



**PENGARUH PENAMBAHAN ASAM TARTRAT TERHADAP
PENETRASI PERKUTAN GEL KAFEIN SECARA *IN VITRO***

SKRIPSI

Oleh:

Neny Arisandy

NIM 102210101085

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2015



**PENGARUH PENAMBAHAN ASAM TARTRAT TERHADAP
PENETRASI PERKUTAN GEL KAFEIN 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:

Neny Arisandy

NIM 102210101085

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2015

PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

1. Bapak Siswandi, Ibu Endang Sulistyorini, dan Adik Nova Arisandy yang tercinta, terima kasih atas kasih sayang, jerih payah, semangat, nasihat dan do'a yang selalu mengiringi langkah keberhasilan penulis.
2. Guru-guru penulis sejak TK sampai SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi terhormat, yang telah menjadi tempat menimba ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran.
3. Teman-teman seperjuangan dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

Ketika semangat mulai lelah, ingatlah Ibu dan Bapak sebagai motivasi.

(Neny Arisandy)

Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan, sesungguhnya
sesudah kesulitan itu ada kemudahan.

(terjemahan Surat *Al-Insyirah* ayat 5 dan 6)

Sesungguhnya pertolongan Allah itu dekat (pasti datang).

(terjemahan Surat *Al-Baqarah* ayat 214)

Masa depan ada bagi mereka yang meraihnya.

(Eleanor Roosevelt)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Neny Arisandy

NIM : 102210101085

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Pengaruh Penambahan Asam Tartrat Terhadap Penetrasi Perkutan Gel Kafein Secara *In Vitro*” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun, dan bukan karya jiplakan. Saya 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,

Neny Arisandy

NIM. 102210101085

SKRIPSI

**PENGARUH PENAMBAHAN ASAM TARTRAT TERHADAP
PENETRASI PERKUTAN GEL KAFEIN SECARA *IN VITRO***

Oleh:

Neny Arisandy

NIM 102210101085

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 Penambahan Asam Tartrat Terhadap Penetrasi Perkitan Gel Kafein Secara *In Vitro*” telah diuji dan disahkan pada:

Hari, tanggal : Kamis, 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,

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

NIP 197503092001121001

Nia K., S.Farm., M.Farm., Apt.

NIP 198204062006042001

Mengesahkan

Dekan,

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

NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Pengaruh Penambahan Asam Tartrat Terhadap Penetrasi Perkutatan Gel Kafein Secara *In Vitro*: Neny Arisandy, 102210101085; 2015; 45 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Selulit merupakan kondisi metabolisme lemak yang terjadi pada jaringan subkutan dan jaringan ikat dengan tampilan visual yang khas pada kulit seperti kulit jeruk (Barel, 2006). Selulit disebabkan oleh pembengkakan pada jaringan adiposit dengan meningkatkan penyimpanan lemak yang mengakibatkan obstruksi pada pembuluh darah dan aliran limfatik (Rawlings, 2006). Selulit sebagian besar terjadi pada wanita, karena wanita memiliki lobulus lemak lebih besar dan lebih persegi panjang, sehingga distribusi lemak pada jaringan subkutan lebih banyak (Barel, 2006). Selulit hanya timbul di daerah-daerah tertentu, seperti pada bagian perut, pantat, paha dan lutut (Rona *et al.*, 2006).

Pengobatan antiselulit dapat dilakukan dengan pengobatan secara topikal. Bahan aktif yang sering digunakan sebagai produk anti selulit adalah golongan metilxantin seperti kafein, aminofilin, atau teofilin. Golongan metilxantin yang paling banyak digunakan dan paling aman adalah kafein, biasanya digunakan pada konsentrasi 1% sampai 2%. Pada konsentrasi tersebut kafein dapat terpenetrasi ke dalam kulit (stratum korneum) dengan baik dan dapat terabsorpsi dengan cepat sehingga menyebabkan efek yang cepat pula. Mekanisme kerja kafein adalah dengan memperlambat proses pembentukan sel lemak (lipogenesis) dan mempercepat proses penghancuran lemak (lipolisis) melalui penghambatan enzim fosfodiesterase yang menghidrolisis cAMP (Hexsel *et al.*, 2006b).

Sediaan antiselulit yang banyak digunakan adalah sediaan topikal transdermal, karena sediaan ini lebih aman dan lebih efektif (Damayanti dan

Yuwono, 2013). Sediaan topikal yang banyak digunakan adalah bentuk gel. Gel kafein dengan basis HPMC ditambah dengan asam tartrat sebagai *penetration enhancer* untuk meningkatkan laju penetrasi percutan secara *in vitro*. Sediaan ini dirancang 4 formula dengan berbagai konsentrasi asam tartrat 0; 0,25; 0,5; dan 0,75% untuk mengetahui pengaruh penambahan asam tartrat terhadap laju penetrasi percutan gel kafein dengan menggunakan membran kulit tikus.

Sediaan gel yang telah dihasilkan dilakukan pengujian meliputi evaluasi sediaan (pengujian organoleptis, pH, viskositas, sifat alir, daya sebar, homogenitas) dan pengujian laju penetrasi. Berdasarkan evaluasi sediaan gel yang telah dilakukan, semua formula sudah memenuhi persyaratan pengujian dan dapat disimpulkan bahwa penambahan asam tartrat pada formula dapat mempengaruhi nilai pH, viskositas, daya sebar, dan laju penetrasi.

Uji penetrasi keempat formula dilakukan menggunakan alat *Dissolution Tester* pada suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ C dengan kecepatan putar 50 rpm. Pengujian ini dilakukan selama 8 jam menggunakan membran kulit tikus. Pengambilan sampel dilakukan pada menit-menit yang telah ditentukan dan hasil pengambilan ini kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang 273 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Hasil serapan tersebut kemudian digunakan untuk menghitung laju penetrasi kafein (fluks).

Hasil pengujian penetrasi yang telah dilakukan menunjukkan bahwa laju penetrasi gel kafein yang mengandung asam tartrat 0%; 0,25%; 0,5%; dan 0,75% dengan nilai fluks masing-masing adalah $2,972 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ menit; $6,970 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ menit; $7,873 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ menit; dan $10,523 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ menit. Hasil uji statistik menggunakan uji Kruskal-Wallis yang dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney menunjukkan bahwa semua formula gel berbeda signifikan, sehingga dapat disimpulkan bahwa nilai fluks $F4 > F3 > F2 > F1$.

PRAKATA

Alhamdulillah puji syukur ke hadirat Allah SWT yang telah memberi rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Penambahan Asam Tartrat Terhadap Penetrasi Perkutaneal Gel Kafein 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 Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Ibu Nia Kristiningrum, S.Farm., M.Farm., Apt. selaku Dosen Penguji II, terima kasih atas saran dan kritik yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini.
4. Ibu Fifteen Aprila F, S.Farm., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang selalu memberikan bimbingannya kepada penulis.
5. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, saran dan kritik kepada penulis.
6. Ibu Itus dan Mbak Titin, atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini.
7. PT. Dexa Medica yang telah memberikan bantuan bahan obat kepada penulis.

8. Bapak Siswandi, Ibu Endang Sulistyorini, Adik Nova Arisandy dan Keluarga Besar di Jatiroto dan Bojonegoro yang telah memberikan do'a, kasih sayang, dan semangat yang besar pada penulis selama penyusunan skripsi ini.
9. Partner skripsi Ika Ria Lestari, Anggelina Ujung, dan Theresa Nurpeni Eka Putri terima kasih atas kerja sama dan kebersamaan menjalani suka duka selama penelitian ini.
10. Sahabat dan saudara Alela Putri Nurfinda, Indri Dyah Kusumaningtyas, Galuh Rahmawati, Nurika Kurniawati, Rizki Nabilla, Roshinta Meta Abriana, Tri Arifiana Oktavia, dan Virnia Eka W. terima kasih atas keceriaan, kebersamaan, semangat, tawa, doa, *support* selama ini, baik saat diatas dan bahkan ketika sedang jatuh. Terima kasih karena kalian selalu ada untuk memberikan senyuman terhangat yang tidak akan pernah penulis lupakan.
11. Teman-teman seperjuangan angkatan 2010 yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga.
12. Guru-guru sejak bersekolah di TK Pembangunan I Jatiroto, SDN Kaliboto Lor 04 Jatiroto, SMPN 1 Jatiroto dan SMAN 1 Lumajang. 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 mendapat balasan dari Allah SWT. Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

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 1. PENDAHULUAN | 1 |
| 1. 1 Latar Belakang | 1 |
| 1. 2 Rumusan Masalah | 3 |
| 1. 3 Tujuan Penelitian | 4 |
| 1. 4 Manfaat Penelitian | 4 |
| BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA | 5 |
| 2. 1 Selulit | 5 |
| 2.1.1 Definisi..... | 5 |
| 2.1.2 Gejala Klinis | 5 |
| 2.1.3 Etiologi..... | 5 |
| 2.1.4 Tahapan Terbentuknya Selulit | 6 |
| 2. 2 Kulit | 6 |
| 2.2.1 Tinjauan Umum Kulit | 6 |
| 2.2.2 Anatomi Kulit | 7 |

| | | |
|---------------|---|-----------|
| 2.2.3 | Absorpsi Perkutan | 9 |
| 2.3 | Gel | 11 |
| 2.3.1 | Keuntungan dan Kerugian Gel..... | 12 |
| 2.3.2 | Zat Peningkat Penetrasi..... | 12 |
| 2.4 | Tinjauan Bahan Penelitian | 13 |
| 2.4.1 | Kafein..... | 13 |
| 2.4.2 | HPMC | 14 |
| 2.4.3 | Asam Tartrat | 14 |
| 2.4.4 | Natrium Benzoat | 15 |
| 2.4.5 | Propilen Glikol..... | 16 |
| BAB 3. | METODE PENELITIAN | 17 |
| 3.1 | Rancangan Penelitian | 17 |
| 3.2 | Alat dan Bahan Penelitian | 17 |
| 3.2.1 | Alat..... | 17 |
| 3.2.2 | Bahan | 17 |
| 3.3 | Lokasi dan Waktu Penelitian..... | 18 |
| 3.4 | Prosedur Penelitian..... | 19 |
| 3.4.1 | Pembuatan Gel..... | 19 |
| a. | Rancangan Formula..... | 19 |
| b. | Cara Pembuatan..... | 19 |
| 3.4.2 | Evaluasi Gel..... | 20 |
| a. | Pengujian Organoleptis | 19 |
| b. | Pengujian pH..... | 20 |
| c. | Pengujian Viskositas | 20 |
| d. | Pengujian Daya Sebar | 21 |
| e. | Pengujian Sifat Alir..... | 21 |
| f. | Pengujian Homogenitas Bahan Aktif dalam Sediaan ... | 21 |
| 3.4.3 | Pengujian Laju Penetrasi Menggunakan Alat <i>Dissolution Tester</i> | 23 |

| | |
|---|----|
| a. Persiapan Kulit Tikus | 23 |
| b. Pengujian Laju Penetrasi dengan <i>Dissolution Tester</i> | 23 |
| c. Penentuan Laju Penetrasi Kafein | 24 |
| 3.5 Analisis Data | 24 |
| BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN | 25 |
| 4.1 Pembuatan Gel Kafein | 25 |
| 4.2 Hasil Evaluasi Sediaan Gel Kafein | 25 |
| 4.2.1 Pengujian Organoleptis | 25 |
| 4.2.2 Pengujian pH..... | 26 |
| 4.2.3 Pengujian Viskositas | 28 |
| 4.2.4 Pengujian Daya Sebar | 30 |
| 4.2.5 Pengujian Sifat Alir..... | 32 |
| 4.2.6 Pembuatan Kurva Baku Kafein..... | 33 |
| 4.2.7 Pengujian Pengaruh Basis terhadap Serapan Kafein dalam Gel | 35 |
| 4.2.8 Pengujian Homogenitas | 36 |
| 4.2.9 Pengujian Laju Penetrasi..... | 36 |
| BAB 5. PENUTUP | 41 |
| 5.1 Kesimpulan | 41 |
| 5.2 Saran | 41 |
| DAFTAR PUSTAKA | 42 |
| LAMPIRAN | 46 |

