



**PENGARUH ASAM TARTRAT TERHADAP LAJU PENETRASI
PERKUTAN KAFEIN DALAM BASIS GEL NATRIUM KARBOKSI
METILSELULOSA SECARA *IN VITRO***

SKRIPSI

Oleh:

Theresa Nurpeni Eka Putri

NIM 102210101035

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2015



**PENGARUH ASAM TARTRAT TERHADAP LAJU PENETRASI
PERKUTAN KAFEIN DALAM BASIS GEL NATRIUM KARBOKSI
METILSELULOSA SECARA *IN VITRO***

SKRIPSI

Diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Pendidikan Strata Satu Fakultas Farmasi dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

Theresa Nurpeni Eka Putri

NIM 102210101035

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2015

PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

1. Tuhan Yang Maha Esa yang senantiasa memberikan rahmat dan anugerah-Nya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penulisan skripsi.
2. Orang tua penulis Bpk. Germanus A. W. dan Ibu Christina S., terima kasih atas segala bimbingan, kasih sayang, dan dorongan yang diberikan dalam menentukan langkah tujuan selama hidup penulis.
3. Guru-guru penulis sejak TK hingga SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi terhormat yang telah menjadi tempat menimba ilmu.
4. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2010 dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“The moment when you want to quit is the moment when you need to keep pushing”

(Anonymous)

“Everything is going to be alright. Maybe not today but eventually.”

(Anonymous)

“God can restore what is broken and change it into something amazing. All you need is faith.”

(Joel 2:25)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama: Theresa Nurpeni Eka Putri

NIM: 102210101035

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Pengaruh Asam Tartrat Terhadap Laju Penetrasi Perkatan Kafein Dalam Basis Gel Natrium Karboksi Metilselulosa Secara *In Vitro*” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah penulis sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun, dan bukan karya jiplakan. Penulis bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari ini tidak benar.

Jember, 30 Juli 2015

Yang menyatakan,



Theresa Nurpeni Eka Putri

NIM. 102210101035

SKRIPSI

**PENGARUH ASAM TARTRAT TERHADAP LAJU PENETRASI
PERKUTAN KAFEIN DALAM BASIS GEL NATRIUM KARBOKSI
METILSELULOSA SECARA *IN VITRO***

Oleh:

Theresa Nurpeni Eka Putri

NIM 102210101035

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm.

Dosen Pembimbing Anggota : Budipratiwi W., S.Farm., M.Sc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Pengaruh Asam Tartrat Terhadap Laju Penetrasi Perkutan Kafein Dalam Basis Gel Natrium Karboksi Metilselulosa Secara *In Vitro*” telah diuji dan disahkan pada:

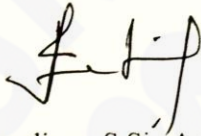
Hari, tanggal : 30 Juli 2015

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

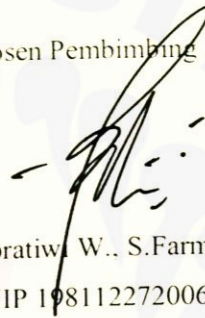
Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,



Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm.
NIP 198004052005012005

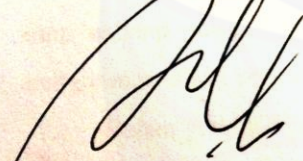


Budipratiwi W., S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP 198112272006042003

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,



Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP 198401242008011001



Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.
NIP 197503092001121001



Mengesahkan
Dekan,
Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.

NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Pengaruh Asam Tartrat Terhadap Laju Penetrasi Perkulutan Kafein Dalam Basis Gel Natrium Karboksi Metilselulosa Secara *In Vitro*: Theresa Nurpeni Eka Putri, 102210101035; 2015; 75 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Kulit merupakan bagian tubuh manusia yang sering digunakan sebagai tolok ukur penampilan fisik. Banyak orang berlomba-lomba memperindah kulit, mulai dari menggunakan produk-produk kosmetik hingga melakukan perbaikan pada kulitnya dengan melakukan operasi. Salah satu masalah kulit yang sering dialami oleh kebanyakan orang adalah selulit. Selulit dialami oleh pria dan wanita, namun presentase terbesar dialami oleh wanita (Barel, 2006). Selulit umumnya muncul setelah pubertas dan makin memburuk seiring bertambahnya umur. Selulit adalah kondisi lokal pada jaringan lemak dan jaringan ikat subkutan berupa parutan-parutan tidak rata pada kulit yang nampak seperti kulit jeruk (Barel, 2006). Penanganan selulit dapat dilakukan dengan menggunakan sediaan topikal krim, gel atau sediaan topikal lainnya yang mengandung bahan aktif tertentu untuk mengurangi selulit tersebut.

Bahan yang paling banyak serta aman digunakan pada golongan ini adalah kafein, yang biasanya digunakan dengan kadar 1-2% (Hexsel *et al.*, 2006). Kafein digunakan dalam produk dengan tujuan memberi efek lipolisis pada adiposit dengan menyebabkan inhibisi fosfodiesterase dan meningkatkan cAMP (*cyclic adenosine monophosphate*) (Rawlings, 2006).

Sediaan topikal yang dipilih adalah sediaan dalam bentuk gel dengan basis *carboxymethylcellulose sodium* (CMC Na). Gel dengan basis CMC Na stabil pada pH asam (Agoes, 2012), dan berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya pada gel natrium diklofenak dengan basis CMC Na menunjukkan

nilai laju penetrasi yang lebih baik dibandingkan dengan gel dengan basis HPMC dan karbopol (Rahmani, 2010).

Untuk meningkatkan kemampuan penetrasi obat melalui stratum korneum ditambahkan *penetration enhancer alpha hidroxy acid* (AHA). Pada penelitian ini dilakukan formulasi gel kafein dengan penambahan asam tartrat konsentrasi 0%; 0,3%; 0,6%; dan 0,9%. Penelitian ini dilakukan untuk melihat pengaruh asam tartrat terhadap mutu fisik gel kafein dan laju penetrasi perkutan gel kafein secara *in vitro*.

Uji laju penetrasi gel kafein dilakukan menggunakan *Dissolution Tester* selama 8 jam menggunakan membrane kulit tikus. Hasil serapa yang didapatkan kemudian digunakan untuk menghitung fluks. Hasil uji laju penetrasi gel kafein dengan penambahan asam tartrat menunjukkan semakin tinggi konsentrasi asam tartrat yang digunakan maka makin meningkat laju penetrasi tiap formula. Hasil uji yang didapatkan kemudian dianalisis secara statistic menggunakan uji *One Way Anova*.

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberi rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Asam Tartrat Terhadap Laju Penetrasi Perkutan Kafein Dalam Basis Gel Natrium Karboksi Metilselulosa Secara *In Vitro*”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, Ibu Lestyo Wulandari S.Si., Apt., M.Farm. atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
2. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Budipratiwi W., S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberi bimbingan, semangat, meluangkan waktu, pikiran, perhatian dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik.
3. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II dan Dosen Pembimbing Akademik yang selalu memberikan bimbingannya kepada penulis, terima kasih atas saran dan kritik yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini.
4. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, saran dan kritik kepada penulis.
5. Ibu Itus dan Mbak Titin, atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini.
6. PT. Dexa Medica yang telah memberikan bantuan bahan obat kepada penulis.

7. Bapak Germanus A. W., Ibu Christina S., Adik Dewi dan Tia yang telah memberikan doa, kasih sayang, dan semangat yang besar pada penulis selama penyusunan skripsi ini.
8. Partner skripsi Ika Ria Lestari, Anggelina Ujung, dan Neny Arisandy terimakasih atas kerja sama dan kebersamaan menjalani suka duka selama penelitian ini.
9. Teman-temanku yang terkasih Angelia, Felicia, Angel, Derryl, Anita, dan Syahil terimakasih atas kebersamaan, semangat, tawa, tangis serta doa yang telah diberikan dari awal hingga saat ini.
10. Teman-teman skripsi di laboratorium farmasetika yang selalu siap memberi bantuan tenaga dan pikiran.
11. Teman-teman Farmakepo yang telah membantu saat penulis membutuhkan pencerahan untuk menyelesaikan skripsi ini.
12. Guru-guru sejak bersekolah di TK Mater Dei Probolinggo, SD Katolik Santo Pius Kraksaan, SMP Katolik Santo Paulus Kraksaan dan SMA Katolik Santo Paulus Jember. Terima kasih atas segala ilmu yang telah diajarkan kepada penulis.
13. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Hanya doa yang dapat penulis panjatkan semoga segala kebaikan dan dukungan yang diberikan kepada penulis. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penelitian selanjutnya.

Jember, 30 Juli 2015

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I	
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB II	
TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Kulit.....	4
2.2 Rute Penetrasi.....	5
2.3 Absorpsi Perkutan.....	6
2.4 Selulit.....	7
2.5 Gel.....	8
2.6 <i>Penetration Enhancers</i>	9

2.7 Tinjauan Bahan Penelitian.....	10
BAB III	
METODOLOGI PENELITIAN.....	14
3.1 Rancangan Penelitian.....	14
3.2 Alat dan Bahan Penelitian.....	14
3.2.1 Alat.....	14
3.2.2 Bahan.....	14
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	15
3.4 Prosedur Penelitian.....	16
3.4.1 Pembuatan Gel.....	16
3.4.2 Evaluasi Gel.....	17
3.4.3 Uji Laju Penetrasi dengan <i>Dissolution Tester</i>	20
3.5 Analisis Data.....	22
BAB IV	
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	23
4.1 Pembuatan Gel Kafein.....	23
4.2 Hasil Evaluasi Sediaan Gel Kafein.....	24
4.2.1 Uji Organoleptis.....	24
4.2.2 Uji pH.....	25
4.2.3 Uji Viskositas.....	26
4.2.4 Uji Daya Sebar.....	28
4.2.5 Uji Sifat Alir.....	30
4.2.6 Uji Homogenitas Kafein dalam Sediaan Gel.....	30
4.2.7 Uji Penetrasi Sediaan Gel Kafein dengan <i>Dissolution Tester</i>	34
BAB V	
PENUTUP.....	37
5.1 Kesimpulan.....	37
5.2 Saran.....	37

DAFTAR PUSTAKA..... 38
LAMPIRAN..... 42



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Gambar Struktur Kulit	4
Gambar 2.2 Rute Penetrasi Obat	6
Gambar 2.3 Struktur Kafein	10
Gambar 2.4 Struktur CMC Na.....	11
Gambar 2.5 Struktur Asam Tartrat	12
Gambar 2.6 Struktur Propilen Glikol.....	12
Gambar 2.7 Struktur Natrium Benzoat	13
Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian	15
Gambar 4.1 Hasil Sediaan Gel Kafein	24
Gambar 4.2 Histogram pH Sediaan Gel Kafein	25
Gambar 4.3 Histogram Viskositas Sediaan Gel Kafein.....	27
Gambar 4.4 Profil Daya Sebar Sediaan Gel Kafein	29
Gambar 4.5 Profil Rheologi Sediaan Gel.....	30
Gambar 4.6 Kurva Serapan Kafein.....	31
Gambar 4.7 Profil Kurva Baku Kafein	32
Gambar 4.8 Kurva Pengaruh Basis terhadap Serapan Kafein.....	33
Gambar 4.9 Profil Penetrasi Kafein	35

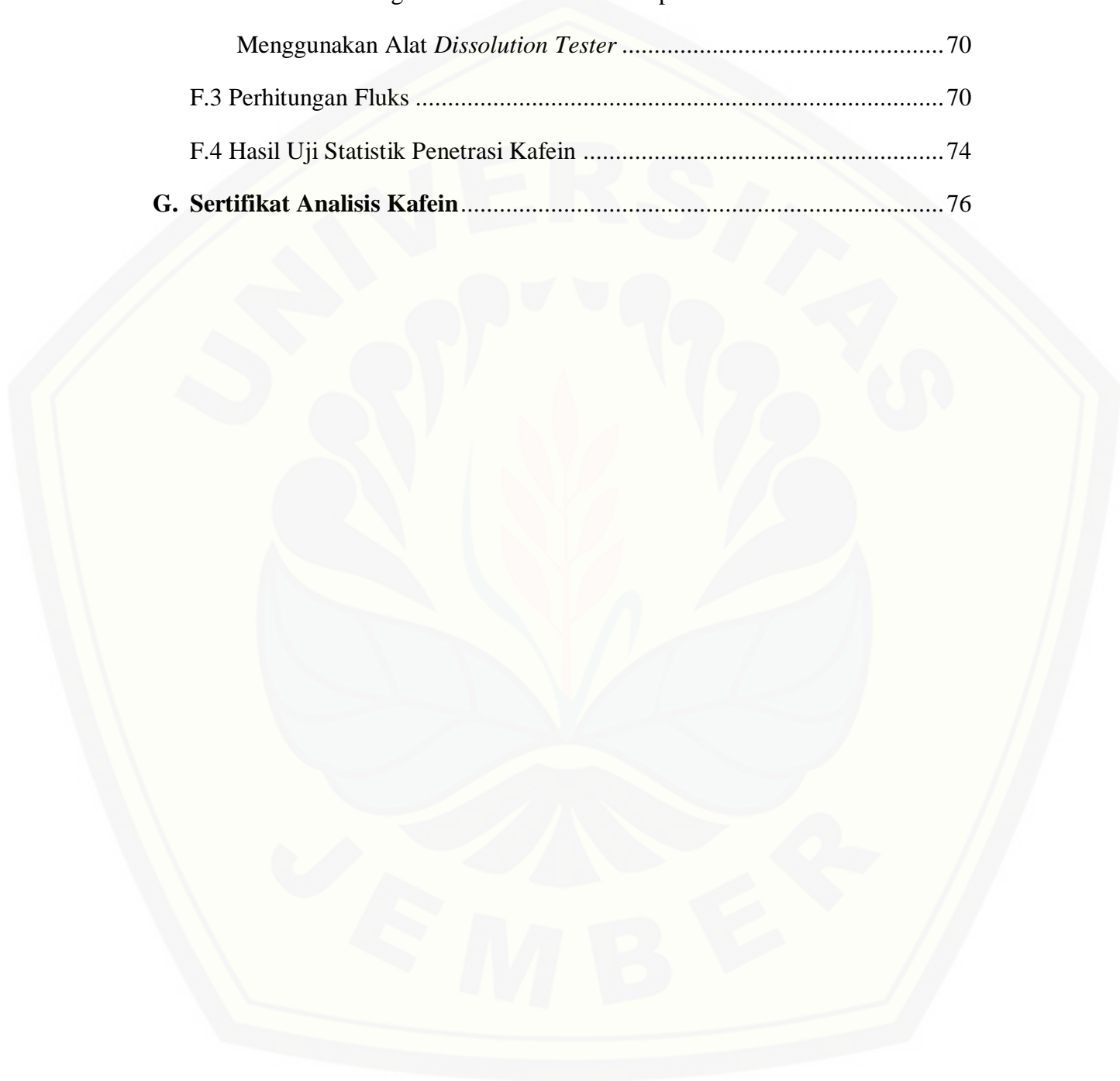
DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Susunan Formula Gel Kafein	16
Tabel 4.1 Hasil Uji Organoleptis Gel Kafein	24
Tabel 4.2 Hasil Uji pH Sediaan Gel Kafein	25
Tabel 4.3 Hasil Uji Viskositas Sediaan Gel Kafein	26
Tabel 4.4 Hasil Uji LSD Viskositas Sediaan Gel Kafein	28
Tabel 4.5 Hasil Uji Daya Sebar Sediaan Gel Kafein	28
Tabel 4.6 Hasil Uji LSD Daya Sebar Sediaan Gel Kafein	29
Tabel 4.7 Hasil Absorbansi Kurva Baku Kafein	31
Tabel 4.8 Hasil Perhitungan % <i>Recovery</i> Kafein	34
Tabel 4.9 Hasil Perhitungan Fluks Penetrasi Tiap Formula	35
Tabel 4.10 Hasil Uji LSD Fluks Kafein pada Sediaan Gel Kafein	36

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Hasil Uji pH Sediaan Gel Kafein	42
A.1 Tabulasi Hasil Uji pH pada Sediaan Gel Kafein.....	42
A.2 Hasil Uji Statistik Ph Sediaan Gel Kafein	42
B. Hasil Uji Viskositas Sediaan Gel Kafein	46
B.1 Hasil Uji Viskositas Sediaan Gel Kafein	46
B.2 Hasil Uji Statistik Viskositas Sediaan Gel Kafein	46
C. Hasil Uji Daya Sebar Sediaan Gel Kafein	48
C.1 Hasil Uji Daya Sebar Sediaan Gel Kafein	48
C.2 Hasil Uji Statistik Daya Sebar Sediaan Gel Kafein.....	49
D. Hasil Uji Sifat Alir Sediaan Gel Kafein	50
D.1 Tabulasi Hasil Viskositas Sediaan Gel Kafein	50
E. Hasil Uji Homogenitas Sediaan Gel Kafein	51
E.1 Gambar Serapan Penentuan Panjang Gelombang Kafein dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4	51
E.2 Hasil Serapan Kafein dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 pada Panjang Gelombang Maksimum	51
E.3 Kurva Baku Kafein dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4.....	52
E.4 Hasil Serapan Kafein Pada Uji Homogenitas.....	53
E.5 Contoh Perhitungan Uji Homogenitas	53
F. Hasil Uji Penetrasi Kafein	55
F.1 Tabulasi Hasil dan Profil Massa Kafein Tertranspor pada Pengujian	

Penetrasi Sediaan Gel Kafein F1, F2, F3, F4	55
F.2 Contoh Perhitungan Massa Kafein Tertranspor Melalui Membran Menggunakan Alat <i>Dissolution Tester</i>	70
F.3 Perhitungan Fluks	70
F.4 Hasil Uji Statistik Penetrasi Kafein	74
G. Sertifikat Analisis Kafein	76



BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kulit merupakan bagian tubuh manusia yang sering digunakan sebagai tolok ukur penampilan fisik. Banyak orang berlomba-lomba memperindah kulit, mulai dari menggunakan produk-produk kosmetik hingga melakukan perbaikan pada kulitnya dengan melakukan operasi. Salah satu masalah kulit yang sering dialami oleh kebanyakan orang adalah selulit. Selulit dialami oleh pria dan wanita, namun presentase terbesar dialami oleh wanita (Barel, 2006). Selulit umumnya muncul setelah pubertas dan makin memburuk seiring bertambahnya umur. Selulit adalah kondisi lokal pada jaringan lemak dan jaringan ikat subkutan berupa parutan-parutan tidak rata pada kulit yang nampak seperti kulit jeruk (Barel, 2006). Selulit biasanya muncul pada beberapa tempat yaitu pada daerah paha, bagian atas lengan, pantat, lutut, bagian bawah kaki, dan bagian belakang leher (Barel, 2006).

