87
Lampiran 40.	Sertifikat Analisis Propilparaben.....	88
Lampiran 41.	Sertifikat Analisis Tikus Putih.....	89



# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan negara yang memiliki wilayah laut yang luas, yaitu sebesar 62% dari luas total wilayahnya atau sekitar 3,1 juta km<sup>2</sup>. Laut Indonesia yang begitu luas menjadi tempat hidup berbagai biota laut salah satunya yaitu alga merah yang merupakan bahan baku dari karaginan. Ketersediaan karaginan di Indonesia dan kemudahan dalam mendapatkannya menjadikan karaginan salah satu bahan alam dari laut yang dimanfaatkan dalam bidang teknologi pangan, industri makanan, serta industri farmasi. Karaginan merupakan hidrokolloid yang diperoleh dari ekstraksi rumput laut kelas Rhodophyceae atau alga merah. Karaginan yang umum diperdagangkan ada 3 jenis, yaitu lambda, kappa dan iota. Karaginan jenis kappa dan iota berpotensi membentuk gel sehingga karaginan banyak digunakan sebagai *gelling agent*. Akan tetapi, gel karaginan yang terbentuk mudah mengalami sineresis (Glicksman, 1982). Oleh karena itu, dapat dilakukan modifikasi terhadap karaginan dengan tujuan meningkatkan stabilitas dari karaginan.

Modifikasi karaginan dapat dilakukan dengan berbagai cara, namun pada penelitian ini dilakukan modifikasi dengan cara pembentukan kompleks polielektrolit. Kompleks polielektrolit merupakan kompleks hasil asosiasi yang terbentuk antara polianion dengan muatan yang berlawanan karena adanya interaksi elektrostatik. Pembentukan kompleks ini tidak memerlukan suatu agen taut silang (*crosslinker*) kimia sehingga mengurangi kemungkinan toksisitas dan efek yang tidak diinginkan dari agen taut silang tersebut (Lankalapalli dan Kolapalli, 2009). Pada penelitian sebelumnya dijelaskan bahwa karaginan dapat membentuk kompleks dengan protein, yaitu gelatin (Cheng-yi Lii, Hua-Han Chen, Shin Lu, dan Piotr Tomasik, 2003).

Karaginan bersifat polianionik karena karaginan mempunyai gugus  $\text{SO}_4^{-2}$  yang bermuatan berlawanan dengan gelatin yang mengandung gugus  $\text{NH}_2^+$  dan bersifat polikationik. Dengan adanya interaksi elektrostatik yang terjadi antara

gelatin dan karaginan, ikatan ionik akan terbentuk yang kemudian membentuk kompleks polielektrolit. (Yifan Li, Huiping Jia, Qinglai Cheng, Fusheng Pan, dan Zhongyi Jiang. 2011).

Modifikasi gelatin dan karaginan menjadi kompleks polielektrolit merupakan diversifikasi dua bahan yang berasal dari alam Indonesia yang sangat berpotensi menjadi eksipien dibidang farmasi yang kemudian pada penelitian ini diaplikasikan kedalam bentuk sediaan gel. Menurut FI IV, gel didefinisikan sebagai sistem semipadat terdiri dari suspensi yang dibuat partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar terpenetrasi oleh suatu cairan. Secara umum formulasi gel terdiri dari basis gel, dan bahan penunjang. Basis gel yang digunakan berasal dari polimer alam maupun sintetis. Kemudian bahan penunjang (seperti humektan, peningkat penetrasi (*enhancer*), dan pengawet) diperlukan untuk menunjang pembentukan sediaan gel yang baik. Pada penelitian ini digunakan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan sebagai basis gel, kemudian bahan penunjang yang digunakan yaitu gliserin sebagai humektan, menthol sebagai peningkat penetrasi, dan metilparaben sebagai pengawet serta menggunakan ketoprofen sebagai model obat.

Ketorolen merupakan obat antiinflamasi non-steroid (AINS) derivat propionat yang memiliki aktivitas analgesik yang baik. Akan tetapi, efek samping dari ketoprofen ini sama seperti obat AINS yang lain yaitu menyebabkan gangguan saluran cerna dan kontraindikasi dengan pasien tukak lambung atau perdarahan saluran cerna (Gunawan, 2007). Oleh karena itu, untuk menghindari efek samping tersebut dibuatlah ketoprofen dalam bentuk gel sehingga penggunaan langsung pada pusat nyeri tanpa harus melalui saluran cerna.

## **1.2 TUJUAN PENELITIAN**

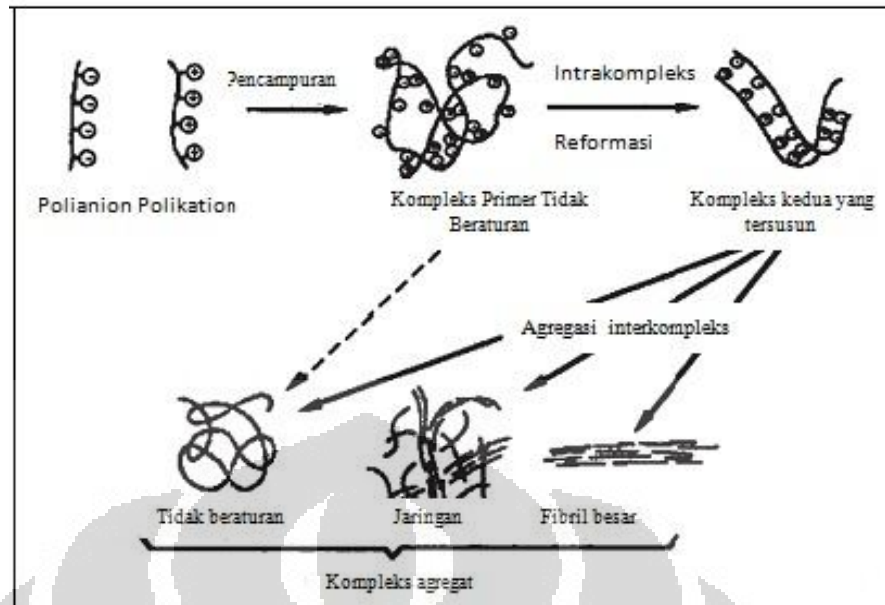
Membuat eksipien kompleks polielektrolit gelatin-karaginan yang akan digunakan sebagai basis sediaan gel topikal dengan model obat ketoprofen, selanjutnya gel dievaluasi dan ditentukan daya penetrasinya menggunakan sel difusi franz.

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Kompleks Polielektrolit

Kompleks polielektrolit merupakan kompleks asosiasi yang terbentuk antara polion dengan muatan yang berlawanan karena adanya interaksi elektrostatik antara polion yang bermuatan tersebut. Pembentukan kompleks ini tidak memerlukan suatu agen taut silang (*crosslinker*) kimia sehingga mengurangi kemungkinan toksisitas dan efek yang tidak diinginkan dari agen taut silang tersebut (Lankalapalli dan Kolapalli, 2009). Kompleks polielektrolit menunjukkan daya mengembang yang sensitif terhadap pH tidak hanya pada kondisi asam tetapi juga pada kondisi basa (Berger et al., 2004). Untuk membentuk suatu kompleks polielektrolit, kedua polimer harus terionisasi dan menghasilkan muatan yang berlawanan. Hal tersebut berarti reaksi hanya dapat terjadi pada kondisi pH di antara interval pKa dari kedua polimer (Berger, Reist, Mayer, Felt, Peppas, Gurny, 2004).

Banyak peneliti menyelidiki sifat-sifat dari polielektrolit dan pembentukan dari kompleks polielektrolit. Mekanisme pembentukan kompleks polielektrolit dapat dijelaskan berdasarkan interaksi elektrostatik yang terjadi pada kedua polimer. Pada dasarnya rantai utama dari dua polimer yang tidak kompatibel dan terpisah satu sama lain, akan tetapi fraksi muatan kedua polimer berperan aktif dalam menentukan interaksi yang akan terjadi antara polimer tersebut. Ketika fraksi muatan rendah, terjadi tolakan antar rantai utama kedua polimer sehingga larutan menjadi terpisah dan mengandung lebih banyak salah satu polimer. Pada fraksi muatan tinggi, terjadi ketertarikan interaksi elektrostatik sehingga kedua polimer tersebut akan mengendap sehingga membentuk kompleks. Fraksi muatan yang akan terjadi bergantung dari nilai stokiometri yaitu konsentrasi, panjang rantai, dan densitas muatan. (Lankalapalli dan Kolapalli, 2009).

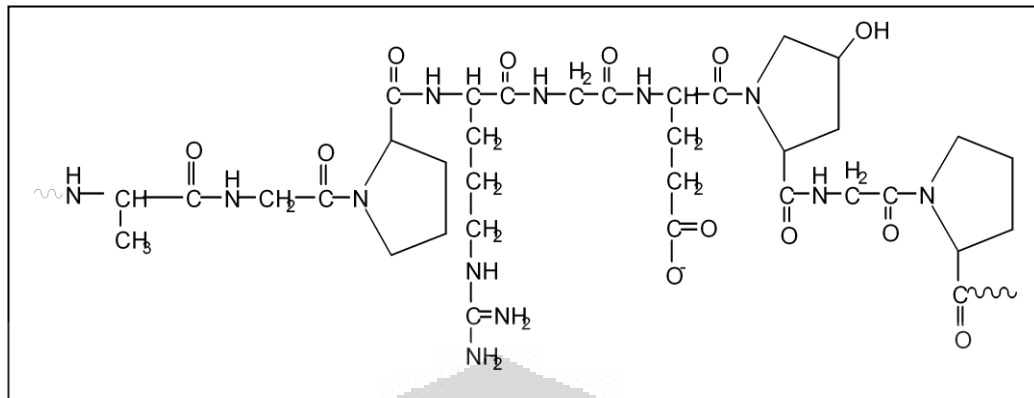


[sumber: Lankalapalli dan Kolapalli,2009]

**Gambar 2.1.** Agregasi kompleks polielektrolit (Telah diolah kembali)

Pembentukan kompleks polielektrolit terbagi menjadi tiga tahap yaitu tahap pertama pembentukan kompleks primer dan yang berperan dalam tahap ini adalah hukum Coulomb, kemudian tahap kedua dilanjutkan proses pembentukan di dalam intrakompleks. Pada tahap ini berlangsung pembentukan ikatan baru dan atau pembenaran distorsi rantai polimer. Tahap ketiga yaitu proses agregasi interkompleks yang mana mencakup agregasi kompleks kedua terutama melalui interaksi hidrofobik (Lankalapalli dan Kolapalli, 2009). Faktor yang dapat mempengaruhi pembentukan kompleks polielektrolit diantaranya densitas muatan, konsentrasi polielektrolit, pH, kekuatan ion, pelarut dan temperature. Kompleks polielektrolit telah menarik banyak perhatian beberapa tahun terakhir ini. Hal tersebut disebabkan aplikasinya yang potensial. Kompleks polielektrolit dapat digunakan sebagai membran untuk penyalutan, dan untuk pembuatan mikrokapsul dalam penghantaran obat (Lankalapalli dan Kolapalli, 2009).

## 2.2 GELATIN



(Sumber: Cristina Pena, Koro de la Caba, Arantxa E, Roxana R, Inaki Mondragon, 2010)

**Gambar 2.2** Struktur umum gelatin

Gelatin merupakan suatu biopolimer yang digunakan secara luas baik di dunia kefarmasian maupun produksi makanan dan minuman. Penggunaan gelatin dalam dunia kefarmasian antara lain sebagai bahan pembuat cangkang kapsul, pembuatan mikrokapsul dan suppositoria, sebagai pengemulsi, pengental dan pembentuk gel, maupun sebagai pengikat dan penyalut tablet (Wade dan Weller, 1994).

Gelatin adalah campuran heterogen senyawa tunggal atau multi polipeptida yang sebagian besar terdiri dari glisin, residu 4-hidroksiprolin dan prolin. Struktur gelatin secara umum terdiri dari 18 asam amino yang saling terikat yaitu asam aspartat, glisin, histidin, hidroksiprolin, isoleusin, leusin, hidroksilisin, fenilalanin, prolin dan metionin. Susunan asam amino gelatin berupa triplet polipeptida berupa Glisin-X-Y dimana X umumnya berupa asam amino prolin dan Y umumnya berupa hidroksiprolin (Piez dan Gross, 1960).

Gelatin terbagi atas 2 tipe, yaitu tipe A dibuat dari campuran fraksi protein yang dimurnikan oleh hidrolisis parsial asam atau hidrolisis parsial basa, tipe B bersumber dari kolagen hewan, diambil dari tulang babi, kulit babi, kulit ikan. Gelatin juga dapat berupa campuran kedua tipe tersebut. Pada larutan 1% (b/v) pelarut air suhu 25<sup>0</sup>C gelatin tipe A memiliki pH 3,8-5,5 sedangkan tipe B memiliki pH 5,0-7,5. Titik isoelektrik gelatin tipe A 7,0-9,0 sedangkan gelatin tipe B 4,7-5,4. Gelatin memiliki kandungan kelembaban 9-11%. Gelatin

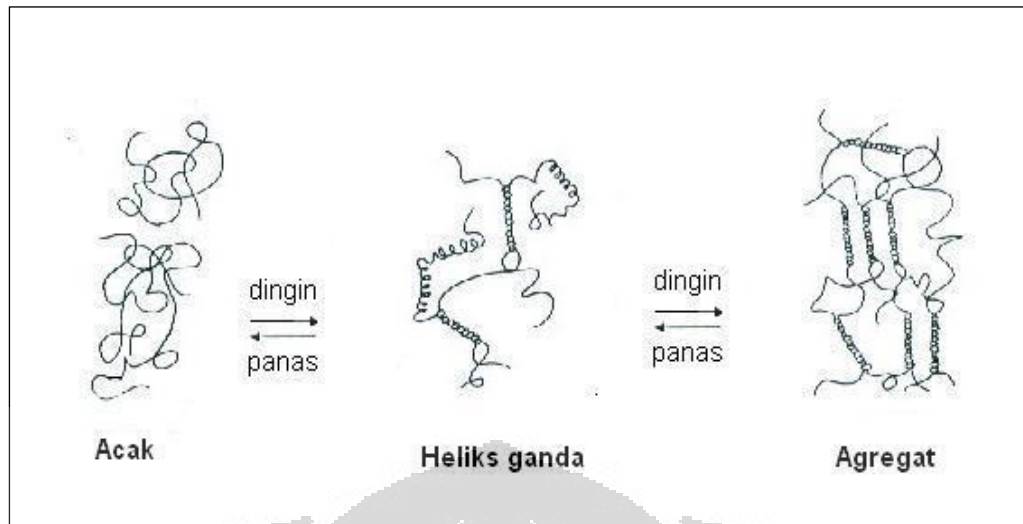
memiliki pemerian berwarna kuning, tidak berbau, tidak berasa, dan tersedia dalam bentuk *flakes*, granul, maupun serbuk kasar. Gelatin larut dalam air hangat ( $>30^{\circ}\text{C}$ ), dan gliserin. Gelatin praktis tidak larut dalam aseton, kloroform, etanol (95%), eter, dan metanol. Gelatin kering stabil di udara, larutan gelatin dengan air juga stabil pada waktu yang lama jika disimpan dibawah kondisi sejuk tapi dapat terjadi degradasi oleh bakteri. Pada temperatur diatas  $50^{\circ}\text{C}$ , larutan gelatin dapat terjadi depolimerisasi dan reduksi kekuatan gel. Depolimerisasi terjadi semakin cepat pada temperatur diatas  $65^{\circ}\text{C}$ , dan kekuatan gel dapat berkurang setengah kali semula ketika dipanaskan pada suhu  $80^{\circ}\text{C}$  selama 1 jam. Kecepatan depolimerisasi bergantung pada berat molekul gelatin, semakin rendah berat molekul dekomposisi terjadi semakin cepat (Rowe, Sheskey dan Owen, 2006).

### 2.3 KARAGINAN

Karaginan merupakan hidrokoloid yang diperoleh dari ekstraksi rumput laut kelas Rhodophyceae atau alga merah. Karaginan terdiri atas ester kalium, natrium, kalsium, magnesium dan ammonium sulfat dari galaktosa dan 3,6-anhidrogallaktosa kopolimer. Heksosa tersebut terikat pada  $\alpha$ -1,3 dan  $\beta$ -1,4 secara bergantian dalam polimer (Glicksman, 1982).

Karaginan berupa serbuk kasar berserat hingga halus, berwarna kuning coklat hingga putih, tidak berasa dan tidak berbau. Karaginan memiliki berat molekul dan polidispersitas tinggi. Berat molekul karaginan adalah 400-600 kDa (Velde dan Ruiter, 2005). Berat molekul karaginan dapat ditentukan oleh berbagai faktor seperti usia panen rumput laut, musim saat pemanenan, cara ekstraksi dan durasi pemanasan. Viskositas karaginan  $\pm 5$  cP pada suhu  $75^{\circ}\text{C}$  (Rowe, Sheskey dan Owen, 2006).

Saat mengalami pemanasan diatas suhu  $60^{\circ}\text{C}$ , karaginan berada dalam konformasi rantai yang acak. Ketika didinginkan, rantai tersebut membentuk suatu jaringan polimer tiga dimensi yang berbentuk heliks ganda. Pendinginan lebih lanjut akan menyebabkan agregasi ikatan rantai tersebut untuk membentuk struktur gel. Posisi sulfat pada unit galaktosa dari karaginan mempengaruhi kemampuan pembentukan gel (Glicksman, 1982).



[Sumber: Glicksman,1982]

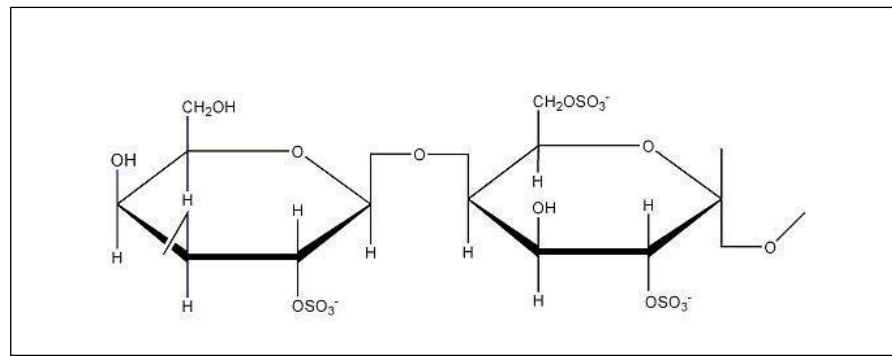
**Gambar 2.3** Mekanisme pembentukan gel karaginan “telah diolah kembali”

Secara umum terdapat 7 tipe karaginan yaitu mu, kappa, nu, iota, lambda, theta dan xi. Karaginan yang umum diperdagangkan hanya 3 jenis yaitu lambda, kappa dan iota (Glicksman, 1982).

### 2.3.1 $\lambda$ -Karaginan (Lambda Karaginan)

Lambda karaginan tersusun atas monomer D-galaktosa 2-sulfat dan D-galaktosa 2,6-disulfat. Lambda karaginan mengandung ester sulfat 35%, tetapi tidak memiliki 3,6-anhidrogalaktosa. Sulfat pada posisi C-2 dari unit 1,3-galaktosa lambda karaginan dapat menghalangi terbentuknya struktur heliks ganda sehingga gelasi tidak terjadi. Sulfatasi pada C-6 unit 1,4-galaktosa juga dapat menghambat pembentukan struktur heliks ganda (Glicksman, 1982).

Lambda karaginan tidak dapat membentuk struktur heliks dan rantai polimernya selalu berada dalam konformasi acak sehingga tidak dapat membentuk gel (Velde dan Ruiter, 2005).



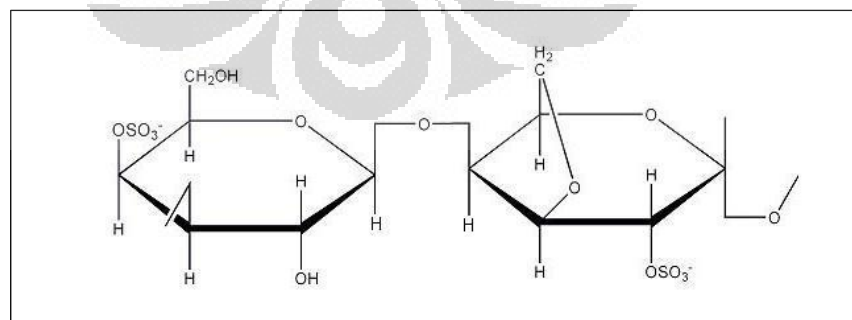
[Sumber: Glicksman,1982]

**Gambar 2.4** Struktur kimia lambda karaginan “telah diolah kembali”

### 2.3.2 ι-Karaginan (Iota Karaginan)

Iota karaginan merupakan polimer yang dapat membentuk gel, mengandung ester sulfat 32% dan 3,6-anhidro galaktosa sekitar 30%. Iota karaginan terdiri atas  $\alpha$ -1,3-D-galaktosa-4-sulfat dan  $\beta$ -1,4-3,6-anhidro-galaktosa-2-sulfat. Sulfat pada posisi C-2 unit 3,6-anhidro-D-galaktosa tidak mengganggu pembentukan struktur heliks ganda sehingga tidak mempengaruhi gelasi. Eliminasi gugus sulfat pada C-6 unit 1,4-galaktosa dengan penutupan cincin membentuk 3,6-anhidro galaktosa juga meningkatkan kemampuan pembentukan struktur heliks ganda sehingga meningkatkan gelasi (Glicksman, 1982).

Iota karaginan bereaksi kuat dengan adanya ion kalsium membentuk gel yang elastis, lembut dan tidak mengalami sineresis. Iota karaginan juga dapat membentuk gel dengan ion kalium atau ammonium tetapi gel yang terbentuk tidak sekuat dengan ion kalsium (Glicksman, 1982). Iota karaginan tidak dapat membentuk agregat yang besar seperti kappa saat mengalami pendinginan (Velde dan Ruiter, 2005).



[Sumber: Glicksman,1982]

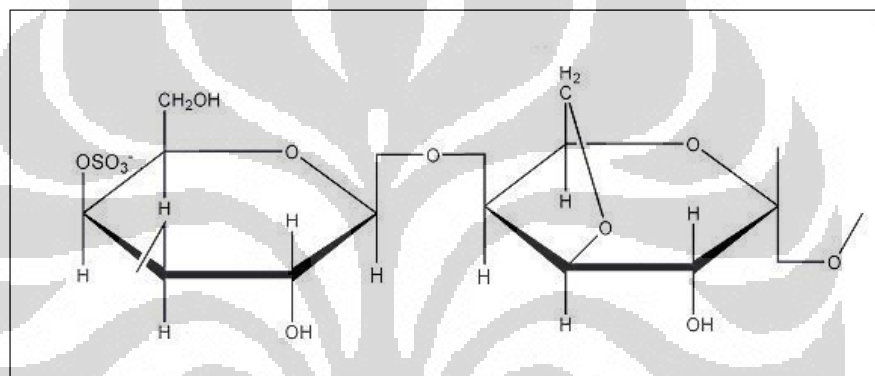
**Gambar 2.5** Struktur kimia iota karaginan “telah diolah kembali”



### 2.3.3 $\kappa$ -Karaginan (Karaginan)

Kappa karaginan merupakan polimer yang dapat membentuk gel dengan kuat. Karaginan memiliki struktur heliks tersier yang memungkinkan terbentuknya gel. Polimer ini mengandung ester sulfat 25% dan 3,6-anhidrogalaktosa sekitar 35%. Karaginan terdiri atas  $\alpha$ -1,3-D-galaktosa-4-sulfat dan  $\beta$ -1,4-3,6-anhidro-D-galaktosa (Glicksman, 1982).

Kappa karaginan membentuk gel yang kuat dengan garam kalium. Kalium karaginan murni membentuk suatu gel yang cukup elastis, tetapi pada kenyataannya selalu terdapat ion kalsium yang membuat gel menjadi kaku dan mudah mengalami sineresis (Glicksman, 1982).



[Sumber: Glicksman, 1982]

**Gambar 2.6** Struktur kimia karaginan “telah diolah kembali”

## 2.4 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. 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, karaginan, pektin, agar, dan asam alginat; bahan semisintetik seperti metilselulosa, hidroksietilselulosa, hidroksipropilmetilselulosa, dan karboksimetilselulosa; serta bahan sintetik yaitu

karbopol. (Aulton, 1988). Selain itu, dalam formulasi gel terkandung bahan-bahan lain, diantaranya humektan, pengawet, peningkat penetrasi (*enhancer*), serta bahan-bahan lainnya.

## 2.5 Bahan

### 2.5.1 Ketoprofen

Ketoprofen berupa serbuk kristal putih atau hampir putih, dan tidak berbau. Ketoprofen mempunyai suhu lebur 93-96<sup>0</sup>C dan memiliki kelarutan sebagai berikut: praktis tidak larut dalam air, larut dalam alkohol, kloroform, eter, dan metilalkohol (Reynolds, 1982). Ketoprofen merupakan derivat asam propionat yang mempunyai efektivitas seperti ibuprofen dengan sifat anti-inflamasi sedang, absorpsi ketoprofen berlangsung baik dari lambung dan waktu paruh plasma sekitar 2 jam. Efek samping sama dengan AINS (antiinflamasi non-steroid) lain terutama menyebabkan gangguan saluran cerna dan reaksi hipersensitivitas. Dosis ketoprofen yaitu 2x 100 sehari tapi sebaiknya ditentukan secara individual. Dosis ketoprofen dalam sediaan gel yaitu 2,5 mg/g gel (Gunawan, 2007). Ketoprofen mempunyai gugus kromofor berupa benzen yang diperpanjang dengan 4 ikatan rangkap akibatnya simetri cincin benzen. Ketoprofen dapat dianalisis menggunakan spektrofotometri uv-vis dan panjang gelombang maksimum pada 262 nm. (Ibnu Ghalib Gandjar dan Abdul Rahman, 2007). Obat AINS seperti ketoprofen digunakan sebagai analgesik lokal pada penderita nyeri sendi, osteoarthritis, nyeri otot, dan nyeri nosiseptis lainnya. Ketoprofen diharapkan terpenetrasi hingga hipodermis sehingga dapat menjangkau saraf rangsang nyeri dan tulang tempat nyeri berasal. Obat ini bekerja lokal langsung pada tulang dan saraf nyeri pada kulit, obat AINS ini juga menurunkan produksi prostaglandin melalui mekanisme berantai asam arakidonat oleh karenanya mengurangi jumlah rangsangan nyeri yang diterima SSP (Elin Y.S, Retnosari A, Joseph I.Sigit, I Ketut A, Adji P.S, dan Kusnandar, 2008).