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|---|---------|
| 2.1 Anatomi kulit..... | 7 |
| 2.2 Rutepenetrasi obat | 11 |
| 2.3 Struktur kafein | 13 |
| 2.4 Struktur HPMC | 14 |
| 2.5 Struktur asam tartrat | 15 |
| 2.6 Struktur natrium benzoat | 15 |
| 3.1 Skema langkah kerja penelitian..... | 18 |
| 4.1 Sediaan gel kafein dalam berbagai konsentrasi asam tartrat | 26 |
| 4.2 Histogram nilai pH gel kafein..... | 27 |
| 4.3 Histogram nilai viskositas gel kafein..... | 29 |
| 4.4 Profil daya sebar sediaan gel kafein | 31 |
| 4.5 Profil rheologi sediaan gel..... | 32 |
| 4.6 Kurva serapan kafein dengan kadar 10,00 ppm dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ | 33 |
| 4.7 Kurva baku kafein dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ | 34 |
| 4.8 Perbandingan kurva serapan antara kafein dengan basis..... | 35 |
| 4.9 Nilai fluks penetrai kafein pada keempat formula gel..... | 38 |
| 4.10 Profil penetrasi kafein dari keempat formula gel | 38 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|---|---------|
| 3.1 Susunan formula | 19 |
| 4.1 Hasil pengujian organoleptis gel kafein | 26 |
| 4.2 Hasil uji pH gel kafein..... | 27 |
| 4.3 Hasil uji Mann-Whitney pH gel kafein | 28 |
| 4.4 Hasil uji viskositas gel kafein | 29 |
| 4.5 Hasil uji LSD viskositas gel kafein | 30 |
| 4.6 Hasil uji daya sebar gel kafein..... | 31 |
| 4.7 Hasil uji LSD daya sebar gel kafein | 32 |
| 4.8 Hasil perhitungan kadar kafein dalam setiap formula | 36 |
| 4.9 Hasil perhitungan fluks penetrasi dalam setiap formula..... | 37 |
| 4.10 Hasil uji Mann-Whitney fluks | 39 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Halaman |
|--|---------|
| A. Hasil pengujian pH sediaan gel | 46 |
| A.1 Tabulasi hasil pengukuran pH pada pengujian pH sediaan gel | 46 |
| A.2 Hasil uji statistik pH sediaan gel | 46 |
| B. Hasil Viskositas pada Pengujian Viskositas Sediaan Gel | 52 |
| B.1 Tabulasi hasil viskositas pada pengujian viskositas sediaan gel | 52 |
| B.2 Hasil uji statistik vislositas sediaan gel..... | 52 |
| C. Hasil Pengujian Daya Sebar Sediaan Gel..... | 55 |
| C.1 Tabulasi hasil diameter sebar gel pada pengujian daya sebar sediaan gel | 55 |
| C.2 Hasil uji statistik daya sebar sediaan gel..... | 56 |
| D. Hasil Pengujian Sifat Alir Sediaan Gel..... | 58 |
| D.1 Tabulasi hasil viskositas gel pada pengujian sifat alir sediaan gel kafein | 58 |
| E. Hasil Pengujian Homogenitas..... | 59 |
| E.1 Tabulasi hasil serapan kafein pada penentuan kadar kafein (pengujian homogenitas) | 59 |
| E.2 Contoh perhitungan pengujian homogenitas..... | 60 |
| F. Hasil Pengukuran Serapan Kurva Baku Kafein dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ | 62 |
| G. Hasil Uji Penetrasi Kafein | 63 |
| G.1 Tabulasi hasil dan profil massa kafein tertransport pada pengujian penetrasi kafein pada sediaan gel F1 | 63 |
| G.2 Tabulasi hasil dan profil massa kafein tertransport pada pengujian penetrasi kafein pada sediaan gel F2 | 66 |
| G.3 Tabulasi hasil dan profil massa kafein tertransport pada pengujian penetrasi kafein pada sediaan gel F3 | 69 |

| | |
|--|----|
| G.4 Tabulasi hasil dan profil massa kafein tertranspor pada pengujian penetrasi kafein pada sediaan gel F4 | 72 |
| G.5 Contoh perhitungan massa kafein tertranspor melalui kulit tikus menggunakan <i>Dissolution Tester</i> | 75 |
| G.6 Kurva penetrasi kafein dari masing-masing formula..... | 76 |
| G.7 Tabulasi perhitungan fluks penetrasi pada setiap formula..... | 78 |
| G.8 Hasil uji statistik fluks sediaan gel | 80 |
| H. Sertifikat Analisis Kafein | 87 |

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Selulit merupakan kondisi metabolisme lemak yang terjadi pada jaringan subkutan dan jaringan ikat dengan tampilan visual yang khas pada kulit seperti kulit jeruk (Barel, 2006). Selulit disebabkan oleh pembengkakan pada jaringan adiposit dengan meningkatkan penyimpanan lemak yang mengakibatkan obstruksi pada pembuluh darah dan aliran limfatik (Rawlings, 2006). Selulit sebagian besar terjadi pada wanita, karena wanita memiliki lobulus lemak lebih besar dan lebih persegi panjang, sehingga distribusi lemak pada jaringan subkutan lebih banyak (Barel, 2006). Selulit pada umumnya muncul setelah masa pubertas dan semakin memburuk dengan bertambahnya usia (Barel, 2006). Sekitar 85% wanita di atas usia 20 tahun mengalami selulit (Rawlings, 2006). Selulit hanya timbul di daerah-daerah tertentu, seperti pada bagian perut, pantat, paha dan lutut (Rona *et al.*, 2006).

Pengobatan antiselulit dapat dilakukan dengan pengobatan secara topikal. Bahan aktif yang sering digunakan sebagai produk anti selulit adalah golongan metilxantin seperti kafein, aminofilin, atau teofilin. Golongan metilxantin yang paling banyak digunakan dan paling aman adalah kafein, biasanya digunakan pada konsentrasi 1% sampai 2%. Pada konsentrasi tersebut kafein dapat terpenetrasi ke dalam kulit (stratum korneum) dengan baik dan dapat terabsorpsi dengan cepat sehingga menyebabkan efek yang cepat pula. Mekanisme kerja kafein adalah dengan memperlambat proses pembentukan sel lemak (lipogenesis) dan mempercepat proses penghancuran lemak (lipolisis) melalui penghambatan enzim fosfodiesterase yang menghidrolisis cAMP. Akibatnya jumlah cAMP meningkat dan menyebabkan aktifnya enzim trigliserida lipase. Enzim trigliserida lipase

inilah yang mengubah trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol sehingga lemak pada jaringan adiposa akan berkurang (Hexsel *et al.*, 2006b).

Sediaan antiselulit yang banyak digunakan adalah sediaan topikal transdermal, karena sediaan ini lebih aman dan lebih efektif (Damayanti dan Yuwono, 2013). Sediaan topikal yang banyak digunakan adalah bentuk gel. Gel merupakan sediaan setengah padat yang terdiri dari suatu dispersi yang tersusun dengan baik dari partikel anorganik kecil atau molekul organik yang besar dan saling diresapi cairan (Ansel, 1989). Sediaan gel bersifat tidak lengket dan mudah dicuci dengan air, serta formulasi gel umumnya memberikan pelepasan obat yang lebih cepat dibandingkan dengan salep dan krim (Mehta, 2004). Selain itu, gel juga memiliki viskositas dan daya lekat tinggi sehingga tidak mudah mengalir pada permukaan kulit, memiliki sifat tiksotropi yaitu semakin lama pengadukan maka akan menurunkan viskositas sediaan gel sehingga mudah merata bila dioles, tidak meninggalkan bekas, hanya berupa lapisan tipis seperti film saat pemakaian, dan memberikan sensasi dingin setelah digunakan (Lund, 1994).

Basis yang biasa digunakan untuk pembuatan gel adalah CMC-Na, HPMC, atau Carbopol. Pada penelitian ini digunakan *hydroxy propyl methyl cellulose* (HPMC) sebagai *gelling agent*. HPMC merupakan *gelling agent* semi sintetik turunan selulosa yang tahan terhadap fenol dan stabil pada pH 3-11. HPMC dapat membentuk gel yang jernih dan bersifat netral serta memiliki viskositas yang stabil pada penyimpanan jangka panjang (Rowe *et al.*, 2009).

Hambatan utama pada penetrasi obat melalui kulit adalah *stratum corneum* yang merupakan *barrier* awal yang susah ditembus. *Stratum corneum* ini merupakan lapisan epidermis yang berada di bagian paling luar yang tersusun atas jalinan kompak *crystalline lipid lamellae* yang bersifat impermeabel terhadap sebagian besar senyawa obat, sehingga diperlukan upaya untuk meningkatkan penetrasinya dengan cara diberikan obat secara topikal melalui kulit (Hexsel *et al.*, 2006b).

Zat peningkat penetrasi merupakan zat yang ditujukan untuk menurunkan barrier kulit dengan cara berinteraksi secara langsung dengan kulit sehingga dapat meningkatkan jumlah obat yang terpenetrasi (Roberts and Walters, 1998). Mekanisme zat peningkat penetrasi ada 3, yaitu: (1) mengganggu struktur membran stratum korneum, contoh: asam lemak & natrium lauril sulfat. (2) memodifikasi stratum korneum interseluler dengan meningkatkan hidrasi seperti air. (3) meningkatkan partisi obat, *co-enhancer* atau pelarut dalam stratum korneum, misalnya etil asetat (Pathan and Setty, 2009). Salah satu bahan peningkat penetrasi adalah *Alpha Hydroxy Acid* (AHA). Pada penelitian ini menggunakan asam tartrat sebagai zat peningkat penetrasi (*penetration enhancer*). Asam tartrat merupakan salah satu jenis AHA yang termasuk asam karboksilat organik yang ditandai dengan gugus hidroksi pada posisi alfa yang terdiri dari empat rantai karbon (Carrera *et al.*, 2006). Mekanisme asam tartrat adalah bekerja dengan cara menurunkan kohesi antar sel korneosit pada lapisan stratum korneum (Silva *et al.*, 2001). Hal ini berkaitan dengan mekanisme AHA yang bekerja mengganggu struktur membran stratum korneum, sehingga terdapat jarak antar sel korneosit dan kohesi menurun.

Pada penelitian ini akan dibuat formula gel kafein dengan penambahan *enhancer* berupa asam tartrat dengan konsentrasi 0%, 0,25%, 0,5%, 0,75% dan dilihat pengaruhnya terhadap mutu fisik dan laju penetrasi perkutan secara *in vitro*.

1.2 Rumusan Masalah

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

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh asam tartrat terhadap mutu fisik (pH, viskositas, dan daya sebar) sediaan gel kafein.
2. Mengetahui pengaruh penambahan asam tartrat dalam gel kafein terhadap laju penetrasi percutan secara *in vitro*.
3. Mengetahui pada konsentrasi asam tartrat berapa yang dapat memberikan laju penetrasi percutan kafein paling tinggi.

1.4 Manfaat Penelitian

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

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Selulit

2.1.1 Definisi Selulit

Selulit merupakan perubahan topografi pada kulit yang menyerupai kulit jeruk, kondisi ini terjadi akibat adanya perubahan pada jaringan adiposa dan mikrosirkulasi yang dihasilkan dari gangguan aliran darah dan limfatik yang menyebabkan fibrosklerosis pada jaringan ikat (Hexsel *et al.*, 2006a).

2.1.2 Gejala Klinis

Pada pemeriksaan selulit secara klinis terdapat gejala berikut seperti: (1) tampilan khas seperti kulit jeruk pada pemeriksaan secara visual dan setelah kulit dicubit (Barel, 2006), selain itu perubahan lain yang dialami kulit adalah seperti lebih sensitif, kram, gelisah pada malam hari, perubahan warna kulit, kulit kering, edema, dan juga kelelahan (Hexsel *et al.*, 2006a) (2) adanya palpasi pada kulit menunjukkan perbedaan mobilitas jaringan lemak, adanya benjolan kecil dan besar, serta terjadinya fibrosklerosis (3) perbedaan suhu pada permukaan kulit menyebabkan kulit yang mengalami selulit memiliki suhu lebih rendah/dingin (4) kadang-kadang terdapat benjolan yang menyakitkan pada jaringan subkutan melalui palpasi mendalam (Barel, 2006).

2.1.3 Etiologi

Selulit disebabkan oleh beberapa kondisi dan banyak hipotesis mengusulkan penyebab terjadinya selulit. (1) Adanya perbedaan jenis kelamin menyebabkan distribusi lemak pada jaringan subkutan berbeda. Lobulus lemak pada wanita lebih besar dan bentuknya lebih persegi panjang, sedangkan laki-laki memiliki lobules kecil dan bentuknya diagonal septa. Hal itu yang menjadi

penyebab selulit lebih banyak terjadi pada wanita. (2) Adanya perubahan jaringan mikrovaskuler (sebagian besar peredaran darah vena) dalam jaringan lemak, sehingga menyebabkan aliran darah vena bergerak statis. (3) Adanya eksudat plasmatis dalam jaringan subkutan yang menyebabkan terjadinya edema. (4) Adanya perubahan jaringan fibril retikuler di sekitar pembuluh darah dan adiposit yang menyebabkan fibrosklerosis, kaku, serta penurunan mobilitas serat. (5) Adanya modifikasi dan hipertrofi jaringan adiposa, sehingga selulit tidak selalu identik dengan kelebihan berat badan (orang kurus juga mengalami gejala selulit) (Barel, 2006).