Penanganan selulit dapat dilakukan dengan menggunakan sediaan topikal krim, gel atau sediaan topikal lainnya yang mengandung bahan aktif tertentu untuk mengurangi selulit tersebut. Golongan metilxantin merupakan bahan yang paling umum digunakan pada produk-produk antiselulit (Rawlings, 2006). Beberapa contoh golongan metilxantin adalah teobromin, kafein, aminofilin, dan teofilin. Bahan yang paling banyak serta aman digunakan pada golongan ini adalah kafein, yang biasanya digunakan dengan kadar 1-2% (Hexsel *et al.*, 2006). Kafein digunakan dalam produk dengan tujuan memberi efek lipolisis pada adiposit dengan menyebabkan inhibisi fosfodiesterase dan meningkatkan cAMP (*cyclic adenosine monophosphate*) (Rawlings, 2006).

Pada penelitian ini dipilih bentuk sediaan topikal dengan tujuan agar dapat langsung digunakan pada kulit dan diharapkan memberikan efek langsung pada daerah yang diaplikasikan. Sediaan topikal yang dipilih adalah sediaan dalam bentuk

gel. Pemilihan bentuk gel ini dilakukan karena daya sebar gel yang baik, dapat memberikan efek dingin pada kulit, tidak menghambat fungsi fisiologis kulit, mudah dicuci dengan air (Mehta, 2004). Basis yang digunakan pada penelitian ini adalah *carboxymethylcellulose sodium* (CMC Na). CMC Na banyak digunakan dalam formulasi sediaan oral dan topikal terutama karena sifatnya yang mampu meningkatkan viskositas sediaan (Rowe *et al.*, 2009). Gel dengan basis CMC Na stabil pada pH asam (Agoes, 2012), dan berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya pada gel natrium diklofenak dengan basis CMC Na menunjukkan nilai laju penetrasi yang lebih baik dibandingkan dengan gel dengan basis HPMC dan karbopol (Rahmani, 2010).

Absorpsi obat melalui kulit biasanya terjadi dengan cara penetrasi secara langsung melalui stratum korneum. Stratum korneum adalah lapisan terluar kulit yang merupakan penghambat utama dalam proses penetrasi obat. Struktur stratum korneum terdiri dari korneosit dan lipid interselular yang sulit untuk dilewati sebagian besar molekul obat. Untuk meningkatkan kemampuan penetrasi obat melalui stratum korneum ditambahkan *penetration enhancer* yang mekanismenya adalah dengan memodifikasi sifat penghalang stratum korneum (Williams dan Barry, 2004). Salah satu contoh *penetration enhancer* adalah *alpha hidroxy acid* (AHA). AHA adalah asam karboksilat organik dengan ciri-ciri adanya gugus hidroksil pada posisi α dan merupakan senyawa alifatik dengan struktur yang linear (Carrera *et al.*, 2006). Beberapa contoh AHA adalah asam laktat, asam tartrat, asam malat, asam sitrat, asam glikolat, dan lain-lain. Pada penelitian ini digunakan asam tartrat karena efeknya yang dapat menghidrasi stratum korneum sehingga menurunkan kohesi korneosit pada stratum korneum (Carrera *et al.*, 2006).

Pada penelitian ini dilakukan formulasi gel kafein dengan penambahan asam tartrat konsentrasi 0%; 0,3%; 0,6%; dan 0,9%. Penelitian ini dilakukan untuk melihat pengaruh asam tartrat terhadap mutu fisik gel kafein dan laju penetrasi percutan gel kafein secara *in vitro*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh penambahan asam tartrat terhadap sifat fisika kimia (pH, viskositas, dan daya sebar) sediaan gel kafein?
2. Bagaimana pengaruh penambahan asam tartrat terhadap laju penetrasi perkutan kafein secara *in vitro*?
3. Pada konsentrasi asam tartrat berapakah yang dapat memberikan penetrasi kafein paling tinggi?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh penambahan asam tartrat terhadap sifat fisika kimia (pH, viskositas, dan daya sebar) sediaan gel kafein.
2. Mengetahui pengaruh penambahan asam tartrat terhadap laju penetrasi perkutan kafein secara *in vitro*.
3. Mengetahui konsentrasi asam tartrat yang dapat memberikan penetrasi kafein paling tinggi.

1.4 Manfaat Penelitian

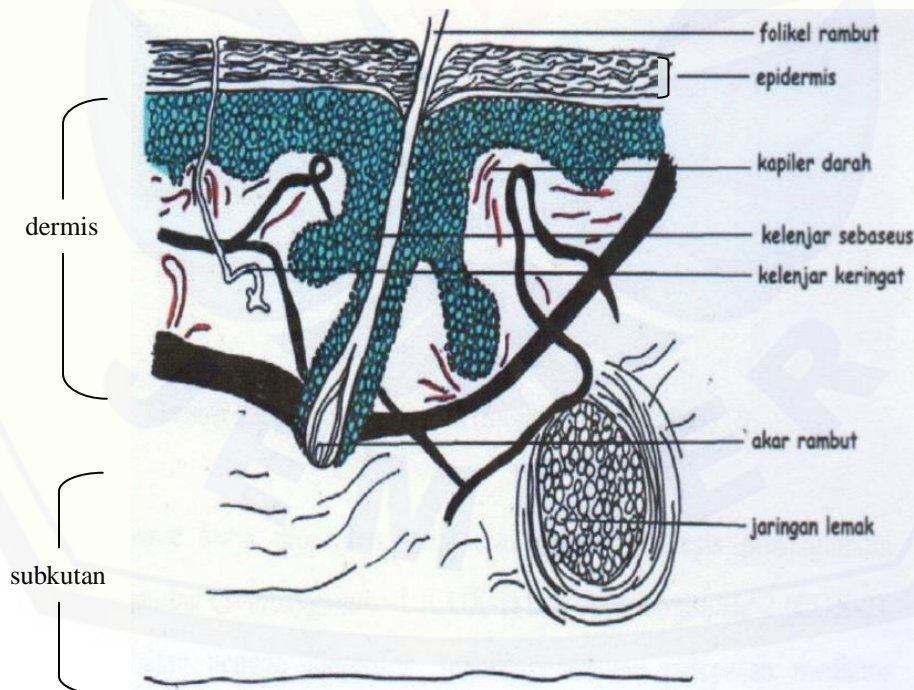
Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi ilmiah untuk pengembangan sediaan gel kafein sebagai antiselulit selanjutnya.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kulit

Kulit adalah organ terbesar tubuh yang berlapis-lapis yang menutupi permukaan lebih dari 20.000 cm² tubuh. Pada dasarnya tubuh memiliki 3 lapisan yaitu: epidermis, dermis, dan jaringan subkutan (Mitsui, 1998). Fungsi kulit adalah sebagai pelindung tubuh, mengatur homeostasis, atau sebagai persepsi sensor (Walters dan Roberts, 2002).

Epidermis terdiri dari beberapa lapisan sel dengan tebal 0,1-0,3 mm. Lapisan-lapisan tersebut dari yang terluar adalah stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum basal (stratum germinativum). Pada epidermis tidak terdapat kapiler darah (El Maghraby *et al.*, 2008). Berikut gambar struktur kulit:



Gambar 2.1 Gambar Struktur Kulit (Sharma *et al.*, 2011)

Stratum korneum merupakan penghalang utama laju penetrasi dengan 15-20 lapisan korneosit. Pada struktur stratum korneum, korneosit yang kaya akan keratin melekat pada matriks lipid interseluler (El Maghraby *et al.*, 2008). Lipid interseluler terdiri dari lemak dan desmosom yang berperan dalam kohesi korneosit (Walters dan Roberts, 2002).

Dermis tersusun atas jaringan yang terhubung di bawah epidermis. Sel dermis tidak tersusun dengan rapat antar selnya sehingga banyak terdapat jarak ekstraseluler. Pada dermis terdapat kapiler darah, saraf, rambut, kelenjar keringat, dan kelenjar *sebaceous*. Batasan dermis dengan bagian kulit lainnya tidak tampak jelas. Di bawah dermis terdapat jaringan subkutan yang terdiri dari sel adiposa di dalam dan diantara jaringan ikat. Peran utama jaringan lemak subkutan adalah untuk mengatur suhu. Jaringan lemak pada subkutan umumnya berkembang lebih baik pada wanita dibanding pria (Mitsui, 1998).

2.2 Rute Penetrasi

Rute penetrasi dapat terjadi secara difusi dengan 2 cara yaitu melalui rute epidermal dan rute appendageal (Sharma *et al.*, 2011).

a. Penetrasi Epidermal

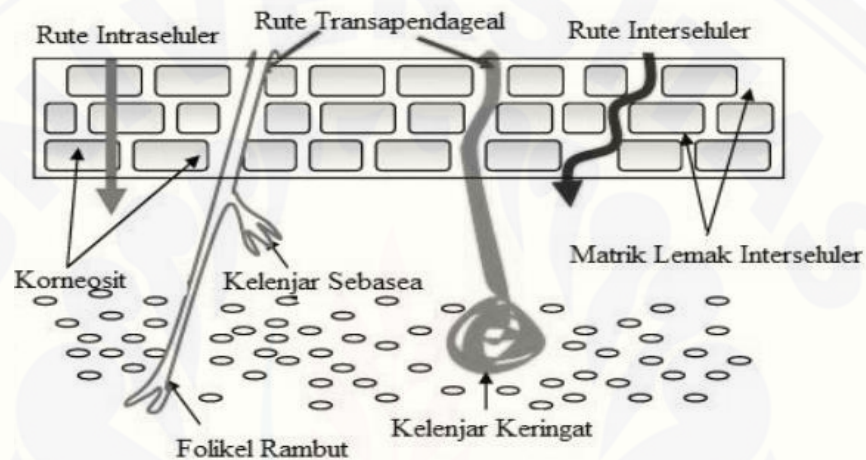
- Penetrasi transelular

Pada rute transeluler, obat masuk melewati struktur lipid pada stratum korneum dan sitoplasma dari keratinosit yang telah mati. Molekul obat yang dapat melewati rute ini harus memiliki kemampuan untuk dapat melewati bagian lipofolik maupun hidrofilik dari struktur kulit (Trommer dan Neubert, 2006).

- Penetrasi interseluler

Pada rute interseluler, transport molekul terjadi diantara sel-sel korneosit. Jalur interseluler lebih banyak digunakan sebagai rute umum untuk penetrasi sebagian besar obat (Sharma *et al.*, 2011).

Gambar rute penetrasi epidermal dapat dilihat pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Rute Penetrasi Obat (Barry, 2005)

b. Penetrasi transapendageal

Pada rute ini obat berpenetrasi melalui folikel rambut, kelenjar sebaceous, dan kelenjar keringat. Rute ini dikenal dengan sebutan rute “*shunt*”. Rute transapendageal pada proses penetrasi dianggap kurang berperan karena hanya terjadi pada 0,1% dari total seluruh daerah kulit (Sharma *et al.*, 2011).

2.3 Absorpsi Perkutan

Absorpsi perkutan biasanya diawali dengan penetrasi obat melalui stratum korneum. Stratum korneum terdiri dari korneosit dan lipid interseluler sedangkan rute penetrasi obat pada umumnya terjadi melalui rute interseluler sehingga

komponen lipid pada stratum korneum dianggap berperan penting pada awal absorpsi (Ansel *et al.*, 2014).

Penetrasi percutan dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu: (1) konsentrasi obat, (2) luas area pemakaian, (3) koefisien partisi obat, (4) hidrasi kulit, (5) lama penggunaan obat, (6) penggunaan pada daerah dengan *stratum corneum* lebih tipis, (7) obat dengan berat molekul 100-800 dan memiliki kelarutan dalam lemak dan air (Ansel *et al.*, 2014).

2.4 Selulit

Selulit adalah kondisi kulit mengalami perubahan pada jaringan adiposa dan mikrosirkulasi akibat gangguan sirkulasi darah dan limfatik yang menyebabkan fibrosklerosis pada jaringan ikat. Selulit dihasilkan dari macam-macam gangguan kompleks yang melibatkan epidermis, dermis, dan jaringan subkutan. Secara anatomi, perubahan jaringan subkutan yang ditemukan pada selulit sebagian besar terjadi karena fibrosis pada jaringan ikat pada dermis dan/atau jaringan subkutan. Beberapa penelitian menunjukkan jaringan lemak dibagi menjadi beberapa lobula dan pada wanita bentuknya lebih besar dan kotak dibanding pria. Penemuan ini menjelaskan frekuensi selulit pada wanita lebih besar dibanding pada pria (Hexsel *et al.*, 2006a). Selulit diduga disebabkan karena beberapa alasan berikut (Barel, 2006):

- a. Adanya perubahan jaringan mikrovaskuler pada jaringan lemak.
- b. Adanya eksudat plasma pada jaringan ikat subkutan: edema *non-inflammatory*.
- c. Perubahan pada zat penyusun dasar (proteoglikan).
- d. Modifikasi dan hipertrofi jaringan adiposa. Pembentukan mikronodul hingga menjadi makronodul pada jaringan adiposa dapat menyebabkan sklerosis. Selulit tidak selalu diakibatkan karena kelebihan berat badan, ada hubungan antara selulit dengan hipertrofi jaringan lemak.

Sediaan topikal antiselulit dibagi menjadi 4 kelompok besar menurut mekanisme aksinya, yaitu (Hexsel *et al.*, 2006a): (1) Agen yang meningkatkan laju mikrovaskuler, contohnya: ginkgo biloba (bioflavonoid, terpen, biflavon), *pentoxifylline*; (2) Agen yang mengurangi lipogenesis dan meningkatkan lipolisis, contohnya: metilxantin (kafein, aminofillin, teofilin, teobromin), agonis beta-adrenergik (isoproterenol, adrenalin), dan antagonis alfa-adrenergik (yohimbin, piperoxan, *phentolamine*, *dihydroergotamine*); (3) Agen yang mengembalikan kembali struktur dermis dan jaringan subkutan, contohnya: retinol (vitamin A), asam askorbat (vitamin C); (4) Agen yang mencegah atau menghancurkan pembentukan radikal bebas, contohnya: asam askorbat (vitamin C), ginkgo biloba (flavonoid). Bahan-bahan dari alam yang dapat digunakan untuk mengatasi selulit antara lain adalah tanaman yang banyak mengandung xantin, barley (*Hordeum vulgare*), *Ruscus aculeatus*, *Centella asiatica*, *Cola nitida*, *Gingko biloba*, *Thea sinensis*, *Aesculus hippocastanum*, *Equisetum arvensis*, *Hedera helix*, *Cnicus benedictus*, *Hamamelis virginiana*, dan lain-lain (Barel, 2006).

Tujuan utama penggunaan produk topikal antiselulit adalah untuk mempengaruhi metabolisme adiposit. Studi metabolisme secara *in vitro* pada sel lemak menunjukkan kemungkinan untuk memperlambat lipogenesis dan menstimulasi lipolisis dengan cara yang berbeda (Barel, 2006).

2.5 Gel

Gel menurut Farmakope Indonesia V adalah sistem semisolid yang terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar, terpenetrasi oleh suatu cairan. Jika massa gel terdiri dari jaringan partikel kecil yang terpisah, gel digolongkan sebagai sistem dua fase. Gel fase tunggal terdiri dari makromolekul organik yang tersebar serba sama dalam suatu cairan hingga tidak terlihat adanya ikatan antara molekul makro yang terdispersi dan cairan (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2014). Keuntungan

penggunaan gel adalah kemampuan penyebarannya baik pada kulit, efek dingin oleh adanya penguapan lambat dari kulit, tidak ada penghambatan fungsi rambut secara fisiologis, memudahkan pencuciannya dengan air, dan pelepasan obat yang baik (Voight, 1995).

2.6 Penetration Enhancers

Beberapa molekul obat dapat dengan mudah berpenetrasi tanpa memerlukan bantuan *penetration enhancer*, namun untuk obat yang sulit untuk berpenetrasi dapat dipermudah dengan penggunaan *penetration enhancer*. *Penetration enhancer* memiliki mekanisme meningkatkan permeabilitas kulit dengan mengubah struktur stratum korneum; berinteraksi dengan protein interseluler; dan meningkatkan koefisien partisi obat, *co-enhancer* atau pelarut terhadap stratum korneum (Patel *et al.*, 2011). Modifikasi stratum korneum contohnya dapat dilakukan dengan menghidrasi stratum korneum. Perubahan yang dapat meningkatkan hidrasi stratum korneum dapat dilakukan dengan perubahan struktur lipid dan lipoprotein pada saluran interseluler (Ansel *et al.*, 2014).