### 2.5.2 Menthol

Menthol berupa serbuk kristal berbentuk prisma, sirkuler, atau heksagonal; tidak berwarna; dengan bau dan rasa yang kuat. Menthol larut dalam aseton dan benzen, sukar larut dalam gliserin, dan praktis tidak larut dalam air. Menthol secara luas digunakan dalam industri farmasetika, permen, dan produk kebersihan sebagai agen peningkat rasa dan aroma, selain itu dimanfaatkan dalam banyak pembuatan sediaan topikal dengan sensasi sejuk dan segar. Selain itu, menthol juga digunakan dalam industri parfum, produk tembakau, permen kunyah, dan agen terapeutik. Ketika diaplikasikan ke kulit, menthol memperbesar pembuluh darah, menyebabkan sensasi sejuk yang diikuti efek analgesik. Menthol digunakan dalam sediaan krim, lotion, dan salep. Dalam formulasi topikal, menthol digunakan dalam konsentrasi 0,05 – 10% (Rowe, R.C., Sheskey P.J., dan Owen, S.C, 2006).

### 2.5.3 Gliserin

Gliserin memiliki pemerian jernih, tidak berwarna, tidak berbau, kental, cairan yang bersifat higroskopis, dan memiliki rasa manis kira-kira 0,6 kali manisnya dibandingkan sukrosa. Gliserin larut dalam aseton, bercampur dengan air, metanol, dan etanol 95%, praktis tidak larut dalam minyak, kloroform, dan benzen. Gliserin umum digunakan dalam formulasi farmasetika termasuk untuk sediaan oral, telinga, mata, topikal dan sediaan parenteral. Gliserin juga digunakan pada kosmetik dan sebagai penambah nafsu makan. Pada formulasi topikal dan kosmetik, gliserin biasanya digunakan sebagai humektan. Pada formulasi parenteral gliserin digunakan sebagai pelarut. Sedangkan jika oral, gliserin digunakan sebagai pemanis, pengawet, dan peningkat viskositas. Gliserin juga digunakan sebagai *plasticizer* gelatin pada pembuatan kapsul gelatin lunak dan gelatin suppositoria. Sebagai humektan, konsentrasi gliserin yang digunakan yaitu sampai 30% dan konsentrasi gliserin sebagai pengawet diatas 20%. Gliserin harus disimpan dalam wadah kedap udara, serta disimpan pada kondisi sejuk dan kering. (Rowe, R.C., Sheskey P.J., dan Owen, S.C, 2006).

#### 2.5.4 Metilparaben

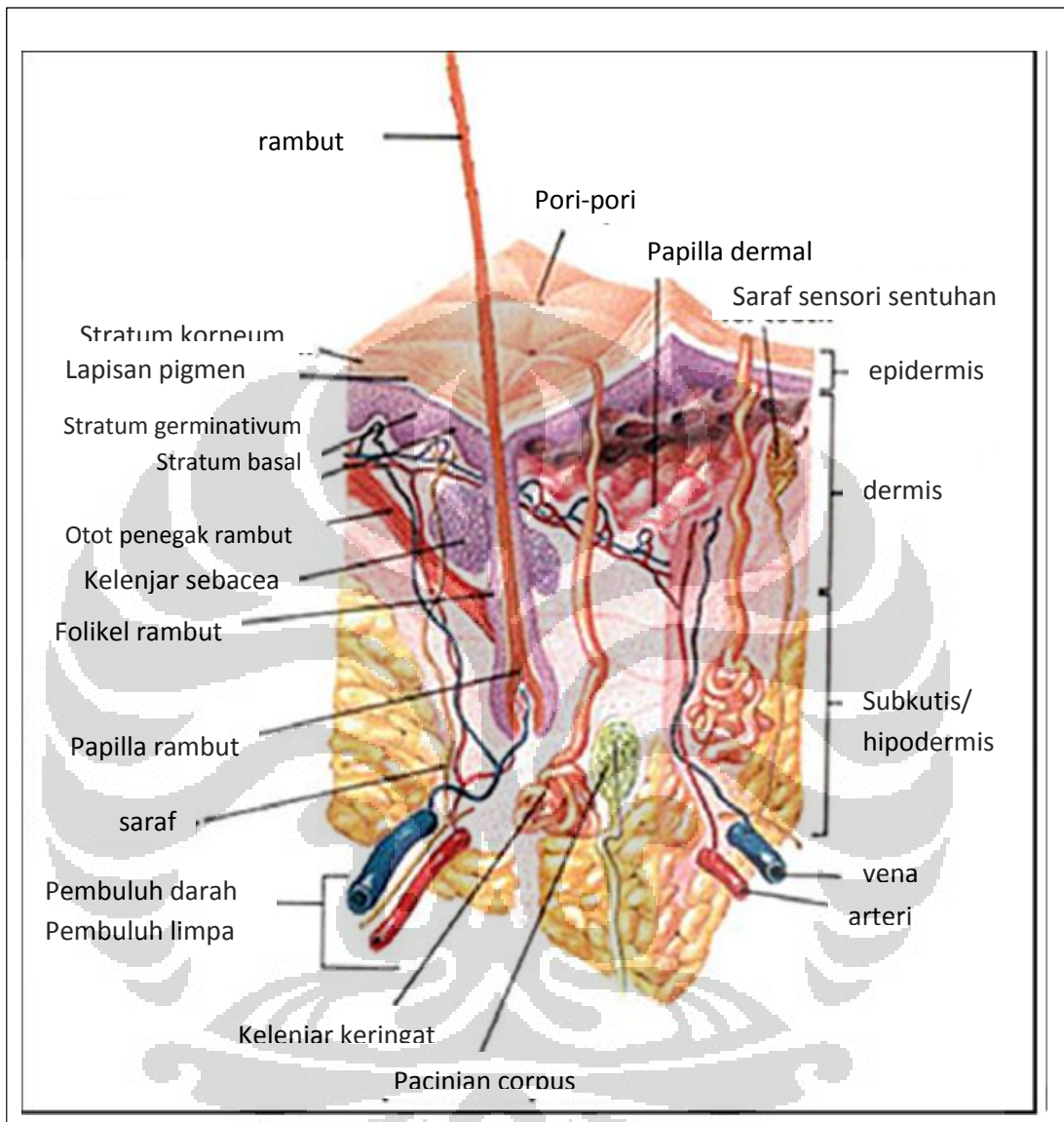
Metilparaben berbentuk kristal tidak berwarna atau serbuk kristal tidak berwarna, tidak berbau, dan berasa agak sedikit menyengat. Metilparaben secara luas digunakan sebagai pengawet dalam kosmetik, produk makanan, dan formulasi farmasetika yang dapat digunakan secara tunggal atau dikombinasi dengan paraben lain atau dengan agen antimikrobia yang lain. Paraben efektif pada rentang pH yang luas dan memiliki aktivitas spektrum antimikroba yang luas meskipun lebih efektif pada jamur dan kapang. Aktivitas antimikroba meningkat sebanding dengan meningkatnya panjang rantai dan moitas alkil. Campuran paraben digunakan untuk memperoleh pengawet yang efektif. Selain itu, penambahan 2-5% propilen glikol juga dapat digunakan untuk memperoleh pengawet yang efektif. Konsentrasi metilparaben yang digunakan dalam pembuatan sediaan topikal yaitu berkisar 0.02 – 0.3 %. (Rowe, R.C., Sheskey P.J., dan Owen, S.C, 2006)

#### 2.5.5 Propilparaben

Propilparaben berwarna putih berbentuk kristal, tidak berbau dan serbuk yang tidak berasa. Propilparaben secara umum digunakan sebagai pengawet dalam kosmetik, produk makanan, dan formulasi farmasetika lainnya. Propilparaben dapat digunakan tunggal ataupun kombinasi dengan ester paraben lain, atau dengan zat antimikroba lainnya. Propilparaben (0,02%) dikombinasi bersama metilparaben (0,18%) seringkali digunakan sebagai pengawet pada berbagai formulasi farmasetika parenteral. Aktivitas antimikroba propilparaben aktif pada pH 4-8. Efektivitas pengawet menurun dengan penambahan pH karena pembentukan anion fenolat. (Rowe, R.C., Sheskey P.J., dan Owen, S.C, 2006)

## 2.6 Kulit

### 2.6.1 Anatomi Kulit



(sumber: Jean, Imtiaz, Deeba, Vaqar, Mirjana, dan Hasan, 2011)

**Gambar 2.7** Struktur Kulit (telah diolah kembali)

#### 2.6.1.1 Epidermis

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

##### 1. 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.

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

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

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

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

#### 4. 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.

#### 5. 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.

#### 2.6.1.2 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.

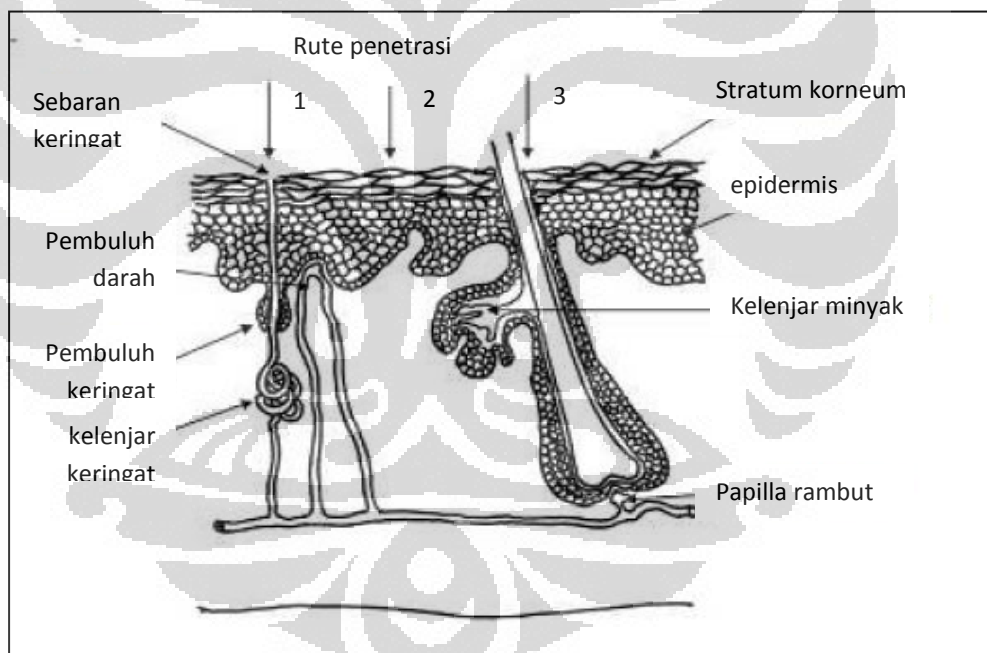
Di dalam dermis terdapat adneksa-adneksa kulit seperti folikel rambut, papila rambut, kelenjar keringat, saluran keringat, kelenjar sebacea, otot penagak rambut, ujung pembuluh darah dan ujung saraf, juga sebagian serabut lemak yang terdapat pada lapisan lemak bawah kulit (subkutis/hipodermis) (Tranggono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

### 2.6.1.3 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. Lapisan ini juga berisikan pembuluh darah. (Lund, 1994).

Sediaan topikal erat kaitannya dengan kulit, sediaan topikal merupakan sediaan dimana obat yang terkandung didalamnya digunakan untuk mengobati secara langsung penyakit perkutan atau manifestasinya yang ditujukan pada permukaan kulit atau ke dalam kulit. Sebagian besar sediaan topikal memberikan efek lokal pada tempat dimana obat diberikan dimana obat akan berpenetrasi ke dalam lapisan bawah kulit atau membran mukosa (Sharma, 2008).

### 2.6.2 Penetrasi Obat Melalui Kulit



Keterangan: 1. Melalui kelenjar keringat; 2. Melewati langsung stratum korneum;  
3. Melewati folikel rambut

(sumber: Benson, 2005)

**Gambar 2.8** Rute penetrasi absorpsi perkutan (telah diolah kembali)

Penetrasi melintasi stratum korneum dapat terjadi karena adanya proses difusi melalui dua mekanisme, yaitu (Lund W, 1994)

a. Absorpsi transepidermal

Jalur absorpsi transepidermal merupakan jalur difusi melalui stratum korneum yang terjadi melalui dua jalur, yaitu jalur transelular yang berarti jalur melalui protein di dalam sel dan melewati daerah yang kaya akan lipid, dan jalur paraselular yang berarti jalur melalui ruang antar sel. Penetrasi transepidermal berlangsung melalui dua tahap. Pertama, pelepasan obat dari pembawa ke stratum korneum, tergantung koefisien partisi obat dalam pembawa dan stratum korneum. Kedua, difusi melalui epidermis dan dermis dibantu oleh aliran pembuluh darah dalam lapisan dermis.

b. Absorpsi transappendageal

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

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

- a. Harga koefisien partisi obat yang tergantung dari kelarutannya dalam minyak dan air.
- b. Kondisi pH akan mempengaruhi tingkat disosiasi serta kelarutan obat yang lipofil.
- c. Konsentrasi obat.
- d. Profil pelepasan obat dari pembawanya, bergantung pada afinitas zat aktif terhadap pembawa, kelarutan zat aktif dalam pembawa, dan pH pembawa.
- e. Komposisi sistem tempat pemberian obat, yang ditentukan dari permeabilitas stratum korneum yang disebabkan hidrasi dan perubahan struktur lipid.



- f. Peningkatan suhu kulit dapat menyebabkan perubahan difusi yang disebabkan oleh peningkatan kelarutan obat.
- g. Pembawa yang dapat meningkatkan kelembaban kulit akan mendorong terjadi absorpsi obat melalui kulit.
- h. Waktu kontak obat dengan kulit.
- i. Ketebalan kulit. Absorpsi percutan lebih besar jika obat digunakan pada kulit dengan lapisan tanduk yang tipis daripada yang tebal.
- j. Bahan-bahan peningkat penetrasi (*enhancer*) dapat meningkatkan permeabilitas kulit dengan cara mengubah sifat fisikokimia stratum korneum sehingga mengurangi daya tahan difusi. Contohnya: DMSO, DMF, DMA, urea, dan lain-lain.
- k. Adanya sirkulasi darah *in situ* pada kulit akan meningkatkan absorpsi obat.

## 2.7 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, dimana hal tersebut bergantung pada obat, bentuk sediaan, bahan eksipien, bahan peningkat penetrasi, dan variabel formulasi lainnya (Witt dan 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 berasal dari kulit manusia atau kulit hewan. Membran diletakkan diantara 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 dan Brain, 2002)



## BAB 3 METODE PENELITIAN

### 3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan dilaboratorium farmasi fisik, farmasetika, dan formulasi tablet Departemen Farmasi FMIPA UI, dalam kurun waktu Februari 2012- Mei 2012.

### 3.2 Alat

Neraca analitik Shimadzu EB-330 (Shimadzu EB-330, Jepang), pengaduk magnetik (IKA-WERKE), oven, *Fourrier Transformation Infra Red* Tipe 8400S (Shimadzu, Jepang), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1601, Jepang), *Texture analyzer* TA.XTi2 (Rheoner 3305, Jerman), *homogenizer* (Multimix, Malaysia), pH meter (Eutech Instrument pH 510, Singapura), Viskometer Brookfield (Brookfield, USA), penetrometer (Herzoo, Jerman), sel difusi franz dengan volume reseptor 13 ml, termostat (Polyscience model 9000, Amerika Serikat), penangas air, desikator, *refrigerator*, Oven (Mettler, Jerman), termometer, dan alat-alat gelas.

### 3.3 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah gelatin (Brataco, Indonesia), karaginan (PT Galic Artha Bahari, Indonesia), ketoprofen (Kalbe), gliserin (PnG), metilparaben (India), propilparaben (Gujarat, India), menthol (Polar Bear, China), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), natrium hidrogen (Merck, Jerman), aquadest, aquadest bebas CO<sub>2</sub> dan aquadest demineralisata (Brataco, Indonesia).

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

### **3.4 Metode Pelaksanaan**

#### **3.4.1 Studi Pendahuluan**

Percobaan pendahuluan dilakukan untuk menentukan perbandingan gelatin dan karaginan yang akan dicampurkan agar didapat serbuk kompleks polielektrolit dalam jumlah maksimal yang bisa didapatkan. Dilakukan pencampuran larutan dispersi gelatin : karaginan dalam berbagai perbandingan yaitu 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 3:1 dan 2:1 yang kemudian dilakukan pengamatan fisik.

#### **3.4.2 Kompleks Polielektrolit Gelatin-Karaginan**

Kappa karaginan dan iota karaginan dicampurkan dengan perbandingan 1:1 (b/b) kemudian didispersikan karaginan campuran kappa dan iota dalam aquademineralisata 3% (b/v). Di sisi lain, 3% (b/v) gelatin didispersikan dalam aquademineralisata. Kedua larutan dispersi kemudian dicampurkan dengan perbandingan 1:1 (v/v) lalu aduk hingga homogen. Campuran tersebut dituangkan ke dalam *drumdrier* sehingga didapatkan serbuk kompleks polielektrolit gelatin-karaginan.

#### **3.4.3 Karakterisasi Kompleks Polielektrolit Gelatin-Karaginan**

##### **3.4.3.1. Penampilan fisik**

Uji penampilan fisik dilakukan terhadap serbuk kompleks polielektrolit gelatin-karaginan yang meliputi uji terhadap bentuk, warna dan bau.

##### **3.4.3.2 Analisis Termal (Cheng-yi, Hua-Han, Shin Lu, dan Piotr T, 2003)**

Analisis termal menggunakan alat DSC (*differential scanning calorimeter*). DSC dapat digunakan untuk membedakan polimer murni dengan kompleks polielektrolit yang terbentuk. Caranya, ditimbang 3-6 mg serbuk dalam panci aluminium, kemudian dipanaskan pada suhu 25<sup>0</sup>C hingga 350<sup>0</sup>C dengan kecepatan Upemanasan 10<sup>0</sup>C/menit. Analisis termal ini dilakukan terhadap serbuk kompleks polielektrolit gelatin-karaginan, serbuk gelatin, serbuk karaginan, dan serbuk campuran fisik gelatin-karaginan.

#### 3.4.3.3 Analisis Gugus Fungsi (Cheng-yi, Hua-Han, Shin Lu, dan Piotr T, 2003)

Analisis gugus fungsi kompleks polielektrolit gelatin-karaginan dilakukan dengan spektrofotometer inframerah (FT-IR). Analisis ini bertujuan untuk melihat terbentuknya suatu kompleks polielektrolit seperti yang diharapkan. Sejumlah 1 mg sampel yang akan diuji ditambahkan dengan KBr hingga 50 mg. Campuran tersebut kemudian digerus hingga homogen. Dilakukan scanning pada bilangan gelombang  $4000\text{cm}^{-1}$  sampai  $400\text{ cm}^{-1}$ . Hal yang sama juga dilakukan pada serbuk gelatin dan karaginan. Kemudian hasilnya dianalisis gugus fungsinya.

#### 3.4.3.4 Indeks Mengembang (Bigucci, dkk, 2008)

Sebanyak 300 mg serbuk kompleks polielektrolit gelatin-karaginan dibuat menjadi tablet, kemudian dicelupkan ke dalam 20 ml media aquadest pH 5, dapar fosfat pH 7,4, dan HCl pH 1,2 suhu  $37^{\circ}\text{C}$ . Tablet ditimbang pada menit ke-15, 30, 45, 60, 90 dan 120. Prosedur yang sama dilakukan terhadap serbuk gelatin, serbuk karaginan dan serbuk campuran fisik gelatin-karaginan.

Penyerapan air ditentukan berdasarkan persamaan berikut:

$$\text{penyerapan air} = \frac{W_n - W_0}{W_0} \times 100\%$$

di mana  $W_n$  adalah berat tablet terhidrasi dan  $W_0$  adalah berat tablet kering.

#### 3.4.3.5 Kekuatan Gel (Bhupendra G prajapati dan Madhabai M patel, 2010)

Serbuk kompleks polielektrolit gelatin-karaginan, serbuk gelatin, serbuk karaginan dan serbuk campuran fisik gelatin-karaginan masing-masing didispersikan dalam air dengan konsentrasi 4% b/v hingga membentuk gel. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan alat *texture analyzer*. Sediaan gel dimasukkan ke dalam wadah sampel kemudian alat penetrasi diturunkan sampai permukaan gel. Kekuatan gel diukur pada saat gel pecah.

#### 3.4.3.6 Uji Sineresis (Martin, A., Swarbick J., dan Cammarata, A., 1983)

Sineresis merupakan bentuk gel yang mengalami pemisahan fase dan gel mengalami perubahan viskositas dan konsistensi sehingga bentuknya berubah dari semipadat menjadi cairan. Sampel kompleks polielektrolit gelatin-karaginan

didispersikan dalam aquadest dengan konsistensi 4% (b/v) hingga menjadi gel. Sediaan gel didiamkan pada suhu 4<sup>0</sup>C dan suhu kamar. Setelah 24 jam dilakukan pengamatan terhadap sediaan tersebut.

### 3.5 Pembuatan Sediaan Gel

#### 3.5.1 Studi Pendahuluan

Percobaan pendahuluan yang dilakukan meliputi penentuan konsentrasi kompleks polielektrolit gelatin-karaginan yang digunakan sebagai basis gel. Kompleks polielektrolit gelatin-karaginan dibuat menjadi basis gel pada konsentrasi yang berbeda-beda yaitu 3,5%, 4%, 4,5%, dan 5% (b/v) yang kemudian dilakukan pengamatan fisik. Selanjutnya, percobaan pendahuluan juga dilakukan untuk menentukan humektan yang terbaik yang akan digunakan pada sediaan gel. Humektan yang dibandingkan yaitu propilen glikol, gliserin, dan sorbitol kemudian dilakukan pengamatan fisik.

#### 3.5.2 Formulasi Gel

**Tabel 3.1** Formulasi Gel

	F1	F2	F3
Kompleks Polielektrolit gelatin-karaginan	12 g	12 g	12 g
Ketoprofen	7,5 g	7,5 g	7,5 g
Gliserin	30 g	30 g	30 g
Menthol	-	3 g	6 g
Metil paraben	0,54 g	0,54 g	0,54 g
Propil paraben	0,06 g	0,06 g	0,06 g
Aquadest ad	Ad 300 g	Ad 300 g	Ad 300 g

### 3.5.3 Preparasi Gel

Eksipien kompleks polielektrolit gelatin-karaginan dikembangkan dalam aquadest sambil diaduk dengan menggunakan *homogenizer* dengan kecepatan 1000 rpm. Gliserin disiapkan kemudian dimasukkan ke dalam basis gel. Ketoprofen dan menthol dilarutkan dalam etanol kemudian dimasukkan ke basis gel, selanjutnya metil paraben dan propil paraben dilarutkan dalam etanol, lalu dimasukkan ke dalam basis gel, gel diaduk dengan *homogenizer* dengan kecepatan 1000 rpm hingga homogen. Semua formulasi menggunakan menthol sebagai *enhancer* namun dengan konsentrasi yang berbeda-beda, kecuali formulasi 1 tidak menggunakan *enhancer* (kontrol negatif).

### 3.6 Evaluasi Gel (Djajadisastra, 2002)

#### 3.6.1 Organoleptis

Pengamatan secara organoleptis meliputi warna dan bau.

#### 3.6.2 Homogenitas bentuk Sediaan

Uji homogenitas sediaan gel dilakukan dengan cara mengoleskan sediaan gel di atas kaca objek, kemudian diratakan dan diamati, sediaan gel harus menunjukkan susunan yang homogen.

#### 3.6.3 Pengukuran pH

Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan pH meter yang telah dikalibrasi dengan dapar standar pH 4 dan pH 7. Kemudian elektroda dicelupkan ke dalam sediaan dan dicatat nilai pH yang tertera pada layar.

#### 3.6.4 Pengukuran viskositas

Pengukuran Viskositas dilakukan dengan menggunakan alat viskometer Brookfield. Cara pengujian yaitu sediaan gel dimasukkan ke dalam wadah berupa beaker glass 250 ml, spindel yang sesuai diturunkan hingga batas spindel tercelup ke dalam gel, kemudian motor dan spindel dinyalakan. Angka viskositas yang ditunjukkan oleh jarum merah dicatat, kemudian dikalikan dengan suatu faktor yang dapat dilihat pada tabel yang terdapat pada brosur alat. Nilai viskositas

diperoleh dengan mengubah rpm dari 0,5; 1; 2; 2,5; 4; 5; 10; 20; dan 50 rpm, kemudian sebaliknya dari 50; 20; 10; 5; 4; 2,5; 2; 1; dan 0,5 rpm.

### 3.6.5 Pengukuran Konsistensi

Wadah yang berisi sediaan gel diletakkan di atas meja penetrometer dan ujung kerucut diatur hingga menyentuh permukaan sampel, lalu batang pendorong dilepas dengan mendorong tombol start. Angka penetrasi dibaca lima detik setelah kerucut menembus sediaan. Dari pengukuran konsistensi dengan penetrometer akan diperoleh *yield value*.