2.1.4 Tahapan Terbentuknya Selulit

Selulit dibagi menjadi empat tahap (Barel, 2006). (1) Pada tahap awal selulit, dinding pembuluh darah kapiler menjadi lebih permeabel sehingga menyebabkan kebocoran plasma darah dari pembuluh antara jaringan adiposa yang menyebabkan edema pada jaringan adiposa. (2) Adanya masalah dengan sirkulasi getah bening akan menghambat penghapusan cairan yang terakumulasi, sehingga menyebabkan sel adiposa mengalami agregasi yang menghambat sirkulasi darah menuju ke hemostasis. (3) Agregat sel adiposa yang dikelilingi oleh serat kolagen akan membentuk *micronodules*. (4) Gabungan dari *micronodules* ini akan membentuk *macronodules* yang menyebabkan *sclerosis* (Barel, 2006).

2.2 Kulit

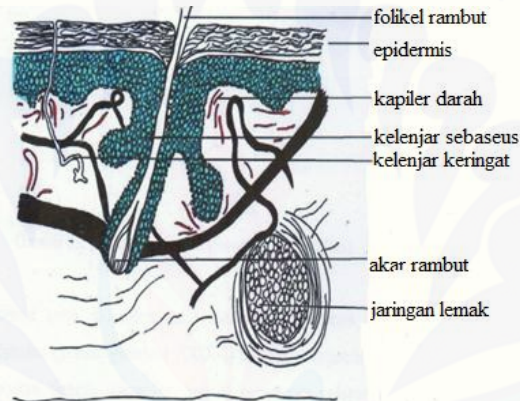
2.2.1 Tinjauan Umum Kulit

Kulit merupakan suatu organ yang menutupi seluruh tubuh dan melindungi dari berbagai jenis rangsangan eksternal dan kerusakan serta hilangnya kelembaban. Luas permukaan kulit orang dewasa adalah sekitar $1,6 \text{ m}^2$. Ketebalan kulit dipengaruhi oleh umur, jenis kelamin, dan tempat tinggal. Pada umumnya laki-laki memiliki kulit yang lebih tebal dibanding perempuan, tetapi

perempuan memiliki lapisan subkutan lebih tebal. Kulit pada bagian kelopak mata merupakan kulit yang paling tipis, sedangkan pada telapak kaki merupakan kulit yang paling tebal (Mitsui, 1997).

2.2.2 Anatomi Kulit

Kulit manusia terdiri dari tiga lapisan yaitu lapisan epidermis, lapisan dermis, dan lapisan subkutan (Mitsui, 1997). Anatomi kulit dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Anatomi Kulit (Sharma, 2011)

a. Lapisan Epidermis

Epidermis mempunyai *multilayer* yang bervariasi dalam ketebalannya, bergantung pada ukuran sel dan jumlah lapisan sel epidermis, mulai dari 0,8 mm pada telapak tangan sampai ke 0,06 mm pada kelopak mata (Kesarwani, 2013). Lapisan epidermis terdiri dari *stratum corneum*, *stratum lucidum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum*, dan *stratum basale (germinativum)* (El Maghraby, 2008).

1. *Stratum corneum*

Stratum korneum adalah lapisan terluar kulit yang disebut sebagai *horny layer*. Lapisan ini memiliki ketebalan sekitar 10 mm saat keadaan kulit kering dan

akan bertambah beberapa kali dari ketebalan semula ketika kulit terhidrasi sepenuhnya. Stratum korneum terdiri dari 10 sampai 25 lapisan sel yang sudah mati. Stratum korneum merupakan penghalang utama untuk penetrasi obat. Terbentuknya lapisan stratum korneum disebabkan karena terjadinya keratinisasi. Keratinisasi merupakan proses protein yang tertanam dalam lemak (Sharma *et al*, 2011). Fungsi *stratum corneum* adalah sebagai proteksi dari gangguan fisik maupun kimia. *Stratum corneum* bersifat permeabel terhadap air sehingga dapat menjaga kelembaban lapisan kulit di bawahnya. Selain itu, *stratum corneum* dapat meminimalisir penetrasi sinar UV, membatasi masuknya mikroorganisme, obat-obatan dan bahan berbahaya lain (Mitsui, 1997).

2. *Stratum lucidum*

Stratum lucidum terletak tepat di bawah *stratum corneum*. Lapisan ini tersusun dari sel mati yang datar, jernih dan tidak berinti (Roberts dan Walters, 1998). Lapisan tersebut terlihat lebih jelas pada telapak tangan dan kaki (Sharma *et al.*, 2011).

3. *Stratum granulosum*

Stratum granulosum tersusun atas 3-5 lapis sel yang terletak di bawah *stratum lucidum*. Lapisan ini berperan aktif dalam proses keratinasi. Disebut lapisan granulosum karena di dalam selnya terdapat granul-granul berwarna hitam (Roberts dan Walters, 1998).

4. *Stratum spinosum*

Sel-sel lapisan basal selalu membelah dan hasil pembelahannya bermigrasi ke lapisan kulit di atasnya dan membentuk *stratum spinosum*. Sel-sel pada *stratum spinosum* memiliki banyak penghubung yang disebut desmosom. Lapisan spinosum terdiri dari beberapa lapisan sel dan merupakan lapisan yang paling tebal di epidermis (Mitsui, 1997).

5. *Stratum germinativum*

Stratum germinativum merupakan lapisan paling bawah dari epidermis yang tersusun atas sel-sel melanosit yang tidak mengalami keratinasi dan berfungsi hanya untuk membentuk pigmen melanin (Roberts dan Walters, 1998).

b. Lapisan Dermis

Lapisan dermis mempunyai ketebalan sebesar 3 sampai 5 mm dan terdiri dari jaringan ikat, yang berisi pembuluh darah, pembuluh getah bening dan saraf. Suplai darah melalui kulit memiliki fungsi penting dalam pengaturan suhu tubuh, selain itu berfungsi serta untuk suplai nutrisi dan oksigen ke kulit menghapus racun dan produk limbah (Kesarwani *et al.*, 2013). Dermis mengandung sel *mast* yang memproduksi histamin dan serotonin yang bertanggung jawab untuk respon kekebalan terhadap alergi serta fibroblas yang mensintesis dan mensekresi matriks ekstraselular (Mitsui, 1997).

c. Lapisan Subkutan (Hipodermis)

Lapisan subkutan merupakan lapisan terbawah setelah dermis. Lapisan ini berfungsi sebagai tempat penyimpanan lemak, mengatur suhu, memberikan asupan nutrisi dan perlindungan mekanis (Kesarwani *et al.*, 2013). Lipid pada lapisan subkutan berfungsi sebagai insulator panas yang dapat meregulasi suhu tubuh. Kulit menyesuaikan suhu tubuh dengan cara mengganti jumlah aliran darah yang melalui kulit dengan melebarkan dan menyempitkan pembuluh darah kapiler, serta melalui prepirasi (Mitsui, 1997).

2.2.3 Absorpsi Perkutan

Absorpsi perkutan merupakan absorpsi senyawa dari luar kulit ke posisi di bawah kulit dan masuk ke dalam aliran darah (Ansel, 1989). Kulit mempunyai peran sebagai sawar pasif terhadap difusi molekul-molekul obat (Gennaro *et al.*, 2000). Pada umumnya, absorpsi perkutan bahan obat berupa preparat dermatologi seperti cairan, gel, salep, krim, serta pasta (Ansel, 1989). Bila suatu obat digunakan secara topikal, maka obat akan keluar dari pembawanya dan berdifusi

ke permukaan jaringan kulit (Lachman *et al.*, 1994). Ada tiga jalan masuk yang utama yaitu melalui daerah kantung rambut, melalui kelenjar keringat, atau melalui stratum korneum yang terletak di antara kantung rambut dan kelenjar keringat (Lazarus dan Idson, 1994).

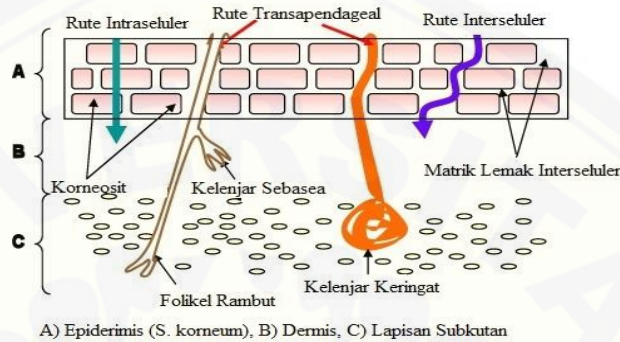
Absorpsi perkutan suatu obat pada umumnya disebabkan oleh penetrasi langsung obat melalui stratum korneum dengan ketebalan antara 10 – 15 μm . Stratum korneum terdiri dari kurang lebih 40% protein (pada umumnya keratin) dan 40% air dengan lemak terutama sebagai trigliserida, asam lemak bebas, kolesterol, serta fosfat lemak. Komponen lemak merupakan faktor utama yang secara langsung bertanggung jawab terhadap rendahnya penetrasi obat melalui stratum korneum. Molekul obat yang telah menembus stratum korneum dapat melalui jaringan epidermis yang lebih dalam dan masuk ke dermis. Apabila obat mencapai lapisan pembuluh kulit, maka obat tersebut siap untuk diabsorpsi ke dalam sirkulasi umum (Ansel, 1989).

Stratum korneum sebagai jaringan keratin berperan sebagai membran buatan yang semi permeabel, dan molekul obat berpenetrasi dengan cara difusi pasif. Jumlah obat yang melewati lapisan kulit tergantung pada konsentrasi obat, kelarutannya dalam air, dan koefisien partisi minyak atau airnya. Bahan – bahan yang mempunyai sifat mudah larut dalam air dan minyak merupakan bahan yang baik untuk difusi melalui stratum korneum dan juga melalui epidermis dan lapisan – lapisan kulit yang lain (Ansel, 1989).

Rute absorpsi obat melalui kulit oleh suatu senyawa dibagi menjadi tiga jalur (Ansel, 1989). Seperti ditunjukkan pada gambar 2.2.

- a. Penetrasi interseleuler-Molekul melewati ruang antara sel-sel mati. Ini adalah rute utama;
- b. Penetrasi transeleuler-Molekul langsung melewati sel-sel mati. Ini adalah jalan perlawanan terbesar sebagai molekul harus menembus membran sel dan isi sel dari sel-sel kulit mati; dan

- c. Penetrasi transapendageal- Melalui kelenjar keringat atau folikel rambut. Karena kelenjar keringat dan folikel rambut menempati hanya 0,1% dari total permukaan kulit manusia, kontribusi rute ini dianggap kecil (meskipun masih penting).



Gambar 2.2 Rute Penetrasi Obat (Holmgard dan Nielsen, 2009)

2.3 Gel

Gel didefinisikan sebagai suatu sediaan semipadat yang jernih, tembus cahaya dan mengandung zat aktif, merupakan dispersi koloid mempunyai kekuatan yang disebabkan oleh jaringan yang saling berikatan pada fase terdispersi (Ansel, 1989). Gel juga disebutkan sebagai suatu sistem dispers yang minimal terdiri dari dua fase, sebuah fase padat dan sebuah fase cair (liogel) atau sebuah fase padat dan fase gas (serogel) (Voigt, 1995). Gel dianggap sebagai dispersi koloid karena masing-masing mengandung partikel-partikel dengan ukuran koloid (Ansel, 1989).

Fungsi gel adalah untuk sediaan oral seperti cangkang kapsul yang dibuat dari gelatin; selain itu juga sebagai sediaan topikal yang langsung diaplikasikan ke kulit, selaput lendir, atau mata; sebagai pengobatan dengan waktu kerja yang lama dengan cara disuntikkan secara intramuskuler (Zatz dan Kushla, 1996).

2.3.1 Keuntungan dan Kerugian Gel

Sediaan gel mempunyai kelebihan diantaranya memiliki viskositas dan daya lekat tinggi sehingga tidak mudah mengalir pada permukaan kulit, memiliki sifat tiksotropi sehingga mudah merata bila dioles, tidak meninggalkan bekas (lapisan berminyak) pada permukaan kulit, hanya berupa lapisan tipis seperti film saat pemakaian, mudah tercuci dengan air, dan memberikan sensasi dingin setelah digunakan (Lund, 1994; Mehta, 2004).

Tingginya kandungan air dalam sediaan gel dapat menyebabkan terjadinya kontaminasi mikrobial, yang secara efektif dapat dihindari dengan penambahan bahan pengawet. Untuk upaya stabilisasi dari segi mikrobial disamping penggunaan bahan-bahan pengawet seperti dalam balsam, khususnya untuk basis ini sangat cocok pemakaian metil dan propil paraben yang umumnya disatukan dalam bentuk larutan pengawet. Upaya lain yang diperlukan adalah perlindungan terhadap penguapan yaitu untuk menghindari masalah pengeringan. Oleh karena itu untuk menyimpannya lebih baik menggunakan *tube*. Pengisian ke dalam botol, meskipun telah tertutup baik tetap tidak menjamin perlindungan yang memuaskan (Voigt, 1994).