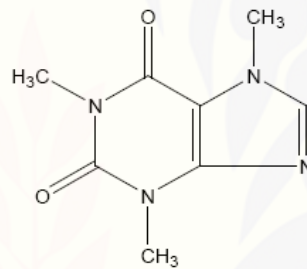
Salah satu dari *penetration enhancer* yang dapat digunakan pada sediaan kosmetik adalah AHA (Alpha Hidroxy Acid). AHA adalah asam karboksilat organik dengan ciri-ciri adanya gugus hidroksil pada posisi α dan merupakan senyawa alifatik dengan struktur yang linear (Carrera *et al.*, 2006). Beberapa contoh AHA adalah asam laktat, asam tartrat, asam malat, asam sitrat, asam glikolat, dan lain-lain. Mekanisme AHA pada konsentrasi rendah menunjukkan penurunan kohesi korneosit pada stratum korneum (Ramos-E-Silva *et al.*, 2001). AHA dapat menyebabkan stratum korneum terhidrasi sehingga jarak antar korneosit semakin jauh dan kohesi antar korneosit menurun (Carrera *et al.*, 2006). Adanya penurunan kohesi korneosit diharapkan penetrasi obat melalui rute

interseluler dapat lebih mudah terjadi karena semakin luasnya ruang antar sel korneosit.

2.7 Tinjauan Bahan Penelitian

2.7.1 Kafein

Kafein ($C_8H_{10}N_4O_2$) berbentuk anhidrat atau hidrat mengandung satu molekul air. Mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_8H_{10}N_4O_2$ dihitung terhadap zat anhidrat, dan memiliki berat molekul 194,19 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014). Struktur kafein dapat dilihat pada gambar 2.3.



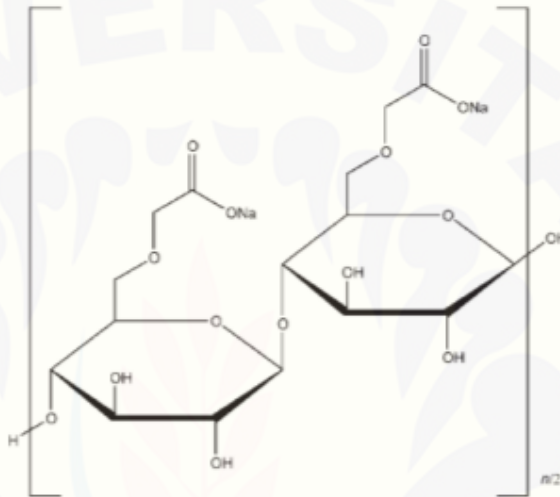
Gambar 2.3 Struktur Kafein (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014)

Pemerian: serbuk putih, bentuk jarum mengkilat; biasanya menggumpal; tidak berbau; rasa pahit. Larutan bersifat netral terhadap kertas lakmus. Bentuk hidratnya mengembang di udara. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

Kelarutan: agak sukar larut dalam air dan dalam etanol; mudah larut dalam kloroform; sukar larut dalam eter (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014). Kafein digunakan sebagai bahan aktif antiselulit dengan mekanisme kerja mengurangi lipogenesis dan meningkatkan lipolisis (Hexsel *et al.*, 2006b).

2.7.2 CMC Na

CMC Na adalah garam natrium dari polikarboksimetil eter selulosa, mengandung tidak kurang dari 6,5% dan tidak lebih dari 9,5% natrium dihitung dari basis kering, berupa serbuk granul berwarna putih hingga hampir putih, tidak berbau, tidak berasa, higroskopik setelah pengeringan. (Rowe *et al.*, 2009). Struktur CMC Na dapat dilihat pada gambar 2.4.



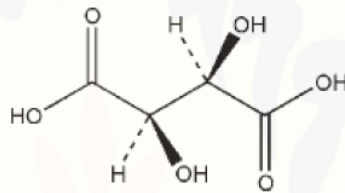
Gambar 2.4 Struktur CMC Na (Rowe *et al.*, 2009)

CMC Na banyak digunakan pada formulasi farmasetik oral dan topikal untuk meningkatkan viskositas sediaan. Pada konsentrasi tinggi umumnya 3-6% CMC Na digunakan sebagai basis untuk membuat sediaan gel, biasanya juga ditambahkan glikol untuk mencegah pengeringan sediaan (Rowe *et al.*, 2009).

Gel dari CMC Na larut dalam air dan campuran air dengan alkohol rendah dan gliserin. Gel air stabil pada pH 2-10 namun rentan terhadap pertumbuhan mikroba. Gel dari CMC Na stabil terhadap asam (Agoes, 2012).

2.7.3 Asam Tartrat

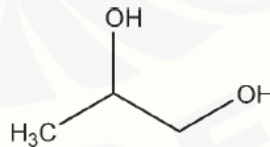
Asam tartrat ($C_4H_6O_6$) adalah jenis AHA yang terdiri dari 4 rantai karbon (Carrera *et al.*, 2006), memiliki pemerian berupa serbuk kristal monosiklik tidak berwarna atau putih atau hampir putih, tidak berbau, memiliki rasa tajam. Asam tartrat memiliki bobot molekul 150,09; praktis tidak larut dalam pelarut kloroform, pH 2,2 (Rowe *et al.*, 2009). Asam tartrat digunakan sebagai *penetration enhancer*. Struktur asam tartrat dapat dilihat pada gambar 2.5.



Gambar 2.5 Struktur Asam Tartrat (Rowe *et al.*, 2009)

2.7.4 Propilen Glikol

Propilen glikol ($C_3H_8O_2$) memiliki berat molekul 76,9 dengan pemerian jernih, tidak berwarna, kental, cairan praktis tidak berbau dengan rasa manis, sedikit tajam mirip dengan gliserin. Struktur propilen glikol dapat dilihat pada gambar 2.6.

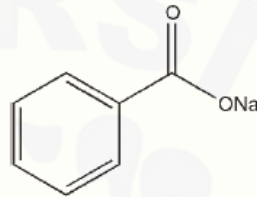


Gambar 2.6 Struktur Propilen Glikol (Rowe *et al.*, 2009)

Propilen glikol banyak digunakan sebagai solven dan humektan pada formulasi farmasetik. Propilen glikol juga digunakan pada kosmetik sebagai pembawa untuk emulsifier (Rowe *et al.*, 2009).

2.7.5 Natrium Benzoat

Natrium benzoat ($C_7H_5NaO_2$) dengan berat molekul 144,11 merupakan serbuk granul atau kristal berwarna putih, agak higroskopis, tidak berbau, atau sedikit berbau benzoin dan memiliki rasa manis tidak enak dan asin. Gambar struktur Natrium Benzoat dapat dilihat pada gambar 2.7.



Gambar 2.7 Struktur Natrium Benzoat (Rowe *et al.*, 2009)

Natrium benzoat umumnya digunakan sebagai zat pengawet/antimikroba pada kosmetik, makanan, dan sediaan farmasi. Natrium benzoat digunakan pada konsentrasi 0,1-0,5% pada sediaan kosmetik. Penggunaan natrium benzoat sebagai pengawet dibatasi berdasarkan efektivitasnya pada pH kecil (Rowe *et al.*, 2009).

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan menggunakan variabel bebas yaitu konsentrasi asam tartrat serta variabel terikatnya yaitu pH, viskositas, daya sebar, dan fluks penetrasi kafein, sedangkan variabel kontrolnya yaitu kafein, CMC Na, natrium benzoat, propilen glikol, dan kulit tikus. Dalam penelitian ini tahapan yang dilakukan adalah: 1. Pembuatan gel; 2. Uji Sifat Fisikokimia Gel (Organoleptis, pH, Viskositas, Daya Sebar, Sifat Alir Gel); 3. Uji Homogenitas Bahan Aktif pada Sediaan; 4. Uji Laju Penetrasi kafein melalui kulit tikus; 5. Analisis Data.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

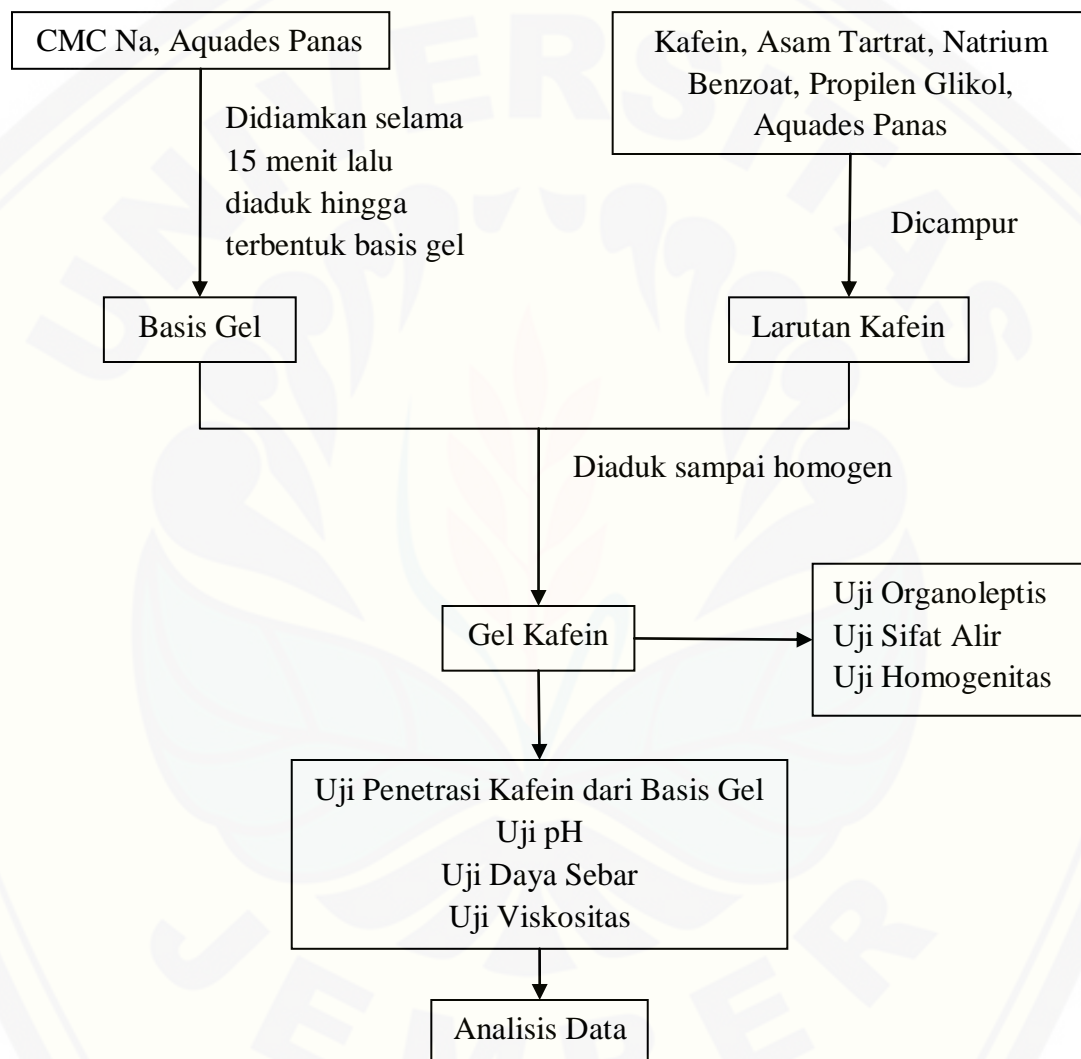
Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah *dissolution tester* (Logan Instrument Corp UDT-804), spektrofotometer (*Genesys 10S UV-vis*), pH meter (Denver), viskometer (Rion VT-04), ekstensometer, *hot plate magnetic stirrer* (IKA), timbangan (Adventure Ohaus), mortir, stamper, alat-alat gelas (Iwake), program SPSS.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah Kafein anhidrat (PT Dexa), CMC Na (PT Bratachem), Propilen Glikol (PT Bratachem), Natrium Benzoat (PT Bratachem), Asam tartrat (PT Bratachem), Natrium klorida (NaCl) (PT Bratachem), Kalium klorida (KCl) (PT Bratachem), Kalium Fosfat Monobasik (KH_2PO_4) (PT Bratachem), Natrium Fosfat Dibasik (Na_2HPO_4) (PT Bratachem), Aquadestilata dan kulit tikus.

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Januari-Juni 2015. Secara skematis, langkah kerja dapat dilihat pada Gambar 3.1



Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Pembuatan Gel

a. Rancangan Formula

Kadar kafein yang digunakan pada penelitian ini adalah 2% dan basis yang digunakan adalah CMC Na dengan konsentrasi 2,5% pada masing-masing formula. Asam tartrat yang digunakan pada penelitian ini berbeda di masing-masing formula, yaitu: 0%; 0,3%; 0,6%; dan 0,9%. Konsentrasi asam tartrat yang berbeda ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan asam tartrat terhadap profil penetrasi gel kafein. Formula yang digunakan pada penelitian ini ditunjukkan pada tabel 3.1:

Tabel 3.1 Susunan Formula Gel Kafein

Komposisi Gel	Fungsi	Formula (gram)			
		F1	F2	F3	F4
Kafein	Bahan aktif	3	3	3	3
CMC Na	<i>Gelling agent</i>	3,75	3,75	3,75	3,75
Asam tartrat	<i>Penetration enhancer</i>	0	0,45	0,9	1,35
Propilen Glikol	Humektan	22,5	22,5	22,5	22,5
Na Benzoat	Pengawet	0,75	0,75	0,75	0,75
Aquadest	Pembawa	120	119,55	119,1	118,65
Berat Total		150	150	150	150

b. Cara Pembuatan Gel Kafein

Sediaan gel kafein dibuat dengan cara menaburkan CMC Na 3,75 gram pada aquades panas lalu ditunggu selama 15 menit kemudian diaduk hingga terbentuk mucilago. Selanjutnya untuk masing-masing formula ditimbang 3 gram kafein; 22,5 gram propilen glikol; 0,75 gram

natrium benzoat dan asam tartrat sejumlah 0,45 gram untuk F2; 0,9 gram untuk F3; dan 1,35 gram untuk F4 kemudian dilarutkan pada aquades panas lalu ditambahkan pada mucilago yang telah terbentuk dan diaduk hingga didapatkan gel yang terdispersi dengan baik.

3.4.2 Evaluasi Gel

a Uji Organoleptis

Uji organoleptis dilakukan secara visual untuk melihat bentuk, warna, dan bau gel yang dihasilkan. Gel yang dihasilkan harus dalam bentuk gel, berwarna bening, dan tidak berbau menyengat.

b Uji pH

Uji ini dilakukan dengan menggunakan pH meter. pH sediaan diukur dengan menimbang 2 gram sediaan lalu dilarutkan pada 20 mL aquades bebas CO₂ lalu diukur dengan menggunakan pH meter. pH sediaan yang diharapkan pada penelitian ini adalah $\text{pH} \geq 3,5$ (BPOM RI, 2006), dengan batas pH tertinggi hingga pH 9 (Murahata dan Aronson, 1994).

c Uji Viskositas

Uji viskositas dilakukan dengan menggunakan alat Viscometer Rion VT-04. Sampel diukur dengan menempatkan *spindle* dalam sampel lalu diatur kecepatan yang digunakan. Hasil viskositas ditunjukkan dari angka yang terlihat sesuai dengan *spindle* yang digunakan. Gel diharapkan memiliki viskositas antara 50-150 dPa.s yang berdasarkan rentang sediaan gel yang baik yaitu antara 50-1000 dPa.s (Langenbucher dan Lange, 2007) dan berdasarkan hasil uji viskositas pada sampling sediaan gel anti selulit yang telah beredar di pasaran yaitu 150 dPa.s.

d Uji Daya Sebar

Uji daya sebar dilakukan dengan meletakkan 1 gram sediaan pada bagian tengah kaca bulat berskala lalu di atasnya diletakkan kaca bulat lain yang kemudian diberi pemberat 5 gram, didiamkan 1 menit lalu diamati nilai diameter penyebaran sampel. Pemberat ditambahkan bertahap setiap menit hingga diameter penyebaran sampel konstan. Nilai diameter yang ditentukan untuk gel yang baik adalah antara 5-7 cm (Yuliani, 2005).

e Uji Sifat Alir

Uji ini dilakukan dengan menempatkan sejumlah tertentu sediaan pada beaker glass lalu besi pengaduk dari alat pengaduk yang telah dikaitkan dengan statif dicelupkan pada sampel dan alat dinyalakan pada kecepatan 1200 rpm. Sediaan diaduk selama 0, 5, 10, 15, dan 20 menit. Setelah itu diukur nilai viskositasnya pada masing-masing waktu tersebut. Perhitungan lama pengadukan dilakukan secara kumulatif mulai dari awal pengadukan. Hasil uji sifat alir yang diharapkan dari sediaan gel kafein ini adalah dengan sifat alir tiksotropik.

f Uji Homogenitas Kafein Pada Sediaan Gel

1. Pembuatan larutan dapar fosfat salin (PBS) pH 7,4±0,05

Larutan dapar fosfat dibuat dengan melarutkan KH_2PO_4 0,27 gram, Na_2HPO_4 1,44 gram, KCl 0,2 gram, dan NaCl 8,0 gram dalam kurang lebih 1000 mL aquades lalu diuji pH. Jika pH belum mencapai 7,4 maka disesuaikan hingga mencapai pH 7,4 dengan menambahkan NaOH atau HCl. (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

2. Penentuan panjang gelombang maksimum kafein

Kafein ditimbang ±100 mg lalu dilarutkan dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 dalam labu ukur 100 mL (1000 ppm).

Larutan ini kemudian dipipet 5 mL dan diencerkan dengan dapar fosfat salin pH 7,4 hingga 50 mL (100 ppm). Larutan dengan konsentrasi 100 ppm tadi kemudian dipipet 1 ml dan diencerkan kembali dengan dapar fosfat salin pH 7,4 dalam labu ukur 10 mL (10 ppm). Diamati serapannya dengan spektrofotometer UV- Vis pada panjang gelombang 200-400 nm kemudian ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

3. Pembuatan kurva baku kafein dalam larutan dapar fosfat salin pH 7,4

Larutan baku kafein 100 ppm diencerkan dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 hingga diperoleh konsentrasi 0,5 ppm, 1 ppm, 3 ppm; 5 ppm, 8 ppm, 10 ppm, 12 ppm, 15 ppm, dan 20 ppm. Kurva kalibrasi kafein dibuat dari hasil pengukuran masing-masing serapan larutan baku kafein pada panjang gelombang maksimum dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

4. Uji pengaruh basis terhadap serapan kafein dalam gel

125 mg gel yang mengandung kafein dan basis gel tanpa kafein masing-masing dimasukkan dalam labu ukur 25 mL lalu ditambah larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ hingga tanda batas. Secara teoritis larutan ini mengandung kafein dengan kadar 10 ppm. Kedua larutan tersebut kemudian disaring dengan kertas milipore dan diamati serapannya dengan spektrofotometer UV- Vis pada panjang gelombang 200-400 nm.