## 3.7 Uji Perolehan Kembali Ketoprofen dari Sediaan Gel

### 3.7.1 Pembuatan Spektrum Serapan dan Kurva Kalibrasi

Ketoprofen standar  $\pm 100$  mg ditimbang, dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml dan dilarutkan dengan dapar fosfat pH 7,4, kemudian dapar fosfat pH 7,4 ditambahkan hingga batas, kocok homogen. Sebanyak 10 ml larutan tersebut dipipet dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml. Volume labu ukur dicukupkan hingga batas dengan dapar fosfat pH 7,4 (Cstd=100 ppm). Kemudian, dilakukan pengenceran dengan cara yang sama seperti diatas hingga didapatkan konsentrasi 10 ppm. Larutan konsentrasi 10 ppm diukur serapannya dan ditentukan panjang gelombang maksimum dan catat serapan. Larutan standar 100 ppm dipipet sebanyak 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 8,0; dan 12,0 ml dan masing-masing dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml. Volume labu ukur dicukupkan hingga batas dengan dapar fosfat 7,4 kocok hingga homogen. Masing-masing larutan diukur serapan pada panjang gelombang maksimum ketoprofen 260,6 nm. Serapan yang diperoleh dicatat dan dibuat kurva kalibrasi dari serapan yang diperoleh.

### 3.7.2 Persiapan dan Penetapan Kadar Ketoprofen dari Sediaan Gel

1 gram sampel gel ditambahkan dapar fosfat 7,4 10 ml yang kemudian memisah, lalu disaring dengan menggunakan kertas saring dalam labu ukur 100,0 ml. Kertas saring pertama kali dijenuhkan terlebih dahulu dengan dapar fosfat 7,4. Basis yang terpisah dicuci sebanyak tiga kali dengan setiap kali pencucian



sebanyak 5 ml dapar fosfat 7,4. Larutan yang tersaring dicukupkan hingga batas labu ukur. Kemudian larutan dipipet sebanyak 1 ml dan diencerkan dalam labu ukur sampai 100,0 ml dengan dapar fosfat 7,4. Larutan dipipet kembali 10 ml dan diencerkan dalam labu ukur 100,0 ml. Serapan larutan tersebut kemudian diukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum ketoprofen 260,6 nm dan dihitung kadarnya dengan menggunakan kurva kalibrasi.

### 3.8 Uji Penetrasi (Fan, Mitchnick, dan Loxley, 2007)

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 saline) selama 30 menit kemudian disimpan dalam suhu  $4^{\circ}\text{C}$ . Kemudian kompartemen reseptor diisi dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 sekitar 13 ml yang dijaga suhunya sekitar  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  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 ambil sampel 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 tentukur 10,0 ml dan dicukupkan volume dengan larutan dapar fosfat pH 7,4. Sampel diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum ketoprofen dengan spektrofotometer UV-Vis. Percobaan dilakukan sebanyak tiga kali.

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

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

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

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

V = Volume difusi Franz

$\sum_{i=1}^{n-1} C_i$  = Jumlah konsentrasi ketoprofen ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) pada sampling pertama (menit ke 10) hingga sebelum menit ke-n

S = Volume sampling

A = Luas area membran

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

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

Keterangan:

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

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

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

t = waktu (jam)

Selain itu dilakukan juga perhitungan *enhancement ratio* (ER) yaitu perbandingan koefisien penetrasi antara formula (Kf) dengan kontrol (Kk),

dihitung dengan cara  $ER = \frac{K_f}{K_k}$

Pada penelitian kali ini, kontrol yang akan digunakan adalah larutan stok ketoprofen dengan konsentrasi 50 mg/ml. Selanjutnya dibuat grafik jumlah kumulatif ketoprofen yang terpenetrasi ( $\mu\text{g}$ ) per luas area difusi ( $\text{cm}^2$ ) terhadap waktu (jam) dan grafik fluks ( $\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$ ) terhadap waktu (jam).

## BAB 4

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Preparasi Kompleks Polielektrolit Gelatin-Karaginan

Tahap pertama yang dilakukan dalam penelitian ini adalah pembuatan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan. Untuk memperoleh kondisi optimum yang dapat menghasilkan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan terbanyak, dilakukan optimasi terhadap larutan gelatin dan karaginan, yaitu dengan membuat variasi konsentrasi pelarutan dan variasi pencampuran masing-masing larutan yang dicampurkan. Karaginan yang digunakan dalam penelitian ini adalah gabungan dari kappa-karaginan dan iota-karaginan (1:1) (b/b). Kappa-karaginan yang berpotensi membentuk gel namun mudah mengalami sineresis dan iota-karaginan mengurangi atau bahkan menutupi kelemahan kappa-karaginan tersebut. Gelatin yang digunakan dalam penelitian ini adalah gelatin tipe A yang dibuat dari campuran fraksi protein yang dimurnikan oleh hidrolisis parsial asam atau hidrolisis parsial basa. Gelatin tipe A ini memiliki pH asam yaitu 3,8-5,5 (Rowe, Sheskey, dan Owen, 2006). Kemudian dengan dilakukan pembentukan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan dapat menghasilkan basis gel yang kuat dan tidak mudah mengalami sineresis. (dapat dilihat pada Gambar 4.10)

Percobaan pendahuluan dilakukan untuk menentukan berapa perbandingan gelatin dan karaginan yang optimum sehingga dapat dihasilkan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan dalam jumlah banyak. Percobaan dilakukan dengan membuat berbagai variasi pencampuran volume larutan 1% (b/v) gelatin dan larutan karaginan 1% (b/v), maka dibuatlah variasi pencampuran gelatin:karaginan terhadap volum 1:1,1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 3:1 dan 2:1. Hasil percobaan pendahuluan menunjukkan bahwa pada pencampuran gelatin:karaginan 1:2, 1:3, 1:4, dan 1:5, ke-empat campuran ini mengandung lebih banyak karaginan sehingga menyebabkan hasil pencampuran menjadi sangat kental dan cenderung membentuk gel. Pembentukan gel pada larutan ini akan menyusahakan penuangan larutan ke dalam *drumdrier*. Hal tersebut disebabkan oleh sifat karaginan yang cenderung membentuk gel sangat dominan dalam campuran tersebut. Kemudian dibandingkan dengan pencampuran gelatin: karaginan 3:1, dan 2:1, perbandingan

pencampuran gelatin dan karaginan yang paling optimum yaitu 1:1. Berdasarkan pengamatan yang dilakukan pencampuran gelatin-karaginan 3:1 dan 2:1 lebih encer dibandingkan pencampuran gelatin-karaginan 1:1 sehingga ditarik kesimpulan bahwa perbandingan pencampuran gelatin-karaginan yang paling optimum untuk membentuk kompleks polielektrolit gelatin-karaginan yaitu 1:1 (v/v).

Percobaan pendahuluan kemudian dilanjutkan untuk menentukan konsentrasi pencampuran optimum. Percobaan dilakukan pada konsentrasi 1%; 2%; 3%; 5% (b/v). Hasil percobaan pendahuluan didapat gelatin dan karaginan dapat didispersikan dengan konsentrasi masing-masing 3% (b/v) pada perbandingan pencampuran 1:1 (v/v). Untuk membentuk suatu kompleks polielektrolit, kedua polimer yang digunakan harus terionisasi dan memiliki muatan yang berlawanan. Reaksi ionisasi ini sangat dipengaruhi oleh kondisi pH larutan. Pada pH yang optimal gugus-gugus yang bersifat ionik akan lebih banyak terbentuk sehingga kompleks polielektrolit yang dihasilkan akan meningkat (J. Berger, M. Reist, J.M Mayer, O. Felt, N.A Peppas, R. Gurny, 2004). Pada penelitian ini kondisi pH pembentukan kompleks polielektrolit terjadi pada pH antara gelatin yang asam yaitu 4,5 dan karaginan yang basa yaitu 9,5 yang kemudian membentuk kompleks polielektrolit dengan pH netral yaitu 7,8. Pada pH inilah terjadi interaksi elektrostatik antara gugus amin dari gelatin dan gugus sulfon dari karaginan yang selanjutnya membentuk ikatan ionik.

Berdasarkan hasil percobaan pendahuluan didapat kondisi optimum dari pembuatan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan sehingga didapat kompleks polielektrolit gelatin-karaginan. Hal pertama yang dilakukan dalam membuat kompleks polielektrolit gelatin-karaginan, yaitu mencampur dan menghomogenisasikan iota karaginan dan kappa karaginan 1:1 (b/b) kemudian dilarutkan dalam aquademineralisata suhu 80<sup>0</sup>C dengan konsentrasi pelarutan 3% (b/v), kemudian gelatin dilarutkan dalam aquademineralisata suhu 60<sup>0</sup>C dengan konsentrasi pelarutan 3%(b/v). Selanjutnya dilakukan pencampuran dengan perbandingan volum 1:1 lalu dihomogenisasikan dengan pengaduk magnetik strirer. Campuran tersebut di-*drumdrier* sehingga didapatkan serbuk kompleks polielektrolit gelatin-karaginan.

Mekanisme pembentukan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan, yaitu karaginan bersifat polianionik karena karaginan mempunyai gugus  $\text{SO}_4^{-2}$  yang bermuatan berlawanan dengan gelatin yang bersifat polikationik karena memiliki gugus amin sehingga terjadi interaksi elektrostatik antara gelatin dan karaginan yang kemudian membentuk ikatan ionik selanjutnya mengendap dan membentuk kompleks polielektrolit. (Glicksman, 1982). Kompleks polielektrolit merupakan kompleks hasil asosiasi yang terbentuk antara polianion dengan muatan yang berlawanan karena adanya interaksi elektrostatik. Pembentukan kompleks tersebut tidak memerlukan suatu agen taut silang (*crosslinker*) kimia sehingga mengurangi kemungkinan toksisitas dan efek yang tidak diinginkan dari agen taut silang tersebut (Lankalapalli dan Kolapalli, 2009). Gelatin dapat dimodifikasi dengan cara pembentukan kompleks polielektrolit karena gelatin mengandung gugus karboksil dan amin pada rantai utama, dan membawa muatan positif dalam larutan air (Yifan Li, dkk, 2011). Sifat kationik dari gelatin inilah yang menyebabkan gelatin dapat berinteraksi dengan polianion seperti karaginan dan membentuk kompleks polielektrolit.

## **4.2 Karakterisasi Kompleks Polielektrolit Gelatin-Karaginan**

### **4.2.1 Penampilan Fisik**

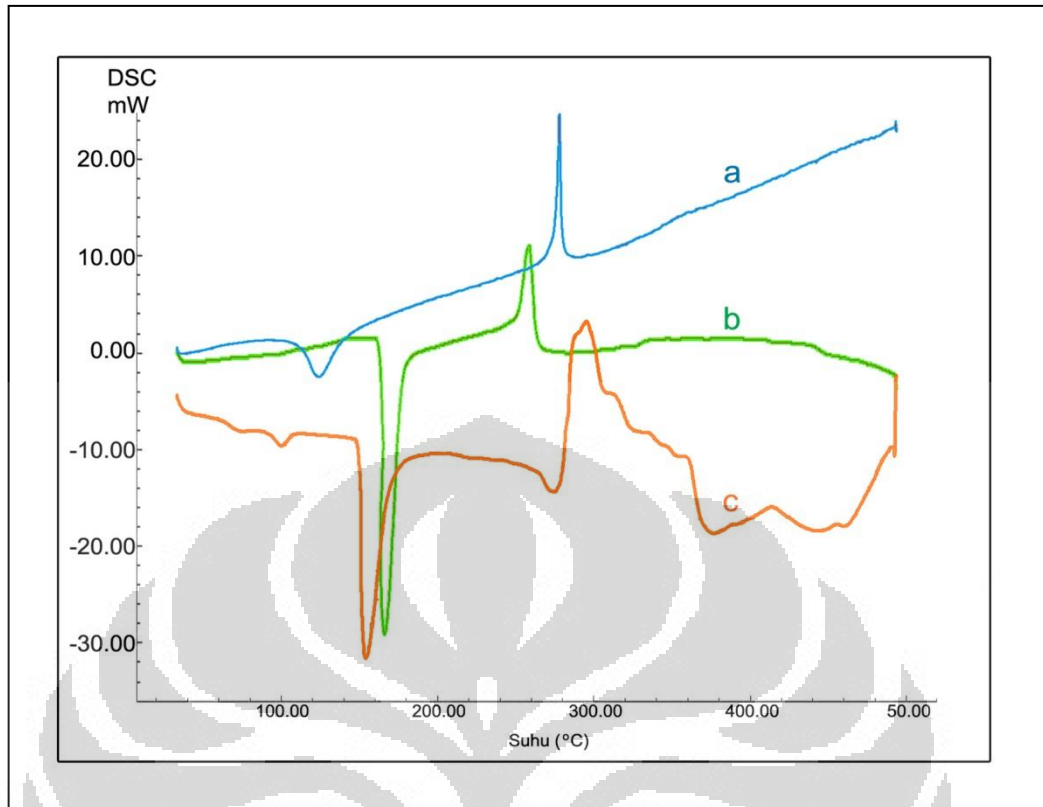
Berdasarkan hasil pengamatan fisik, serbuk gelatin, serbuk karaginan, dan juga serbuk kompleks polielektrolit gelatin-karaginan memiliki perbedaan. Seperti yang dapat dilihat pada Gambar 4.1 serbuk gelatin berwarna coklat dan tidak berbau berbeda dengan serbuk karaginan yang berwarna putih dan berbau tidak enak, sedangkan serbuk kompleks polielektrolit gelatin-karaginan berwarna putih kekuningan dan tidak berbau. Karaginan berbau tidak enak disebabkan oleh karaginan diekstrak dari ganggang laut merah yang berasal dari laut sehingga karaginan bau khas laut masih tertinggal pada karaginan.



**Gambar 4.1** Serbuk gelatin, karaginan, dan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan

#### 4.2.2 Analisis Termal

Analisis polimer dengan metode DSC bertujuan untuk memahami kecenderungan polimer ketika dipanaskan. Analisis ini dilakukan dengan mengukur suhu puncak yang terjadi saat energi atau panas yang diserap atau dibebaskan oleh bahan saat bahan tersebut dipanaskan, didinginkan atau ditahan pada tekanan tetap. Puncak endotermik menunjukkan terjadinya proses peleburan polimer, sedangkan puncak eksotermik menunjukkan terjadinya proses degradasi termal polimer. Pengetahuan tentang puncak-puncak ini penting untuk digunakan dalam proses pengolahan polimer. Hal tersebut untuk menjaga suhu pengolahan produk agar dapat menghindari dekomposisi yang tidak diinginkan (Craig dan Reading (ed.), 2007). DSC dapat digunakan untuk membedakan polimer asal dengan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan yang terbentuk.



Keterangan: (a) kompleks polielektrolit gelatin-karaginan, (b) karaginan, (c) gelatin

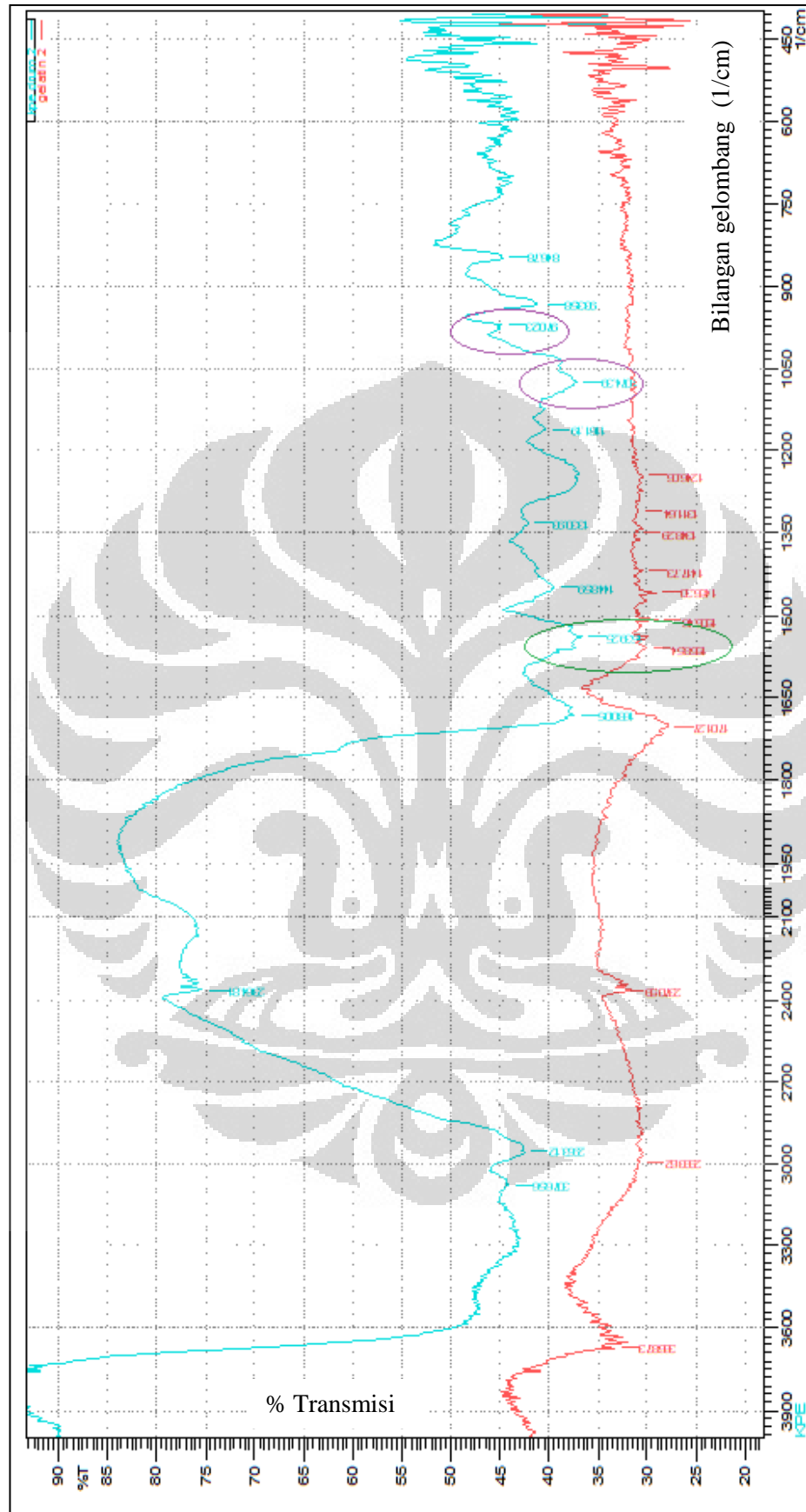
**Gambar 4.2** Spektrum DSC kompleks polielektrolit gelatin-karaginan, karaginan, dan gelatin

Berdasarkan hasil yang diperoleh, puncak endotermik gelatin berada pada  $153,80^{\circ}\text{C}$  dan karaginan memiliki puncak endotermik  $100,53^{\circ}\text{C}$ . Puncak endotermik kompleks polielektrolit gelatin-karaginan  $124,12^{\circ}\text{C}$ , lebih rendah dibanding gelatin, tetapi lebih tinggi dibanding karaginan (dapat dilihat pada Gambar 4.2). Dari hasil analisis tersebut, dapat dilihat perbedaan antara puncak endotermik yang dihasilkan oleh kompleks polielektrolit gelatin-karaginan dengan polimer asalnya yaitu gelatin dan karaginan. Hal tersebut menandakan terjadi interaksi kimia antara gelatin dan karaginan yang berupa interaksi ionik.

#### 4.2.3 Analisis Gugus Fungsi

Hasil spektrum FTIR gelatin, karaginan, dan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan dapat dilihat pada gambar lampiran 1-3. Pada gelatin terlihat adanya puncak pada bilangan gelombang  $1558,54 \text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan adanya gugus amin. Kemudian pada karaginan muncul puncak pada bilangan gelombang  $1161,19 \text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan adanya gugus sulfon. Sedangkan pada spektrum kompleks polielektrolit gelatin-karaginan muncul puncak pada bilangan gelombang  $1539,25 \text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan adanya gugus amin (dapat dilihat pada Gambar 4.3), serta dua puncak pada bilangan gelombang  $1161,19 \text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan adanya gugus sulfon (dapat dilihat pada Gambar 4.4). Hasil FT-IR dari serbuk gelatin terdapat puncak gugus amin pada bilangan gelombang  $3668,73 \text{ cm}^{-1}$ , akan tetapi tidak muncul pada hasil FT-IR kompleks polielektrolit gelatin-karaginan. Hal tersebut disebabkan gugus amin pada bilangan gelombang 3600-an tersebut tertutupi oleh gugus hidroksi kompleks polielektrolit gelatin-karaginan yang memiliki intensitas kuat dan lebar yang muncul pada bilangan gelombang  $2400-3600 \text{ cm}^{-1}$ . Pada bilangan gelombang  $900-1200 \text{ cm}^{-1}$  muncul puncak yang menunjukkan terbentuknya ikatan ionik antara gelatin dan karaginan yang membentuk kompleks polielektrolit (Cheng-yi Lii, Hua-Han Chen, Shin Lu, dan P.Tomasik, 2003). Hasil karakterisasi FT-IR pada kompleks polielektrolit gelatin-karaginan muncul puncak pada bilangan gelombang  $970,23$  dan  $1074,39 \text{ cm}^{-1}$  yang menandakan terbentuknya ikatan ionik antara gelatin dan karaginan. Hal tersebut mengindikasikan bahwa telah terjadi interaksi antara gugus amin dari gelatin dan gugus sulfon dari karaginan membentuk kompleks polielektrolit.

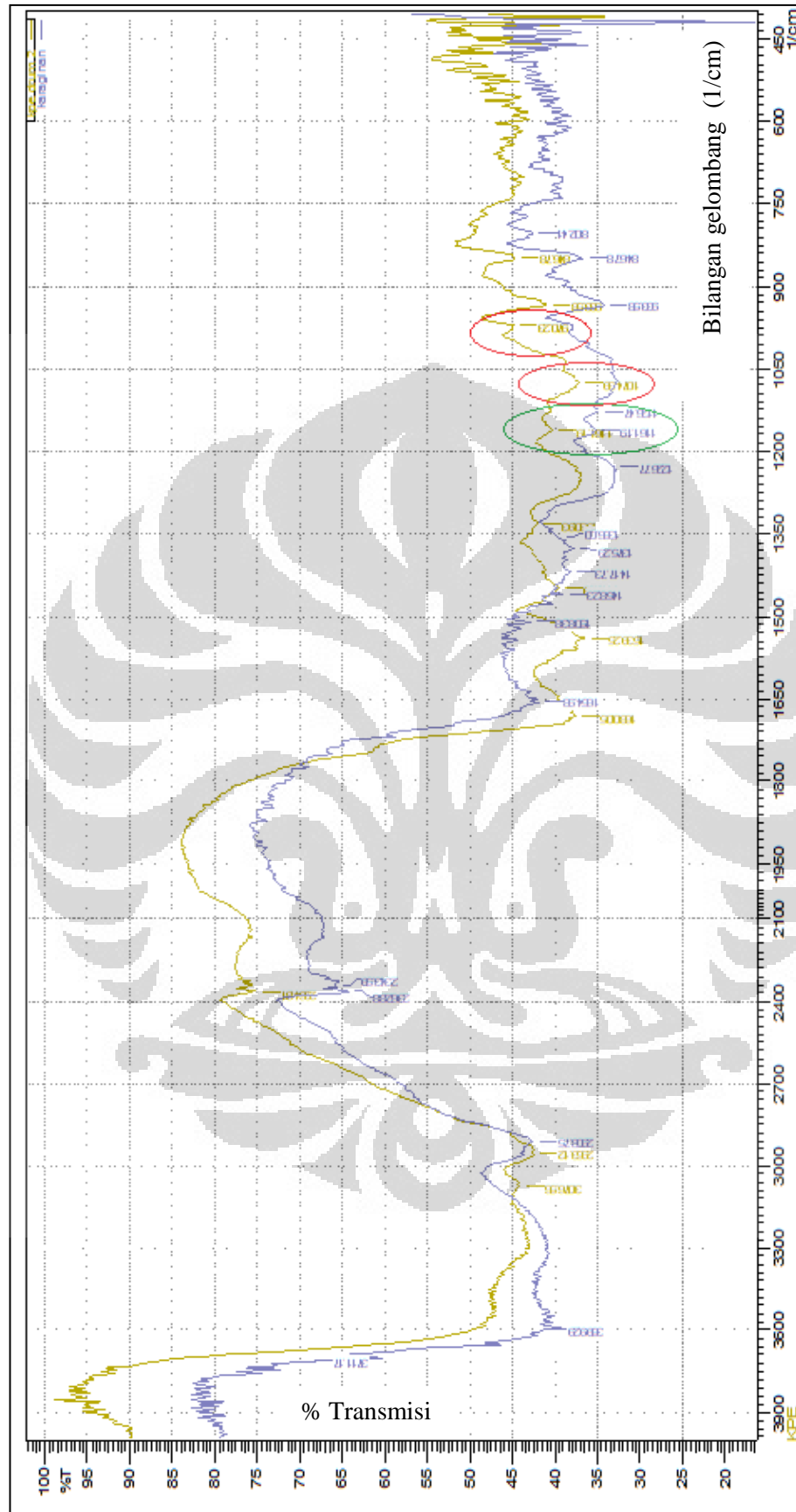




Keterangan gambar : merah-gelatin , biru-Kompleks polielektrolit gelatin-karaginan,

○ gugus amin ○ ikatan ionik

**Gambarr 4.3** Spektrum FT-IR gabungan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan dengan



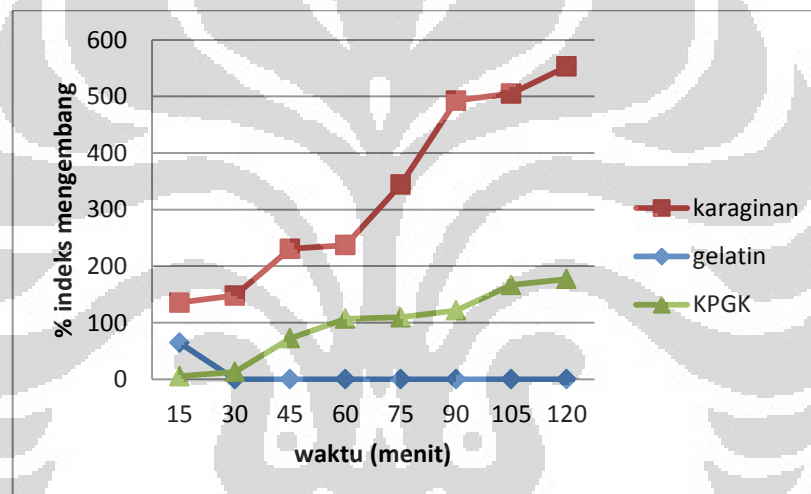
Keterangan gambar : biru-karaginan, kuning-Kompleks polielektrolit gelatin-karaginan