2.3.2 Zat Peningkat Penetrasi

Peningkat penetrasi adalah bahan yang dapat meningkatkan permeabilitas kulit ataupun mengurangi impermeabilitas kulit. Bahan peningkat penetrasi tidak memiliki efek terapi, tetapi dapat men-*transport* obat dari bentuk sediaan ke dalam kulit (Patel *et al.*, 2011). Zat peningkat penetrasi merupakan zat yang dapat berpartisipasi ke dalam dan berinteraksi dengan kulit untuk menurunkan barrier kulit sehingga dapat meningkatkan jumlah zat yang terpenetrasi (Roberts and Walters, 1998).

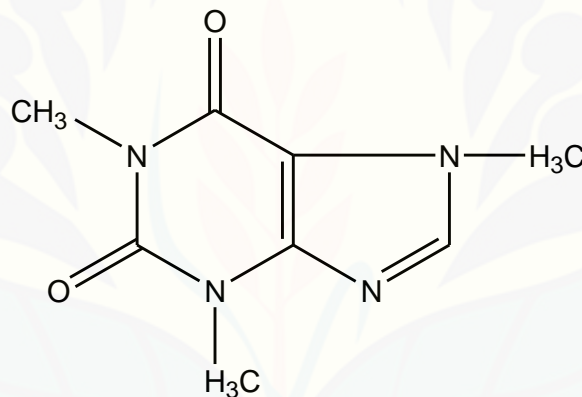
Zat peningkat penetrasi harus memenuhi persyaratan meliputi harus bersifat inert, tidak toksik, tidak menyebabkan alergi, tidak menimbulkan aksi farmakologi dalam tubuh, tidak menyebabkan hilangnya cairan dalam tubuh, tidak

mengiritasi, dapat bekerja dengan cepat, aksi dan durasi efeknya dapat diprediksi, serta kulit dapat menjadi normal kembali setelah *enhancer* meninggalkan jaringan kulit (Williams dan Barry, 2004; Pathan and Setty, 2009).

Mekanisme zat peningkat penetrasi ada 3, yaitu: (1) mengganggu struktur membran stratum korneum, contoh: asam lemak & natrium lauril sulfat. (2) memodifikasi stratum korneum interseluler dengan meningkatkan hidrasi seperti air. (3) meningkatkan partisi obat, *co-enhancer* atau pelarut dalam stratum korneum, misalnya etil asetat (Pathan and Setty, 2009).

2.4 Tinjauan Bahan Penelitian

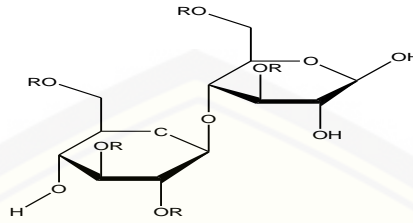
2.4.1 Kafein



Gambar 2.3 Struktur Kafein (Depkes RI, 1995)

Kafein (*caffeinum*) memiliki rumus molekul $C_8H_{10}N_4O_2$ dengan berat molekul 194,19 untuk kafein jenis anhidrat, sedangkan untuk kafein jenis monohidrat berat molekulnya adalah sebesar 212,21. Pemerianaanya berupa serbuk putih atau bentuk jarum mengkilat putih, biasanya menggumpal, tidak berbau, rasa pahit. Larutan bersifat netral terhadap kertas lakmus. Bentuk hidratnya mengembang di udara. Senyawa ini agak sukar larut dalam air, dalam etanol, mudah larut dalam kloroform, sukar larut dalam eter (Depkes RI, 1995).

2.4.2 HPMC



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

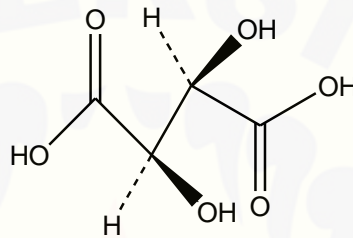
Hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC) merupakan *gelling agent* semi sintetik turunan selulosa yang tahan terhadap fenol dan stabil pada pH 3 hingga 11. HPMC dapat membentuk gel yang jernih dan bersifat netral serta memiliki viskositas yang stabil pada penyimpanan jangka panjang (Rowe *et al.*, 2009). HPMC digunakan sebagai emulsifier, pensuspensi, dan menstabilkan gel topikal. HPMC praktis larut dalam air dingin, membentuk koloid kental solusi, praktis tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol (95%), dan eter, tetapi larut dalam campuran etanol dan diklorometana, campuran metanol dan diklorometana, dan campuran air dan alkohol. Pada nilai tertentu, larut dalam larutan aseton berair, campuran diklorometana dan propan-2-ol, dan pelarut organik lainnya (Rowe *et al.*, 2009).

2.4.3 Asam tartrat

Asam tartrat merupakan salah satu jenis *Alpha Hydroxy Acid* (AHA) yang termasuk asam karboksilat organik yang ditandai dengan gugus hidroksi pada posisi alfa yang terdiri dari empat rantai karbon (Carrera *et al.*, 2006). Berdasarkan jumlah gugus hidroksi, AHA dibagi menjadi tiga subkategori: asam monokarboksilat (asam glikolat), asam dikarboksilat (asam malat dan asam tartrat), dan asam trikarboksilat (asam sitrat) (Carrera *et al.*, 2006). Mekanisme AHA memiliki 4 efek terhadap kulit: (1) Efek pengelupasan kulit, stratum korneum yang menebal akibat paparan sinar matahari berubah menjadi lebih tipis (2) Efek moisturisasi, mempertahankan kelembaban kulit dan membantu

mengurangi munculnya garis-garis halus (3) Efek peningkatan ketebalan dermal (4) Efek peningkatan perfusi dermal (Silva *et al.*, 2001).

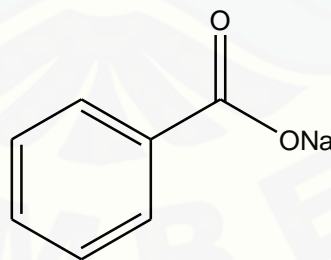
Asam tartrat memiliki rumus molekul $C_4H_6O_6$ dengan bobot molekul sebesar 150,09. Asam tartrat merupakan serbuk kristal yang tidak berwarna atau putih atau hampir putih, serta tidak berbau. Asam tartrat praktis tidak larut dalam pelarut kloroform. Asam tartrat memiliki pH 2,2 (Rowe *et al.*, 2009). Rumus struktur asam tartrat



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

2.4.4 Natrium benzoat

Natrium benzoat merupakan butiran putih atau kristal, sedikit bubuk higroskopis, tidak berbau, atau dengan bau samar benzoin dan memiliki rasa manis dan asin yang tidak menyenangkan. Natrium benzoat memiliki nilai pH sebesar 8,0 dan relatif tidak aktif pada pH di atas 5. Rumus struktur natrium benzoat (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 2.6 Struktur Natrium benzoat (Rowe *et al.*, 2009)

Natrium benzoat digunakan terutama sebagai pengawet antimikroba dalam kosmetik, makanan, dan obat-obatan dalam konsentrasi antara 0,02-0,5% dalam

obat-obatan oral, 0,5% dalam produk parenteral, dan 0,1-0,5% dalam kosmetik. Kegunaan natrium benzoat sebagai pengawet dibatasi oleh efektivitasnya pada rentang pH yang sempit. Aktivitasnya sebagai antimikroba meningkat pada larutan dengan pH asam 2-5, sedangkan pada pH basa aktivitasnya tidak memberikan efek apapun (Rowe *et al.*, 2009).

2.4.5 Propilen Glikol

Propilen glikol memiliki rumus struktur $C_3H_8O_2$ dengan berat molekul sebesar 76,09 dan mengandung tidak kurang dari 99,5% $C_3H_8O_2$. Pemeriananya berupa cairan kental, jernih, tidak berwarna, rasa khas, praktis tidak berbau, menyerap air pada udara lembab. Senyawa ini dapat bercampur dengan air, dengan aseton, dan dengan kloroform, larut dalam eter dan dalam beberapa minyak essential, tetapi tidak dapat bercampur dengan minyak lemak (Depkes RI, 1995). Propilen glikol mengalami inkompatibilitas terhadap reagen oksidasi seperti kalium permanganat. Propilen glikol dalam sediaan topikal digunakan sebagai humektan, preservatif, pelarut, dan *cosolvent*. Rentang konsentrasi yang digunakan sebagai *cosolvent* dalam sediaan topikal adalah antara 5% - 80% (Rowe *et al.*, 2009).

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan menggunakan (a) variabel bebas yaitu konsentrasi asam tartrat serta (b) variabel terikatnya yaitu fluks penetrasi kafein, pH, viskositas, dan daya sebar, sedangkan (c) variabel kontrolnya yaitu kafein, HPMC, natrium benzoat, dan kulit tikus. Dalam penelitian ini tahapan yang dilakukan adalah: 1. Pembuatan gel; 2. Pengujian organoleptis, pH, viskositas, daya sebar, sifat alir gel, serta pengujian homogenitas bahan aktif dalam sediaan; 3. Pengujian penetrasi kafein menggunakan *Dissolution Tester*; 4. Analisis Data. Secara skematis, langkah kerja dapat dilihat pada Gambar 3.1.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

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

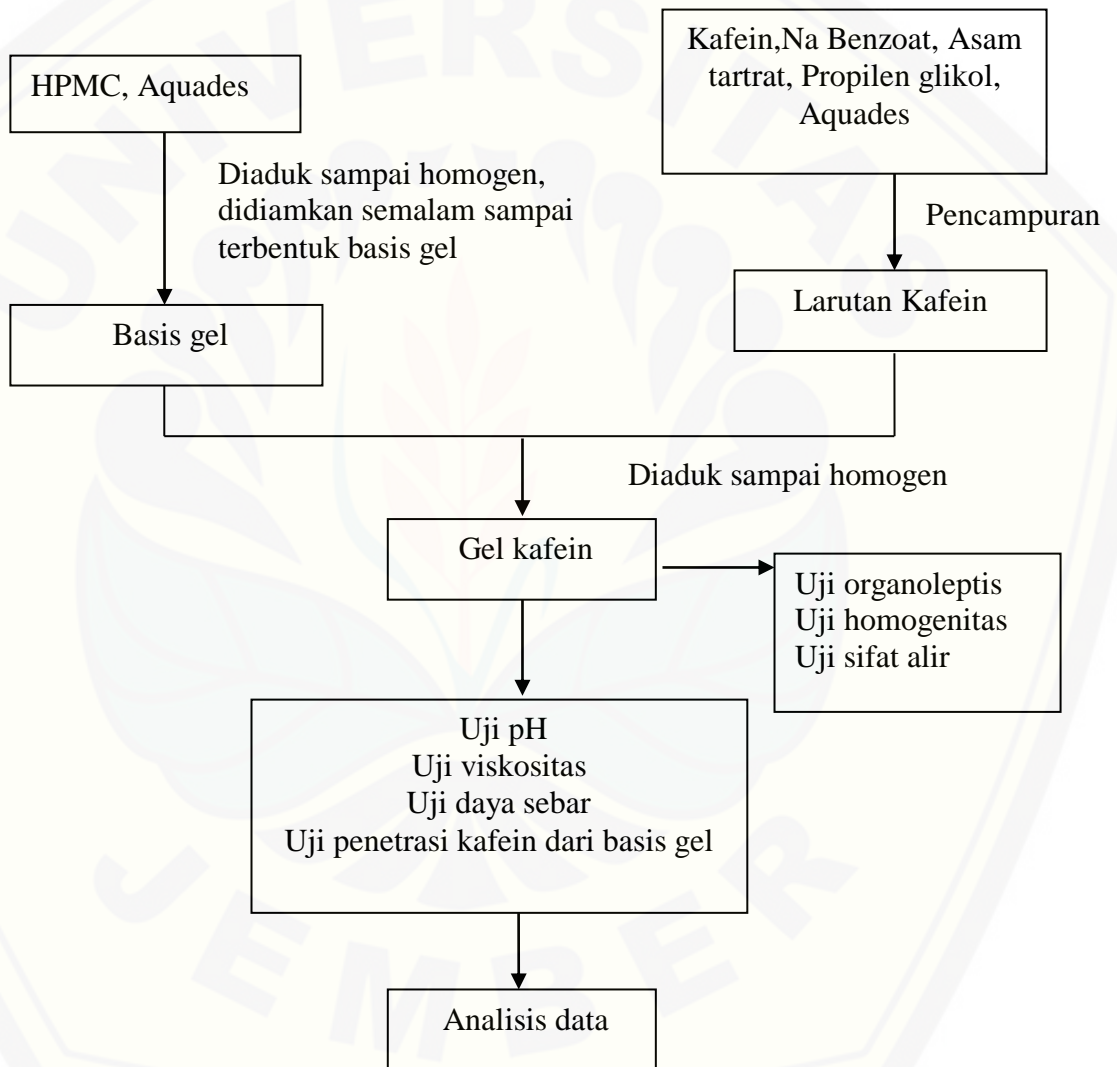
3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan adalah Kafein anhidrat (PT Dexa), HPMC K4M (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), Propilen glikol (PT Bratachem), Aquadestilata dan kulit tikus.