5. Uji homogenitas

Gel ditimbang sebanyak 125 mg dimasukkan dalam labu ukur 25 mL kemudian ditambah larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ sampai tanda batas. Kemudian dipipet 1,0 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan ditambah larutan dapar fosfat salin

pH $7,4 \pm 0,05$ sampai tanda batas (10 ppm). Filtrat yang diperoleh diamati serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang terpilih. Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali. Hitung nilai CV. Persyaratan yang diinginkan yaitu nilai $CV \leq 6\%$ (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

3.4.3 Uji Laju Penetrasi dengan *Dissolution Tester*

a Persiapan Kulit Tikus

Kulit tikus yang digunakan adalah kulit tikus jantan galur Wistar dengan berat sekitar 200-220 g dan usia 11-12 minggu. Tikus tersebut dimasukkan dalam wadah yang sudah jenuh oleh eter dan ditunggu hingga mati. Selanjutnya keempat kakinya diikat diatas papan alas lalu kulit tikus disayat pada bagian perut dan dihilangkan rambutnya hingga bersih. Bagian subkutan dan lemak yang masih menempel dibersihkan secara hati-hati lalu dipotong berbentuk bulat dengan diameter pada sel difusi.

b Uji Laju Penetrasi dengan *Dissolution Tester*

Sediaan gel formula I, II, III dan IV masing-masing sebanyak 1 gram diletakkan pada cakram yang kemudian dilapisi kulit hewan coba dengan diameter tertentu. *Chamber* pada *Dissolution Tester* diisi dengan dapar fosfat salin Ph 7,4 sebanyak 500 mL. Cakram yang sudah siap dimasukkan ke dalam *chamber* pada *Dissolution Tester* dan kemudian alat dinyalakan. Selanjutnya mengatur temperatur pada suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan putar 500 rpm. Pengambilan sampel dari kompartemen reseptor dilakukan pada menit ke-0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 390, 420, 450 dan 480. Tiap sampel diambil sebanyak 5 mL dan digantikan dengan 5 mL dapar fosfat salin pH 7,4 supaya volume dalam *chamber* tetap 500 mL. Kadar

kafein dalam sampel ditetapkan dengan cara mengukur serapannya menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Nilai serapan yang didapat dimasukkan ke dalam persamaan regresi kurva baku. Kemudian dibuat profil penetrasi kafein dari gel dengan memplotkan jumlah kafein yang berpenetrasi terhadap waktu.

c Menentukan Laju Penetrasi Kafein

Hasil pengambilan sampel tiap interval waktu dianalisis serapannya pada panjang gelombang terpilih. Konsentrasi kafein yang tertransport kemudian dimasukkan ke dalam persamaan Hukum Fick I (Ansel *et al.*, 2014):

$$J = \frac{dM}{(S \times dt)}$$

Dengan keterangan:

J : fluks,

M: jumlah bahan aktif (kafein) yang tertransport (mg),

S : adalah luas kulit, dan t adalah waktu

Hasil kafein tertransport terhadap waktu dibuat untuk mengetahui profil penetrasi bahan aktif pada tiap formula berbeda. Kurva profil penetrasi yang diperoleh dapat digunakan untuk menentukan waktu yang diperlukan hingga dicapai kondisi tunak (*steady state condition*) yaitu kondisi terjadinya konsentrasi kafein yang tertransport selalu tetap terhadap waktu (Ansel, et al., 2014).

3.5 Analisis Data

Uji secara statistika digunakan untuk menguji apakah ada perbedaan yang bermakna pada hasil pH, viskositas, daya sebar, dan penetrasi kafein pada gel basis CMC Na dengan variasi konsentrasi asam tartrat 0%; 0,3%; 0,6% dan 0,9% pada gel formula I, II, III dan IV. Uji statistika yang dipilih adalah uji ANOVA satu arah. Variabel bebas yang dipilih adalah formula yakni FI, FII, FIII dan FIV, sedangkan variabel terikatnya adalah nilai pH, viskositas, daya sebar, dan jumlah kafein yang terpenetrasi menembus kulit tiap satuan waktu.

Jika diperoleh hasil yang berbeda signifikan dari pengujian yang telah dilakukan maka dilanjutkan dengan uji LSD dengan menggunakan program SPSS. Hasil uji ANOVA satu arah dan LSD dikatakan signifikan atau bermakna bila didapatkan harga $p < 0,05$ ($\alpha = 0,05$) dengan tingkat kepercayaan 95% (Sudjana, 1996).

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pembuatan Gel Kafein

Pada penelitian ini dilakukan pembuatan sediaan gel kafein dengan menggunakan *penetration enhancer* asam tartrat. Konsentrasi asam tartrat yang digunakan memiliki kadar yang berbeda-beda pada tiap formula seperti yang ditunjukkan pada tabel 3.1.

Pada formula ini digunakan CMC Na sebagai basis gel karena kestabilan CMC Na terhadap asam (Agoes, 2012). Mula-mula CMC Na ditaburkan di atas aquades panas lalu didiamkan kurang lebih 15 menit. Proses ini dilakukan dengan tujuan agar CMC Na dapat mengembang sehingga dapat digunakan sebagai basis gel.

Selanjutnya dibuat larutan kafein yang terdiri dari kafein, asam tartrat, propilen glikol, dan asam benzoat yang dilarutkan pada aquades panas. Kafein digunakan sebagai bahan aktif dengan kadar 2% pada masing-masing formula. Asam tartrat berfungsi sebagai *penetration enhancer* untuk meningkatkan penetrasi kafein. Konsentrasi asam tartrat yang digunakan adalah 0%; 0,3%; 0,6%; dan 0,9%. Variasi konsentrasi ini dilakukan untuk melihat pengaruh pemberian asam tartrat terhadap laju penetrasi gel kafein. Propilen glikol dengan konsentrasi 10% digunakan sebagai humektan dengan maksud agar gel yang dibuat tidak mudah kering. Pada formula ini, natrium benzoat dengan konsentrasi 0,5% digunakan sebagai pengawet agar sediaan gel kafein dapat bertahan lebih lama pada penyimpanan. Larutan kafein ini kemudian ditambahkan pada basis CMC Na yang telah dibuat kemudian diaduk hingga terbentuk sediaan gel berwarna bening.

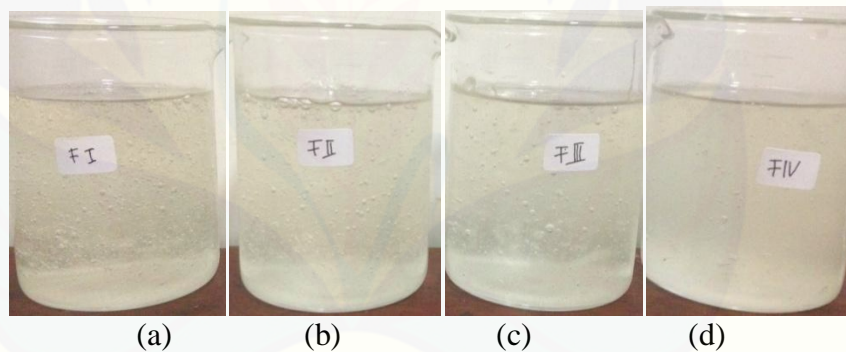
4.2 Hasil Evaluasi Sediaan Gel Kafein

4.2.1 Uji Organoleptis

Uji organoleptis dilakukan dengan tujuan melihat tampilan sediaan gel kafein yang telah dibuat baik dari warna, bau, dan bentuk. Uji ini dilakukan secara visual tanpa bantuan alat. Hasil uji organoleptis dapat dilihat pada tabel 4.1.

Tabel 4.1 Hasil Uji Organoleptis Gel Kafein

Formula	Bentuk	Warna	Bau
F1	Gel	Agak keruh	Tidak Berbau
F2	Gel	Agak keruh	Tidak Berbau
F3	Gel	Agak keruh	Tidak Berbau
F4	Gel	Agak keruh	Tidak Berbau



Gambar 4.1 Hasil Sediaan Gel Kafein

(a) Formula 1 (Asam Tartrat 0%); (b) Formula 2 (Asam Tartrat 0,3%);
(c) Formula 3 (Asam Tartrat 0,6%); (d) Formula 4 (Asam Tartrat 0,9%)

Berdasarkan hasil uji organoleptis didapatkan kesimpulan bahwa secara organoleptis sediaan gel tiap formula memiliki bentuk, warna, dan bau yang hampir sama karena konsentrasi asam tartrat yang digunakan pada masing-masing formula bedanya tidak terlalu besar.

4.2.2 Uji pH

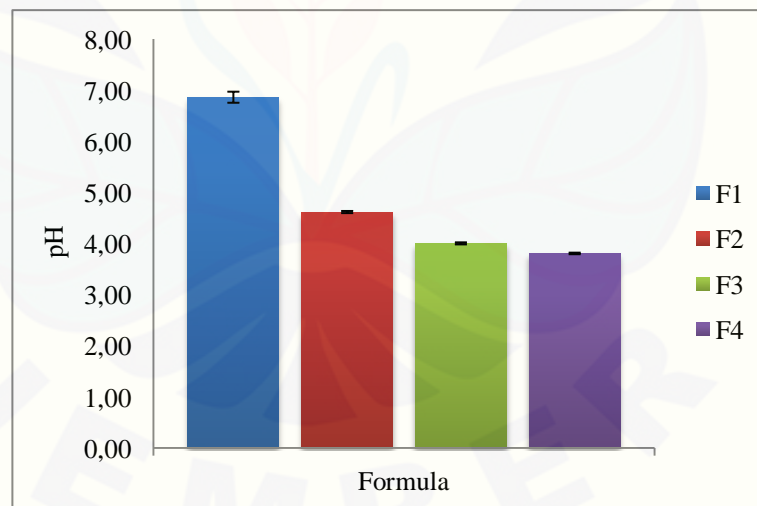
Uji pH dilakukan untuk mengetahui pH masing-masing formula dan mengetahui pengaruh asam tartrat terhadap sediaan gel kafein. Hasil uji pH dapat dilihat pada tabel 4.2 dan gambar 4.2.

Tabel 4. 2 Hasil Uji pH Sediaan Gel Kafein

Formula	pH*
1	6,87 ± 0,108
2	4,62 ± 0,021
3	4,01 ± 0,020
4	3,81 ± 0,015

*Data disajikan sebagai rerata±SD

Berdasarkan persyaratan yang ditentukan oleh BPOM, pH dari sediaan gel yang mengandung AHA disarankan memiliki pH $\geq 3,5$ (BPOM RI, 2006) hingga pH 9. Data pH yang didapatkan pada penelitian ini menunjukkan pH pada formula 1, 2, 3, dan 4 masuk pada rentang pH yang dianjurkan oleh BPOM sehingga masih dianggap aman.



Gambar 4.2 Histogram pH Sediaan Gel Kafein

Dari uji pH didapatkan data pH yang kemudian dianalisis dengan uji normalitas Shapiro-Wilk pada SPSS 22.0. Hasil analisis uji normalitas menunjukkan nilai $p < 0,05$ yang berarti data tersebut memiliki sebaran data

yang tidak normal. Uji selanjutnya dilakukan uji *Kruskall-Wallis* dan didapatkan sebesar 0,016 yang berarti ada perbedaan signifikan pada data pH tiap formula karena nilai $p < 0,05$. Kemudian dilakukan uji *Mann-Whitney* dengan hasil $p < 0,05$. Berdasarkan hasil analisis statistik dapat dinyatakan penambahan asam tartrat pada tiap formula memberikan pengaruh yang bermakna terhadap pH sediaan. Hal ini dikarenakan asam tartrat memiliki pH 2,2 (Rowe, et al., 2009) sehingga semakin tinggi konsentrasi asam tartrat maka pH sediaan juga ikut menurun. Data selengkapnya dapat dilihat pada lampiran A.

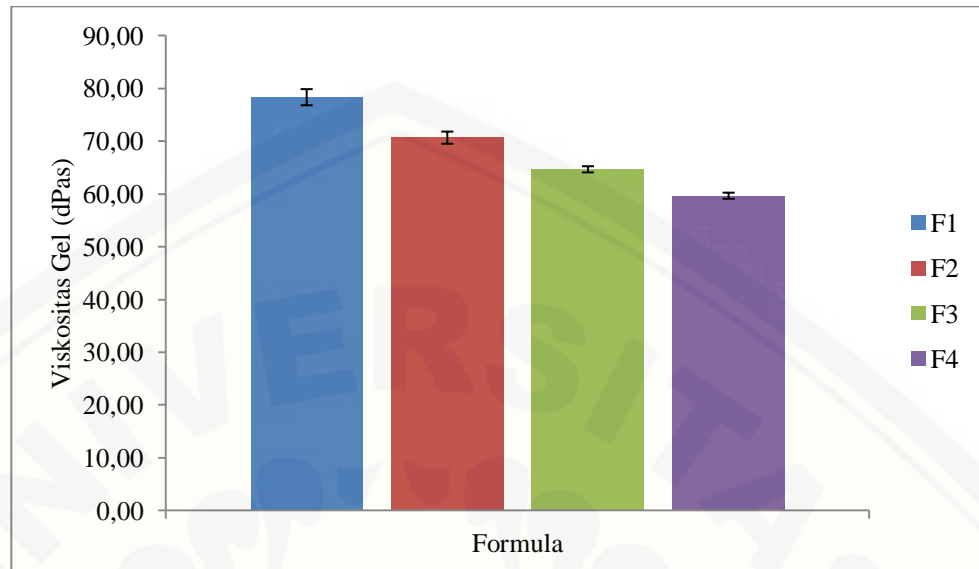
4.2.3 Uji Viskositas

Uji viskositas dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui viskositas masing-masing formula dan mengetahui pengaruh asam tartrat terhadap viskositas sediaan gel kafein. Uji viskositas dilakukan dengan 3 replikasi masing-masing formula sediaan gel. Hasil uji viskositas sediaan gel kafein dapat dilihat pada tabel 4.3 dan gambar 4.3.

Tabel 4.3 Hasil Uji Viskositas Sediaan Gel Kafein

Formula	Viskositas (dPa.s)*
1	78,33 ± 1,53
2	70,76 ± 1,15
3	64,67 ± 0,58
4	59,67 ± 0,58

*Data disajikan sebagai rerata±SD



Gambar 4.3 Histogram Viskositas Sediaan Gel Kafein

Menurut Langenbucher dan Lange (2007) rentang syarat viskositas yang baik pada sediaan semisolidida yaitu antara 50-1000 dPa.s. namun berdasarkan uji viskositas pada sampling yang peneliti dapatkan dari pasaran didapatkan nilai viskositas sebesar 150 dPa.s sehingga digunakan rentang viskositas 50-150 dPa.s. Hasil uji viskositas sediaan gel kafein menunjukkan nilai yang masih masuk pada rentang, sehingga dapat disimpulkan formula sediaan gel kafein yang dibuat memenuhi persyaratan sediaan semisolidida yang baik. Pada hasil uji viskositas didapatkan nilai $F1 > F2 > F3 > F4$, hal ini dikarenakan penambahan konsentrasi asam tartrat yang menyebabkan penurunan pH sehingga bentuk asam CMC mulai mendominasi (*counter-ion* Na^+ akan digantikan oleh ion H^+) dan menyebabkan penurunan viskositas (CP Kelco U.S., Inc, 2009) pada sediaan gel. Data hasil viskositas yang didapatkan dari penelitian kemudian dianalisis kembali secara statistik. Uji normalitas Shapiro-Wilk dilakukan menggunakan SPSS 22.0 dan didapatkan hasil $p > 0.05$ yang menunjukkan data tersebut memiliki sebaran yang normal, sehingga dapat dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA*. Hasil yang didapatkan dari uji *One Way*

ANOVA adalah $p < 0.05$ yang berarti penambahan konsentrasi asam tartrat pada tiap formula yang dibuat memberi pengaruh yang signifikan, sehingga dapat dilanjutkan uji LSD. Hasil uji LSD dapat dilihat pada tabel 4.4 dan lampiran B. Berdasarkan uji LSD dapat dilihat bahwa ada perbedaan yang signifikan pada tiap formula dan dapat disimpulkan bahwa penambahan asam tartrat dapat menurunkan viskositas sediaan gel kafein.

Tabel 4.4 Hasil Uji LSD Viskositas Sediaan Gel Kafein

Formula	1	2	3	4
1		Beda Signifikan	Beda Signifikan	Beda Signifikan
2	Beda Signifikan		Beda Signifikan	Beda Signifikan
3	Beda Signifikan	Beda Signifikan		Beda Signifikan
4	Beda Signifikan	Beda Signifikan	Beda Signifikan	

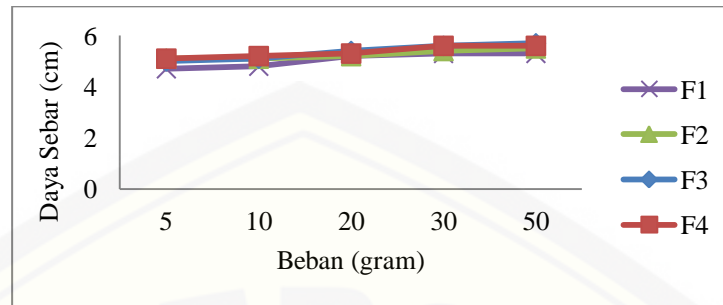
4.2.4 Uji Daya Sebar

Uji daya sebar dilakukan untuk mengetahui daya sebar tiap formula sediaan gel kafein dan juga untuk mengetahui pengaruh penambahan asam tartrat pada sediaan gel kafein. Nilai daya sebar dilihat dari diameter sebar gel yang didapatkan dari hasil penambahan beban secara berkala hingga diameter gel konstan. Hasil uji daya sebar sediaan gel kafein dapat dilihat pada tabel 4.5 dan gambar 4.4.