○ gugus sulfon, ○ ikatan ionik

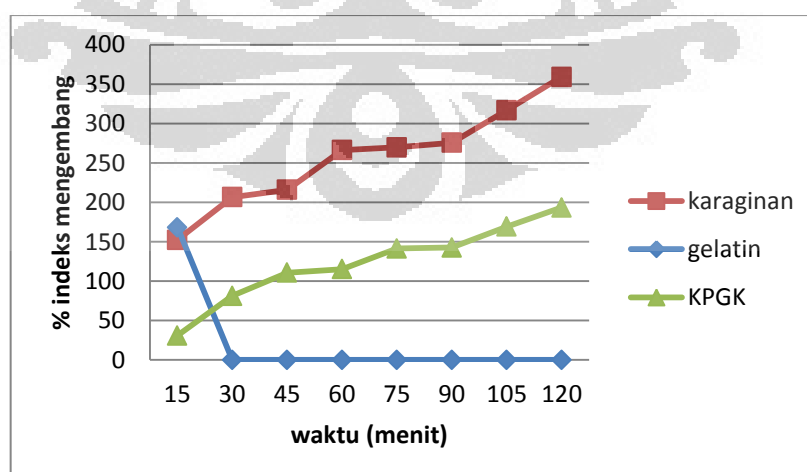
**Gambarr 4.4** Spektrum FT-IR gabungan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan dengan

#### 4.2.4 Indeks Mengembang

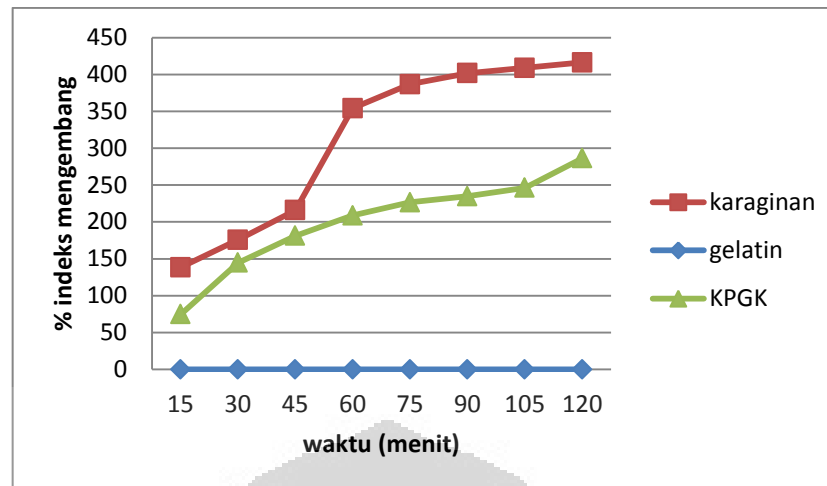
Uji indeks mengembang dilakukan pada gelatin, karaginan, dan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan yang dicetak menjadi tablet kemudian direndam pada medium aquadest pH 5, medium dapar fosfat pH 7,4, serta medium dapar HCl pH 1,2 bersuhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Pengujian dilakukan dengan menimbang tablet gelatin, karaginan, kompleks polielektrolit gelatin-karaginan, serta campuran fisik selama 2 jam. Hasil pengukuran indeks mengembang gelatin, karaginan, dan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan masing-masing dapat dilihat pada Gambar 4.5-4.7, sedangkan profil masing-masing bahan dapat dilihat pada Lampiran 7.



**Gambar 4.5** Indeks mengembang pada medium aquadest pH 5



**Gambar 4.6** indeks mengembang pada medium dapar fosfat pH 7,4



**Gambar 4.7** indeks mengembang pada medium HCl pH 1,2

Berdasarkan hasil uji indeks mengembang jelas terlihat bahwa gelatin tidak memiliki indeks mengembang pada ketiga medium, baik medium aquadest, medium dapar fosfat pH7,4 maupun medium dapar HCl pH 1,2. Disisi lain berbeda dengan karaginan yang memiliki indeks mengembang 300-500% pada ketiga medium, karaginan memiliki indeks mengembang paling besar diantara gelatin, kompleks polielektrolit gelatin-karaginan, dan campuran fisik. Indeks mengembang kompleks polielektrolit gelatin-karaginan mencapai 177% pada meium aquadest, 193% pada medium dapar fosfat pH 7,4, dan 287% pada medium dapar HCl pH 1,2. Dengan demikian modifikasi campuran gelatin-karaginan melalui pembentukan kompleks polielektrolit dapat meningkatkan indeks mengembang dari gelatin.

#### 4.2.5 Kekuatan Gel

Pada uji kekuatan gel yang dilakukan menggunakan alat *texture analyzer*, karaginan, dan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan, dibentuk menjadi gel dengan konsentrasi 4% (b/v) pada larutan aquadest. Hasil uji kekuatan gel menunjukkan bahwa karaginan memiliki kekuatan gel paling besar, yaitu 165,16 gf/mm, sedangkan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan memiliki kekuatan gel sebesar 71,216 gf/mm. Hasil tersebut menunjukkan adanya perbedaan kekuatan gel antara kompleks polielektrolit yang terbentuk dengan polimer-polimer penyusunnya, yaitu gelatin dan karaginan.

#### 4.2.6 Uji Sineresis

Sineresis merupakan peristiwa pengeluaran air dari suatu sediaan gel yang menandakan ketidakstabilan suatu sediaan gel. Uji sineresis dilakukan terhadap gel kompleks polielektrolit gelatin-karaginan dan karaginan dengan konsentrasi 4%. Pada uji sineresis dilakukan dua perlakuan, yaitu disimpan pada suhu kamar dan suhu dingin ( $4^{\circ}\text{C}$ ). Berdasarkan pengamatan selama 12 jam pertama pada gel kompleks polielektrolit gelatin-karaginan, sineresis tidak terjadi pada kedua kondisi penyimpanan, baik suhu kamar maupun suhu dingin begitu pula yang terjadi pada 12 jam berikutnya. Gel kompleks polielektrolit gelatin-karaginan tidak mengalami sineresis. Disisi lain, gel karaginan pada 12 jam pertama pengamatan tidak terlihat adanya sineresis pada suhu kamar maupun suhu dingin namun pada 12 jam pengamatan selanjutnya terlihat adanya sedikit sineresis pada karaginan yang disimpan pada suhu kamar, tetapi karaginan yang disimpan pada suhu dingin tidak terlihat adanya sineresis.



**Gambar 4.8** Gel kompleks polielektrolit gelatin-karaginan 4% sebelum dan sesudah uji sineresis



**Gambar 4.9** Gel karaginan 4% sebelum dan sesudah uji sineresis



Suhu kamar-suhu dingin

**Gambar 4.10** Sineresis karaginan

### 4.3 Pembuatan Sediaan Gel

Pada penelitian ini dibuat sediaan gel yang menggunakan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan sebagai *gelling agent*. Untuk memperoleh sediaan gel yang terbaik dilakukan optimasi. Percobaan pendahuluan untuk pemilihan konsentrasi kompleks polielektrolit gelatin-karaginan yaitu pada konsentrasi 3%; 3,5%; 4%; 4,5%; 5% (b/v). Pada percobaan pendahuluan disertakan pula bahan tambahan lainnya yaitu propilen glikol yang berfungsi sebagai humektan dan mentol yang berfungsi sebagai peningkat penetrasi. Hasil yang diperoleh yaitu sediaan gel dengan konsentrasi kompleks polielektrolit gelatin-karaginan 4% (b/v) secara fisik memberikan sifat gel yang cukup baik, sedangkan konsentrasi 3% dan 3,5 % (b/v) memberikan sifat terlalu encer sebagai gel, kemudian konsentrasi 4,5% dan 5% memberikan sifat terlalu rigid atau kaku sebagai gel. Percobaan pendahuluan kemudian dilanjutkan dengan menentukan humektan yang terbaik. Propilen glikol dibandingkan dengan gliserin dengan konsentrasi penggunaan yang sama yaitu 10% (b/b), didapatkan hasil gel dengan humektan gliserin lebih baik daripada gel dengan humektan propilenglikol karena gel dengan humektan gliserin membentuk gel yang cukup baik dan tidak kaku dibandingkan dengan gel yang humektan propilen glikol. Hal tersebut dapat terlihat jelas ketika diaduk, gel dengan humektan propilen glikol bergumpal sedangkan gel yang menggunakan humektan gliserin tidak.

#### 4.4 Hasil Evaluasi Sediaan

##### 4.4.1 Pengamatan Organoleptis

Pengamatan hasil sediaan dapat dilihat pada Gambar 4.7 berikut ini.



Keterangan :

F1= Kompleks polielektrolit gelatin-karaginan 4%

F2= Kompleks polielektrolit gelatin-karaginan 4% + menthol 1%

F3= Kompleks polielektrolit gelatin-karaginan 4% + menthol 2%

**Gambar 4.11** Penampilan gel formula 1, 2, dan 3

Ketiga formula gel memiliki karakteristik berupa warna putih, terdapat gelembung, formula 2 dan 3 berbau menthol. Warna sediaan putih dikarenakan obat yang digunakan yaitu ketoprofen berwarna putih. Sediaan formula 2 dan 3 memiliki bau menthol yang khas karena adanya bahan menthol yang dimasukkan ke dalam sediaan. Gelembung udara yang terdapat dalam sediaan dikarenakan pengadukan dengan menggunakan *homogenizer* dilakukan dengan kecepatan 100 rpm yang relatif tinggi dan tidak kedap udara sehingga udara terperap didalam sediaan gel. Akan tetapi, sebenarnya gelembung udara tersebut dapat dihilangkan jika menggunakan alat *homogenizer* yang dilengkapi dengan vakum.

##### 4.4.2 Pengamatan homogenitas

Ketiga formulasi gel menunjukkan sifat yang homogen. Hal tersebut terlihat pada gel yang diratakan pada objek glass, terlihat permukaan yang merata putih dengan banyak gelembung udara. Hal tersebut disebabkan pada proses pembuatan sediaan gel kecepatan putaran *homogenizer* yang digunakan sebesar 1000 rpm sehingga terbentuklah gelembung-gelembung udara yang banyak.

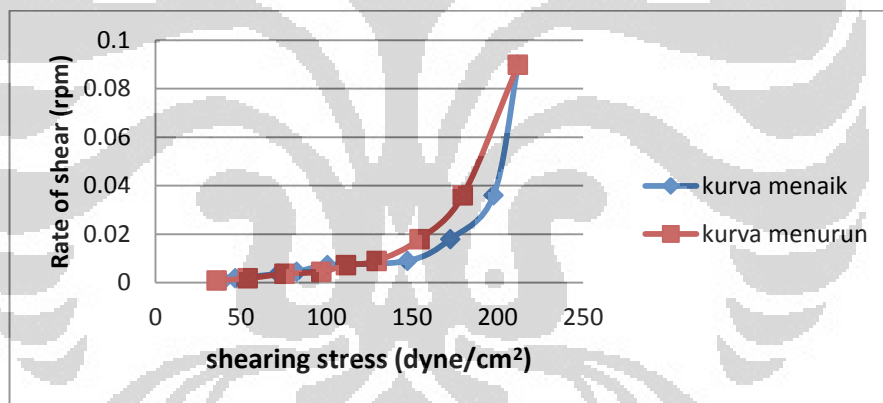
Universitas Indonesia

Seharusnya hal ini dapat dihindari dengan menggunakan *homogenizer* yang dilengkapi vakum sehingga tidak terdapat gelembung udara.

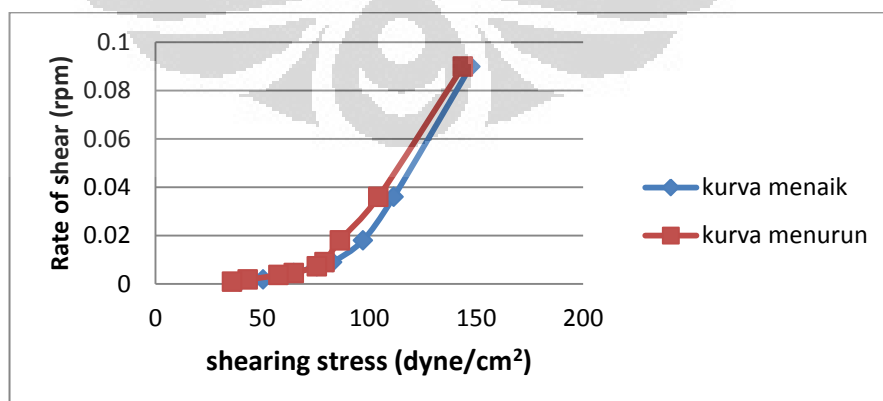
#### 4.4.3 Pengukuran pH

Nilai pH dari suatu sediaan topikal harus berada dalam kisaran pH *balance* yang sesuai dengan pH kulit, yaitu 4,5-6,5. Nilai pH tidak boleh terlalu asam karena dapat menyebabkan iritasi kulit, dan juga tidak boleh terlalu basa karena dapat menyebabkan kulit bersisik. Berdasarkan hasil pengamatan pH pada ketiga formula sediaan gel, nilai pH gel formula 1 yaitu 5,08, nilai pH gel formula 2, yaitu 5,14 kemudian nilai pH gel formula 3, yaitu 5,16. Dengan demikian pH ketiga formula sediaan gel masih berada di dalam kisaran pH *balance*.

#### 4.4.4 Pengukuran Viskositas

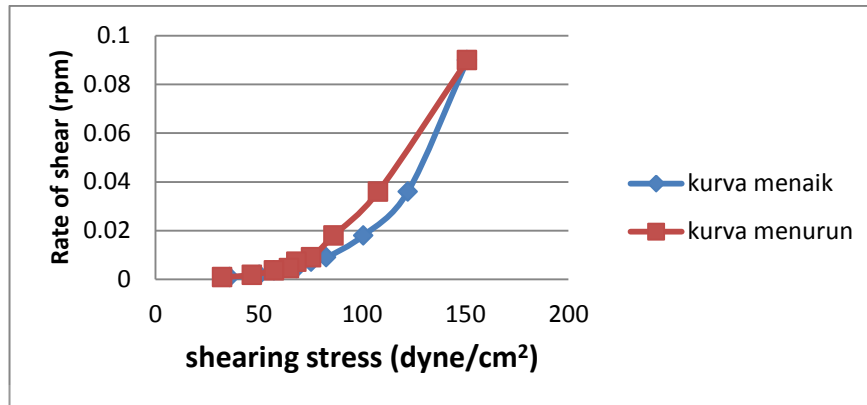


Gambar 4.12 Rheogram formula 1 spindle 6



Gambar 4.13 Rheogram formula 2 spindle 6





**Gambar 4.14** Rheogram formula 3 spindel 6

Berdasarkan hasil pengukuran viskositas ketiga formula dengan menggunakan spindel 6, dapat ditarik kesimpulan bahwa ketiga formula memiliki aliran pseudoplastis tiksotropik dengan nilai viskositas rata-rata masing-masing formula pada spindel 6, yaitu formula 1 sebesar 17484,44 cps; formula 2 sebesar 14235,55 cps; formula 3 sebesar 13853,33 cps. Dari data tersebut dapat dilihat bahwa formula tiga memiliki viskositas rata-rata yang paling rendah dan formula satu memiliki viskositas rata-rata yang paling tinggi. Dengan demikian, hal ini mengindikasikan adanya menthol pada formulasi mempengaruhi viskositas sediaan gel yang dihasilkan. Semakin tinggi konsentrasi menthol pada formulasi maka nilai viskositas rata-rata akan semakin menurun.

#### 4.4.5 Pengukuran Konsistensi

Pemeriksaan konsistensi bertujuan untuk memeriksa konsistensi sediaan sehingga dapat diketahui apakah sediaan yang dihasilkan termasuk semipadat yang mudah diaplikasikan kepada kulit atau tidak. Sediaan yang baik memiliki *yield value* diantara 100-1000 dyne/cm<sup>2</sup> (Zats dan Kushla, 1996). Semakin tinggi *yield value*, semakin sulit sediaan menyebar. Sebaliknya, semakin rendah *yield value*, semakin mudah sediaan tersebar ketika diaplikasikan pada kulit. Formula satu menunjukkan angka kedalaman penetrasi 335 1/10 mm atau 3289,41 dyne/cm<sup>2</sup>. Formula dua menunjukkan angka kedalaman penetrasi 395 1/10 mm atau 2366,00 dyne/cm<sup>2</sup>. Formula 3 menunjukkan kedalaman penetrasi sebesar 370 1/10 mm atau 2696,53 dyne/cm<sup>2</sup>. Dari ketiga hasil pengukuran konsistensi formula dapat disimpulkan bahwa ketiga formula gel tidak mudah tersebar.

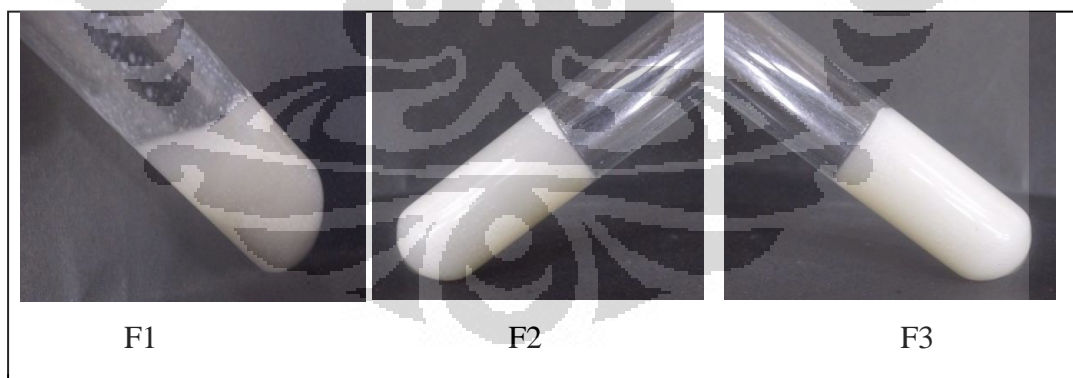
Universitas Indonesia

#### 4.4.6 *Cycling Test*

*Cycling test* dilakukan untuk menguji produk terhadap kemungkinan mengalami sineresis pada sediaan gel. Uji *cycling test* dilakukan dengan menyimpan sediaan gel pada suhu dingin ( $4^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) selama 24 jam kemudian dipindahkan kedalam suhu hangat ( $40^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) selama 24 jam. Percobaan tersebut merupakan satu siklus dan uji ini dilakukan sebanyak 6 siklus. Berdasarkan hasil pengamatan *cycling test* pada ketiga formulasi, sineresis hanya terjadi pada formula 1, sedangkan formula 2 dan 3 tidak terlihat sineresis kemudian ketiga formula tidak ditemukan adanya Kristal yang terbentuk akibat *cycling test*.



**Gambar 4.15** Penampilan gel sebelum dan setelah *cycling test*



**Gambar 4.16** Sineresis gel setelah *cycling test*

## 4.5 Uji Perolehan Kembali Ketoprofen dalam Sediaan

### 4.5.1 Pembuatan Kurva Kalibrasi Ketoprofen dalam Dapar Fosfat pH 7,4

Pada penelitian ini digunakan pelarut dapar fosfat pH 7,4 sebagai pelarut uji perolehan kembali karena ketoprofen larut dalam dapar fosfat pH 7,4 sedangkan bahan lain dalam gel tidak larut dalam dapar fosfat pH 7,4. Maka kurva kalibrasi yang digunakan untuk uji perolehan kembali sama dengan kurva kalibrasi uji penetrasi. Kurva serapan ketoprofen 10 ppm dalam dapar fosfat pH 7,4 menunjukkan panjang gelombang ( $\lambda$ ) maksimum pada 260,6 nm. Larutan induk dibuat dengan konsentrasi 100 ppm diencerkan menjadi beberapa konsentrasi dan diukur serapannya pada panjang gelombang 260,6 nm lalu dibuat persamaan kurva kalibrasi. Persamaan kurva kalibrasi yang diperoleh yaitu:

$$y = 0,071x - 0,0019 \text{ dengan } r = 0,99964$$

### 4.5.2 Uji Perolehan Kembali Ketoprofen

Penetapan kadar ketoprofen dalam sediaan ditetapkan secara spektrofotometri dengan menggunakan pelarut dapar fosfat pH 7,4. Pelarut dapar fosfat pH 7,4 dipilih karena dapat melarutkan ketoprofen secara sempurna. Namun, basis gel dan komposisi lain seperti humektan, pengawet, dan *enhancer* tidak larut dalam dapar fosfat pH 7,4 sehingga dilakukan proses penyaringan dan pencucian terhadap basis dengan menggunakan dapar fosfat pH 7,4.

Larutan sampel diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum 260,6 nm. Persen perolehan kembali dinyatakan sebagai rasio antara hasil kadar yang diperoleh dengan kadar yang sebenarnya. Kriteria cermat diberikan jika hasil analisis memberikan rasio antara 80-120% (Harmita, 2006). Kadar perolehan kembali ketoprofen untuk formula satu sebesar 100,6%, formula dua 99,5%, formula tiga 102,82%, dan formula empat yaitu formula dari pasaran memiliki kadar perolehan kembali 107,10%. Berdasarkan hasil tersebut, ketiga formula memenuhi persyaratan yang dinyatakan dalam spesifikasi kecermatan.

## 4.6 Uji Penetrasi Secara *In Vitro*

### 4.6.1 Pembuatan Kurva Kalibrasi Ketoprofen dalam Dapar Fosfat pH 7,4

Kurva serapan ketoprofen 10 ppm dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 menunjukkan panjang gelombang ( $\lambda$ ) maksimum pada 260,6 nm. Larutan induk dibuat dengan konsentrasi 100 ppm diencerkan menjadi beberapa konsentrasi dan diukur serapannya pada panjang gelombang 260,6 nm lalu dibuat persamaan kuva kalibrasi. Persamaan kurva kalibrasi yang diperoleh yaitu:

$$y = 0,071x - 0,0019 \text{ dengan } r = 0,99964$$

### 4.6.2 Uji Penetrasi Ketoprofen

Dalam penelitian ini, dilakukan uji penetrasi secara *in vitro* dengan menggunakan sel difusi Franz. Pengujian dilakukan untuk mengetahui jumlah ketoprofen yang dapat berpenetrasi melalui kulit selama interval waktu tertentu dari sediaan gel yang terbuat dari *gelling agent* kompleks polielektrolit gelatin-karaginan.

Membran yang digunakan yaitu kulit bagian abdomen tikus betina dari galur Sprague-Dawley yang berumur 2-3 bulan dengan berat  $\pm 180-200$  gram dengan ketebalan membran  $0,6 \pm 0,1$  mm dan luas membran  $2,137 \text{ cm}^2$ . Alasan penggunaan kulit tikus sebagai membran karena cukup mudah diperoleh dan telah dilaporkan bahwa permeabilitas kulit tikus yang telah dicukur bulunya mirip dengan permeabilitas kulit manusia.