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember mulai bulan Februari - Juni 2015.



Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Pembuatan Gel

a. Rancangan Formula

Kadar kafein sebagai antiselulit dalam penelitian ini adalah sebesar 2%, sedangkan basis yang digunakan dalam formula gel kafein ini adalah HPMC yang digunakan dalam masing-masing formula pada konsentrasi 2,5%. Asam tartrat yang digunakan dalam masing-masing formula yaitu sebesar 0%, 0,25%, 0,5%, dan 0,75%. Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui pengaruh penambahan asam tartrat dalam profil penetrasi gel kafein. Seperti yang tertera pada tabel 3.1.

Tabel 3.1 Susunan Formula

| Komposisi Gel | Fungsi | Formula (gram) | | | |
|--------------------|-----------------------------|----------------|--------|-------|--------|
| | | F1 | F2 | F3 | F4 |
| Kafein | Bahan aktif | 1 | 1 | 1 | 1 |
| HPMC | <i>Gelling agent</i> | 1,25 | 1,25 | 1,25 | 1,25 |
| Asam tartrat | <i>Penetration enhancer</i> | 0 | 0,125 | 0,25 | 0,375 |
| Natrium benzoat | Pengawet | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 |
| Propilen glikol | Humektan | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Aquadest | Pembawa | 42,5 | 42,375 | 42,25 | 42,125 |
| Berat Total | | 50 | 50 | 50 | 50 |

b. Cara Pembuatan

Sediaan gel dibuat dengan membuat dispersi HPMC dengan cara mencampurkan serbuk HPMC sebanyak 1,25 gram ke dalam 25 mL aquadest, kemudian dihomogenkan dan dibiarkan semalam hingga terbentuk basis. Natrium benzoat 0,25 gram, propilen glikol 5 gram dan 1 gram kafein dilarutkan dalam aquadest panas hingga larut kemudian ditambahkan ke dalam basis HPMC.

Selanjutnya ke dalam basis HPMC ditambahkan asam tartrat. Campuran diaduk selama 15 menit hingga diperoleh gel yang terdispersi dengan baik.

3.4.2 Evaluasi Gel

a. Pengujian Organoleptis

Uji organoleptis ditujukan untuk melihat penampilan fisik sediaan dengan cara melakukan pengamatan secara visual terhadap bentuk, warna dan bau sediaan yang telah dibuat. Bentuk sediaan harus berupa gel, berwarna bening, dan bau tidak menyengat.

b. Pengujian pH

Uji pH dilakukan untuk melihat tingkat keasaman sediaan gel untuk menjamin sediaan gel tidak menyebabkan iritasi pada kulit. pH sediaan gel diukur dengan menggunakan pH meter. Gel ditimbang sebanyak 1 gram dan dilarutkan dalam 10 ml aquadest. pH meter kemudian dicelupkan ke dalam gelas beker tersebut. pH sediaan diketahui dari angka yang ditunjukkan oleh pH meter. Dalam surat keputusan BPOM Nomor HK.00.06.42.0255 Tahun 2006 Tentang Petunjuk Teknis Pengawasan *Alpha Hydroxy Acid* (AHA) dalam Kosmetik dijelaskan bahwa penggunaan AHA (dalam hal ini asam tartrat) dalam kosmetik $\leq 10\%$ memiliki pH 3,5-8.

c. Pengujian Viskositas

Pengukuran viskositas dilakukan dengan cara menempatkan sampel dalam viscometer Rion VT-04 hingga spindel terendam dalam sediaan. Kemudian mengatur spindel dan kecepatan yang akan digunakan. Viskometer Rion dijalankan, kemudian viskositas dari gel akan terbaca. Gel diharapkan memiliki viskositas dengan rentang 50 sampai 1000 dPa.s (Langenbucher dan Lange, 2007).

d. Pengujian Daya Sebar

Uji daya sebar dilakukan untuk menjamin pemerataan gel saat diaplikasikan pada kulit yang dilakukan segera setelah gel dibuat. Gel ditimbang

sebanyak 1 g kemudian diletakkan di tengah kaca bulat berskala. Di atas gel diletakkan kaca bulat lain dan diberi beban dengan berat 5 g, didiamkan 1 menit, kemudian dicatat diameter penyebarannya. Uji ini dilakukan dengan menambahkan beban secara berkala hingga diperoleh hasil yang konstan. Daya sebar gel yang baik antara 5-7 cm (Yuliani, 2005).

e. Pengujian Sifat Alir

Sejumlah gel dimasukkan ke dalam beaker glass, kemudian *mixer* dicelupkan ke dalam sampel dan dinyalakan pada kecepatan 1200 rpm. Sediaan diaduk selama 0, 5, 10, 15 dan 20 menit, diukur viskositasnya pada masing-masing waktu. Perhitungan lamanya pengadukan sejak awal percobaan dilakukan secara kumulatif. Dari uji ini diharapkan sediaan semakin encer dengan bertambahnya waktu pengadukan.

f. Pengujian Homogenitas Bahan Aktif dalam Sediaan

1. Pembuatan larutan dapar fosfat salin (*Phosphate Buffer Saline*) pH 7,4

Larutan dapar fosfat salin pH 7,4 dibuat dengan melarutkan masing – masing KH_2PO_4 0,135 gram, Na_2HPO_4 0,72 gram, KCl 0,1 gram, dan NaCl 4,0 gram dengan kurang lebih 500 mL aquades kemudian pada larutan tersebut dilakukan pengujian pH. Jika pH belum mencapai 7,4 maka dilakukan penyesuaian pH menggunakan larutan NaOH atau HCl. Hasil yang diperoleh kemudian ditambah dengan aquades hingga 500 mL.

2. Penentuan panjang gelombang maksimum kafein

Kafein ditimbang sebanyak $\pm 100,0$ mg kemudian dilarutkan dengan dapar fosfat salin pH 7,4 dalam labu ukur 100 mL. Larutan yang diperoleh memiliki konsentrasi sebesar 1000 ppm. Larutan induk ini dipipet sebanyak 10,0 ml kemudian diencerkan dengan dapar fosfat salin pH 7,4 hingga 100 ml. Larutan yang diperoleh memiliki konsentrasi sebesar 100 ppm. Dipipet larutan kafein dengan konsentrasi 100 ppm sebanyak 1 ml kemudian diencerkan dengan dapar fosfat salin pH 7,4 dalam labu ukur 10 ml hingga didapatkan konsentrasi 10 ppm. Pengukuran panjang serapan larutan 10 ppm dilakukan dari panjang gelombang

200-400 nm. Kemudian panjang gelombang maksimumnya ditentukan dari spektrum yang didapat (Hadyanti, 2008).

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 1 ppm; 3 ppm; 5 ppm; 8 ppm; 10 ppm; 12 ppm; 15 ppm dan 20 ppm. Masing-masing larutan ini diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum menggunakan spektrofotometer UV-Vis dan dibuat kurva baku.

4. Uji Pengaruh Basis Terhadap Serapan Kafein dalam Gel

Gel yang mengandung kafein tanpa asam tartrat dan basis gel tanpa asam tartrat-kafein masing-masing sebanyak 125 mg dimasukkan dalam labu ukur 25 mL kemudian ditambah larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ sampai 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. 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. Secara teoritis larutan ini mengandung kafein dengan kadar 10 ppm. Filtrat yang diperoleh diamati serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang terpilih. Pada satu sampel formula diambil tiga titik, selanjutnya dihitung nilai CV. Persyaratan yang diinginkan yaitu nilai CV harus kurang atau sama dengan 6% (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

3.4.3 Pengujian laju penetrasi menggunakan alat *Dissolution Tester*

a. Persiapan Kulit Tikus

Kulit tikus yang diperoleh dari tikus jantan galur Wistar dengan berat sekitar 200-220 g dan usia 11-12 minggu dimasukkan dalam wadah yang sudah jenuh oleh eter dan ditunggu hingga mati. Selanjutnya keempat kakinya diikat diatas papan alas. Kulit tikus disayat pada bagian perut. Setelah itu kulit tikus dihilangkan rambutnya sampai bersih (Brain et al., 2002). Lemak pada lapisan kulitnya dihilangkan, dipotong bentuk bulat dengan ukuran diameter sesuai dengan ukuran sel difusi. Kulit yang sudah dipotong dan dibentuk, lalu direndam dalam larutan PBS (*Phosphate Buffer Saline*) 0,1 M dan pH 7,4 untuk proses hidrasi selama 1 jam (Damayanti dan Yuwono, 2013). Dipilih kulit tikus karena untuk sebagian besar senyawa kulit tikus memiliki permeabilitas kulit yang mirip dengan kulit manusia.

b. Pengujian laju penetrasi dengan *Dissolution Tester*

Sediaan gel formula 1, 2, 3 dan 4 masing-masing sebanyak 2 gram diletakkan pada cakram yang kemudian dilapisi kulit hewan coba dengan diameter tertentu. *Chamber* pada *Dissolution Tester* diisi dengan dapar fosfat salin sebanyak 500 mL. Cakram yang sudah siap dimasukkan ke dalam *chamber* pada *Dissolution Tester* dan kemudian alat dihidupkan. Selanjutnya temperature diukur pada suhu $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$ C dengan kecepatan putar 50 rpm. Pengambilan sampel dari kompartemen reseptor dilakukan pada menit ke-0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 330, 360, 420 dan 480. Tiap sampel diambil sebanyak 5 mL dan digantikan dengan 5 mL dapar fosfat salin 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. Penentuan Laju Penetrasi Kafein

Hasil pengambilan sampel tiap interval waktu dianalisis serapannya pada panjang gelombang terpilih. Konsentrasi kafein yang tertransportasi kemudian dimasukkan ke dalam persamaan Hukum Fick I yakni :

$$J = dM/(S.dt)$$

dengan J adalah fluks, M adalah jumlah bahan aktif (kafein) yang tertransportasi (mg), S adalah luas kulit, dan t adalah waktu (Martin *et al.*, 1993). Hasil kafein tertransportasi terhadap waktu dibuat untuk mengetahui profil penetrasi bahan aktif pada tiap formula. 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 tertransportasi selalu tetap terhadap waktu.

3.5 Analisis Data

Pengujian statistika digunakan untuk menguji apakah ada perbedaan yang bermakna pada hasil penelitian yang dilakukan, yakni perbedaan hasil pH, viskositas, daya sebar, dan penetrasi kafein pada gel basis HPMC dengan variasi konsentrasi asam tartrat 0%, 0,25%, 0,5% dan 0,75% pada gel formula 1, 2, 3 dan 4. Pengujian statistika yang dipilih adalah uji *One Way Anova*, dipilih uji ini karena untuk menguji perbedaan rata-rata lebih dari dua sampel. Variabel bebas yang dipilih adalah formula yakni F1, F2, F3 dan F4, 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 $p < 0,05$ (Dahlan, 2009).

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh penambahan asam tartrat dengan konsentrasi masing-masing sebesar 0%; 0,25%; 0,5%; dan 0,75% terhadap mutu fisik (pH, viskositas, dan daya sebar) dan kecepatan penetrasi percutan gel kafein secara *in vitro*. Pada penelitian ini dilakukan tahapan sebagai berikut:

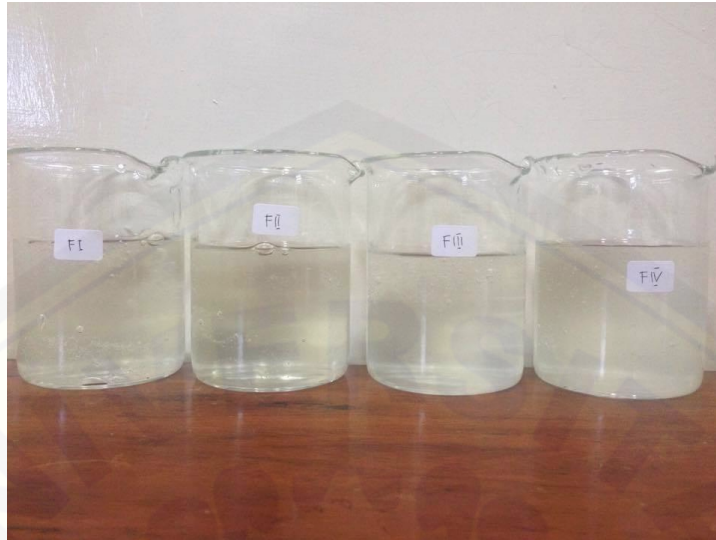
4.1 Pembuatan Gel Kafein

Pada penelitian ini dibuat gel kafein dengan komposisi asam tartrat dengan konsentrasi yang berbeda-beda yaitu seperti yang tertera pada Tabel 3.1. Langkah pertama yang dilakukan adalah dengan membuat basis gel dari HPMC konsentrasi 2,5% yang didiamkan semalam. Keempat basis gel menghasilkan warna bening dan sedikit gelembung di dalamnya. Pada pembuatan larutan kafein F1, F2, F3, dan F4 semua bahan aktif larut sempurna dalam aquadest dan natrium benzoat.