Tabel 4.5 Hasil Uji Daya Sebar Sediaan Gel Kafein

Formula	Daya Sebar (cm)*
1	5,3 ± 0,10
2	5,47 ± 0,06
3	5,67 ± 0,06
4	5,70 ± 0,10

*Data disajikan sebagai rerata ± SD



Gambar 4.4 Profil Daya Sebar Sediaan Gel Kafein

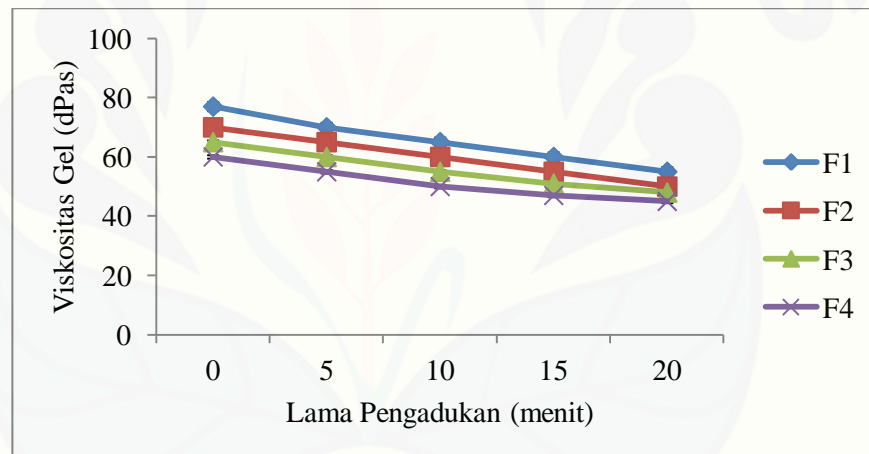
Hasil uji daya sebar pada tabel di atas telah memenuhi syarat daya sebar gel yang dianjurkan yaitu sebesar 5-7 cm (Yuliani, 2005). Hasil uji daya sebar yang didapatkan menunjukkan nilai daya sebar $F1 < F2 < F3 < F4$, hal ini dikarenakan semakin menurunnya nilai viskositas maka makin kecil hambatan gel untuk mengalir sehingga nilai daya sebar sediaan gel akan semakin meningkat. Data hasil uji daya sebar tersebut kemudian dianalisis dengan uji normalitas Shapiro-Wilk pada SPSS 22.0. Hasil uji normalitas yang dilakukan menunjukkan nilai $p > 0.05$ yang berarti memiliki sebaran data yang normal sehingga dapat dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA*. Hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan nilai $p < 0.05$ yang berarti terdapat pengaruh yang signifikan dari penambahan konsentrasi asam tartrat pada tiap formula yang dibuat dan dapat dilanjutkan dengan uji LSD. Berdasarkan uji LSD didapatkan kesimpulan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada beberapa formula gel kafein. Perbedaan signifikansi dan data selengkapnya dapat dilihat pada tabel 4.6 dan lampiran C.

Tabel 4.6 Hasil Uji LSD Daya Sebar Sediaan Gel Kafein

Formula	1	2	3	4
1		Beda Signifikan	Beda Signifikan	Beda Signifikan
2	Beda Signifikan		Beda Signifikan	Beda Signifikan
3	Beda Signifikan	Beda Signifikan		Tidak Signifikan
4	Beda Signifikan	Beda Signifikan	Tidak Signifikan	

4.2.5 Uji Sifat Alir

Uji sifat alir dilakukan untuk mengetahui sifat sediaan gel yang didapatkan sudah sesuai atau belum dengan sifat gel pada umumnya. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, didapatkan sediaan gel yang sesuai dengan sifat gel yang diinginkan yaitu tiksotropik, dimana viskositas sediaan gel setelah diberi perlakuan (pengadukan) akan semakin menurun. Hasil gel dengan sifat tiksotropik dapat ditunjukkan dari nilai viskositas yang semakin menurun dengan bertambahnya lama pengadukan. Gambar 4.5 menunjukkan semakin lama waktu pengadukan maka semakin menurun nilai viskositas. Data selengkapnya dapat dilihat pada lampiran D.



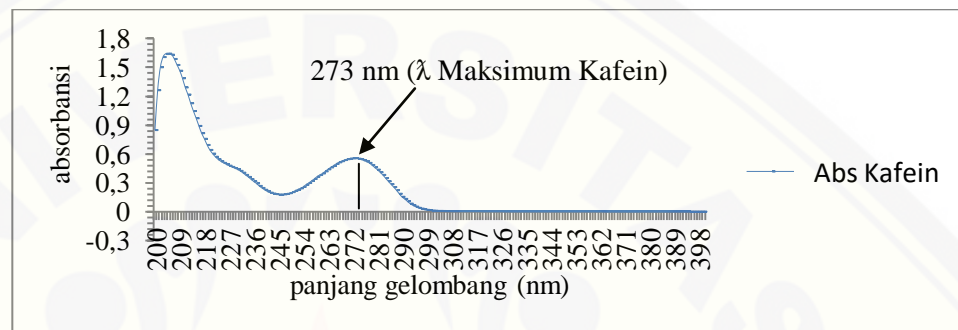
Gambar 4.5 Profil Rheologi Sediaan Gel

4.2.6 Uji Homogenitas Kafein dalam Sediaan Gel

4.2.6.1 Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Kafein dalam Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$

Panjang gelombang maksimum kafein dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ dilakukan dengan membuat larutan kafein dengan konsentrasi 10 ppm lalu diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm

kemudian ditentukan panjang gelombang maksimumnya. Hasil yang diperoleh dari penelitian ini menunjukkan kafein memberikan serapan maksimum pada panjang gelombang 273 nm. Kurva serapan kafein dapat dilihat pada gambar 4.6.



Gambar 4.6 Kurva Serapan Kafein

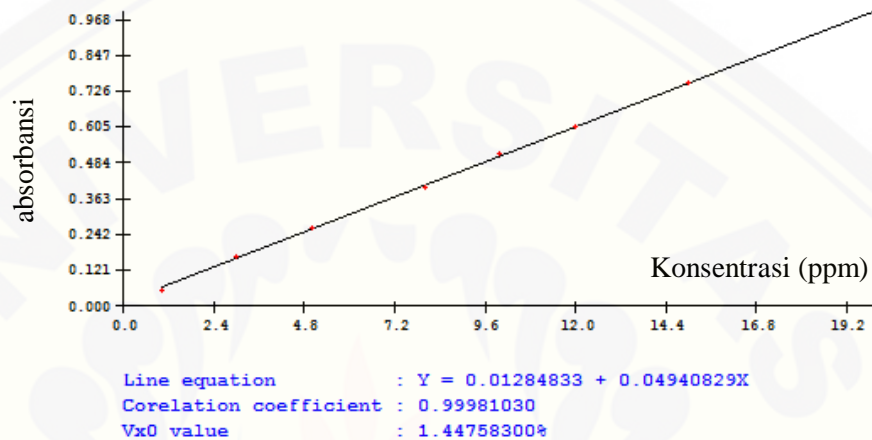
4.2.6.2 Kurva Baku Kafein dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4±0,05

Kurva baku kafein dalam dapar fosfat salin pH 7,4±0,05 dibuat dengan mengencerkan larutan baku kafein 100 ppm dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 hingga diperoleh konsentrasi 1 ppm, 3 ppm; 5 ppm, 8 ppm, 10 ppm, 12 ppm, 15 ppm, dan 20 ppm. Data selengkapnya dapat dilihat pada tabel 4.7, gambar 4.7 dan lampiran E.

Tabel 4.7 Hasil Absorbansi Kurva Baku Kafein

KURVA BAKU	
Konsentrasi Standar (ppm)	Absorbansi
1	0,056
3	0,165
5	0,264
8	0,399
10	0,516
12	0,605
15	0,757
20	0,997

Berdasarkan pengukuran larutan standar tersebut dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 273, didapatkan persamaan regresi linier dari kurva baku $y = 0,0494x + 0,0128$ dengan nilai R sebesar 0,9998.



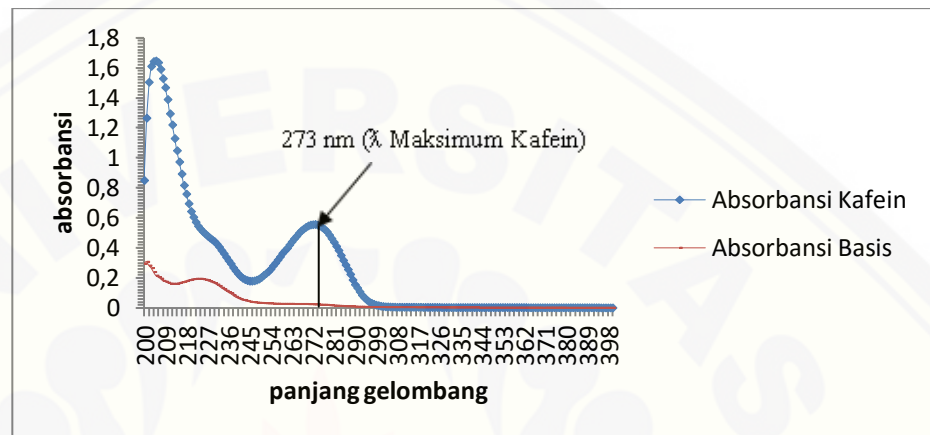
Gambar 4.7 Profil Kurva Baku Kafein

Berdasarkan hasil kurva baku kafein didapatkan persamaan regresi linier $y = 0,04940829x + 0,01284833$ dengan nilai $r = 0,9998$; nilai $X_p = 0,6172$ dan $V_{x0} = 1,4476$. Nilai r yang didapatkan mendekati nilai 1, sehingga dapat dikatakan baik. Nilai X_p dikatakan baik apabila nilainya lebih kecil dari konsentrasi terendah larutan kurva baku yang digunakan. Nilai V_{x0} memenuhi syarat apabila nilainya berada pada rentang 0-5. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran E.

4.2.6.3 Uji Pengaruh Basis terhadap Serapan Kafein dalam Gel

Uji pengaruh basis terhadap serapan kafein dalam gel dilakukan untuk mengetahui seberapa besar serapan basis pada panjang gelombang maksimum kafein. Hasil uji pengaruh basis terhadap serapan kafein dalam sediaan gel dapat dilihat pada gambar 4.8. Hasil penelitian menunjukkan bahwa basis yang digunakan pada

sediaan gel kafein tidak memberikan serapan pada panjang gelombang maksimum kafein yaitu pada 273 nm sehingga dapat disimpulkan tidak mengganggu serapan kafein.



Gambar 4.8 Kurva Pengaruh Basis terhadap Serapan Kafein

4.2.6.4 Uji Homogenitas Sediaan

Uji homogenitas dilakukan untuk mengetahui homogenitas sediaan gel pada tiap formula yang dibuat. Nilai yang dapat digunakan sebagai parameter pengujian ini adalah nilai % *recovery* dan nilai CV. Hasil pengujian homogenitas dari formula 1, 2, 3, dan 4 dapat dilihat pada tabel 4.8 dan lampiran E. Berdasarkan nilai % *recovery* yang diperoleh, sediaan gel kafein yang telah dibuat memenuhi persyaratan yaitu pada rentang 85-115% dan nilai CV yang didapatkan juga masih masuk pada rentang yaitu $CV \leq 6\%$ (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

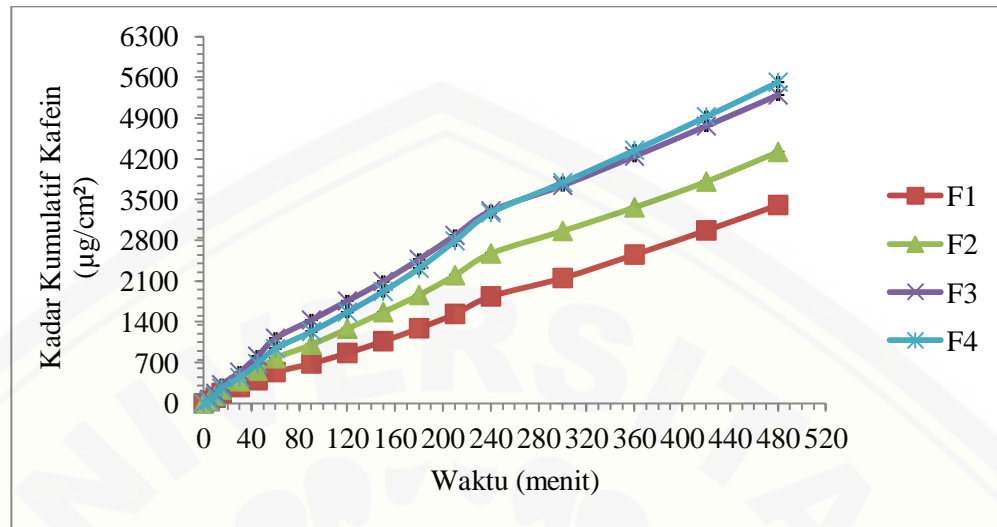
Tabel 4.8 Hasil Perhitungan %*Recovery* Kafein

Formula	% <i>Recovery</i> (%)± <i>SD</i> *	<i>CV</i> (%)
1	104.97% ± 5.53	5.27
2	110.35% ± 1.25	1.13
3	112.73% ± 4.30	3.81
4	109.86% ± 0.75	0.69

4.2.7 Uji Penetrasi Sediaan Gel Kafein dengan *Dissolution Tester*

Uji penetrasi bertujuan untuk mengetahui jumlah kafein yang tertransportasi melalui membran tiap satuan luas dan tiap satuan waktu menggunakan alat *Dissolution Tester*. Uji dilakukan pada suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan putar 50 rpm. Setiap pengambilan sampel digantikan dengan penambahan larutan dapar yang baru dengan tujuan agar konsentrasi kafein dalam kompartemen donor dan kompartemen reseptor tidak berbeda.

Profil penetrasi keempat formula dapat dilihat pada gambar 4.9 dan lampiran F yang menunjukkan dengan bertambahnya waktu maka jumlah kafein tertransportasi per satuan luas akan semakin meningkat. Fluks pada penelitian ini didapatkan dari nilai slope hasil regresi kadar kumulatif kafein terhadap t (waktu). Fluks dihitung saat tercapainya kondisi *steady state* yang ditunjukkan dengan kurva linear dengan nilai r mendekati 1. Nilai fluks keempat formula dapat dilihat pada tabel 4.9.



Gambar 4.9 Profil Penetrasi Kafein

Tabel 4.9 Hasil Perhitungan Fluks Penetrasi Tiap Formula

Formula	Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$)*
1	$7,419 \pm 0,176$
2	$9,492 \pm 0,381$
3	$11,247 \pm 0,177$
4	$13,224 \pm 0,207$

*Data disajikan sebagai rerata \pm SD

Berdasarkan data fluks yang didapatkan, Formula 1 memiliki nilai yang paling kecil diantara formula lainnya karena tidak adanya penambahan asam tartrat sebagai *penetration enhancer*. Formula 4 memiliki nilai yang paling tinggi dibandingkan formula 1, 2, dan 3 karena adanya penambahan asam tartrat dengan konsentrasi yang paling tinggi dibanding formula 2 dan formula 3. Mekanisme kerja asam tartrat adalah dengan cara menurunkan kohesi korneosit dengan cara menghidrasi stratum korneum (Ramos-E-Silva, et al., 2001), sehingga ikatan antar korneosit menjadi lebih renggang akibat meningkatnya kandungan air pada stratum korneum. Ikatan korneosit yang semakin renggang memungkinkan bahan obat untuk dapat lebih mudah berpenetrasi masuk melalui saluran interseluler. Rute ini lebih efektif dan lebih cepat karena bahan obat yang masuk tidak harus langsung melewati

bagian kulit yang bersifat lipofilik maupun hidrofilik namun dapat hanya melewati saluran antar korneosit saja.

Data hasil fluks kemudian dianalisis normalitasnya dengan SPSS 22.0 dan menghasilkan nilai $p > 0,05$ yang berarti sebaran data normal sehingga dapat dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA*. Hasil uji homogenitas dengan SPSS menghasilkan nilai $p > 0,05$ yang berarti data tersebut memiliki sebaran data yang homogen yang berarti dapat dilanjutkan dengan uji *ANOVA*. Hasil uji *ANOVA* menunjukkan nilai $p < 0,05$ yang berarti penambahan konsentrasi asam tartrat memiliki pengaruh yang signifikan pada keempat formula. Uji lanjutan dapat dilakukan uji LSD untuk melihat apakah terdapat perbedaan yang signifikan pada masing-masing formula. Hasil LSD menunjukkan nilai $p < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara tiap formula. Perbandingan signifikansi dari empat formula tersebut dapat dilihat pada tabel 4.10.

Dari hasil uji statistik fluks kafein pada sediaan gel kafein dapat disimpulkan bahwa dengan penambahan asam tartrat akan meningkatkan nilai fluks kafein pada sediaan gel kafein.