Kulit tikus dicukur terlebih dahulu secara hati-hati, kemudian dihilangkan lemak subkutan yang terdapat kulit dimaksudkan agar tidak mengganggu uji penetrasi ketoprofen melalui kulit. Setelah itu, kulit dimasukkan kedalam medium larutan reseptor yaitu dapar fosfat pH 7,4 untuk proses hidrasi yang bertujuan untuk mengembalikan kulit ke kondisi semula sebelum disimpan dalam lemari pendingin sampai sebelum digunakan. Dapar fosfat pH 7,4 dipilih sebagai cairan reseptor karena simulasi kondisi pH cairan biologis manusia yaitu pH 7,4, selain itu ketoprofen dapat larut dalam dapar fosfat pH 7,4. Membran diletakkan diantara kompartemen reseptor dan donor, dimana membran harus kontak dengan cairan reseptor agar sediaan yang diaplikasikan pada membran dapat berpenetrasi menembus kulit menuju cairan reseptor. Pengadukan pada kompartemen reseptor

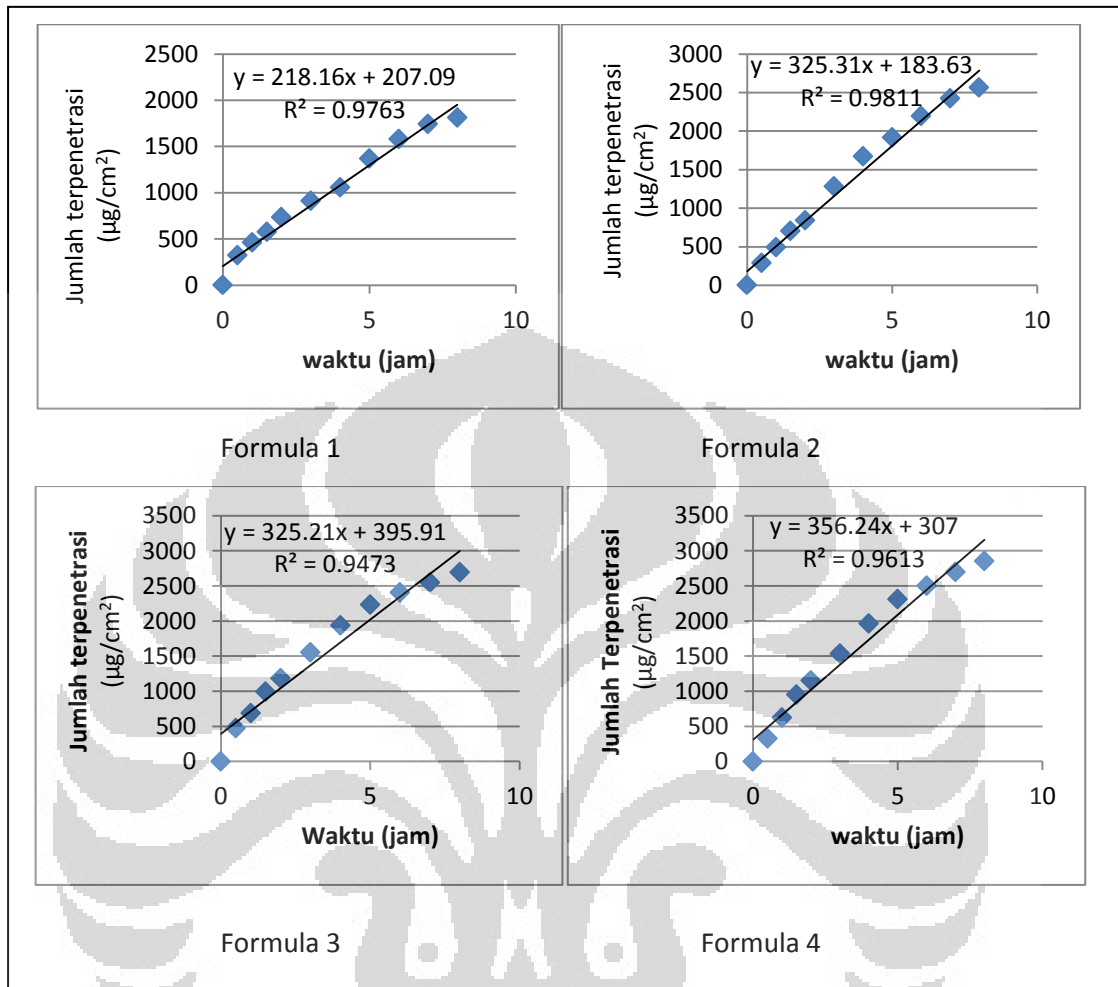
berfungsi untuk menghomogenisasikan sehingga dapat mempercepat proses pelarutan zat yang terpenetrasi. Pengadukan tersebut dilakukan dengan menggunakan pengaduk magnetic dengan kecepatan 200 rpm. Selama proses berlangsung, suhu dijaga dengan menggunakan water jacket pada  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  yang menggambarkan suhu tubuh manusia dengan menggunakan air yang mengalir keluar dari termostat.

Pengujian dilakukan selama 8 jam dan pengambilan sampel dilakukan sebanyak 11 kali yaitu pada menit ke-30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, dan 480. Sampel setiap kali diambil sebanyak 0,5 ml dan diencerkan dalam labu tentukur 10,0 ml sehingga dilakukan pengenceran sebanyak 20 kali. Pengenceran tersebut dilakukan karena serapan yang diperoleh berada pada rentang serapan yang baik yaitu 0,2-0,8. Larutan. Larutan kompartemen reseptor diganti kembali dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 sejumlah volume yang sama setiap kali dilakukan pengambilan sampel yang bertujuan untuk menjaga volume cairan reseptor tetap konstan selama percobaan. Kemudian dilakukan pengukuran serapan sampel dengan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam dapar fosfat pH 7,4 yaitu pada 260,6 nm. uji penetrasi dilakukan sebanyak tiga kali untuk setiap formula.

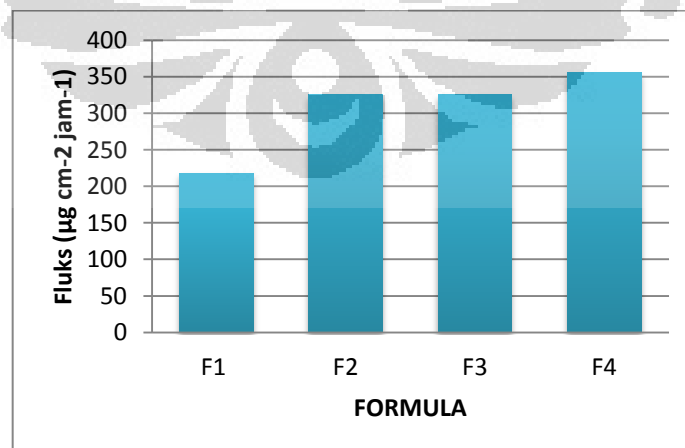
Pada uji penetrasi yang dilakukan, digunakan formula tambahan sebagai pembanding yaitu formula 4. Formula ini didapat dari sediaan gel ketoprofen yang beredar di pasaran. Formula satu yang tidak menggunakan menthol digunakan sebagai pembanding juga. Persen penetrasi ketoprofen melalui membran kulit tikus selama 8 jam dari sediaan gel formula 1, 2, 3, dan 4 berturut-turut adalah 15,47 %, 19,45 %, 20,37 %, dan 21,33 %. Berdasarkan hasil tersebut, jumlah ketoprofen yang terpenetrasi terbanyak yaitu pada sediaan gel formula 4 yaitu formula gel ketoprofen yang beredar di pasaran. Kemudian fluks diperoleh pada keadaan *steady state* dengan mengikuti kaidah hukum Fick. Hukum Fick pertama memberikan aliran (laju difusi melalui satuan luas) dalam aliran pada keadaan *steady state* (Martin dan Cammarata, 1983). Jumlah kumulatif obat terpenetrasi melalui membran kulit tikus diplotkan terhadap waktu dan dibuat persamaan regresi linier sehingga dapat ditentukan nilai fluks ketoprofen (dapat dilihat pada Gambar 4.19). Fluks ditentukan dari kemiringan grafik tersebut pada keadaan

*steady state*. Kondisi *steady state* sebagai suatu garis mendatar pada kurva fluks yang diplotkan terhadap satuan waktu. Berdasarkan Gambar 4.18 dapat dibandingkan formula yang terbaik berdasarkan nilai fluks yang diperoleh. Nilai fluks ketoprofen formula 1, 2, 3, dan 4 berturut-turut adalah  $226,22 \pm 5,18$ ,  $320,74 \pm 58,87$ ,  $336,66 \pm 68,40$ , dan  $375,77 \pm 75,08 \mu\text{g cm}^{-2}\text{jam}^{-1}$ . Hasil tersebut menunjukkan formula 4 memiliki nilai fluks yang tertinggi yang mengandung pengertian bahwa formula tersebut memiliki kecepatan penetrasi. Akan tetapi, terlihat jelas pada Gambar 4.18 bahwa dari ke empat formula tersebut belum ada yang mencapai keadaan *steady state*, kecepatan penetrasi masih perlahan menurun.

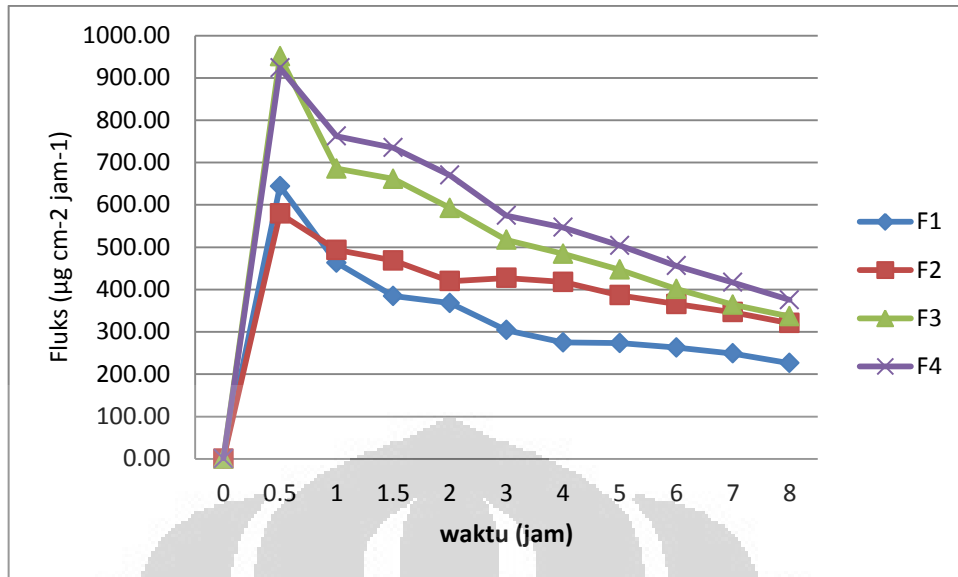
Salah satu faktor yang mempengaruhi penetrasi melalui membran adalah bahan-bahan yang digunakan dan pelepasan obat dari pembawa. Jumlah terpenetrasi tertinggi dicapai pada formula 4 yaitu gel ketoprofen yang beredar dipasaran. Walaupun formula 3 sudah digunakan *enhancer* menthol dengan konsentrasi 2% (b/v), tetapi gel formula 3 yang terpenetrasi masih lebih rendah dibandingkan formula 4. Jika dibandingkan dengan formula 1 dan 2, formula 3 memiliki persen penetrasi lebih tinggi karena pada formula 3 menthol 2% (b/v) sedangkan formula 1 tidak menggunakan menthol, dan formula 2 hanya menggunakan menthol dengan konsentasi 1% (b/v). Faktor yang mempengaruhi penetrasi dalam hal ini, yaitu perbedaan penggunaan bahan peningkat penetrasi, dan perbedaan konsentrasi penggunaan bahan peningkat penetrasi tersebut. Mekanisme menthol sebagai peningkat penetrasi yaitu dengan meningkatkan difusi obat dalam stratum korneum dan mengganggu barrier lipid interselluler (Aqil, Ahad, Sultana, dan Ali, 2007).



**Gambar 4.17** Jumlah kumulatif ketoprofen yang terpenetrasi per satuan luas membran dari sediaan gel formula 1, formula 2, formula 3, dan formula 4



**Gambar 4.17** Fluks ketoprofen dari sediaan gel formula 1, 2, 3, dan 4



**Gambar 4.19** Fluks ketoprofen tiap waktu pengambilan dari sediaan gel formula 1, 2, 3, dan 4

Pada Gambar diatas dapat terlihat data fluks per satuan waktu. Berdasarkan gambar tersebut, fluks tertinggi dicapai pada waktu 30 menit. Hal tersebut menggambarkan bahwa sediaan gel memberikan pelepasan obat yang cepat. Pada gambar juga menunjukkan nilai fluks ketoprofen dari keempat formula yang meningkat pada menit-menit awal, selanjutnya menurun. Hal ini dikarenakan pada menit-menit awal, masih terdapat gradien konsentrasi yang cukup besar antara kompartemen donor dan kompartemen reseptor. Lama-kelamaan gradient konsentrasi akan semakin kecil, setelah mencapai suatu kondisi *steady state* akhirnya nilai fluks akan terus menurun (Martin dan Cammarata, 1983).



## BAB 5

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

1. Kompleks polielektrolit gelatin-karaginan dihasilkan dengan pencampuran gelatin:karaginan 1:1 (v/v) dengan konsentrasi dispersi gelatin 3% (b/v) dan dispersi karaginan 3% (b/v).
2. Kompleks polielektrolit gelatin-karaginan dapat digunakan sebagai basis gel topikal dengan hasil karakterisasi kekuatan gel  $71,216 \text{ gf/mm}^2$ , dan indeks mengembang selama 2 jam mencapai 177% pada medium aquadest pH 5, 193% pada medium dapar fosfat pH 7,4, dan 287% pada medium dapar HCl pH 1,2.
3. Sediaan gel yang menggunakan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan sebagai basis dengan konsentrasi 4% (b/v) memiliki evaluasi sebagai berikut: sediaan gel memiliki karakteristik berwarna putih, memiliki nilai pH dalam rentang 5,08 hingga 5,16, dan konsistensi nilai *yield value* 2366,00-3289,41  $\text{dyne/cm}^2$ , memiliki sifat alir pseudoplastis tiksotropik, lalu dengan perolehan kembali 99,5-102,82%. Kemudian uji penetrasi terhadap sediaan gel memberikan hasil nilai fluks ketoprofen dari sediaan gel formula 1, 2, 3, dan 4 berturut-turut yaitu  $226,22 \pm 5,18$ ;  $320,74 \pm 58,87$ ;  $336,66 \pm 68,40$ ;  $375,77 \pm 75,08 \mu\text{gcm}^{-2}\text{jam}^{-1}$ .

#### 5.2 Saran

Perlu dilakukan uji stabilitas pada sediaan gel dengan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan sebagai basis untuk mengetahui kestabilan fisik dari sediaan tersebut. Selain itu, perlu dilakukan uji penetrasi yang lebih lama dari 8 jam hingga gel ketoprofen yang terpenetrasi mencapai keadaan *steady state*.

## DAFTAR ACUAN

49

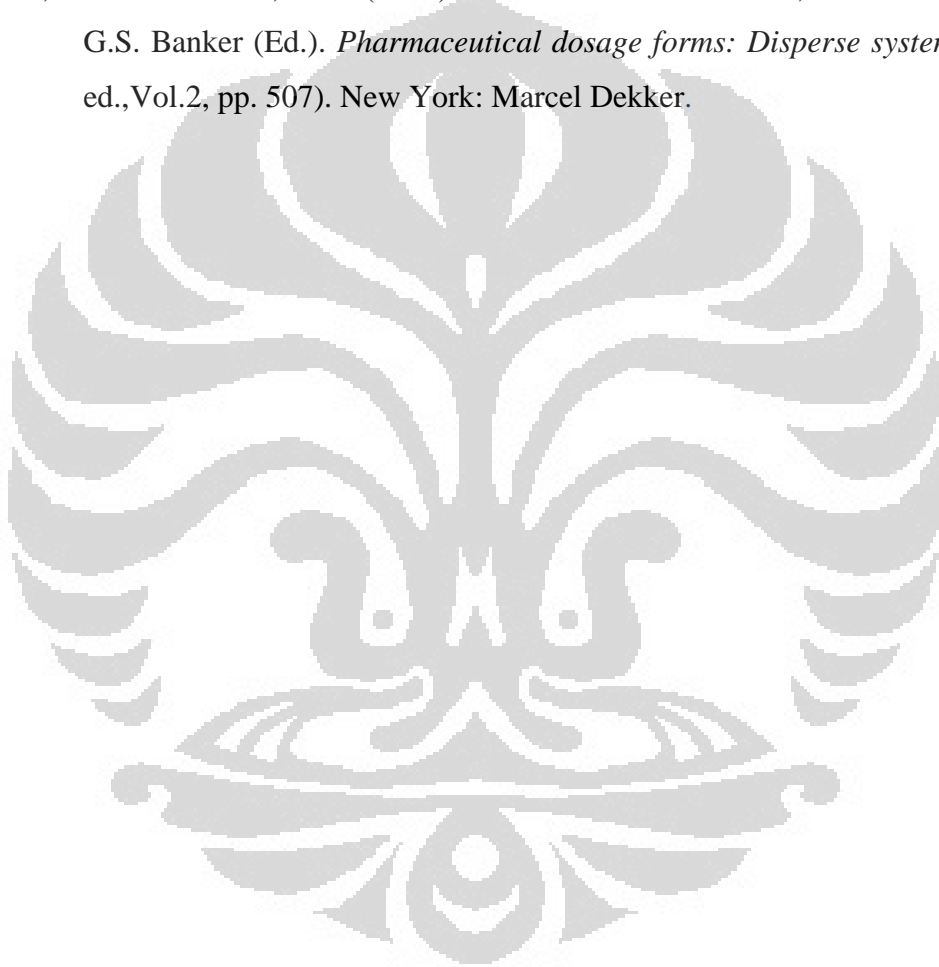
- Aqil, M., Ahad, A., Sultana, Y., dan Ali, A. (2007). Status of terpenes as skin penetration *enhancers*. *Drug Discovery Today*, 12, 23/24, 1061-1067
- Aulton, M.E. (1988). *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. New York: Churchill Livingstone.
- Benson, H.A.E. (2005). Transdermal Drug Delivery : Penetration Enhancement Techniques. *Current Drug Delivery*, 2, 23-33
- Bigucci, F, B. Luppi, T. Cerchiara, M.Sorrenti, G. Bettinetti, L. Rodriguez, dan V. Zecchi. (2008). Chitosan/Pectin Polyelectrolyte Complexes: Selection of Suitable Preparative Conditions for Colon-Specific Delivery of Vancomycin. *Eur. J. of pharm. Sci.*, Vol.35, 435–441
- Berger, J, M. Reist, J.M Mayer, O. Felt, N.A Peppas, dan R. Gurny. (2004). Structure and Interactions in Chitosan Hydrogels Formed by Complexation or Aggregation for Biomedical Applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, Vol.57, 19-52
- Christoper, Jean C, Imtiaz A.S, Deebe N.S, Vaqar M.A, Mirjana L, dan Hasan M. (2011). A Review Keratine Gene Mutation in Disorders of Human Skin and Its appendages. [www.elsevier.com/locate/yabbi](http://www.elsevier.com/locate/yabbi) *Archives of Biochemistry and Biophysics* 508 123-137
- Craig, D.Q.M. dan Reading, M. (ed.). (2007). *Thermal Analysis of Pharmaceuticals*. Boca Raton: CRC Press
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia Ed.IV*. Jakarta, 7, 254, 1210
- Djajadisastra, J. (2002). *Buku Petunjuk Praktikum Farmasi Fisika*. Depok : Departemen Farmasi FMIPA UI
- Fan, Qiuxi., Mitchnick, Mark., dan Loxley, Andrew. (2007). In Vitro Release Testing. *Drug Delivery Technnology*, 63 – 65
- Gandjar, Ibnu Ghalib dan Abdul Rohman. (2007). *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.

Universitas Indonesia

- Glicksman, M. (1982). *Food hydrocolloids*. Boca Raton: CRC Press, Inc. 83-92
- Gunawan, G. S., (2007). *Farmakologi dan Terapi, Ed. V*. Bagian farmakologi FKUI. Jakarta: Gaya Baru
- Harmita. (2006). *Analisis Kuantitatif Bahan Baku dan Sediaan Farmasi*. Depok: Departemen Farmasi FMIPA UI, 158-159.
- Illum, L. (1998). Chitosan and Its Use as a Pharmaceutical Excipient. *Pharmaceutical Research*, Vol. 15, 1326-1331.
- Junqueira LC, Carneiro J. (2007). *Histologi Dasar Teks dan Atlas*. 10th ed. Jakarta: EGC
- Lankalapalli S dan Kolapalli V. (2009). Polyelectrolyte Complexes: A Review of Their Applicability in Drug Delivery Technology. *Ind. J Pharm Sci*, Vol.71, No.5, 481-487.
- Lee, D. W., Lim, H., Chong, H.N., dan Shim, W.S. (2009). Advances in Chitosan Material and Its Hybrid Derivatives: A Review. *The Open Biomaterials Journal*, 1, 10-20.
- Li, Yifan, Huiping Jia, Qinglai Cheng, Fusheng Pan, dan Zhongyi Jiang. (2011). Sodium Alginate-Gelatin Polyelectrolyte Complex Membranes with Both High Water Vapor Permeance and High Permselectivity. *Journal of Membrane Science* 375, 304-312.
- Lii, Cheng-yii, Hua-Han Chen, Shin Lu, dan Piotr Tomasik. (2003). Electrosynthesis of k-Carrageenan Complexes with Gelatin. *Journal of Polymers and The Environment*, Vol 11, No. 3, 115-121.
- Lund, W. *The Pharmaceutical Codex*, 12<sup>th</sup> edition. London: The Pharmaceutical Press. 1994.)
- Martin, A., Swarbick J., dan Cammarata, A. (1983). *Farmasi Fisik*. Jilid II edisi ketiga (Joshita, Penerjemah). Jakarta: UI Press, 832-894
- Pena, Cristina, Koro de la Caba, Arantxa E, Roxana R, Inaki M. (2010). Enhancing Water Repellence and Mechanical Properties of Gelatin Films by Tannin Addition. [www.elsevier.com/locate/biortech](http://www.elsevier.com/locate/biortech). *Bioresource Technology* 101: 6836-6842

- Piez, K.A. dan J. Gross. (1960). The Amino Acid Composition of Some Fish Collagens: The relations Between Composition and Structure. *J. Biol. Chem.* **235**(4): 995
- Pinheiro, Ana C, Ana I Bourbon, Bartolomeu, de S Medeiros, L.H.M da Silva, Maria C.H da Silva, Maria G.C, Manuel A.C, dan Antonio A. (2011). Interaction Between k-Carrageenan and Chitosan in Nanolayered Coating-Structural and Transport Properties. *www.elsevier.com/locate/carbpol Carbohydrate Polymers* 87, 1081-1090
- Prajapati, Bhupendra G dan Madhabhai M Patel. (2010). Crosslinked Chitosan Gel for Local Drug Delivery of Clotrimazole. *e-Journal of Science and Technology*, 44
- Reynolds, James E.F. (1982). *Martindale The Extra Pharmacopoeia Edisi 28*. London: The Pharmaceutical Press
- Rowe, R.C., Sheskey P.J., dan Owen, S.C. (2006). *Handbook of Pharmaceutic Excipients 5th edition*. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 124-127, 159-162, 725-733
- Tranggono, R.I dan F. Latifah. (2007). *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*. Jakarta : PT Gramedia Pustaka Utama, 11-13.
- Säkkinen, M. (2003). Biopharmaceutical Evaluation of Microcrystalline Chitosan as Release-Rate-Controlling Hydrophilic Polymer in Granules for Gastroretentive Drugs Delivery. *Academic dissertation Faculty of Science of the University of Helsinki*.
- Shailesh, S., dan Sharma, S. (2008). Topical Drug Delivery: a Review. Retrieved February 6, 2011, from Pharmaceutical Information: <http://www.pharmainfo.net/reviews/topical-drug-delivery-systemsreview.html>
- Velde, F. dan Ruiter, G. A. (2005). Carrageenan. In A. Steinbuchel dan S. K. Rhee. *Polysaccharides and polyamides in the food industry*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH dan Co. KGaA. 87-110.
- Wade, A dan P.J. Weller. (1994). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2<sup>nd</sup> edition. The Pharmaceutical Press, London: 428-429.

- Walters, K.A., Jonathan H. (1993). *Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement*. New York: Marcel Dekker Inc. 335-361
- Witt, Krista dan D. Bucs. (2003). Studying In Vitro Skin Penetration and Drug Release to Optimize Dermatological Formulations. In *Pharmaceutical Technology*. USA: Advanstar Communication Inc
- Yulinah, Elin, Retnosari A, Joseph I.S, I Ketut A, Adji P.S, dan Kusnandar. (2008). *ISO Farmakoterapi*. Jakarta: PT.ISFI
- Zats, J. L. dan Kushla, G. P. (1996). Gels. In H. A. Lieberman, M. M. Rieger dan G.S. Banker (Ed.). *Pharmaceutical dosage forms: Disperse systems*. (2nd ed., Vol.2, pp. 507). New York: Marcel Dekker.