4.2 Hasil Evaluasi Sediaan Gel Kafein

4.2.1 Pengujian Organoleptis

Pengujian organoleptis dilakukan secara visual untuk mengetahui sediaan gel yang dibuat sudah memenuhi persyaratan estetika atau tidak. Pengujian ini meliputi pengamatan bentuk, warna, dan bau. Hasil pengujian organoleptis dapat dilihat pada Gambar 4.1 dan Tabel 4.1.



Gambar 4.1 Sediaan gel kafein dalam berbagai konsentrasi asam tartrat

Tabel 4.1 Hasil pengujian organoleptis gel kafein

| Formula | Bentuk | Warna | Bau |
|---------|--------|----------------|--------------|
| 1 | Gel | Tidak Berwarna | Tidak Berbau |
| 2 | Gel | Tidak Berwarna | Tidak Berbau |
| 3 | Gel | Tidak Berwarna | Tidak Berbau |
| 4 | Gel | Tidak Berwarna | Tidak Berbau |

Gel yang dihasilkan memiliki karakter organoleptis yang relatif sama antara F1, F2, F3, dan F4 yaitu berbentuk gel, tidak berwarna dan tidak berbau. Jika diamati secara visual, tidak tampak perbedaan dari keempat formula tersebut.

4.2.2 Pengujian pH

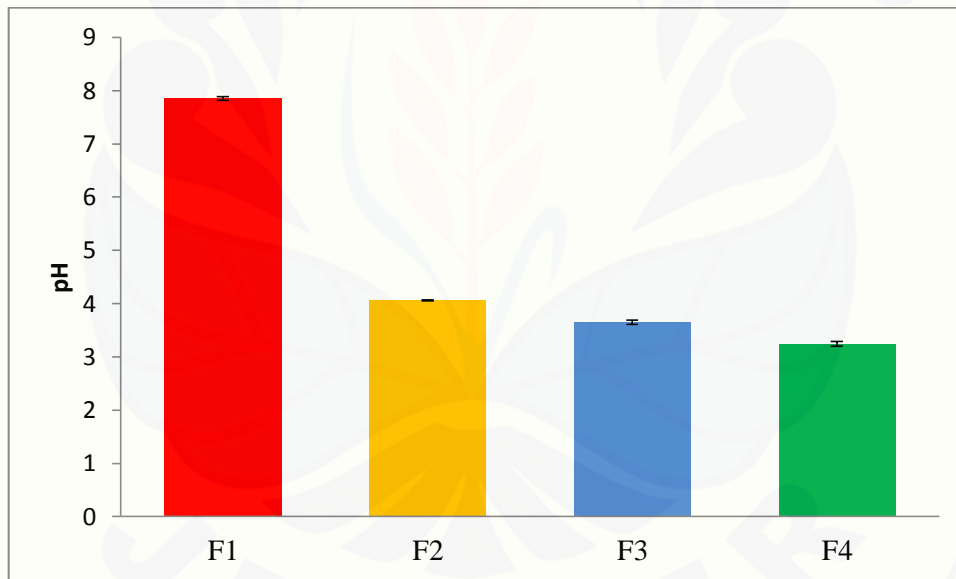
Pengujian pH dilakukan untuk mengetahui pengaruh penambahan asam tartrat dalam sediaan dan untuk memastikan bahwa pH sediaan gel sudah memenuhi persyaratan supaya tidak menyebabkan iritasi pada saat pemakaian di kulit. Pengujian pH dilakukan pada masing-masing formula dengan replikasi

sebanyak 3 kali. Hasil pengujian pH pada F1, F2, F3, dan F4 dapat dilihat pada Tabel 4.2 dan Gambar 4.2. Dan untuk hasil pengujian pH selengkapnya dapat dilihat pada lampiran A1.

Tabel 4.2 Hasil Uji pH Gel Kafein

| Formula | pH* |
|---------|-------------|
| F1 | 7,87 ± 0,03 |
| F2 | 4,06 ± 0,01 |
| F3 | 3,62 ± 0,04 |
| F4 | 3,29 ± 0,05 |

*Data disajikan sebagai rerata ± SD



Gambar 4.2 Histogram nilai pH gel kafein

Dalam surat keputusan BPOM Nomor HK.00.06.42.0255 Tahun 2006 Tentang Petunjuk Teknis Pengawasan *Alpha Hydroxy Acid* (AHA) dalam Kosmetik dijelaskan bahwa penggunaan AHA (dalam hal ini asam tartrat) dalam kosmetik $\leq 10\%$ memiliki pH 3,5-8, sehingga hasil uji pH gel memenuhi

persyaratan kecuali F4. Hal ini menunjukkan bahwa semakin banyak jumlah asam tartrat, maka pH sediaan akan semakin menurun dikarenakan asam tartrat memiliki sifat asam (pH asam tartrat 2,2).

Berdasarkan analisis data pH menggunakan uji Kruskal-Wallis yang kemudian diikuti dengan uji Mann-Whitney diketahui bahwa masing-masing formula memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Jadi dapat disimpulkan bahwa jumlah asam tartrat sangat mempengaruhi pada pH sediaan. Semakin tinggi jumlah asam tartrat, maka semakin rendah nilai pHnya artinya semakin asam. Sehingga dapat dikatakan bahwa pH sediaan turun dari $F1 > F2 > F3 > F4$. Data selengkapnya dapat dilihat pada lampiran A.2.

Tabel 4.3 Hasil Uji Mann-Whitney pH gel kafein

| Formula | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---------|----|----|----|----|
| 1 | | BS | BS | BS |
| 2 | BS | | BS | BS |
| 3 | BS | BS | | BS |
| 4 | BS | BS | BS | |

*)BS = Berbeda Signifikan

4.2.3 Pengujian Viskositas

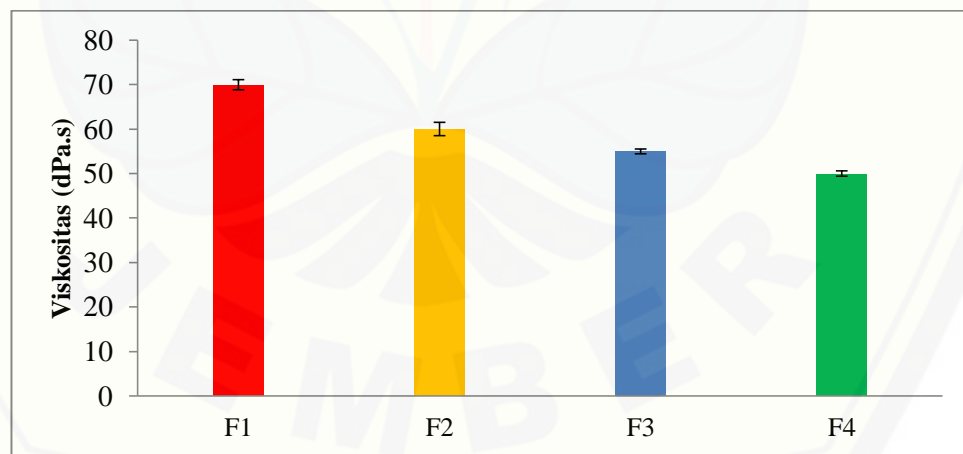
Pengujian viskositas bertujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan asam tartrat terhadap viskositas sediaan gel kafein. Pengujian viskositas dilakukan pada masing-masing formula dengan 3 kali replikasi. Hasil pengujian viskositas dapat dilihat pada Tabel 4.4 dan Gambar 4.3. Data lengkap dapat dilihat pada lampiran B.1.

Tabel 4.4 Hasil uji viskositas gel kafein

| Formula | Viskositas (dPa.s)* |
|---------|---------------------|
| F1 | 70,67 ± 1,15 |
| F2 | 61,33 ± 1,53 |
| F3 | 55,33 ± 0,58 |
| F4 | 50,33 ± 0,58 |

*Data disajikan sebagai rerata ± SD

Menurut Langenbucher dan Lange (2007), viskositas sediaan semisolid yang baik adalah 50-1000 dPa.s. Viskositas sediaan perlu dijamin supaya memberikan hasil yang optimal. Apabila gel memiliki viskositas yang terlalu rendah maka gel tidak dapat kontak dengan kulit dalam waktu lama sehingga kurang efektif, sebaliknya apabila gel memiliki viskositas terlalu tinggi maka akan berpengaruh pada laju penetrasinya yaitu menjadi rendah karena bahan aktif sulit berdifusi melalui basis gel. Hasil uji viskositas dari keempat formula sudah memenuhi persyaratan sediaan semisolid yang baik.



Gambar 4.3 Histogram nilai viskositas gel kafein

Berdasarkan analisis data viskositas dengan uji *One Way* Anova yang diikuti dengan uji LSD, dapat diketahui bahwa keempat formula berbeda secara signifikan ($p > 0,05$). Hasil pengujian viskositas diketahui bahwa $F1 > F2 > F3 > F4$, hal ini menunjukkan bahwa semakin banyak jumlah asam tartrat yang ditambahkan akan menurunkan viskositas sediaan gel. Peningkatan konsentrasi asam tartrat diduga telah menyebabkan hidrolisis, akibatnya semakin tinggi konsentrasi asam tartrat yang ditambahkan maka viskositas semakin menurun.

Tabel 4.5 Hasil Uji LSD Viskositas gel kafein

| Formula | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---------|----|----|----|----|
| 1 | | BS | BS | BS |
| 2 | BS | | BS | BS |
| 3 | BS | BS | | BS |
| 4 | BS | BS | BS | |

*)BS = Berbeda Signifikan

4.2.4 Pengujian Daya Sebar

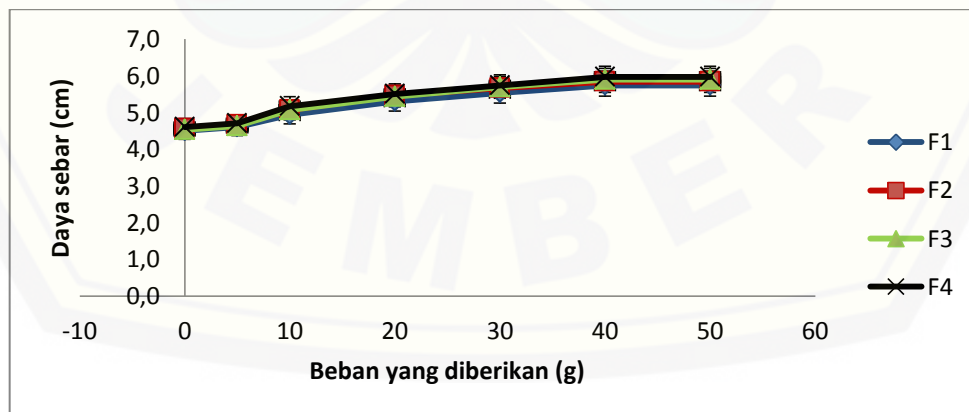
Pengujian daya sebar dilakukan untuk mengetahui kemampuan sebar sediaan dan untuk mengetahui pengaruh penambahan asam tartrat terhadap daya sebar sediaan. Daya sebar ini perlu diuji untuk memastikan sediaan gel memiliki kemampuan menyebar yang baik atau tidak. Daya sebar gel diperlihatkan oleh diameter sebar gel terhadap beban yang ditambahkan secara berkala. Hasil pengujian daya sebar dapat dilihat pada Tabel 4.6 dan Gambar 4.4.

Tabel 4.6 Hasil Uji Daya Sebar Gel Kafein

| Formula | Daya Sebar (cm)* |
|---------|------------------|
| F1 | 5,73 ± 0,06 |
| F2 | 5,83 ± 0,06 |
| F3 | 5,90 ± 0,10 |
| F4 | 5,97 ± 0,06 |

*Data disajikan sebagai rerata ± SD

Menurut penelitian Yuliani (2005), diameter daya sebar yang baik adalah 5 - 7 cm. Berdasarkan uji daya sebar, secara keseluruhan semua formula sudah memenuhi persyaratan. Berdasarkan hasil uji *One Way ANOVA* yang diikuti uji LSD pada data daya sebar, diperoleh hasil yang berbeda signifikan pada masing-masing formula ($p < 0,05$) dan hasilnya dapat dilihat pada Tabel 4.7. Hasil pengamatan di atas diketahui bahwa daya sebar gel $F4 > F3 > F2 > F1$. Pada F1 memiliki daya sebar paling rendah karena memiliki viskositas paling besar diantara formula lainnya. Semakin besar viskositas sediaan, maka semakin besar pula hambatan gel untuk mengalir. Semakin besar jumlah asam tartrat yang ditambahkan dalam sediaan gel, maka viskositas gel akan meningkat dan hambatan sediaan gel akan meningkat pula, sehingga daya sebar gel akan menurun.