Tabel 4.10 Hasil Uji LSD Fluks Kafein pada Sediaan Gel Kafein

Formula	1	2	3	4
1		Beda Signifikan	Beda Signifikan	Beda Signifikan
2	Beda Signifikan		Beda Signifikan	Beda Signifikan
3	Beda Signifikan	Beda Signifikan		Beda Signifikan
4	Beda Signifikan	Beda Signifikan	Beda Signifikan	

BAB V PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan:

1. Penambahan asam tartrat pada konsentrasi 0%; 0,3%; 0,6%; 0,9% memberikan pengaruh terhadap sifat fisika kimia yaitu semakin besar konsentrasi asam tartrat dapat menurunkan nilai pH sehingga menurunkan nilai viskositas dan meningkatkan nilai daya sebar sediaan gel kafein.
2. Penggunaan konsentrasi asam tartrat 0%; 0,3%; 0,6%; 0,9% memberikan pengaruh terhadap laju penetrasi kafein dalam sediaan gel kafein ditunjukkan dengan semakin meningkatnya laju penetrasi kafein seiring dengan bertambahnya konsentrasi asam tartrat.
3. Sediaan gel kafein dengan konsentrasi asam tartrat 0,9% memiliki laju penetrasi yang paling besar dibandingkan sediaan gel dengan konsentrasi asam tartrat 0%; 0,3%; dan 0,6%.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui pengaruh lama penyimpanan terhadap stabilitas fisika dan kimia sediaan gel kafein.
2. Perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh kombinasi *penetration enhancer* untuk mendapatkan formula gel dengan profil penetrasi yang baik.

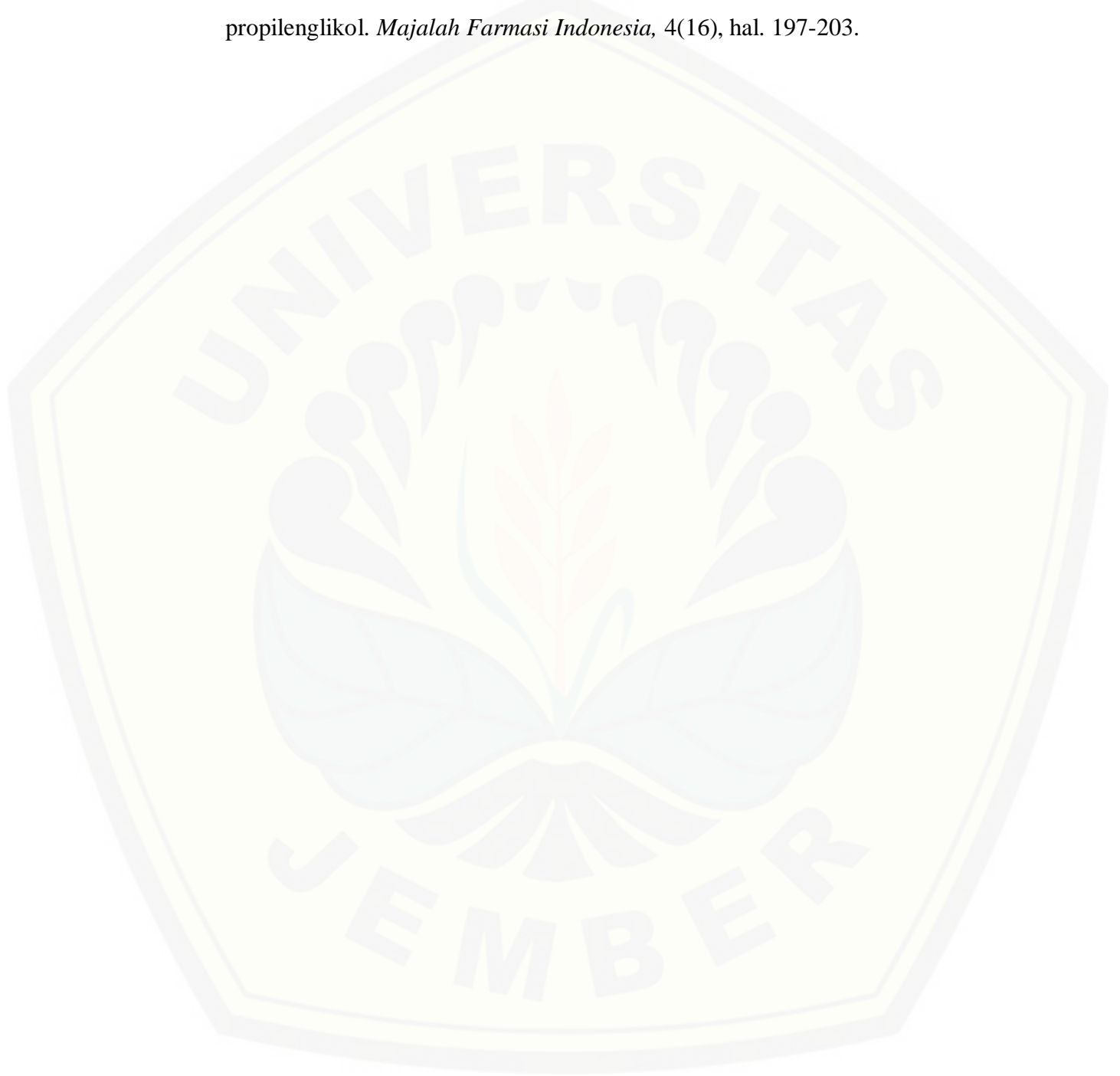
DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G., 2012. *Sediaan Farmasi Likuida-Semisolida*. Bandung: Penerbit ITB.
- Ansel, H. C., Allen, L. V., dan Popovich, N. G., 2014. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 9th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins/Wolter Kluwer Healths Inc..
- Barel, A. O., 2006. Anticellulite Products and Treatments. Dalam: *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. New York: CRC Press: Taylor & Francis Group.
- Barry, B., 2005. Transdermal Delivery System. Dalam: *Pharmaceutics, The Science Of Dosage Form Design. 2nd Edition*. Livingstone: Churchill.
- BPOM RI, 2006. *Petunjuk Teknis Pengawasan Alpha Hydroxy Acid (Aha) Dalam Kosmetik*. Jakarta, BPOM RI.
- Carrera, M., Primavera, G. dan Berardesca, E., 2006. Alpha Hydroxy Acids. Dalam: *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. New York: CRC Press: Taylor & Francis Group.
- CP Kelco U.S., Inc, 2009. *CMC Book*. 1st ed. United States: CP Kelco U.S., Inc.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995. *Farmakope Indonesia. Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- El Maghraby, G., Barry, B. dan Williams, A., 2008. Liposomes and skin: From drug delivery to model membranes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 34, hal. 203-222.

- Hexsel, D., de Oliveira, Dal'Forno, T. dan Cignachi, S., 2006a. Definition, Clinical Aspects, Associated Conditions, and Differential Diagnosis. Dalam: *Cellulite: pathophysiology and treatment*. New York: Taylor & Francis Group, LLC.
- Hexsel, D., do Prado, D. Zechmeister, Rao, J. dan Goldman, M. P., 2006b. Topical Management of Cellulite. Dalam: *Cellulite: Pathophysiology and Treatment*. New York: Taylor & Francis Group, LLC.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2014. *Farmakope Indonesia. Edisi V*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Langenbucher dan Lange. 2007. Reologi Farmasetik. Dalam: Lachman, L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J.L. *Teori dan Praktek Farmasi Industri II*. Edisi Ketiga. No 1 Jakarta: Universitas Indonesia Press
- Mehta, R., 2004. Topical and Transdermal Drug Delivery: What a Pharmacist Needs to Know.
- Mitsui, T., 1998. Cosmetic and Skin. Dalam: T. Mitsui. *New Cosmetic Science*. Netherlands: Elsevier Science B.V.
- Murahata, R. I. dan Aronson, M. P., 1994. The relationship between solution pH and clinical irritancy for carboxylic acid-based personal washing product. *Journal Of The Society Of Cosmetic Chemists*, Issue 45, hal. 239-246.
- Patel, H. J., Trivedi, D. G., Bhandari, A. K. dan Shah, D. A., 2011. Penetration enhancers for transdermal drug delivery system. *IJPI's Journal of Pharmaceutics and Cosmetology*, I(2), hal. 68-80.
- Rahmani, M., 2010. *Perbandingan Basis Hidroksipropil Metilselulosa, Karbopol, dan Karboksimetilselulosa Natrium Terhadap Penetrasi Gel Natrium Diklofenak*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.

- Ramos-E-Silva, M., Hexsel, D. M., Rutowitsch, M. S. dan Zechmeister, M., 2001. Hydroxy Acids And Retinoids In Cosmetics. *Clinics in Dermatology*, Volume 19, hal. 460-466.
- Rawlings, A. V., 2006. Cellulite and its treatment. *International Journal of Cosmetic Science*, Volume 28, hal. 175–190.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J. dan Quinn, M. E., 2009. *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. London-Chicago: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Sharma, N., Agarwal, Geta, Rana, A. C., Bhat, Zulfiqar Ali, dan Kumar, Dinesh. 2011. A Review: Transdermal Drug Delivery System: A Tool For Novel Drug Delivery System. *International Journal of Drug Development & Research*, 3(3), hal. 70-84.
- Sudjana, 1996. *Metode Statistika*. Bandung: PT. Tarsito Bandung.
- Trommer, H. dan Neubert, R., 2006. Overcoming the Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration. *Skin Pharmacology and Physiology*, Issue 19, hal. 106-121.
- Voight, R., 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Walters, K. A. dan Roberts, M. S., 2002. The Structure and Function of Skin. Dalam: K. A. Walters. *Dermatological and Transdermal Formulation*. New York: Marcell Dekker Inc..
- Williams, A. C. dan Barry, B. W., 2004. Penetration enhancers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, Issue 56, hal. 603–618.

Yuliani, S. H., 2005. Formulasi gel repelan minyak atsiri tanaman akar wangi (*Vetivera zizanioidesi (L) Nogh*): Optimasi komposisi carbopol 3% b/v - propilenglikol. *Majalah Farmasi Indonesia*, 4(16), hal. 197-203.



LAMPIRAN

A. Hasil Uji pH Sediaan Gel Kafein

A.1 Tabulasi Hasil Uji pH pada Sediaan Gel Kafein

Replikasi	pH			
	F1	F2	F3	F4
1	6,75	4,64	4,01	3,83
2	6,96	4,63	4,03	3,80
3	6,90	4,60	3,99	3,81
Rata-rata±SD	6,87±0,108	4,62±0,021	4,01±0,020	3,81±0,015
CV	1,57%	0,45%	0,50%	0,40%

A.2 Hasil Uji Statistik Ph Sediaan Gel Kafein

Uji Normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
pH	.309	12	.002	.738	12	.002

a. Lilliefors Significance Correction

Uji *Kruskall-Wallis*

Ranks

	Formula	N	Mean Rank
pH	Formula 1	3	11.00
	Formula 2	3	8.00
	Formula 3	3	5.00
	Formula 4	3	2.00
	Total	12	

Test Statistics^{a,b}

	pH
Chi-Square	10.385
Df	3
Asymp. Sig.	.016

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:
Formula

Uji *Mann-Whitney*

Ranks

	Formula	N	Mean Rank	Sum of Ranks
pH	Formula 1	3	5.00	15.00
	Formula 2	3	2.00	6.00
	Total	6		

Test Statistics^a

	pH
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

a. Grouping Variable: Formula

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Formula	N	Mean Rank	Sum of Ranks
pH	Formula 1	3	5.00	15.00
	Formula 3	3	2.00	6.00
	Total	6		

Test Statistics^a

	pH
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

a. Grouping Variable: Formula

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Formula	N	Mean Rank	Sum of Ranks
pH	Formula 1	3	5.00	15.00
	Formula 4	3	2.00	6.00
	Total	6		

Test Statistics^a

	pH
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

a. Grouping Variable: Formula

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Formula	N	Mean Rank	Sum of Ranks
pH	Formula 2	3	5.00	15.00
	Formula 3	3	2.00	6.00
	Total	6		

Test Statistics^a

	pH
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

a. Grouping Variable: Formula

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Formula	N	Mean Rank	Sum of Ranks
pH	Formula 2	3	5.00	15.00
	Formula 4	3	2.00	6.00
	Total	6		

Test Statistics^a

	pH
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

a. Grouping Variable: Formula

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Formula	N	Mean Rank	Sum of Ranks
pH	Formula 3	3	5.00	15.00
	Formula 4	3	2.00	6.00
	Total	6		

Test Statistics^a

	pH
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

a. Grouping Variable: Formula

b. Not corrected for ties.

B. Hasil Uji Viskositas Sediaan Gel Kafein

B.1 Hasil Uji Viskositas Sediaan Gel Kafein

Replikasi	Viskositas Gel (dPas)			
	F1	F2	F3	F4
1	80	70	65	59
2	78	72	65	60
3	77	70	64	60
Rata-rata±SD	78,33±1,53	70,67±1,15	64,67±0,58	59,67±0,58
CV	1,95%	1,63%	0,89%	0,97%

B.2 Hasil Uji Statistik Viskositas Sediaan Gel Kafein

Uji Normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Viskositas	.175	12	.200*	.923	12	.316

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

Viskositas

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.895	3	8	.209

Uji *One Way ANOVA***ANOVA**

Viskositas

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	582.000	3	194.000	179.077	.000
Within Groups	8.667	8	1.083		
Total	590.667	11			

Uji LSD

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Viskositas

LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I- J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	7.66667*	.84984	.000	5.7069	9.6264
	Formula 3	13.66667*	.84984	.000	11.7069	15.6264
	Formula 4	18.66667*	.84984	.000	16.7069	20.6264
Formula 2	Formula 1	-7.66667*	.84984	.000	-9.6264	-5.7069
	Formula 3	6.00000*	.84984	.000	4.0403	7.9597
	Formula 4	11.00000*	.84984	.000	9.0403	12.9597
Formula 3	Formula 1	-13.66667*	.84984	.000	-15.6264	-11.7069
	Formula 2	-6.00000*	.84984	.000	-7.9597	-4.0403
	Formula 4	5.00000*	.84984	.000	3.0403	6.9597
Formula 4	Formula 1	-18.66667*	.84984	.000	-20.6264	-16.7069
	Formula 2	-11.00000*	.84984	.000	-12.9597	-9.0403
	Formula 3	-5.00000*	.84984	.000	-6.9597	-3.0403

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

C. Hasil Uji Daya Sebar Sediaan Gel Kafein

C.1 Hasil Uji Daya Sebar Sediaan Gel Kafein

Beban (g)	Daya sebar (cm)											
	F1			F2			F3			F4		
	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 1	Rep 2	Rep 3
5	4,7	4,7	4,7	5,1	5	5,1	4,9	5	5,2	5,1	5,1	5,3
10	5	4,8	4,8	5,1	5,1	5,2	5	5,1	5,4	5,2	5,2	5,4
20	5,1	5	5,2	5,2	5,3	5,4	5,3	5,4	5,5	5,4	5,3	5,6
30	5,3	5,2	5,3	5,4	5,4	5,5	5,6	5,6	5,7	5,6	5,6	5,8
50	5,3	5,2	5,3	5,5	5,4	5,5	5,6	5,7	5,7	5,7	5,6	5,8

Replikasi	daya sebar (cm)			
	F1	F2	F3	F4
1	5,3	5,5	5,6	5,7
2	5,2	5,4	5,7	5,6
3	5,3	5,5	5,7	5,8
Rata-rata±SD	5,3±0,06	5,47±0,06	5,67±0,06	5,70±0,10
CV	1,10%	1,06%	1,02%	1,75%

C.2 Hasil Uji Statistik Daya Sebar Sediaan Gel Kafein

Uji Normalitas

	Tests of Normality					
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Daya Sebar	.153	12	.200*	.940	12	.504

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

Daya Sebar

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.333	3	8	.802

Uji *One Way ANOVA*

ANOVA

Daya Sebar

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.363	3	.121	24.167	.000
Within Groups	.040	8	.005		
Total	.403	11			

Uji LSD

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Daya Sebar

LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	-.20000*	.05774	.009	-.3331	-.0669
	Formula 3	-.40000*	.05774	.000	-.5331	-.2669
	Formula 4	-.43333*	.05774	.000	-.5665	-.3002
Formula 2	Formula 1	.20000*	.05774	.009	.0669	.3331
	Formula 3	-.20000*	.05774	.009	-.3331	-.0669
	Formula 4	-.23333*	.05774	.004	-.3665	-.1002
Formula 3	Formula 1	.40000*	.05774	.000	.2669	.5331
	Formula 2	.20000*	.05774	.009	.0669	.3331
	Formula 4	-.03333	.05774	.580	-.1665	.0998
Formula 4	Formula 1	.43333*	.05774	.000	.3002	.5665
	Formula 2	.23333*	.05774	.004	.1002	.3665
	Formula 3	.03333	.05774	.580	-.0998	.1665

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

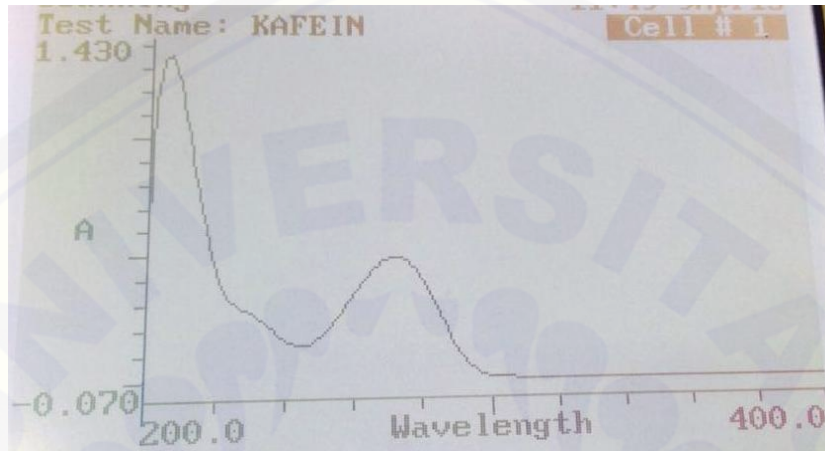
D. Hasil Uji Sifat Alir Sediaan Gel Kafein

D.1 Tabulasi Hasil Viskositas Sediaan Gel Kafein

Lama pengadukan (menit)	Viskositas gel (dPas)											
	F1			F2			F3			F4		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
0	80	78	77	70	72	70	65	65	64	59	60	60
5	70	70	70	65	60	60	60	60	60	55	55	55
10	70	60	65	60	60	60	55	60	50	50	50	50
15	60	60	60	55	50	50	51	50	50	50	47	50
20	55	55	55	50	50	50	48	48	50	48	45	49