# LAMPIRAN

Universitas Indonesia

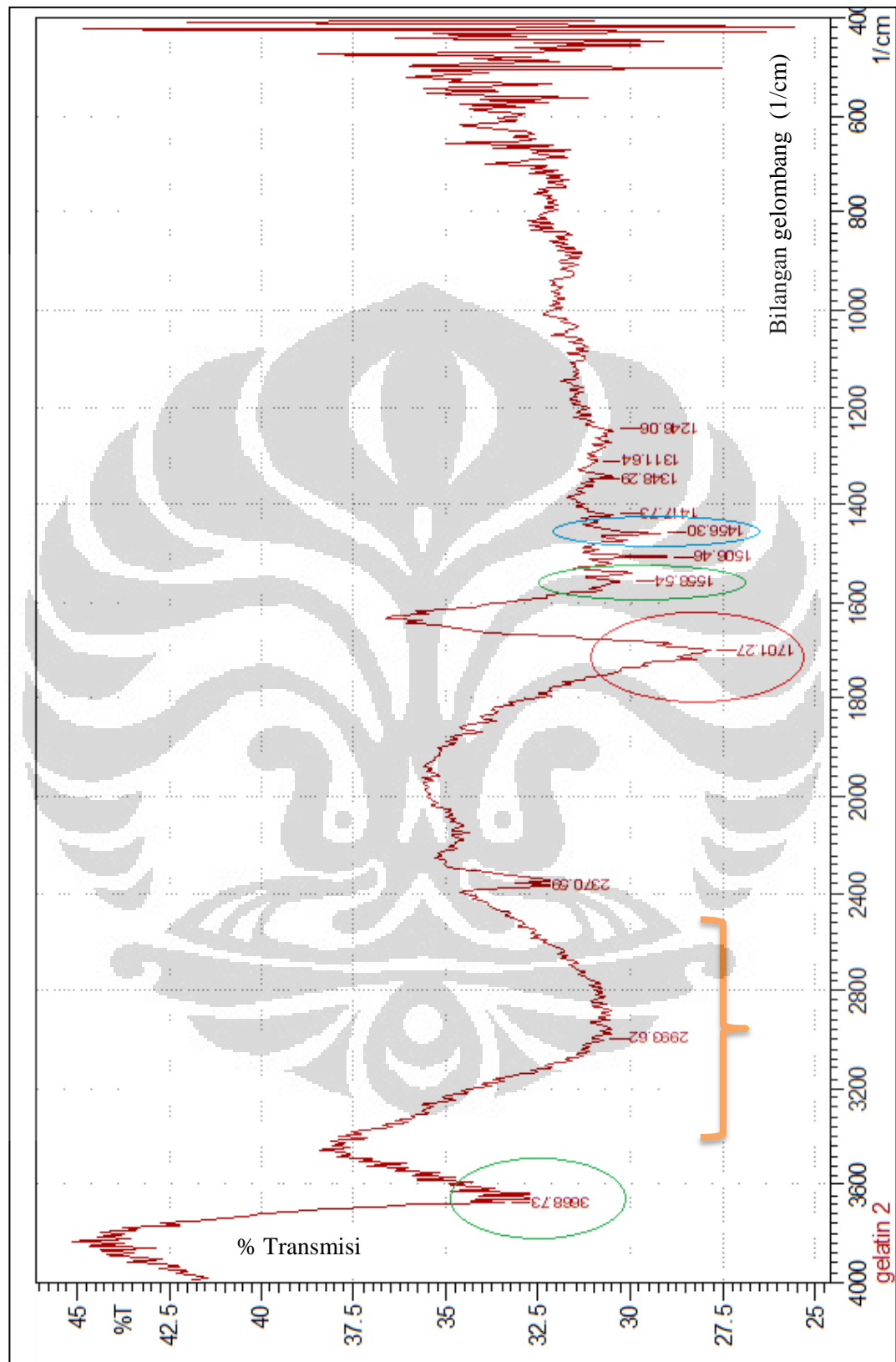


## Daftar Lampiran

Lampiran Gambar	1 - 15
Lampiran Tabel	15 - 27
Lampiran Contoh Perhitungan	28 - 32
Lampiran Sertifikat	33 - 41

### Lampiran 1 Spektrum FT-IR serbuk gelatin

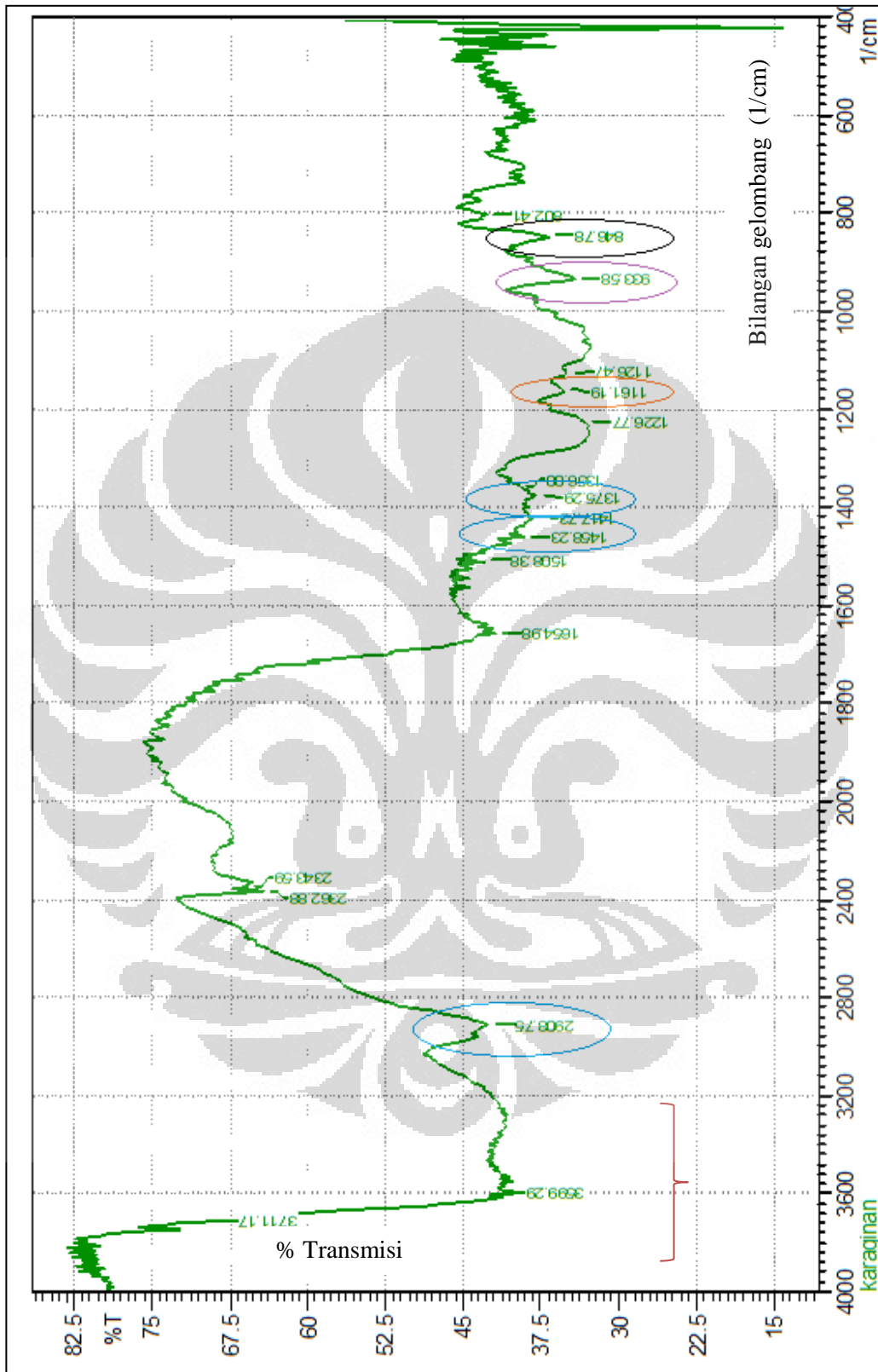
Keterangan : ○ gugus amin, ○ gugus keton, ○ CH alkane, } OH ikatan hidrogen





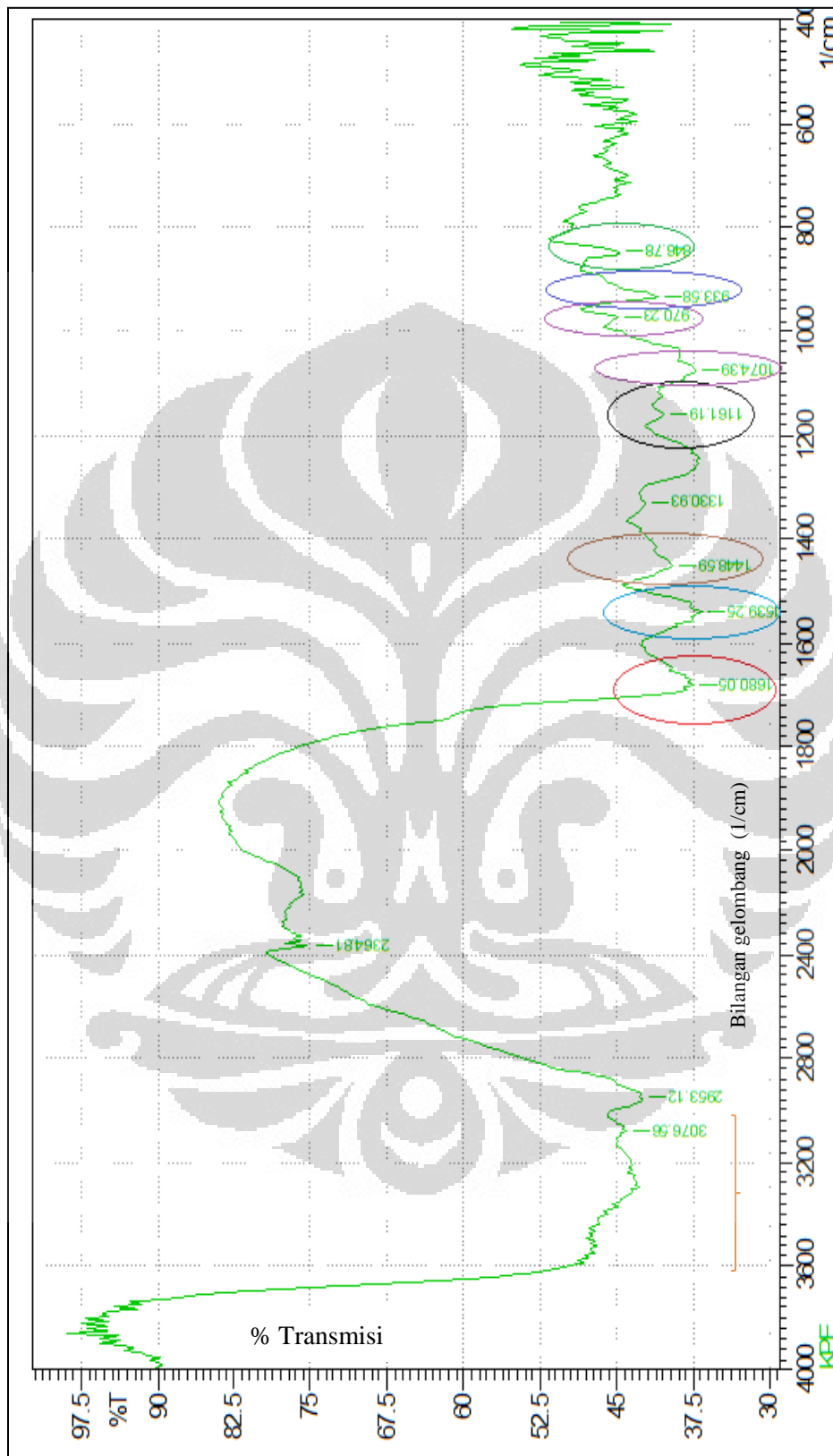
### Lampiran 2 Spektrum FT-IR serbuk karaginan

Keterangan : 0 galaktosa 4 sulfat, 0 3,6- anhidrogalaktosa, 0 gugus sulfon, 0 CH alkane, 0 OH ikatan hidrogen

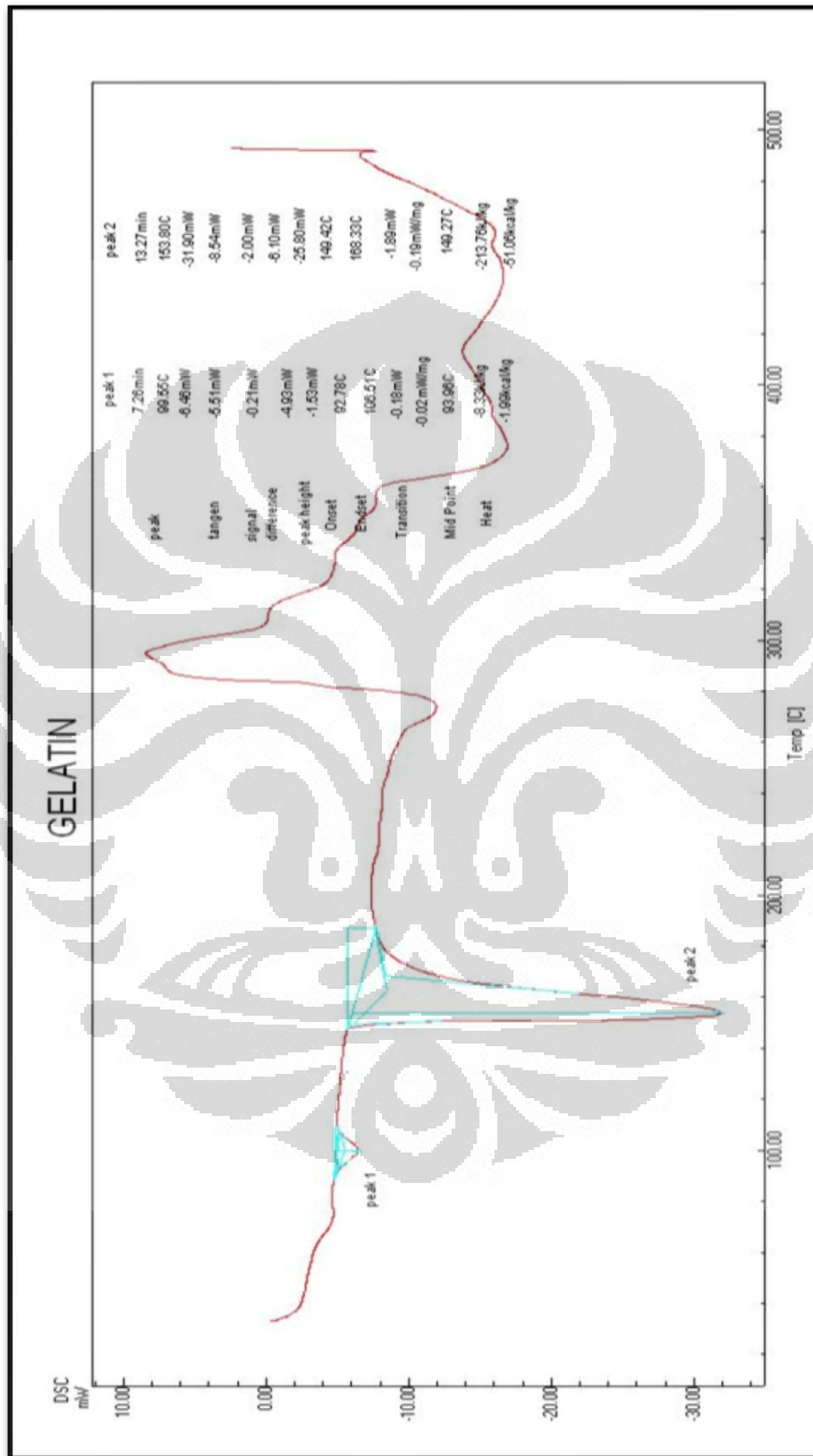


### Lampiran 3 Spektrum FT-IR serbuk kompleks polielektrolit gelatin-karaginan

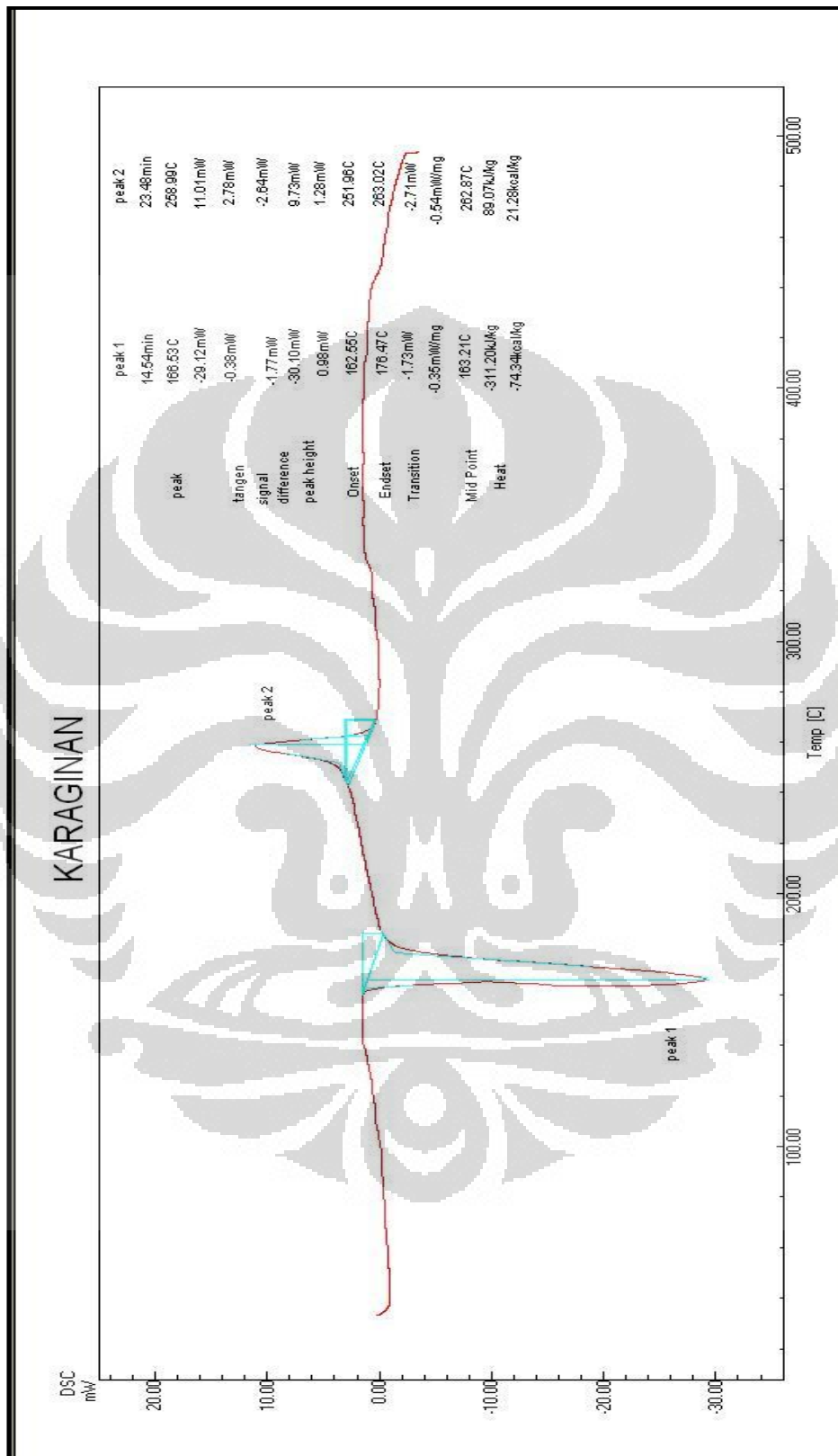
Keterangan : 0 galaktosa 4 sulfat, 0 3,6-anhidrogalaktoza, 0 ikatan ionic, 0 gugus sulfon, 0 CH alkana, 0 gugus amin, 0 gugus keton, } OH ikatan hidrogen



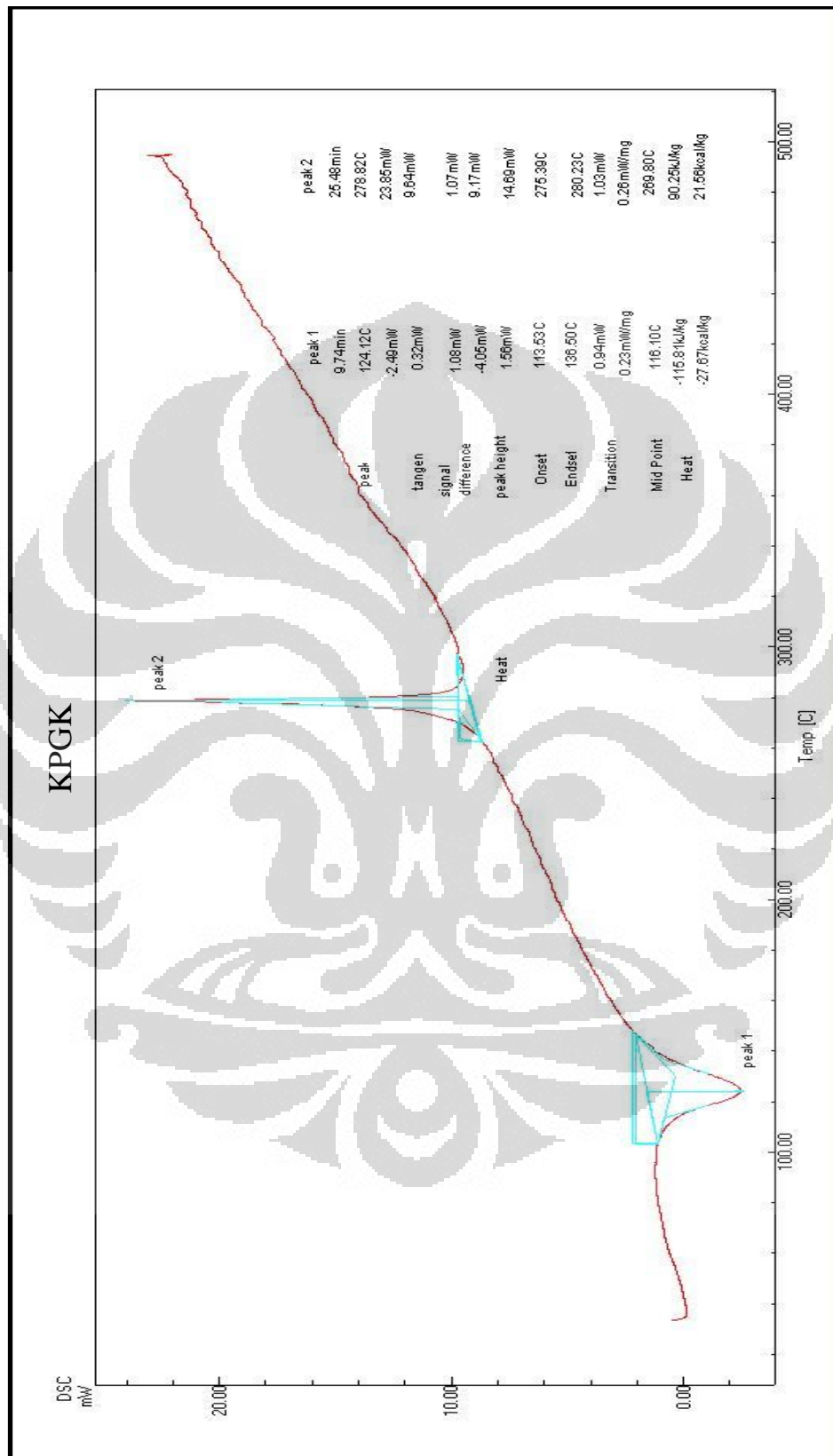
Lampiran 4 Spektrum DSC serbuk gelatin



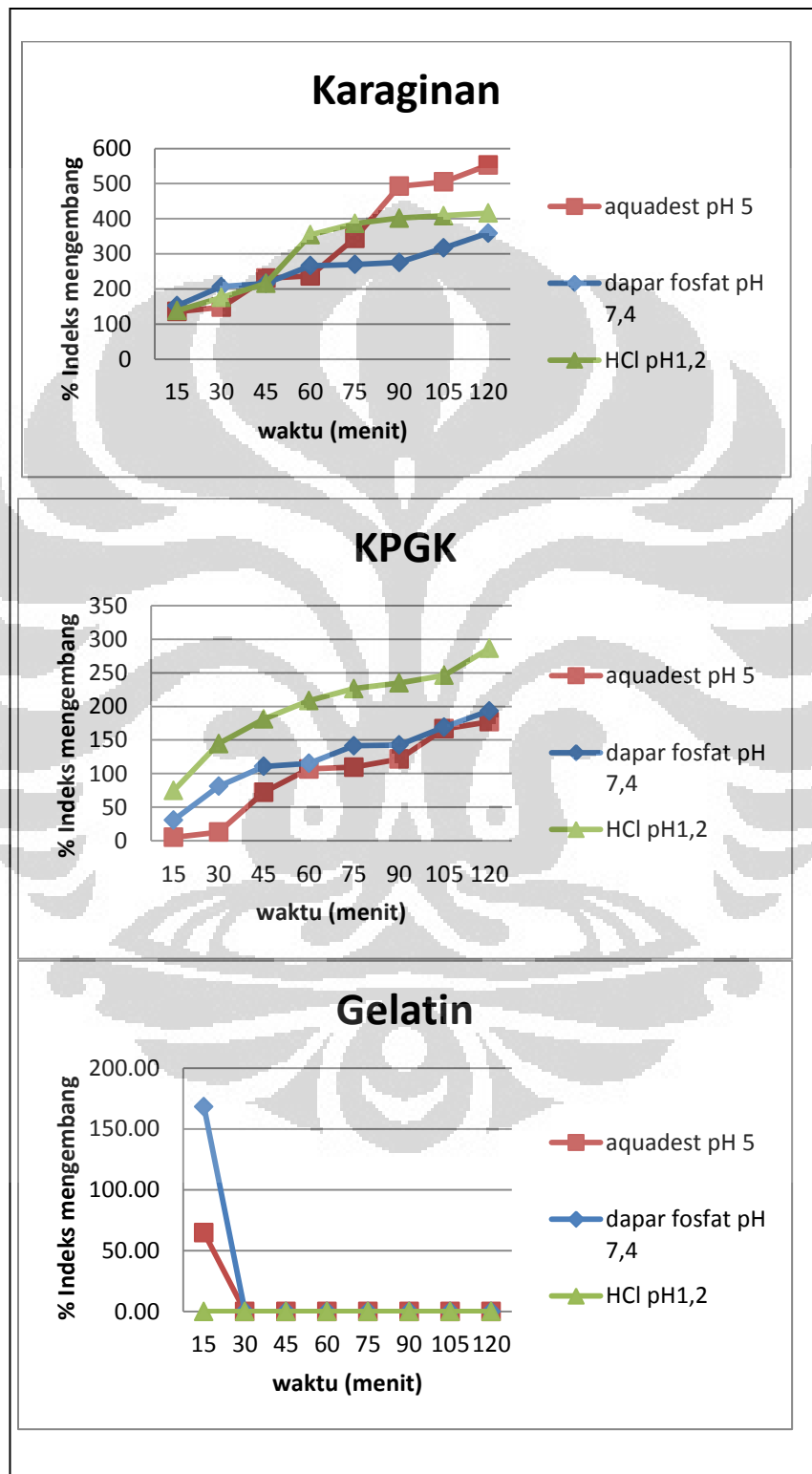
Lampiran 5 Spektrum DSC serbuk karaginan



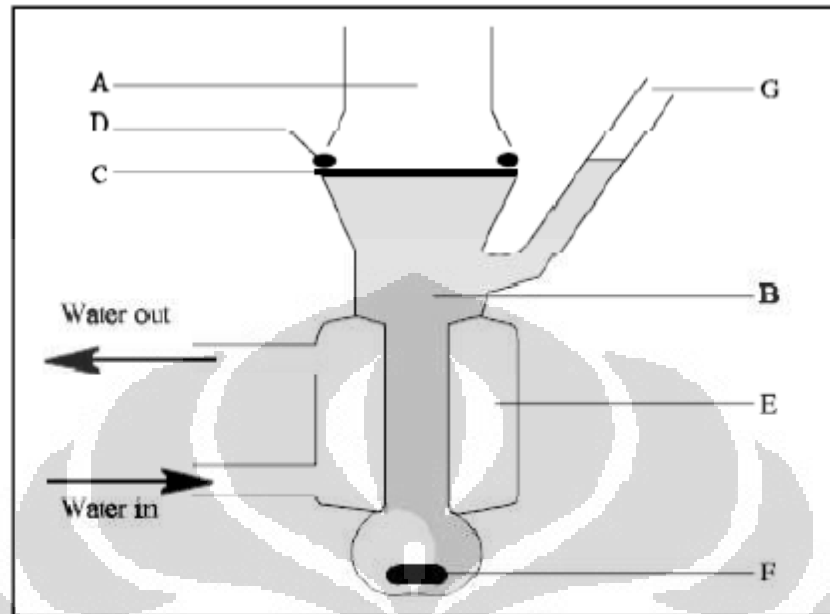
**Lampiran 6** Spektrum DSC serbuk kompleks Polielektrolit gelatin-karaginan