Gambar 4.4 Profil daya sebar sediaan gel kafein

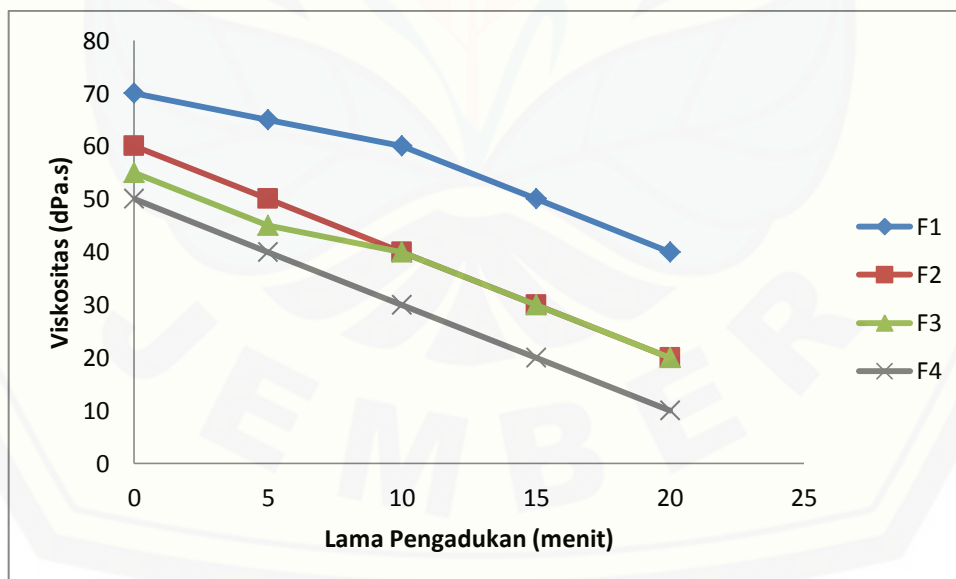
Tabel 4.7. Hasil Uji LSD Daya Sebar gel kafein

| Formula | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---------|----|----|----|----|
| 1 | | TS | BS | BS |
| 2 | TS | | TS | BS |
| 3 | BS | TS | | TS |
| 4 | BS | BS | TS | |

*)BS = Berbeda Signifikan; TS = Tidak Signifikan

4.2.5 Pengujian Sifat Alir

Pengujian sifat alir gel dilakukan dengan tujuan untuk memastikan sifat atau karakteristik sediaan gel sudah sesuai dengan sifat gel pada umumnya. Pengujian ini dilakukan pengadukan selama 0, 5, 10, 15, dan 20 menit dengan kecepatan 1200 rpm. Hasil pengujian sifat alir sediaan gel kafein dapat dilihat pada Gambar 4.5.



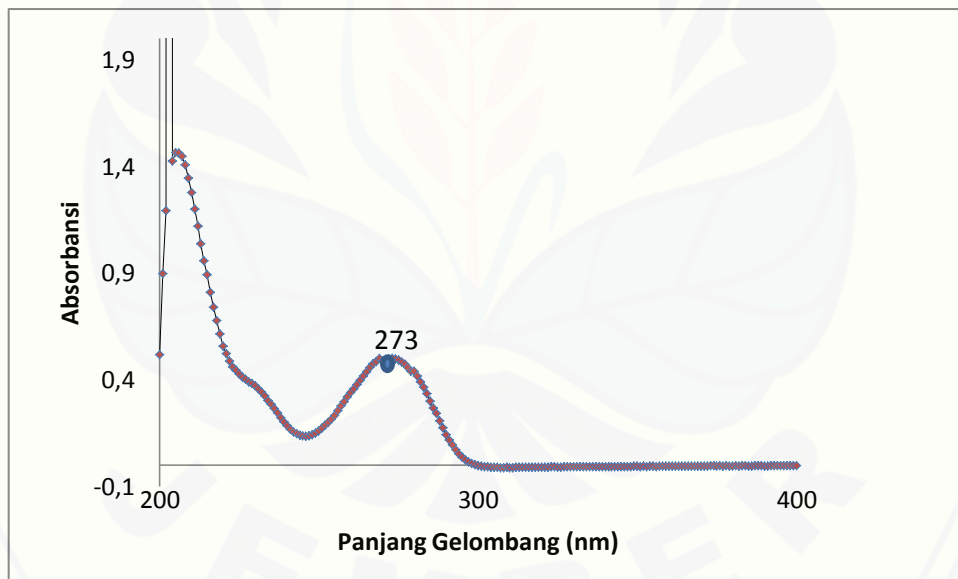
Gambar 4.5 Profil rheologi sediaan gel

Berdasarkan profil sifat alir gel di atas, menunjukkan hasil semakin lama pengadukan maka viskositas pada sediaan akan menurun. Hal tersebut menunjukkan bahwa sediaan gel kafein memiliki sifat tiksotropi, yaitu semakin lama pengadukan maka akan menurunkan viskositas sediaan gel (Ansel, 1989).

4.2.6 Pembuatan Kurva Baku Kafein

a. Hasil penentuan panjang gelombang maksimum kafein dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$.

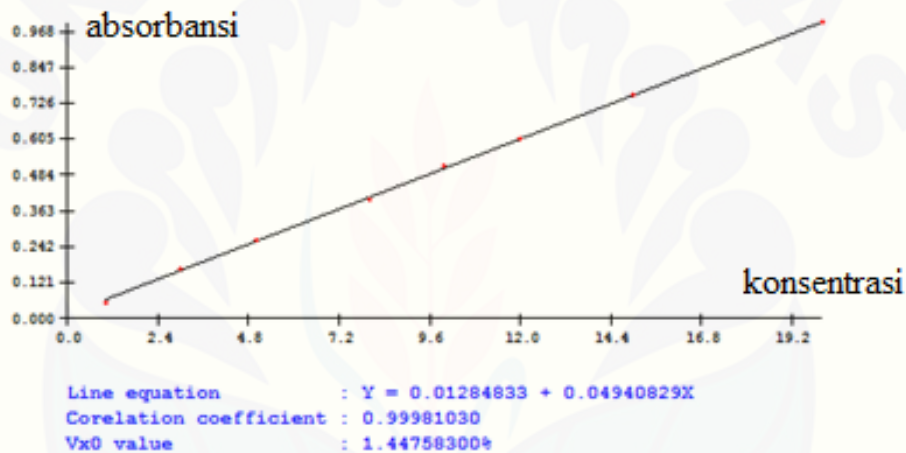
Hasil pengukuran panjang gelombang maksimum menunjukkan bahwa kafein dengan konsentrasi 10 ppm memberikan serapan maksimum sebesar 0,499 pada panjang gelombang 273 nm. Kurva baku serapan kafein dapat dilihat pada Gambar 4.6.



Gambar 4.6 Kurva serapan kafein dengan kadar 10,00 ppm dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$

b. Hasil pembuatan kurva baku kafein dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$

Pembuatan kurva baku kafein dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ dilakukan dengan membuat larutan kafein pada delapan titik konsentrasi. Selanjutnya larutan kafein pada masing-masing konsentrasi ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 273 nm. Hasil serapan larutan baku kafein dapat dilihat pada Gambar 4.7.



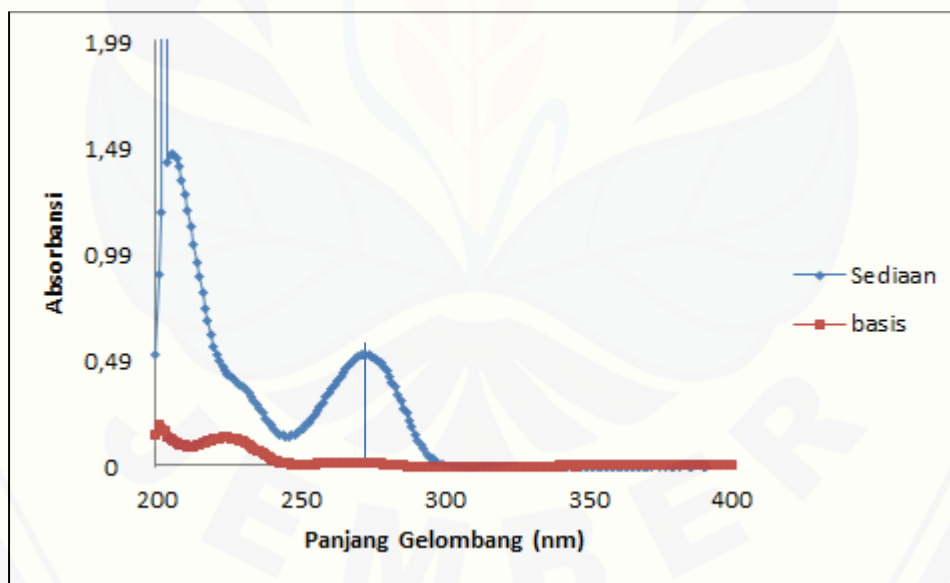
Gambar 4.7 Kurva baku kafein dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$

Berdasarkan hasil pengukuran kurva baku kafein dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ pada panjang gelombang 273 nm diperoleh persamaan regresi linier yaitu $y = 0,0128 + 0,0494x$ dengan nilai $r = 0,9998$; sedangkan nilai $Vx0 = 1,448$ dan nilai $Xp = 0,6172$. Nilai r dikatakan baik apabila mendekati 1, nilai $Vx0$ dikatakan baik apabila berada dalam rentang 0 – 5 dan nilai Xp dikatakan baik apabila lebih kecil dari konsentrasi terendah larutan kurva baku yang digunakan. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran F.

4.2.7 Pengujian Pengaruh Basis terhadap Serapan Kafein dalam Gel

Pengujian pengaruh basis terhadap serapan kafein dalam gel dilakukan untuk mengetahui pengaruh basis terhadap serapan kafein. Hal ini perlu dilakukan pengujian karena apabila basis memberikan serapan pada panjang gelombang maksimum, maka serapan tersebut dapat mengganggu nilai absorbansi dan kadar kafein yang diukur. Gel kafein dan basis gel yang sudah dipreparasi diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200 – 400 nm.

Berdasarkan hasil pengukuran dapat diketahui bahwa basis gel yang digunakan tidak memberikan serapan pada panjang gelombang maksimum kafein yaitu 273 nm, sehingga basis gel tidak akan mempengaruhi nilai absorbansi dan kadar kafein yang diukur. Hasil pengujian basis terhadap sediaan dapat dilihat pada Gambar 4.8.



Gambar 4.8 Perbandingan kurva serapan antara kafein dengan basis

4.2.8 Pengujian Homogenitas

Pengujian homogenitas sediaan dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui sediaan gel kafein sudah homogen. Sampel gel kafein yang telah dipreparasi diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 273 nm, kemudian nilai serapan yang diperoleh dimasukkan ke dalam persamaan regresi untuk mengetahui kadar kafein. Pengujian ini dilakukan dengan mengambil 3 titik pada satu sampel tiap formula, selanjutnya dihitung nilai CV-nya. Nilai CV tersebut yang menentukan sediaan gel homogen atau tidak. Hasil pengujian homogenitas sediaan dapat dilihat pada Tabel 4.8 dan Lampiran E.1.

Tabel 4.8 Hasil perhitungan kadar kafein dalam setiap formula

| Formula | % recovery \pm SD | CV (%) |
|---------|---------------------|--------|
| 1 | 96,76 \pm 0,019 | 1,98 |
| 2 | 96,12 \pm 0,018 | 1,89 |
| 3 | 97,88 \pm 0,021 | 2,12 |
| 4 | 98,64 \pm 0,006 | 0,58 |

Suatu sediaan dikatakan memenuhi persyaratan homogen apabila kadar bahan aktif dalam sediaan memenuhi nilai 85% - 115% dan nilai CV-nya tidak melebihi 6% (Farmakope Indonesia IV, 1995). Dari data di atas, dapat disimpulkan bahwa kadar kafein dalam masing-masing formula adalah homogen.