E. Hasil Uji Homogenitas Sediaan Gel Kafein

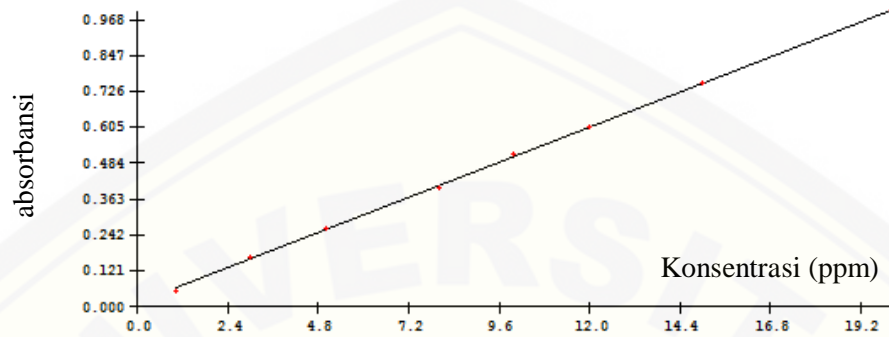
E.1 Gambar Serapan Penentuan Panjang Gelombang Kafein dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4



E.2 Hasil Serapan Kafein dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 pada Panjang Gelombang Maksimum

Panjang Gelombang	Absorbansi
270	0.488
271	0.494
272	0.498
273	0.499
274	0.496
275	0.491
276	0.482
277	0.472
278	0.458
279	0.44

E.3 Kurva Baku Kafein dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4



```
Line equation      : Y = 0.01284833 + 0.04940829X
Correlation coefficient : 0.99981030
Vx0 value         : 1.44758300%
```

```
Method           : Linearity
Probability       : 95%
Number of data   : 8
Line equation     : Y = 0.01284833 + 0.04940829X
Correlation coefficient : 0.99981030
Sy value         : 0.00661584
Vx0 value        : 1.44758300%
Xp value         : 0.61718410
```

The Correlation coefficient is fulfilled the requirement (> 0.99)

The Vx0 value is fulfilled the requirement (0% to 5%)

The Xp value is OK (< 1.00000000)

E.4 Hasil Serapan Kafein Pada Uji Homogenitas

Formula	Replikasi	Berat Sampel (mg)	Abs kafein	Kadar Kafein (Penelitian) (ppm)	Kadar Kafein (Teoritis) (ppm)	% Recovery	CV (%)	SD
1	1	125.2	0.501	9.883	10.016	98.67%	5.27%	
	2	125.6	0.554	10.955	10.048	109.03%		
	3	125.6	0.545	10.773	10.048	107.22%		
Rata-rata % Recovery ± SD						104.97%	±	5.53
2	1	125.3	0.565	11.178	10.024	111.51%	1.13%	
	2	125.3	0.560	11.077	10.024	110.50%		
	3	125.6	0.554	10.955	10.048	109.03%		
Rata-rata % Recovery ± SD						110.35%	±	1.25
3	1	125.0	0.593	11.745	10	117.45%	3.81%	
	2	125.6	0.554	10.955	10.048	109.03%		
	3	125.3	0.566	11.198	10.024	111.72%		
Rata-rata % Recovery ± SD						112.73%	±	4.30
4	1	125.6	0.554	10.955	10.048	109.03%	0.69%	
	2	125.6	0.559	11.057	10.048	110.04%		
	3	125.3	0.560	11.077	10.024	110.50%		
Rata-rata % Recovery ± SD						109.86%	±	0.75

E.5 Contoh Perhitungan Uji Homogenitas

Formula 1

- F1R1

Kadar Kafein (Penelitian):

$$y = 0,0494x + 0,0128$$

$$0,501 = 0,0494x + 0,0128$$

$$x = 9,883 \text{ ppm}$$

Kadar Kafein (Teoritis):

Jika 125 mg sampel setara dengan 10 ppm, maka:

$$\frac{125}{125,6} = \frac{10}{x}$$

$$x = \frac{10 \times 125,6}{125}$$

$$x = 10,016 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery F1R1} = \frac{9,883}{10,016} \times 100\% = 98.67\%$$

- F1R2

Kadar Kafein (Penelitian):

$$y = 0,0494x + 0,0128$$

$$0.554 = 0,0494x + 0,0128$$

$$x = 10.955 \text{ ppm}$$

Kadar Kafein (Teoritis):

Jika 125 mg sampel setara dengan 10 ppm, maka:

$$\frac{125}{125,6} = \frac{10}{x}$$

$$x = \frac{10 \times 125,6}{125}$$

$$x = 10.048 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery F1R2} = \frac{10.955}{10.048} \times 100\% = 109.03\%$$

- F1R3

Kadar Kafein (Penelitian):

$$y = 0,0494x + 0,0128$$

$$0.545 = 0,0494x + 0,0128$$

$$x = 10.773 \text{ ppm}$$

Kadar Kafein (Teoritis):

Jika 125 mg sampel setara dengan 10 ppm, maka:

$$\frac{125}{125,6} = \frac{10}{x}$$

$$x = \frac{10 \times 125,6}{125}$$

$$x = 10.048 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery F1R3} = \frac{10.773}{10.048} \times 100\% = 107.22\%$$

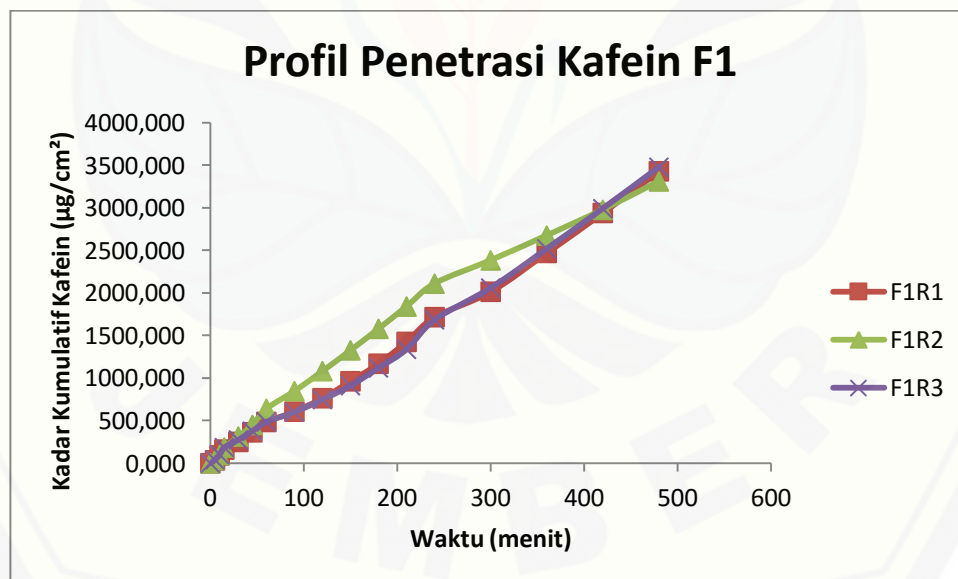
- Rata-rata % Recovery = $\frac{98.67\% + 109.03\% + 107.22\%}{3} = 104.97\%$

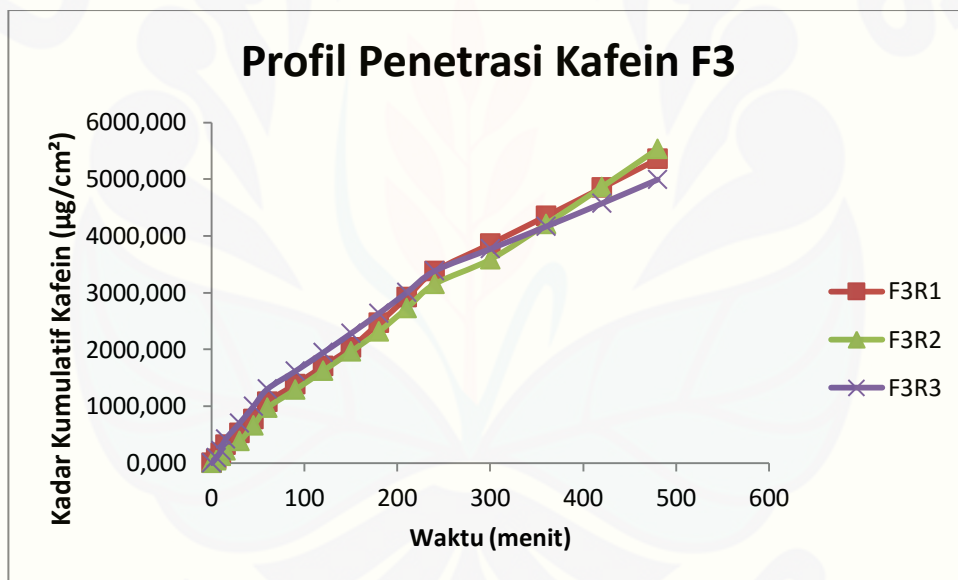
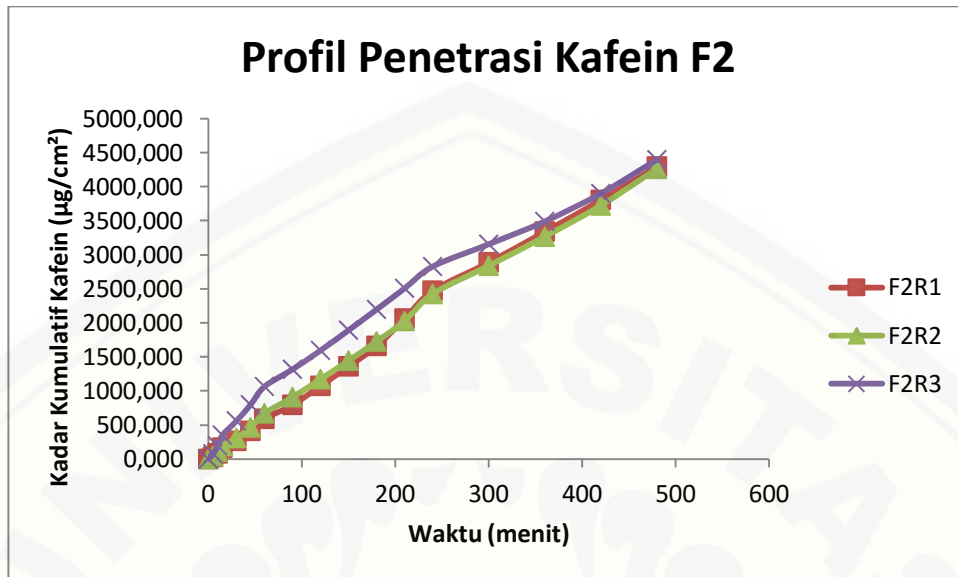
- SD = $\sqrt{\frac{(98.67\% - 104.97\%)^2 + (109.03\% - 104.97\%)^2 + (107.22\% - 104.97\%)^2}{2}} = 5.53$

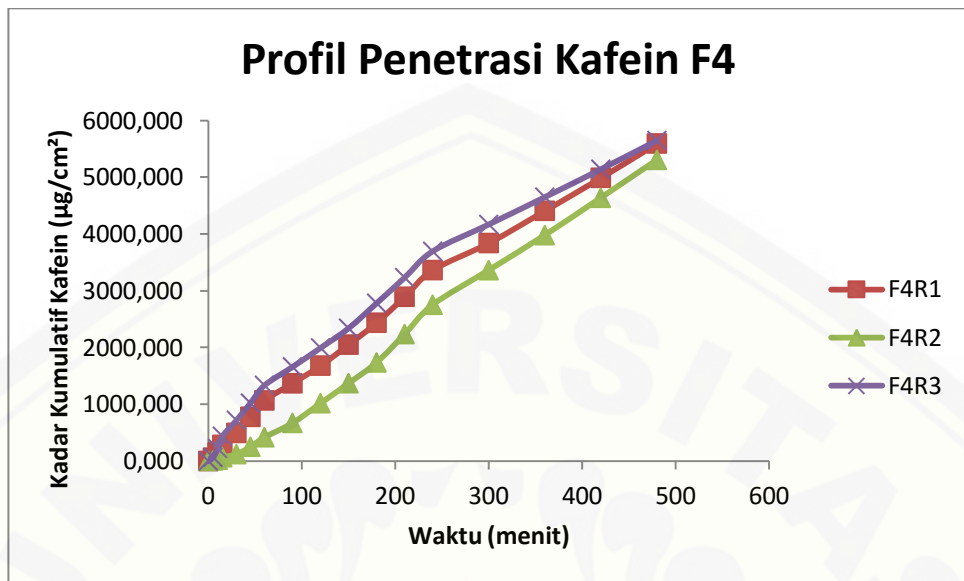
- CV = $\frac{5.53}{104.97\%} \times 100\% = 5.27\%$

F. Hasil Uji Penetrasi Kafein

F.1 Tabulasi Hasil dan Profil Massa Kafein Tertransportasi pada Pengujian Penetrasi Sediaan Gel Kafein F1, F2, F3, F4







F1R1						
t (Menit)	Absorbansi F1R1	Absorbansi tn-t0	Kadar Kafein (ppm)	Kadar koreksi Wurster (ppm)	Kadar Kafein dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif Kafein ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,057	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
5	0,112	0,055	0,854	0,000	34,007	34,007
10	0,143	0,086	1,482	0,009	59,328	93,335
15	0,152	0,095	1,664	0,023	67,171	160,506
30	0,18	0,123	2,231	0,040	90,397	250,903
45	0,206	0,149	2,757	0,062	112,237	363,140
60	0,217	0,160	2,980	0,090	122,199	485,338
90	0,214	0,157	2,919	0,120	120,968	606,306
120	0,258	0,201	3,810	0,149	157,587	763,893
150	0,308	0,251	4,822	0,187	199,396	963,289
180	0,314	0,257	4,943	0,235	206,151	1169,439
210	0,374	0,317	6,158	0,285	256,469	1425,909
240	0,413	0,356	6,947	0,346	290,349	1716,258
300	0,42	0,363	7,089	0,416	298,755	2015,013
360	0,612	0,555	10,976	0,487	456,300	2471,313
420	0,623	0,566	11,198	0,596	469,534	2940,847
480	0,642	0,585	11,583	0,708	489,303	3430,151

F1R2						
t (Menit)	Absorbansi F1R2	Absorbansi tn-t0	Kadar Kafein (ppm)	Kadar koreksi Wurster (ppm)	Kadar Kafein dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif Kafein ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,018	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
5	0,078	0,060	0,954	0,000	37,991	37,991
10	0,104	0,086	1,481	0,010	59,319	97,310
15	0,137	0,119	2,148	0,024	86,497	183,807
30	0,189	0,171	3,201	0,046	129,249	313,057
45	0,197	0,179	3,363	0,078	136,969	450,026
60	0,261	0,243	4,658	0,111	189,874	639,900
90	0,28	0,262	5,043	0,158	207,037	846,936
120	0,312	0,294	5,690	0,208	234,827	1081,763
150	0,321	0,303	5,873	0,265	244,344	1326,107
180	0,329	0,311	6,034	0,324	253,127	1579,234
210	0,337	0,319	6,196	0,384	261,975	1841,209
240	0,342	0,324	6,298	0,446	268,470	2109,680
300	0,345	0,327	6,358	0,509	273,395	2383,074
360	0,364	0,346	6,743	0,573	291,234	2674,309
420	0,375	0,357	6,965	0,640	302,781	2977,090
480	0,41	0,392	7,674	0,710	333,754	3310,844

F1R3						
t (Menit)	Absorbansi F1R3	Absorbansi tn-t0	Kadar Kafein (ppm)	Kadar koreksi Wurster (ppm)	Kadar Kafein dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif Kafein ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,064	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
5	0,126	0,062	0,995	0,000	39,602	39,602
10	0,153	0,089	1,541	0,010	61,752	101,355
15	0,18	0,116	2,088	0,025	84,120	185,475
30	0,185	0,121	2,189	0,046	88,980	274,455
45	0,202	0,138	2,533	0,068	103,548	378,003
60	0,206	0,142	2,614	0,093	107,780	485,783
90	0,212	0,148	2,735	0,120	113,655	599,437
120	0,253	0,189	3,565	0,147	147,778	747,215
150	0,271	0,207	3,930	0,183	163,700	910,915
180	0,324	0,260	5,002	0,222	207,967	1118,882
210	0,335	0,271	5,225	0,272	218,821	1337,703
240	0,491	0,427	8,382	0,324	346,592	1684,295
300	0,522	0,458	9,010	0,408	374,906	2059,202
360	0,623	0,559	11,054	0,498	459,870	2519,072
420	0,633	0,569	11,256	0,609	472,328	2991,399
480	0,645	0,581	11,499	0,721	486,477	3477,877

F2R1						
t (Menit)	Absorbansi F2R1	Absorbansi tn-t0	Kadar Kafein (ppm)	Kadar koreksi Wurster (ppm)	Kadar Kafein dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif Kafein ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,065	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
5	0,116	0,051	0,773	0,000	30,783	30,783
10	0,143	0,078	1,320	0,008	52,849	83,633
15	0,18	0,115	2,069	0,021	83,191	166,824
30	0,2	0,135	2,474	0,042	100,132	266,955
45	0,256	0,191	3,607	0,066	146,244	413,199
60	0,293	0,228	4,356	0,102	177,496	590,695
90	0,325	0,260	5,004	0,146	205,018	795,713
120	0,414	0,349	6,806	0,196	278,730	1074,443
150	0,421	0,356	6,947	0,264	287,080	1361,523
180	0,433	0,368	7,190	0,334	299,516	1661,039
210	0,556	0,491	9,680	0,405	401,498	2062,537
240	0,561	0,496	9,781	0,502	409,381	2471,918
300	0,566	0,501	9,883	0,600	417,304	2889,222
360	0,604	0,539	10,652	0,699	451,860	3341,082
420	0,613	0,548	10,834	0,805	463,353	3804,435
480	0,643	0,578	11,441	0,914	491,842	4296,277