**Lampiran 7** Grafik indeks mengembang masing-masing bahan yaitu karaginan, gelatin, kompleks polielektrolit gelatin-karaginan

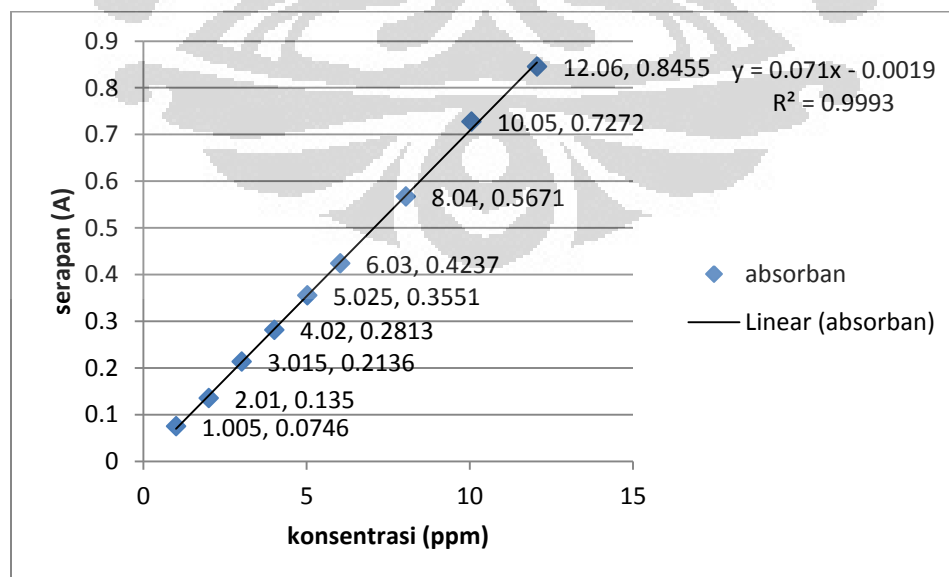


### Lampiran 8 Sel Difusi Franz

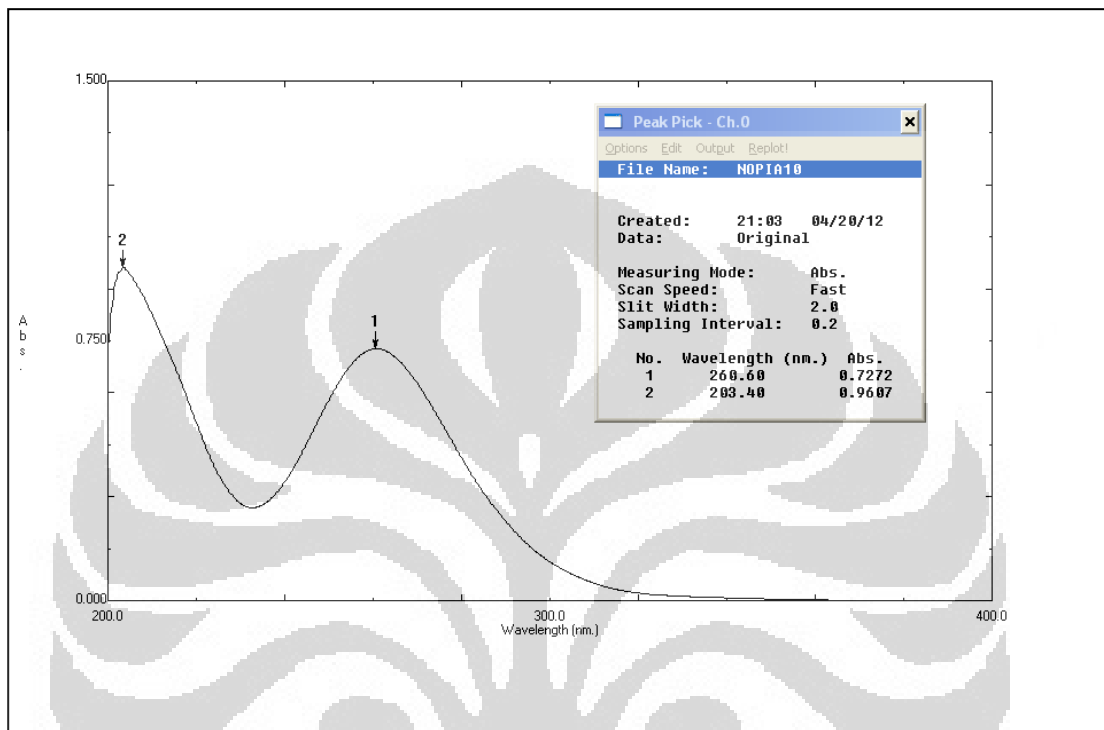


Keterangan: A: Kompartemen donor, B; Kompartemen reseptor, C: Membran, D: Cincin O, E: Pelapis air, F: Batang pengaduk, G: Tempat pengambilan sampel  
[Sumber : Bosman, Lawant, Avegart, Ensing, dan Zeeuw, 1996]

### Lampiran 9 Kurva kalibrasi larutan standar Ketoprofen dalam larutan dapar fosfat pH 7,4

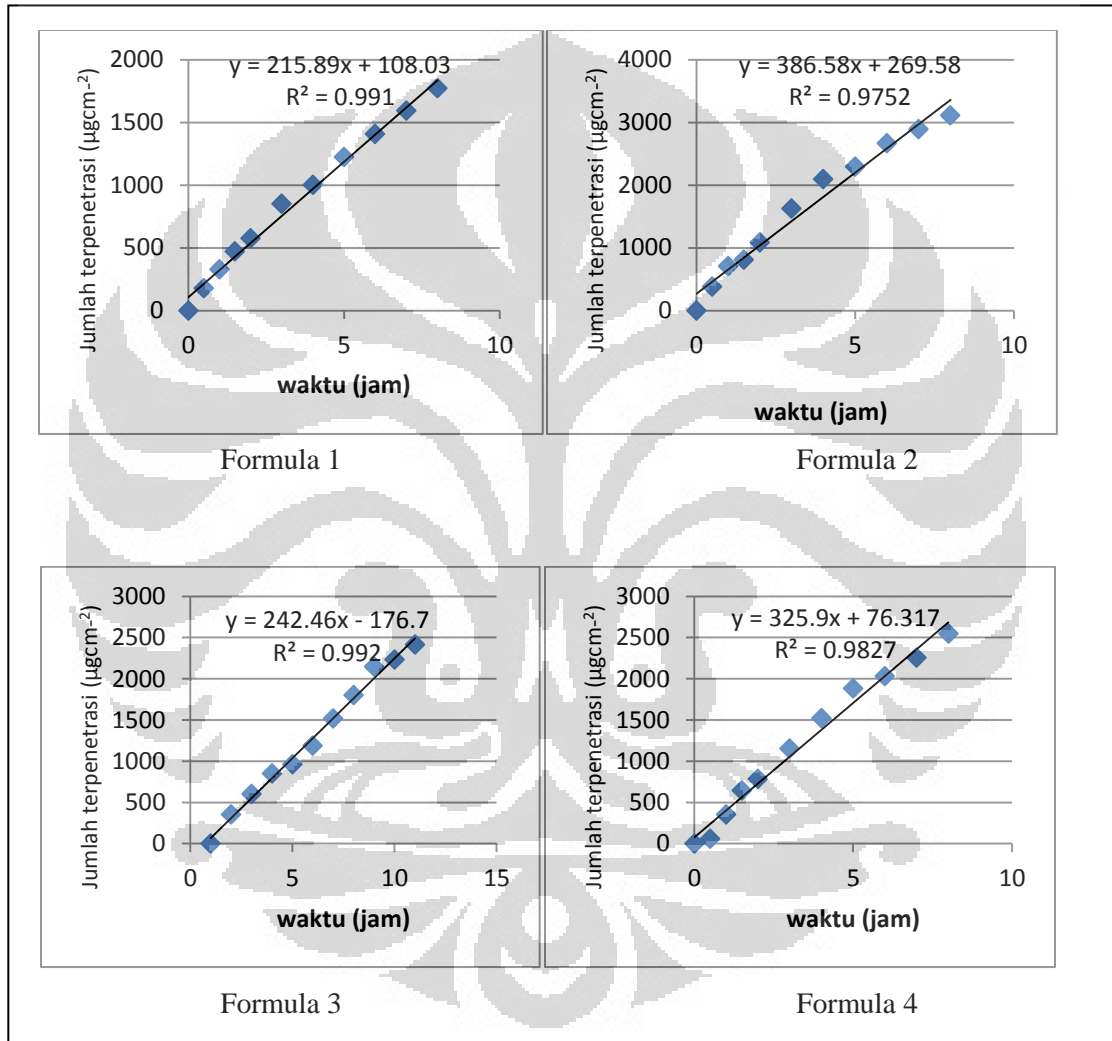


**Lampiran 10** Spektrum serapan larutan standar ketoprofen dalam dapar fosfat pH 7,4 dengan konsentrasi 10,05 ppm pada panjang gelombang maksimum 260,6 nm

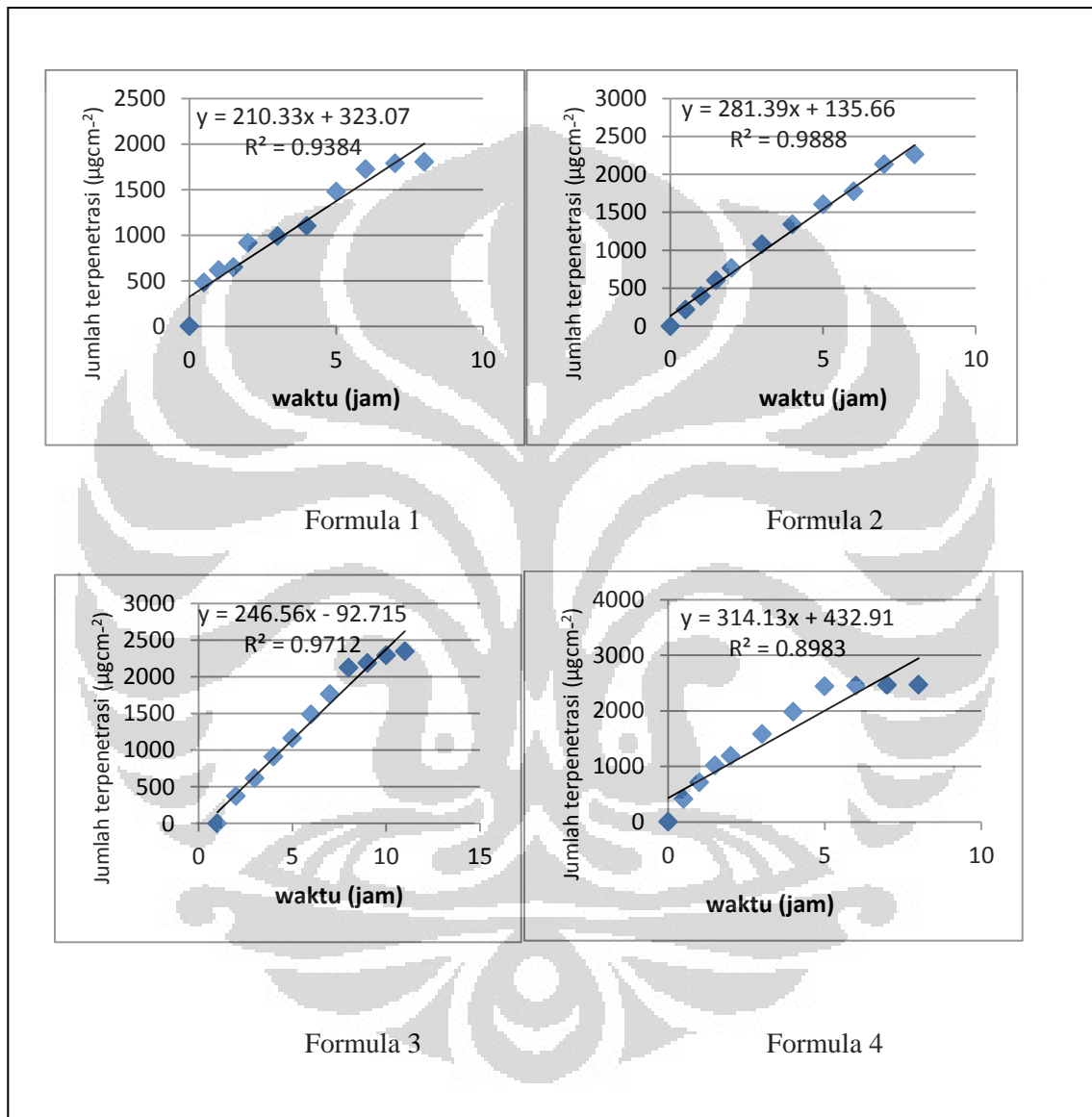




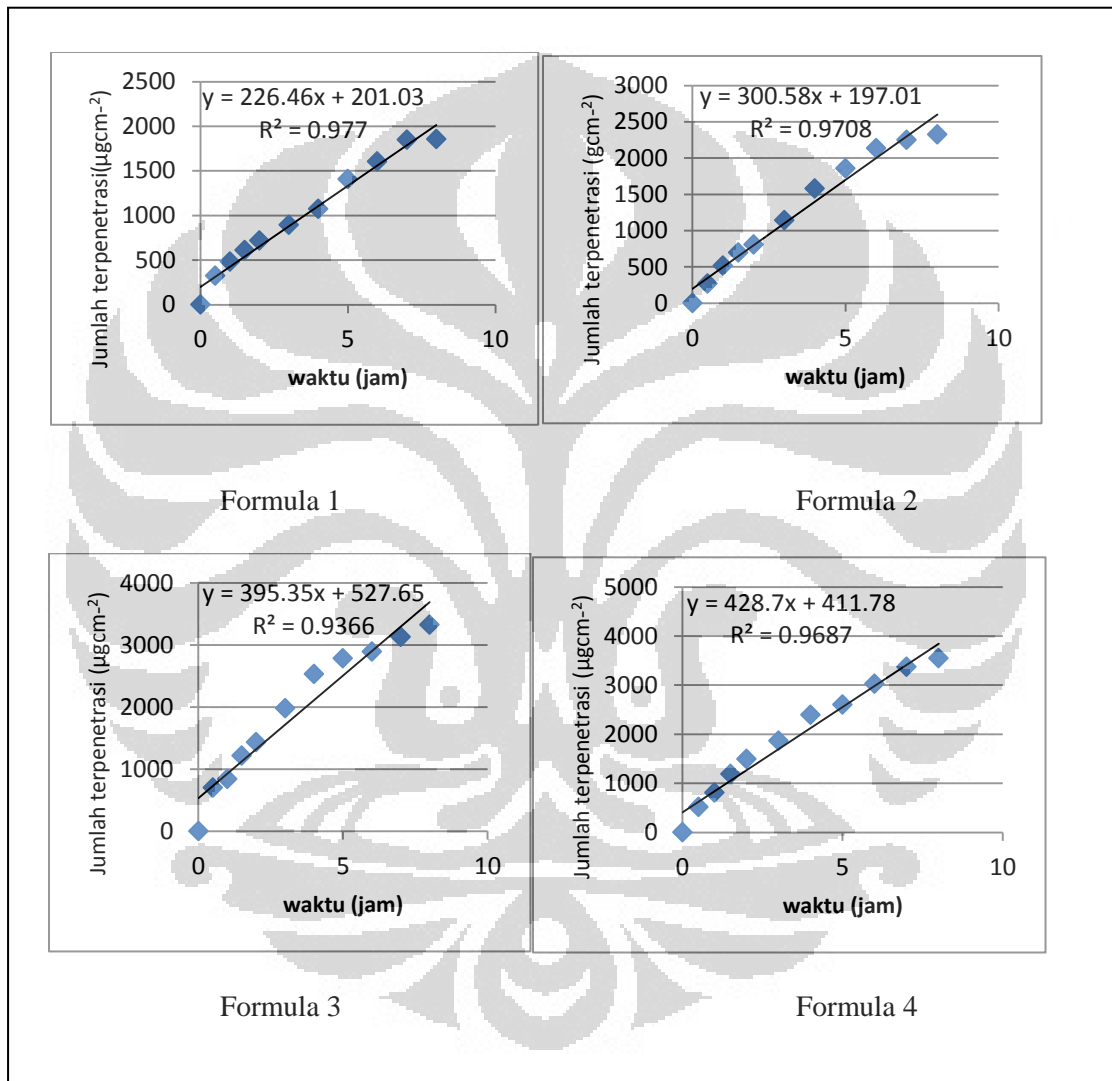
**Lampiran 11** Jumlah kumulatif ketoprofen yang terpenetrasi persatuan luas membran percobaan 1 dari sediaan gel formula 1, formula 2, formula 3 dan formula 4



**Lampiran 12** Jumlah kumulatif ketoprofen yang terpenetrasi persatuan luas membran percobaan 2 dari sediaan gel formula 1, formula 2, formula 3 dan formula 4



**Lampiran 13** Jumlah kumulatif ketoprofen yang terpenetrasi persatuan luas membran percobaan 3 dari sediaan gel formula 1, formula 2, formula 3 dan formula 4



**Lampiran 14** Sediaan formula 4 gel Ketoprofen pasaran

**Lampiran 15** Data uji indeks mengembang pada medium aquadest pH 5

<b>Waktu (menit)</b>	<b>karaginan</b>	<b>Gelatin</b>	<b>Kompleks polielektrolit gelatin- karaginan</b>	<b>Campuran Fisik</b>
<b>15</b>	135,54	64,70	5,31	85,72
<b>30</b>	148,07	0	12,94	89,22
<b>45</b>	230,67	0	72,39	326,49
<b>60</b>	237,23	0	106,87	402,04
<b>75</b>	344,24	0	109,55	417,12
<b>90</b>	492,78	0	121,67	450,4
<b>105</b>	505,01	0	166,72	137,91
<b>120</b>	552,94	0	177,18	139,72

**Lampiran 16.** Data uji indeks mengembang pada medium dapar fosfat pH 7,4

<b>Waktu (menit)</b>	<b>karaginan</b>	<b>Gelatin</b>	<b>Kompleks polielektrolit gelatin- karaginan</b>	<b>Campuran Fisik</b>
<b>15</b>	152,43	168,16	30,94	3,34
<b>30</b>	206,59	0	81,3	5
<b>45</b>	215,89	0	110,75	6,15
<b>60</b>	266,24	0	115,28	6,75
<b>75</b>	269,82	0	141,48	58,77
<b>90</b>	275,62	0	142,63	74,8
<b>105</b>	316,79	0	169,27	92,38
<b>120</b>	359,09	0	193,4	93,44

**Lampiran 17** Data uji indeks mengembang pada medium dapar HCl pH 1,2

Waktu (menit)	karaginan	Gelatin	Kompleks polielektrolit gelatin-karaginan	Campuran Fisik
15	138,47	0	74,88	43,32
30	175,65	0	144,67	95,8
45	215,92	0	181,2	100,16
60	354,22	0	208,65	114,86
75	386,66	0	226,45	126,57
90	401,62	0	234,83	143,79
105	408,92	0	246,34	157,41
120	416,28	0	286,18	172,88

**Lampiran 18** Perhitungan viskositas gel formula 1 spindel 6

gel	spindel	kecepatan (rpm)	Dial reading (dr)	Faktor Koreksi (f)	viskositas $\mu = dr \times f$	Shearing Stress $F/A = dr \times 7,187$ (dyne/cm <sup>2</sup> )	Rate of share $Dv/dr = F/A \times 1/\mu$
F1	6	0.5	5.5	8000	44000	39.5285	0.000898375
		1	6.5	4000	26000	46.7155	0.00179675
		2	10	2000	20000	71.87	0.0035935
		2.5	11.5	1600	18400	82.6505	0.004491875
		4	14	1000	14000	100.618	0.007187
		5	20.5	800	16400	147.3335	0.00898375
		10	24	400	9600	172.488	0.0179675
		20	27.5	200	5500	197.6425	0.035935
		50	29.5	80	2360	212.0165	0.0898375
		50	29.5	80	2360	212.0165	0.0898375
		20	25	200	5000	179.675	0.035935
		10	21.5	400	8600	154.5205	0.0179675
		5	18	800	14400	129.366	0.00898375
		4	15.5	1000	15500	111.3985	0.007187
		2.5	13.5	1600	21600	97.0245	0.004491875
		2	10.5	2000	21000	75.4635	0.0035935
1	7.5	4000	30000	53.9025	0.00179675		
0.5	5	8000	40000	35.935	0.000898375		

**Lampiran 19** Perhitungan viskositas gel formula 2 spindel 6

gel	spindel	kecepatan (rpm)	Dial reading (dr)	Faktor Koreksi (f)	viskositas $\mu = dr \times f$	Shearing Stress $F/A = dr \times 7,187$ (dyne/cm <sup>2</sup> )	Rate of share $Dv/dr = F/A \times 1/\mu$
F2	6	0.5	5.5	8000	44000	39.5285	0.000898375
		1	7	4000	28000	50.309	0.00179675
		2	8.5	2000	17000	61.0895	0.0035935
		2.5	9	1600	14400	64.683	0.004491875
		4	10.5	1000	10500	75.4635	0.007187
		5	11.5	800	9200	82.6505	0.00898375
		10	13.5	400	5400	97.0245	0.0179675
		20	15.5	200	3100	111.3985	0.035935
		50	20.5	80	1640	147.3335	0.0898375
		50	20	80	1600	143.74	0.0898375
		20	14.5	200	2900	104.2115	0.035935
		10	12	400	4800	86.244	0.0179675
		5	11	800	8800	79.057	0.00898375
		4	10.5	1000	10500	75.4635	0.007187
		2.5	9	1600	14400	64.683	0.004491875
		2	8	2000	16000	57.496	0.0035935
		1	6	4000	24000	43.122	0.00179675
		0.5	5	8000	40000	35.935	0.000898375

**Lampiran 20** Perhitungan viskositas gel formula 3 spindel 6

gel	spindel	kecepatan (rpm)	Dial reading (dr)	Faktor Koreksi (f)	viskositas $\mu = dr \times f$	Shearing Stress $F/A = dr \times 7,187$ (dyne/cm <sup>2</sup> )	Rate of share $Dv/dr = F/A \times 1/\mu$
F3	6	0.5	5	8000	40000	35.935	0.000898375
		1	7	4000	28000	50.309	0.00179675
		2	8	2000	16000	57.496	0.0035935
		2.5	9.5	1600	15200	68.2765	0.004491875
		4	10.5	1000	10500	75.4635	0.007187
		5	11.5	800	9200	82.6505	0.00898375
		10	14	400	5600	100.618	0.0179675
		20	17	200	3400	122.179	0.035935
		50	21	80	1680	150.927	0.0898375
		50	21	80	1680	150.927	0.0898375
		20	15	200	3000	107.805	0.035935
		10	12	400	4800	86.244	0.0179675
		5	10.5	800	8400	75.4635	0.00898375
		4	9.5	1000	9500	68.2765	0.007187
		2.5	9	1600	14400	64.683	0.004491875
		2	8	2000	16000	57.496	0.0035935
		1	6.5	4000	26000	46.7155	0.00179675
		0.5	4.5	8000	36000	32.3415	0.000898375

**Lampiran 21** Perhitungan konsistensi gel formula 1, 2, dan 3

Sediaan	Konsistensi (1/10 mm)	Yield Value (dyne/cm <sup>2</sup> )
F1	335	3289.41
F2	395	2366.00
F3	370	2696.53



**Lampiran 22** Serapan ketoprofen standar dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 pada  $\lambda$  260,6

<b>x (ppm)</b>	<b>y(A)</b>
1.005	0.0746
2.01	0.135
3.015	0.2136
4.02	0.2813
5.025	0.3551
6.03	0.4237
8.04	0.5671
10.05	0.7272
12.06	0.8455

**Lampiran 23** Hasil penetapan kadar uji perolehan kembali ketoprofen dalam sediaan gel formula 1, 2, 3, 4

<b>Formula</b>	<b>Konsentrasi (ppm)</b>	<b>Serapan (A)</b>	<b>Kadar perolehan Kembali (%)</b>
F1	8,3288	0,0156	107,5
	10,411	0,0182	100,60
	12,4932	0,0198	91,21
	104,11	0,1827	100,99
F2	8,3608	0,0147	101,57
	10,451	0,0178	98,39
	12,5412	0,0216	99,50
	104,51	0,1801	99,56
F3	8,236	0,0142	98,12
	10,295	0,0186	102,82
	12,354	0,0219	100,88
	102,95	0,1876	103,70
F4	8,2328	0,0155	107,10
	10,291	0,0201	111,11
	12,3492	0,0239	108,72
	102,91	0,1744	96,40

**Lampiran 24** Hasil uji penetrasi ketoprofen dalam larutan dapar fosfat pH 7,4  
dari sediaan gel formula 1, 2, 3, dan 4

waktu	Jumlah kofein terpenetrasi ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
0	0	0	0	0
30	321.95 ± 112.36	289.64 ± 34.35	475.34 ± 12.27	327.15 ± 73.31
60	463.47 ± 94.87	493.65 ± 15.73	685.76 ± 13.15	625.86 ± 70.95
90	576.99 ± 27.68	702.84 ± 66.31	992.37 ± 44.73	949.77 ± 120.77
120	736.13 ± 138.15	839.83 ± 29.82	1185.04 ± 141.55	1154.27 ± 219.49
180	911.99 ± 68.07	1282.30 ± 46.10	1551.80 ± 210.29	1533.43 ± 203.22
240	1058.67 ± 18.74	1671.70 ± 166.10	1937.33 ± 173.24	1946.73 ± 295.5
300	1368.33 ± 49.14	1918.13 ± 180.38	2234.70 ± 226.70	2308.23 ± 113.84
360	1578.20 ± 83.51	2193.67 ± 254.63	2407.87 ± 30.55	2501.53 ± 296.28
420	1742.43 ± 43.56	2424.07 ± 84.92	2549.53 ± 40.23	2695.97 ± 146.30
480	1809.73 ± 33.45	2565.97 ± 45.25	2693.30 ± 48.80	2853.23 ± 56.78

**Lampiran 25** Hasil perhitungan fluks ketoprofen tiap waktu pengambilan dari  
sediaan gel formula 1, 2, 3, dan 4 berdasarkan uji penetrasi  
selama 8 jam

waktu	Fluks kofein ( $\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$ )			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
0	0	0	0	0
30	643.90 ± 319.76	579.27 ± 165.25	950.67 ± 390.63	923.6 ± 477.85
60	463.47 ± 163.65	493.65 ± 185.5	685.76 ± 134.13	762.28 ± 241.55
90	384.66 ± 62.87	468.56 ± 69.56	661.57 ± 132.11	734.99 ± 185.32
120	368.06 ± 85.58	419.91 ± 45.66	592.52 ± 118.27	670.14 ± 178.82
180	304.00 ± 23.80	427.43 ± 99.26	517.27 ± 133.23	574.71 ± 120.05
240	275.18 ± 12.90	417.93 ± 95.91	484.33 ± 131.83	546.74 ± 109.49
300	273.67 ± 26.36	386.63 ± 65.39	446.94 ± 100.19	504.12 ± 75.31
360	263.03 ± 26.72	365.61 ± 74.58	401.31 ± 69.97	456.27 ± 83.47
420	248.92 ± 18.99	346.30 ± 58.17	364.22 ± 71.62	416.74 ± 85.15
480	226.22 ± 5.18	320.74 ± 58.87	336.66 ± 68.40	375.77 ± 75.08

**Lampiran 26** Hasil perhitungan fluks ketoprofen dari sediaan gel formula 1, 2, 3, dan 4

Formula Gel	Fluks 1 ( $\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$ )	Fluks 1 ( $\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$ )	Fluks 1 ( $\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$ )	Rata-rata ( $\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$ )	SD
F1	226,46	210,33	215,89	218,16	$\pm 8,19$
F2	300,58	281,39	386,58	325,31	$\pm 56,02$
F3	395,35	246,56	242,26	325,21	$\pm 87,17$
F4	428,7	314,13	325,9	356,24	$\pm 63,02$

**Lampiran 27** Hasil jumlah Kumulatif ketoprofen yang terpenetrasi, persentase jumlah ketoprofen yang terpenetrasi dan fluks ketoprofen dari sediaan gel formula 1, 2, 3, dan 4 berdasarkan uji penetrasi selama 8 jam

Formula	Jumlah kumulatif ketoprofen yang tepenetrasi ( $\mu\text{g/cm}^2$ )	% jumlah kumulatif ketoprofen yang terpenetrasi	Fluks ( $\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$ )
F1	$1809,73 \pm 33,45$	$15,47 \pm 0,36$	$226,22 \pm 5,18$
F2	$2565,97 \pm 42,25$	$19,46 \pm 0,39$	$320,74 \pm 58,87$
F3	$2693,30 \pm 48,80$	$20,37 \pm 0,3$	$336,66 \pm 68,40$
F4	$2853,23 \pm 56,78$	$21,33 \pm 0,42$	$375,77 \pm 75,08$

**Lampiran 28** Contoh perhitungan *yield value* dari pengukuran konsistensi formula 1

Untuk mencari nilai *yield value* digunakan rumus:

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

$S_o = \text{Yield value (dyne/cm}^2\text{)}$

$m = \text{Massa kerucut}$

$g = \text{Gravitasi}$

$p = \text{Dalamnya penetrasi}$

$n = \text{konstanta, yaitu 2}$

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

Data

dalamnya penetrasi = 335 1/10 mm

massa kerucut = 263,5 g

$\text{Yield value} = \frac{0,14281 \times 263,5 \times 981}{(3,35)^2} = 3289,41 \text{ dyne/cm}^2$

**Lampiran 29** Contoh perhitungan kembali ketoprofen dalam sediaan

Persamaan regresi :  $y = 0,071 x - 0,0019$  dengan  $r = 0,99964$

Gel ditambahkan dapar fosfat pH 7,4 10 ml sehingga memisah



Larutan disaring dalam labu tentukur 100,0 ml, kemudian basis yang terendap dicuci 3 kali dengan volume pencucian 5 ml



pipet 1 ml

Masukkan ke labu 100,0 ml dan cukupkan dengan dapar fosfat pH 7,4 hingga batas 100,0 ml



Larutan tersebut dipipet 10,0 ml dan diencerkan lagi dengan dapar fosfat pH 7,4 hingga batas 100,0 ml

Larutan diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis

$$\text{Faktor pengenceran} = \frac{100 \times 100}{10} = 1000$$

Perolehan kembali ketoprofen

Berat gel formula 1 sebesar 1 g (mengandung 25 mg ketoprofen)

Serapan yang diperoleh 0,0182

Kadar diperoleh = 10,411 ppm

$$\text{Perolehan kembali} = \frac{\text{kadar diperoleh} \times \text{faktor pengenceran}}{\text{bobot ketoprofen seharusnya}} = 100,60\%$$

**Lampiran 30** Contoh perhitungan jumlah ketoprofen yang terpenetrasi dari sediaan gel formula 1 pada menit ke-30

$$\text{Serapan (y)} = 0,2687$$

$$y = 0,071 x - 0,0019$$

$$x = 3,8113$$

Faktor pengenceran (FP) = volume labu tentukur : volume sampling

$$= 10 \text{ ml} : 0,5 \text{ ml} = 20x$$

Konsentrasi terpenetrasi =  $x \cdot \text{FP}$

$$= 3,8113 \cdot 20 = 76,225 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

Rumus jumlah kumulatif yang terpenetrasi :

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

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

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

$\sum_{i=1}^{n-1} C_i$  = Jumlah konsentrasi kofein ( $\mu\text{g/ml}$ ) pada sampling pertama (menit ke-10 hingga sebelum menit ke-n)

V = Volume sel difusi Franz

S = Volume sampling (0,5 ml)

A = Luas area membran

$$Q = \frac{(76,225 \times 13) + (38,113 \times 0,5)}{2,1372} = 481,5 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$$

Jadi, jumlah kofein yang terpenetrasi dari sediaan gel formula 1 pada menit ke-10 adalah  $481,5 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$

**Lampiran 31** Contoh perhitungan fluks ketoprofen dari sediaan gel formula 1

Kecepatan penetrasi kofein (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 kofein yang melalui membran ( $\mu\text{g}$ )

$t$  = Waktu (jam)

Diketahui :  $M/S = 1809,73 \pm 33,45 \mu\text{g}/\text{cm}^2$

$$(M/S)_1 = 1853 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

$$(M/S)_2 = 1805,7 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

$$(M/S)_3 = 1770,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

$$J_1 = \frac{1853}{8} = 231,63 \mu\text{g cm}^{-2}\text{jam}^{-1}$$

$$J_2 = \frac{1805,7}{8} = 225,714 \mu\text{g cm}^{-2}\text{jam}^{-1}$$

$$J_3 = \frac{1770,5}{8} = 221,31 \mu\text{g cm}^{-2}\text{jam}^{-1}$$

$$J \text{ rata-rata} = 226,22 \pm 5,18 \mu\text{g cm}^{-2}\text{jam}^{-1}$$

Jumlah fluks kofein dari sediaan gel formula 1 adalah

$$226,22 \pm 5,18 \mu\text{g cm}^{-2}\text{jam}^{-1}.$$

**Lampiran 32** Contoh perhitungan persentase jumlah kumulatif ketoprofen yang terpenetrasi dari sediaan gel formula 1

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

100%

Sampel yang diaplikasikan pada kulit sebanyak 1 g

Dalam 1 g sampel mengandung ketoprofen sebanyak 25 mg = 25.000 µg

Data 1

$$\% \text{jumlah kumulatif terpenetrasi} = \frac{1853 \times 2,1372}{25000} \times 100\% = 15,84\%$$

Data 2

$$\% \text{jumlah kumulatif terpenetrasi} = \frac{1805,7 \times 2,1372}{25000} \times 100\% = 15,43\%$$




Data 3

$$\% \text{jumlah kumulatif terpenetrasi} = \frac{1770,5 \times 2,1372}{25000} \times 100\% = 15,13\%$$




Jadi % jumlah kumulatif kofein yang terpenetrasi dari sediaan gel adalah  $15,37 \pm 0,36\%$




## Lampiran 33 Sertifikat analisis karaginan kappa

 <b>P.T. GALIC ARTABAHARI</b> SEAWEED FARMING, EXTRACTION, & CARRAGEENAN INDUSTRY KP. CIKEDOKAN, DESA SUKADANAU, CIKARANG BARAT, BEKASI 17520 JAWA BARAT, INDONESIA TELP. : (021) 8900782, 8901057, 8901058 FAX : (021) 8900783 E-MAIL : gabind@indosat.net.id • Website : http://www.ptgab.com		 ISO 9001 - 2008
<b>CERTIFICATE OF ANALYSIS</b>		<b>ORIGINAL</b>
<b>Product Specification</b>		
<b>Material</b>	: Semi Refined Carrageenan (Food Application)	
<b>Product Code</b>	: ICNU 306 (Kappa)	
<b>Batch No.</b>	: ICNU20093	
<b>Production date</b>	: 02.10.2010 ; Expired date : 02.10.2012	
<b>Tanggal Pengiriman</b>	: 18.10.2010	
<b>Tujuan</b>	:	
<b>Quantity</b>	: 10 Kg	
<b>Parameter</b>		<b>Hasil Uji</b>
<b>Form</b>	Powder	
<b>Color</b>	Cream to light brown	
<b>Moisture Content</b>	8.31	
<b>Using Halogen Moisture Analyser</b>		
<b>Ash</b>	27.60 %	
<b>pH</b>	9.27	
<b>(1,5 % sol'n at 60 °C)</b>		
<b>Gel Strength</b>		
<b>• Viscosity</b>	23.75 cps	
<b>(1,5 % at 75 °C)</b>		
<b>Using Brookfield RVF spindle 1 @ 20 rpm</b>		
<b>• Salt gel</b>	457 g/cm <sup>2</sup>	
<b>(1,5 % gel in 0,2 % KCL at 10 °C)</b>		
<b>Using LFRA Texture Analyser</b>		
<b>Microbiologi :</b>		
<b>• Total Plate Count</b>	9,000 colony/gr	
<b>• Yeast &amp; Mould</b>	Negative	
<b>Nett Weight</b>	25 kg/bag	
<b>Particle Size</b>	Pass 150 M (106 µm), min 95 %	
<b>Shelf life</b>	24 months	
<b>Cara Penyimpanan</b>	Max temp ruang 30°C Max humidity 60 %	
PT. Galic Artabahari		
 Tatiek Sivawati QC Manager		

## Lampiran 34 Sertifikat analisis Karaginan iota

 <b>P.T. GALIC ARTABAHARI</b> SEAWEED FARMING, EXTRACTION, & CARRAGEENAN INDUSTRY KP. CIKEDOKAN, DESA SUKADANAU, CIKARANG BARAT, BEKASI 17520 JAWA BARAT, INDONESIA TELP. : (021) 8900782, 8901057, 8901058 FAX : (021) 8900783 E-MAIL : gabind@indosat.net.id • Website : http://www.ptgab.com		
<b>CERTIFICATE OF ANALYSIS</b>		
<b>ORIGINAL</b>		
<u>Product Specification</u>		
Material	: Semi Refined Iota Carrageenan	
Product Symbol	: ID1006 (iota)	
Batch Number	: ID20033	
Production Date	: 04.05.2010 ; Expired date : 04.05.2012.	
Tanggal Pengiriman	: 18.10.2010	
Tujuan	:	
Quantity	: 10 Kg	
<u>Parameter</u>		
Form	Powder	
Color	Cream to Brown powder	
Moisture Content	8.85 %	
Ash	30.04 %	
pH	9.35	
(1.5 % at 75° C)		
Gel Strength		
• Viscosity	16.25 cps	
(1.5% gel in water at 75°C)		
Brookfield Viscometer RVF		
(spindle No.1,20 rpm)		
• Salt gel	149 g/cm <sup>2</sup>	
(2 % gel in 0.2% KCl + 0.2% CaCl <sub>2</sub> at 20°C)		
Microbiologi		
• Total Plate Count	7,000 colony/gram	
• Yeast & Mould	Negative	
Particle Size	Pass 106 µ min 95%	
Shelf Life	24 months	
Nett Weight	25 Kg / Bag	
PT. Galic Artabahari		
		
Tatiek Sivawati		
QC Manager		

## Lampiran 35 Sertifikat analisis ketoprofen

  
CHEMO

13AK02300  
B/12/11/0294A

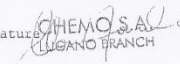
**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

Product: KETOPROFEN

Batch . . . . . : 4102459001 ✓      Quantity . . . . . : 300.00 KGR  
MFG. Date . . . . . : December 2010 ✓      Retest Date . . . . . : December 2013 ✓


TEST	SPECIFICATIONS	RESULTS
DESCRIPTION	White or almost white crystalline powder	Conforms ✓
IDENTIFICATION	IR: similar to the reference standard UV: similar to the reference standard	Conforms Conforms
MELTING POINT	93.0 - 96.0 °C	94.7 - 95.1 °C ✓
SULPHATED ASH	Not more than 0.1 %	0.05 % ✓
LOSS ON DRYING	Not more than 0.5 %	0.14 % ✓
RELATED SUBSTANCES (HPLC)	Any single impurity: not more than 0.5 % Total impurities: not more than 1.0 %	0.39 % ✓ 0.69 % ✓
ASSAY	98.5 - 100.5 % on dried substance	99.7 % ✓
BULK DENSITY LOOSE	0.19 - 0.25 g/ml	0.22 g/ml ✓
BULK DENSITY TAPPED	0.29 - 0.36 g/ml ✓	0.32 g/ml ✓
REMARKS	This product complies with BP 93	
STORAGE CONDITIONS	Hygroscopic: Preserve in tight container	

The above data results have been received from the Quality Control Dept.

Technical Director Signature   
CHEMO S.A.  
LUGANO BRANCH

Chemo S.A. Lugano Branch, Via F. Pelli 17, P.O. Box, 6901 Lugano, Switzerland  
Tel. + 41 91 973 21 01 Fax + 41 91 973 21 06 www.chemogroup.com  
Swiss VAT nr. 655 671 Austrian VAT nr. ATU64506412

## Lampiran 36 Sertifikat analisis Menthol

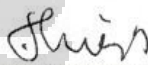
**SERTIFIKAT ANALISA**  **CHEMIKA**


Nama Bahan : Menthol  
No Batch : J374/05 (041001)  
Ex : Polar Bear - China

Jenis Pemeriksaan	Persyaratan (FI IV)	Hasil Pemeriksaan
Pemerian	Habtur berbentuk jarum atau prisma, tidak berwarna, bau tajam seperti muryak permen, rasa panas dan aromatik diikuti rasa dingin	sesuai
Identifikasi	Larutkan 10 mg dalam 1 ml asam sulfat P, tambahkan 1 ml larutan vanilin P, terjadi warna kuning jingga	positif
Kelarutan	Sukar larut dalam air, mudah larut dalam etanol	sesuai
Suhu Lebur	41 °C - 44 °C	42,0°C
Sisa Penguapan	Tidak lebih dari 0,05%	0,018%
Zat bersifat fenol	Pada larutan 5% dalam etanol tambahkan Larutan besi(III)klorida P, tidak terjadi warna	sesuai

*Kesimpulan: Memenuhi Syarat*

Cikarang, 14 Maret 2005

Pemeriksa  
  
Yeyen Sri Dhamayanty  
Analisis

Penanggung Jawab  
  
Dra. Tri Hartati  
Apoteker  
SIK 3836/B

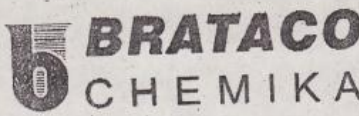
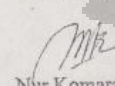
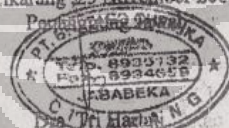
**KANTOR PUSAT** : Jl. Cideng Barat No. 78 Jakarta Pusat 10150, Telp. : (021) 3522733 (Hunting 5 Lines)  
Fax. : (021) 3452625, E-mail : brilio@idola.net.id

**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. 89 Telp. (031) 5322887, 5467667, 5325057 Fax (031) 5310465
- SEMARANG : Jl. Paterongan Timur No. 4 Telp. (024) 414980, 412300 Fax. (024) 412300
- BANDUNG : Jl. Kienteng No. 8 Telp. (022) 877129, 830807, 830808 Fax. (022) 831979
- MEDAN : Jl. Terusan Jakarta No. 77 G Telp. : (022) 7101277, 7210308-310 Fax. : (022) 7101277

**KANTOR PERWAKILAN** : Palembang, Padang, Lampung, Balikpapan, Ujung Pandang, Banjarmasin, Manado dan Denpasar

## Lampiran 37 Sertifikat analisis etanol 96%

HASIL PEMERIKSAAN			
Nama Bahan	: Alcohol 96%		
No Batch	: J 1995/08		
Ex	: lokal		
<i>Jenis Pemeriksaan</i>	<i>Hasil Pemeriksaan</i>		
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 kromatrat 50 mg dan asam sulfat P 75 ml dan air 33.3 ml : tidak ungu		
Kesamaan	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		
<i>Kesimpulan : Memenuhi Syarat F.I.V</i>			
Pemeriksa		Cikarang 25 November 2008	
			
Nur Komarawati		Apoteker	
Analisis		SIK 3836/B	
KANTOR PUSAT	: Jl. Gedung Besar No. 78 Jakarta Pusat 10150, Telp. : (021) 3522733 (Hunting 5 Lines) Fax. : (021) 3462825, E-mail : brataco@indofala.net.id		
KANTOR CABANG	: ● JAKARTA : Jl. Mangga Besar V No. 5, Jakarta 11180 Telp. : (021) 6120312 (Hunting 3 Lines) (021) 6200113 (Hunting 3 Lines) Fax. : (021) 6202430		
	● BURUHAYU : Jl. Tidar No. 60 Telp. (031) 6322887, 6407667, 6325057 Fax. (031) 5310485		
	● SEMARANG : Jl. Plerongan Timur No. 4 Telp. (024) 414980, 412300 Fax. (024) 412300		
	● BANDUNG : Jl. Kienteng No. 8 Telp. (022) 677129, 630807, 630800 Fax. (022) 631978		
	Jl. Terusan Jakarta No. 77 G Telp. : (022) 7101277, 7210308-310 Fax. : (022) 7101277		

## Lampiran 38 Sertifikat analisis gliserin


**PT. BRATACO**


**HASIL PEMERIKSAAN**

Nama Bahan : Glycerin  
 Batch : J 0877/11 (11080388-G8)  
 Ex : P & G  
 ED : 04/2014  
 Grade : farma

Jenis Pemeriksaan	Persyaratan FI IV	Hasil Pemeriksaan
Pemertan	Cairan, jernih, tidak berwarna, tidak berbau, rasa manis diikuti rasa hangat, higroskopik	56300
Kelarutan	Dapat bercampur dengan air dan etanol, praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter	56300
Identifikasi	Panaskan dengan kalium bisulfat P. terjadi uap merangsang	Pos
pH	5,5 - 7,5	5,0
Kadar Air	≤ 2,0%	1,3%
Index Bias	1,471 - 1,474	1,473
Reaktivitas	1,255 - 1,260 g/glycerin dengan kadar 98,0% - 100,0%	1,257

**Kesimpulan : Memenuhi Syarat**

Pemeriksa :   
 Tatiana Suhartono  
 Scientific

Pengantar :   
 N. S. G. J. S. K.  
 SIK 308676

HEAD OFFICE :  
 BRANCH OFFICE :  
 SUB BRANCH OFFICE :

1. Liding Barat No. 10, Surabaya  
 2. Jember  
 3. Tumpang Sekeloa No. 776, Bandung  
 4. Bantaragung No. 4, Semarang  
 5. SURABAYA : J. Tidar No. 89, Surabaya  
 6. MEDAN : J. Iskandar  
 7. CEPANBAR : J. Gede Subroto Barat No. 200C, Depok

## Lampiran 39 Sertifikat analisis metilparaben

14 Agustus 2010  
HASIL PEMERIKSAAN

PT. BRATACO

Nama Bahan : Methyl Paraben (MPasin)  
No Batch : J 0096/10 (MP-103/08-09)  
Ex : Indis  
E.D : 10-2013  
Ornde : farma

Jenis Pemeriksaan	Persyaratan/PT IV	Hasil Pemeriksaan
Pemeriksaan	Serbuk putih, halus, kekil, tidak berwarna, Putih, tidak berbau pada bau khas lemah, mempunyai titik leleh terbakar	Sesuai
Kelarutan	Sukar larut dalam air, benzene; mudah larut dalam etanol dan eter	Sesuai
Identifikasi	Dididihkan 10 mg dengan 10 ml air, dinginkan, tambahkan 0,05 ml larutan besi (III) klorida P; terjadi warna kungu kemerahan	Positif
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 dalam 7 tabung masing-masing 1 P; larutan berwarna kuning	Sesuai
Jarak Leleh	125° C - 128° C	127° C
Isolasi	99,95% - 100,5%	99,97%
Kesimpulan : Memenuhi Syarat		
<p>Cikarang, 25-01-2010</p> <p>PT. BRATACO CHEMICAL</p> <p>Jl. Raya Cikarang - Bandung No. 100 Cikarang, Jawa Barat 40132 Telp. (0261) 8024000, 8024001 Faks. (0261) 8024002, 8024003 E-mail: info@brataco.com, sales@brataco.com</p> <p>Apoteker SIR 3836/11</p>		


HEAD OFFICE  
BRATACO CHEMICAL

Jl. Raya Cikarang - Bandung No. 100  
Cikarang, Jawa Barat 40132  
Telp. (0261) 8024000, 8024001  
Faks. (0261) 8024002, 8024003  
E-mail: info@brataco.com, sales@brataco.com

PT. BRATACO CHEMICAL  
Jl. Raya Cikarang - Bandung No. 100  
Cikarang, Jawa Barat 40132  
Telp. (0261) 8024000, 8024001  
Faks. (0261) 8024002, 8024003  
E-mail: info@brataco.com, sales@brataco.com

## Lampiran 40 Sertifikat analisis propilparaben

**PT. BRATACO**



**HASIL PEMERIKSAAN**


Nama Bahan : Nipazol/ 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, 25 - 11-2009  
 Penanggung Jawab  
  
Dra. Tri Hartati  
 Apoteker  
 S.I.K. 3836/B

---

HEAD OFFICE : Cikarang No. 11, Jakarta Pusat 10131, Telp. (021) 862759 (Pusat), Fax. (021) 8627734, E-mail: info@brataco.com  
 BRANCH OFFICE :  
 - JAKARTA : J. Mangrove Dean 11 No. 11, Jakarta 10130 Telp. (021) 8627733 (Pusat) & Sekeloa Fax. (021) 8627493  
 - BANTULING : J. Sekeloa Raya Blok 7/2 Jln. 6, Jakarta 10245 Telp. (021) 4554680-847 Fax. (021) 4558814  
 - SURABAYA : J. Sekeloa Raya Blok 7/2 Jln. 6, Jakarta 10245 Telp. (021) 8627732, 8000000 Fax. (021) 8001878  
 - SEMARANG : J. Tugu Jember No. 110, Semarang Telp. (061) 5191377, 13 0000-309 Fax. (061) 7218810  
 - YOGYA : J. Prolog, Klaten No. 18 Telp. (0274) 84192/3, 3410000 Fax. (0274) 8418880  
 - MEDAN : J. Murni No. 11, Medan Telp. (061) 412348, 812000 Fax. (061) 842049  
 - MALANG : J. Tugu No. 11, Malang Telp. (0341) 872387, 512000 Fax. (0341) 5210488  
 - SOERABAYA : J. Tugu No. 11, Malang Telp. (0341) 872387, 512000 Fax. (0341) 5210488  
 SUB BRANCH OFFICE : TANGGAMANG, BOGOR, CIKARANG, GARUT, KARANG LAMPUR, KEDIRI, PURWOREJO, LEGAL, MALANG, SOERABAYA, DEPAKAR, PALEMBANG, MAKASSAR  
 The Brataco Chemicals and Intermediates Distributor



## Lampiran 41 Sertifikat analisis tikus putih



**BAGIAN PRODUKSI TERNAK DAGING KERJA DAN ANEKA TERNAK  
DEPARTEMEN ILMU PRODUKSI DAN TEKNOLOGI PETERNAKAN  
FAKULTAS PETERNAKAN  
INSTITUT PERTANIAN BOGOR**

---

Sekretariat : Jl. Agatis, Kampus IPB, Dramaga, Bogor 16680  
Telepon : (0251) 8624774, Fax. (0251) 8624774

---

**SURAT KETERANGAN**

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Dr. Ir. Asnath M Fuah, MS

Jabatan : Kepala Bagian Produksi Ternak Daging Kerja dan Aneka Ternak

Alamat : Jl. Agatis Kampus IPB Darmaga-Bogor

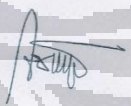

Telp. 0251-8624774, Fax. 0251-8624774

Menyatakan bahwa tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain *sprague dawley* (SD) yang dikembangkan di Laboratorium Aneka Ternak, Fakultas Peternakan IPB, Telah memenuhi syarat sebagai hewan uji untuk penelitian atau kegiatan praktikum.

Demikian surat keterangan ini dibuat dengan sebenar-benarnya.

Bogor 8 Maret 2012

Kepala Bagian  
Produksi Ternak Daging, Kerja dan Aneka Ternak

Dr. Ir. Asnath M. Fuah, MS  
NIP.195410151979032001