F2R2						
t (Menit)	Absorbansi F2R2	Absorbansi tn-t0	Kadar Kafein (ppm)	Kadar koreksi Wurster (ppm)	Kadar Kafein dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif Kafein ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,045	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
5	0,111	0,066	1,077	0,000	42,871	42,871
10	0,133	0,088	1,522	0,011	61,029	103,900
15	0,163	0,118	2,130	0,026	85,810	189,710
30	0,201	0,156	2,899	0,047	117,280	306,990
45	0,249	0,204	3,870	0,076	157,115	464,104
60	0,308	0,263	5,065	0,115	206,201	670,305
90	0,345	0,300	5,814	0,166	238,033	908,338
120	0,375	0,330	6,421	0,224	264,523	1172,861
150	0,381	0,336	6,543	0,288	271,914	1444,775
180	0,389	0,344	6,704	0,353	280,966	1725,741
210	0,411	0,366	7,150	0,420	301,363	2027,104
240	0,525	0,480	9,457	0,492	396,076	2423,180
300	0,543	0,498	9,822	0,587	414,346	2837,526
360	0,554	0,509	10,045	0,685	427,121	3264,647
420	0,587	0,542	10,713	0,785	457,712	3722,359
480	0,683	0,638	12,656	0,892	539,338	4261,698

F2R3						
t (Menit)	Absorbansi F2R3	Absorbansi tn-t0	Kadar Kafein (ppm)	Kadar koreksi Wurster (ppm)	Kadar Kafein dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif Kafein ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,033	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
5	0,141	0,108	1,927	0,000	76,717	76,717
10	0,189	0,156	2,899	0,019	116,165	192,881
15	0,24	0,207	3,931	0,048	158,417	351,298
30	0,301	0,268	5,166	0,088	209,139	560,437
45	0,332	0,299	5,794	0,139	236,176	796,614
60	0,369	0,336	6,543	0,197	268,299	1064,913
90	0,346	0,313	6,077	0,263	252,369	1317,282
120	0,375	0,342	6,664	0,323	278,158	1595,440
150	0,395	0,362	7,069	0,390	296,928	1892,368
180	0,401	0,368	7,190	0,461	304,577	2196,945
210	0,405	0,372	7,271	0,533	310,663	2507,607
240	0,412	0,379	7,413	0,605	319,198	2826,805
300	0,419	0,386	7,555	0,679	327,790	3154,596
360	0,425	0,392	7,676	0,755	335,633	3490,228
420	0,512	0,479	9,437	0,832	408,797	3899,026
480	0,617	0,584	11,563	0,926	497,168	4396,194

F3R1						
t (Menit)	Absorbansi F3R1	Absorbansi tn-t0	Kadar Kafein (ppm)	Kadar koreksi Wurster (ppm)	Kadar Kafein dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif Kafein ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,017	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
5	0,114	0,097	1,704	0,000	67,852	67,852
10	0,162	0,145	2,676	0,017	107,212	175,064
15	0,206	0,189	3,567	0,044	143,734	318,799
30	0,283	0,266	5,126	0,079	207,205	526,003
45	0,327	0,310	6,016	0,131	244,702	770,705
60	0,399	0,382	7,474	0,191	305,118	1075,824
90	0,401	0,384	7,514	0,266	309,705	1385,529
120	0,411	0,394	7,717	0,341	320,755	1706,284
150	0,415	0,398	7,798	0,418	327,050	2033,335
180	0,545	0,528	10,429	0,496	434,915	2468,250
210	0,561	0,544	10,753	0,600	451,960	2920,210
240	0,565	0,548	10,834	0,708	459,464	3379,674
300	0,589	0,572	11,320	0,816	483,117	3862,791
360	0,591	0,574	11,360	0,929	489,235	4352,027
420	0,599	0,582	11,522	1,043	500,205	4852,232
480	0,601	0,584	11,563	1,158	506,403	5358,635

F3R2						
t (Menit)	Absorbansi F3R2	Absorbansi tn-t0	Kadar Kafein (ppm)	Kadar koreksi Wurster (ppm)	Kadar Kafein dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif Kafein ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,047	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
5	0,115	0,068	1,117	0,000	44,483	44,483
10	0,156	0,109	1,947	0,011	77,967	122,450
15	0,179	0,132	2,413	0,031	97,277	219,727
30	0,262	0,215	4,093	0,055	165,123	384,851
45	0,396	0,349	6,806	0,096	274,736	659,587
60	0,439	0,392	7,676	0,164	312,097	971,684
90	0,444	0,397	7,777	0,241	319,182	1290,866
120	0,456	0,409	8,020	0,318	331,948	1622,815
150	0,463	0,416	8,162	0,399	340,782	1963,597
180	0,473	0,426	8,364	0,480	352,090	2315,686
210	0,543	0,496	9,781	0,564	411,829	2727,515
240	0,555	0,508	10,024	0,662	425,393	3152,908
300	0,561	0,514	10,146	0,762	434,219	3587,127
360	0,789	0,742	14,761	0,863	621,991	4209,118
420	0,818	0,771	15,348	1,011	651,237	4860,355
480	0,836	0,789	15,713	1,164	671,852	5532,207

F3R3						
t (Menit)	Absorbansi F3R3	Absorbansi tn-t0	Kadar Kafein (ppm)	Kadar koreksi Wurster (ppm)	Kadar Kafein dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif Kafein ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,043	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
5	0,171	0,128	2,332	0,000	92,834	92,834
10	0,207	0,164	3,061	0,023	122,773	215,606
15	0,306	0,263	5,065	0,054	203,770	419,376
30	0,398	0,355	6,927	0,105	279,924	699,301
45	0,417	0,374	7,312	0,174	297,993	997,294
60	0,423	0,380	7,433	0,247	305,739	1303,033
90	0,43	0,387	7,575	0,321	314,339	1617,372
120	0,443	0,400	7,838	0,397	327,830	1945,202
150	0,452	0,409	8,020	0,475	338,203	2283,406
180	0,464	0,421	8,263	0,556	351,066	2634,472
210	0,483	0,440	8,648	0,638	369,667	3004,139
240	0,491	0,448	8,810	0,725	379,556	3383,695
300	0,499	0,456	8,972	0,813	389,510	3773,205
360	0,501	0,458	9,012	0,903	394,693	4167,899
420	0,512	0,469	9,235	0,993	407,145	4575,044
480	0,522	0,479	9,437	1,085	418,880	4993,924

F4R1						
t (Menit)	Absorbansi F4R1	Absorbansi tn-t0	Kadar Kafein (ppm)	Kadar koreksi Wurster (ppm)	Kadar Kafein dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif Kafein ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,05	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
5	0,134	0,084	1,441	0,000	57,376	57,376
10	0,179	0,129	2,352	0,014	94,213	151,590
15	0,225	0,175	3,283	0,038	132,219	283,809
30	0,321	0,271	5,227	0,071	210,887	494,696
45	0,408	0,358	6,988	0,123	283,077	777,773
60	0,518	0,468	9,215	0,193	374,502	1152,275
90	0,539	0,489	9,640	0,285	395,093	1547,368
120	0,651	0,601	11,907	0,381	489,186	2036,553
150	0,685	0,635	12,595	0,501	521,324	2557,878
180	0,699	0,649	12,879	0,626	537,620	3095,498
210	0,705	0,655	13,000	0,755	547,582	3643,080
240	0,712	0,662	13,142	0,885	558,398	4201,478
300	0,725	0,675	13,405	1,017	574,106	4775,584
360	0,732	0,682	13,547	1,151	585,083	5360,667
420	0,741	0,691	13,729	1,286	597,728	5958,396
480	0,748	0,698	13,870	1,423	608,835	6567,230

F4R2						
t (Menit)	Absorbansi F4R2	Absorbansi t_n-t_0	Kadar Kafein (ppm)	Kadar koreksi Wurster (ppm)	Kadar Kafein dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif Kafein ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,086	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
5	0,111	0,025	0,247	0,000	9,831	9,831
10	0,113	0,027	0,287	0,002	11,541	21,373
15	0,155	0,069	1,138	0,005	45,501	66,874
30	0,165	0,079	1,340	0,017	54,013	120,887
45	0,259	0,173	3,243	0,030	130,296	251,183
60	0,303	0,217	4,134	0,063	167,044	418,227
90	0,407	0,321	6,239	0,104	252,498	670,725
120	0,522	0,436	8,567	0,166	347,654	1018,380
150	0,685	0,599	11,866	0,252	482,418	1500,798
180	0,691	0,605	11,988	0,371	491,977	1992,775
210	0,699	0,613	12,150	0,490	503,196	2495,971
240	0,713	0,627	12,433	0,612	519,315	3015,285
300	0,822	0,736	14,640	0,736	612,102	3627,387
360	0,824	0,738	14,680	0,883	619,541	4246,928
420	0,869	0,783	15,591	1,030	661,648	4908,576
480	0,871	0,785	15,632	1,185	669,467	5578,043

F4R3						
t (Menit)	Absorbansi F4R3	Absorbansi tn-t0	Kadar Kafein (ppm)	Kadar koreksi Wurster (ppm)	Kadar Kafein dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif Kafein ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,033	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
5	0,126	0,093	0,000	0,000	0,000	0,000
10	0,237	0,204	3,870	0,000	154,078	154,078
15	0,315	0,282	5,449	0,039	218,475	372,553
30	0,388	0,355	6,927	0,093	279,471	652,025
45	0,534	0,501	9,883	0,162	399,883	1051,908
60	0,536	0,503	9,923	0,261	405,429	1457,337
90	0,541	0,508	10,024	0,361	413,408	1870,745
120	0,549	0,516	10,186	0,461	423,846	2294,591
150	0,551	0,518	10,227	0,563	429,512	2724,103
180	0,685	0,652	12,939	0,665	541,567	3265,671
210	0,688	0,655	13,000	0,794	549,136	3814,806
240	0,694	0,661	13,121	0,924	559,146	4373,952
300	0,704	0,671	13,324	1,056	572,428	4946,380
360	0,713	0,680	13,506	1,189	584,985	5531,365
420	0,724	0,691	13,729	1,324	599,226	6130,591
480	0,746	0,713	14,174	1,461	622,420	6753,011

F.2 Contoh Perhitungan Massa Kafein Tertransportasi Melalui Membran Menggunakan Alat *Dissolution Tester*

Pada pengambilan sampel F1R1 diambil 5,0 ml sampel

Diketahui:

$$\text{Luas penampang membran} = 12,56 \text{ cm}^2$$

$$\text{Serapan Menit ke-15} = 0,095$$

$$\text{Persamaan regresi} \quad y = 0,0494x + 0,0128$$

- Kadar Pengambilan Kafein menit ke-15

$$0,095 = 0,0494x + 0,0128$$

$$x = 1,664 \text{ ppm} \left(\frac{\text{mg}}{1000\text{ml}} \right)$$

- Faktor koreksi = $\frac{5 \text{ mL}}{500 \text{ mL}} \times (\text{C}_{\text{kumulatif}_{0-10}}) = 0,023 \text{ ppm} (\mu\text{g/mL})$

- Kadar kafein dalam 500 mL medium dapar fosfat salin pH 7,4 per satuan luas ($\mu\text{g/cm}^2$)

$$\frac{1,664 \mu\text{g/mL} + 0,023 \mu\text{g/mL}}{12,56 \text{ cm}^2} \times 500 \text{ mL} = 67,171 \mu\text{g/cm}^2$$

Maka kadar kumulatif kafein menit ke-60, adalah

$$= 0 + 34,007 + 59,328 + 67,171 = 160,506 \mu\text{g/cm}^2$$

F.3 Perhitungan Fluks

Formula 1

- F1R1 (menit 120-300)

$$y = bx + a$$

$$y = 7,226x - 102,9$$

$$r = 0,9901$$

$$\text{Fluks} = 7,226 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2} \cdot \text{menit}$$

- F1R2 (menit 120-300)

$$y = bx + a$$

$$y = 7,4407x + 228,03$$

$$r = 0,9835$$

$$\text{Fluks} = 7,4607 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- F1R3 (menit 120-300)

$$y = bx + a$$

$$y = 7,5599x - 204,28$$

$$r = 0,9907$$

$$\text{Fluks} = 7,5599 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- Rata-rata fluks = $\frac{7,226 + 7,460 + 7,570}{3} = 7,419$

- $\text{SD} = \sqrt{\frac{(7,226 - 7,419)^2 + (7,460 - 7,419)^2 + (7,570 - 7,419)^2}{2}} = 0,176$

- $\text{CV} = \frac{0,176}{7,419} \times 100\% = 2,37\%$

Formula 2

- F2R1 (menit 60-210)

$$y = bx + a$$

$$y = 9,7545x - 59,205$$

$$r = 0,9904$$

$$\text{Fluks} = 9,75453 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- F2R2 (menit 60-210)

$$y = bx + a$$

$$y = 9,0554x + 102,38$$

$$r = 0,9986$$

$$\text{Fluks} = 9,0554 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- F2R3 (menit 60-210)

$$y = bx + a$$

$$y = 9,6661x + 457,5$$

$$r = 0,9987$$

$$\text{Fluks} = 9,6661 \text{ } \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- Rata-rata fluks = $\frac{9,755+9,055+9,666}{3} = 9,492$

- $\text{SD} = \sqrt{\frac{(9,755-9,492)^2+(9,055-9,492)^2+(9,666-9,492)^2}{2}} = 0,381$

- $\text{CV} = \frac{0,381}{9,492} \times 100\% = 4,01\%$

Formula 3

- F3R1 (menit 60-180)

$$y = bx + a$$

$$y = 11,442x + 360,78$$

$$r = 0,9951$$

$$\text{Fluks} = 11,442 \text{ } \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- F3R2 (menit 60-180)

$$y = bx + a$$

$$y = 11,202x + 288,64$$

$$r = 0,9996$$

$$\text{Fluks} = 11,202 \text{ } \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- F3R3 (menit 60-180)

$$y = bx + a$$

$$y = 11,096x + 625,13$$

$$r = 0,9995$$

$$\text{Fluks} = 11,096 \text{ } \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- Rata-rata fluks = $\frac{11,442+11,202+11,096}{3} = 11,247$

- $\text{SD} = \sqrt{\frac{(11,442-11,247)^2+(11,202-11,247)^2+(11,096-11,247)^2}{2}} = 0,177$

- $\text{CV} = \frac{0,177}{11,247} \times 100\% = 1,58\%$

Formula 4

- F4R1 (menit 90-420)

$$y = bx + a$$

$$y = 13,458x - 590,88$$

$$r = 0,9778$$

$$\text{Fluks} = 13,458 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- F4R2 (menit 90-420)

$$y = bx + a$$

$$y = 13,063x - 396$$

$$r = 0,9891$$

$$\text{Fluks} = 13,063 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- F4R3 (menit 90-420)

$$y = bx + a$$

$$y = 13,152x + 858,59$$

$$r = 0,9818$$

$$\text{Fluks} = 13,152 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- Rata-rata fluks = $\frac{13,458+13,063+13,152}{3} = 13,224$

- $SD = \sqrt{\frac{(13,458-13,224)^2 + (13,063-13,224)^2 + (13,152-13,224)^2}{2}} = 0,207$

- $CV = \frac{0,207}{13,224} \times 100\% = 1,57\%$

F.4 Hasil Uji Statistik Penetrasi Kafein

Uji Normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Fluks	.139	12	.200*	.916	12	.257

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

Fluks

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.934	3	8	.203

Uji *One Way ANOVA***ANOVA**

Fluks

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	61.662	3	20.554	321.919	.000
Within Groups	.511	8	.064		
Total	62.173	11			

Uji LSD

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Fluks

LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	-2.073333*	.206315	.000	-2.54910	-1.59757
	Formula 3	-3.828000*	.206315	.000	-4.30376	-3.35224
	Formula 4	-6.164000*	.206315	.000	-6.63976	-5.68824
Formula 2	Formula 1	2.073333*	.206315	.000	1.59757	2.54910
	Formula 3	-1.754667*	.206315	.000	-2.23043	-1.27890
	Formula 4	-4.090667*	.206315	.000	-4.56643	-3.61490
Formula 3	Formula 1	3.828000*	.206315	.000	3.35224	4.30376
	Formula 2	1.754667*	.206315	.000	1.27890	2.23043
	Formula 4	-2.336000*	.206315	.000	-2.81176	-1.86024
Formula 4	Formula 1	6.164000*	.206315	.000	5.68824	6.63976
	Formula 2	4.090667*	.206315	.000	3.61490	4.56643
	Formula 3	2.336000*	.206315	.000	1.86024	2.81176

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

G. Sertifikat Analisis Kafein


Certificate of Analysis

Item Number : C-30035-00
 Description : CAFFEINE ANHYDROUS
 Batch No. : 400197477

Manufacturing Date : 27-AUG-13
 Expired Date : 31-JUL-17

NUMBER	CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	ACTUAL RESULTS	MEASURE	PASS
10	Appearance	Powder or shine needle form. white color, usually clotted, odorless	Conform		Accept
20	Solubility	Sparingly soluble in water and freely soluble in chloroform	Conform		Accept
30	Identification chemical reaction	Positive	Positive		Accept
31	Infrared absorption spectrophotometry	Positive	Positive		Accept
40	Sulphated ash	<= 0,1 %	0,0	%	Accept
50	Melting range	235 deg C - 239 deg C (determined after drying at 80 deg C for 4 hours)	238	deg	Accept
60	Loss on drying	<= 0,5 % (80 deg C, 4 hours)	0,0	%	Accept
70	Heavy metals	<= 10 ppm(Method II)	<= 10	ppm	Accept
80	Assay	98,5 % - 101,0 % (Calculated on the anhydrous basis)	100,2	%	Accept

16 April 2014


 Effendi S.Si. Apt
 Quality Manager

DIS - FORM - QAS - 071 (Rev.00) Effective Date 2007