4.2.9 Pengujian Laju Penetrasi

Pengujian laju penetrasi dilakukan untuk mengetahui jumlah kafein yang tertransportasi melalui kulit tikus jantan tiap satuan luas dan tiap satuan waktu, uji ini dilakukan dengan menggunakan alat *Dissolution Tester*. Sediaan gel dari formula 1, 2, 3 dan 4 masing-masing diletakkan pada cakram yang kemudian dilapisi kulit hewan coba dengan diameter tertentu. *Chamber* pada *Dissolution Tester* diisi

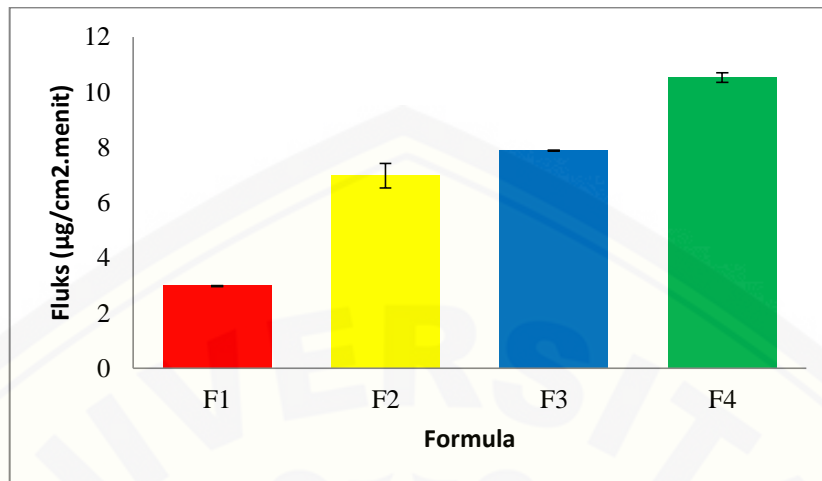
dengan dapar fosfat salin sebanyak 500 mL. Cakram yang sudah siap dimasukkan ke dalam *chamber* pada *Dissolution Tester* dan kemudian alat dihidupkan. Selanjutnya temperatur diatur pada suhu $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$ C dengan kecepatan putar 50 rpm. Tiap sampel diambil sebanyak 5 mL dan digantikan dengan 5 mL dapar fosfat salin supaya volume dalam *chamber* tetap 500 mL. Penggantian larutan dapar dilakukan untuk menjaga kondisi *sink* pada kompartemen reseptor, yaitu kondisi terjadinya konsentrasi yang berbeda antara kafein dalam kompartemen donor dan kompartemen reseptor (Martin *et al.*, 1993).

Nilai fluks merupakan *slope* hasil regresi antara massa tertransportasi per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap waktu (menit) pada kondisi *steady state*. Kondisi *steady state* merupakan kondisi yang ditunjukkan dengan gambaran kurva linier yang memiliki nilai koefisien korelasi (r) sama dengan atau mendekati 1. Hasil pengujian penetrasi kafein dapat dilihat pada Tabel 4.9. Profil penetrasi kafein keempat formula ditunjukkan pada Gambar 4.9. Formula yang memiliki nilai fluks tertinggi hingga terendah berturut-turut adalah F4, F3, F2, dan F1. Hal ini menunjukkan bahwa dengan bertambahnya waktu maka jumlah kafein yang tertransportasi pada keempat formula dalam kulit per satuan luas semakin meningkat.

Tabel 4.9. Hasil perhitungan fluks penetrasi dalam setiap formula

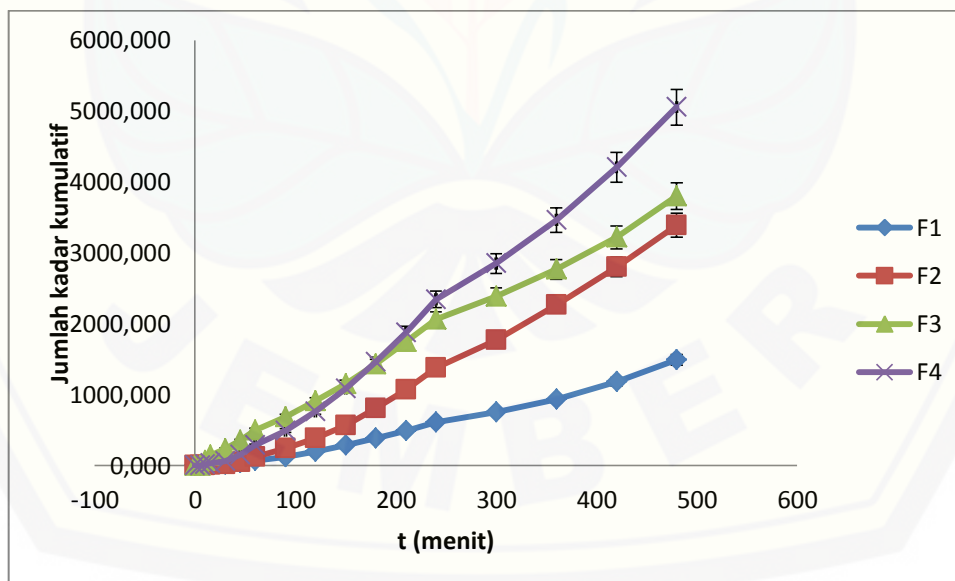
| Formula | Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$)* |
|---------|---|
| F1 | $2,972 \pm 0,027$ |
| F2 | $6,970 \pm 0,441$ |
| F3 | $7,873 \pm 0,022$ |
| F4 | $10,523 \pm 0,179$ |

*) Data disajikan dalam rerata \pm SD (n=4)



Gambar 4.9. Nilai fluks penetrasi kafein pada keempat formula gel

Profil penetrasi keempat formula dapat dilihat pada Gambar 4.10 yang menunjukkan bahwa dengan bertambahnya waktu maka jumlah kafein yang tertransportasi pada formula F1, F2, F3, dan F4 dalam membran per satuan luas semakin meningkat.



Gambar 4.10. Profil penetrasi kafein dari keempat formula gel

Mekanisme zat peningkat penetrasi ada 3, yaitu: (1) mengganggu struktur membran stratum korneum. (2) memodifikasi stratum korneum interseluler dengan meningkatkan hidrasi. (3) meningkatkan partisi obat, *co-enhancer* atau pelarut dalam stratum korneum (Pathan and Setty, 2009). Mekanisme asam tartrat adalah bekerja dengan cara menurunkan kohesi antar sel korneosit pada lapisan stratum korneum (Silva *et al.*, 2001). Hal ini berkaitan dengan mekanisme AHA yang bekerja mengganggu struktur membran stratum korneum, sehingga terdapat jarak antar sel korneosit menyebabkan kohesi menurun.

Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kecepatan penetrasi obat kedalam kulit meliputi konsentrasi obat, koefisien partisi, pH tempat absorpsi dan pKa bahan obat, dan variasi biologis kulit. Salah satu faktor yang mempengaruhi laju penetrasi obat menembus kulit adalah konsentrasi zat peningkat penetrasi (asam tartrat). Semakin tinggi konsentrasi asam tartrat maka semakin cepat pula obat tersebut menembus kulit. Jadi, semakin banyak jumlah obat yang lepas dari pembawanya maka akan semakin banyak bahan obat yang berada di tempat absorpsi dan semakin banyak pula bahan obat yang diabsorpsi (Barry, 2005).

Data hasil pengujian fluks kemudian dianalisis menggunakan uji normalitas Shapiro-Wilk dengan menggunakan aplikasi SPSS 16.0. Hasil analisis uji normalitas menunjukkan bahwa data fluks memiliki signifikansi $p < 0,05$, artinya data tersebut memiliki sebaran data yang tidak normal. Kemudian dipilih uji Kruskal-Wallis yang dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney dan didapatkan hasil fluks adalah berbeda signifikan ($p < 0,05$), artinya penambahan asam tartrat dapat mempengaruhi laju penetrasi perkutan.

Tabel 4.10. Hasil Uji Mann-Whitney Fluks

| Formula | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---------|----|----|----|----|
| 1 | | BS | BS | BS |
| 2 | BS | | BS | BS |

| | | | | |
|---|----|----|----|----|
| 3 | BS | BS | | BS |
| 4 | BS | BS | BS | |

*)BS = Berbeda Signifikan



BAB 5. PENUTUP

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

1. Penambahan asam tartrat mempengaruhi mutu fisik sediaan gel kafein yaitu menurunkan pH, menurunkan viskositas, dan meningkatkan daya sebar.
2. Penambahan asam tartrat dalam gel kafein dapat meningkatkan laju penetrasi percutan secara *in vitro*.
3. Gel kafein yang mengandung asam tartrat dengan konsentrasi 0,75% (F4) memiliki laju penetrasi tertinggi.

5.2. Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disarankan:

1. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui stabilitas sediaan gel kafein dalam basis HPMC.
2. Perlu dilakukan pengujian secara *in vivo* untuk mengetahui bioavailabilitas dan farmakokinetika kafein dalam basis gel HPMC.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh kombinasi bahan-bahan yang lain sebagai zat peningkat penetrasi.
4. Perlu dilakukan uji iritasi untuk membuktikan bahwa formula yang dihasilkan tidak menyebabkan iritasi pada kulit.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H.C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Jakarta: UI Press.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. 2006. Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK.00.06.42.0255 Tahun 2006 Tentang Petunjuk Teknis Pengawasan Alpha Hydroxy Acid (AHA) dalam Kosmetik. Jakarta: Badan POM RI.
- Barel, A.O .2006. “Anticellulite Product and Treatments”. Dalam Barel, A.O., Paye, M., Mailbach, H.I. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. 2nd Edition. New York: Taylor & Francis Group.
- Barry, B. 2005. “Transdermal Delivery System”. Dalam Aulton, M. E. *Pharmaceutics, The Science Of Dosage Form Design. Second Edition*. Churchill: Livingstone
- Brain, K.R., Walters, K.A., & Watkinson, A.C. 2002. “Methods for Studying Percutaneous Absorption”. Dalam Walters, K. A. *Dermatological and Transdermal Formulation*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Carrera, M., Primavera, G., dan Berardesca, E. 2006. “Alpha Hydroxy Acids”. Dalam Barel, A.O., Paye, M., dan Mailbach, H.I. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. 2nd Edition. New York: Taylor & Francis Group.
- Dahlan, S. 2009. *Statistika untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta: Salemba Medika.
- Damayanti, R. A., dan Yuwono, T. 2013. Dimetilsulfoksid sebagai Enhancer Transpor Transdermal Teofilin Sediaan Gel. Yogyakarta: Universitas Ahmad Dahlan. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, Vol. 3, No. 1: 61-69.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi Keempat*. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

- El Maghraby, G. M., Barry, B. W., dan Williams, A. C. 2008. Liposomes and Skin: From Drug Delivery to Model Membranes. *European J. Pharm. Sci.* Vol. 34(4): 203-222.
- Gennaro, A.R., Ara H.D.M., Glen R.H., Thomas M. 2000. *Remington : The Science and Practice of Pharmacy*. 20th Edition Book 3. Philadelphia: University of The Science Philadelphia College.
- Hadyanti. 2008. *Pengaruh Tretinoin Terhadap Penetrasi Kafein dan Aminofilin Sebagai Antiselulit dalam Sediaan Krim, Gel, dan Salep Secara In vitro*. Depok: Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.
- Hexsel, D., Dal'Forno, T.O., dan Cignachi, S. 2006a. "Definition, Clinical Aspect, Associated Condition, and Differential Diagnosis". Dalam Goldman, Bacci, Leibaschoff, dan Angelini. *Cellulite Pathophysiology and Treatment*. New York: Taylor & Francis Group, LLC.
- Hexsel, D., Prado, D., Z., D., Rao, J., dan Goldman, M., P. 2006b. "Topical Management of Cellulite". Dalam Goldman, Bacci, Leibaschoff, dan Angelini. *Cellulite Pathophysiology and Treatment*. New York: Taylor & Francis Group, LLC.
- Holmgaard, R. Dan Nielsen, J., B. 2009. Dermal Absorption of Pesticides- Evaluation of Variability and Prevention. *Pesticides Research* No. 124. (diakses tanggal 31 Januari 2015 pukul 12.32 WIB)
- Keleb,E., Sharma R.K., Mosa E.B., Aljahwi, Z., dan Abd-alkadar. 2010. Transdermal Drug Delivery System- Design and Evaluation. *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*. Vol. 1: 201-211.
- Kesarwani, A., Yadav, A.K., Singh, S., Gautam, H., Singh, H.N., Sharma, A., dan Yadav, C. 2013. Theoretical Aspects of Transdermal Drug Delivery System. *Bull. Pharm. Res.* Vol. 3 (2): 78-89.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J.L. 1994. *Teori dan Praktek Industri Farmasi Edisi II*. Jakarta: UI Press.
- 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.

- Lazarus, J. dan Idson, B. 1994. "Semipadat". Dalam Lachman, L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J.L. *Teori dan Praktek Farmasi Industri II*. Edisi ketiga. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Lund, W. 1994. *The pharmaceutical Codex, Principles and Practice of Pharmaceuticals*. 12th edition. London: The Pharmaceutical Press.
- Mehta, R. 2004. Topical and Transdermal Drug Delivery: What a Pharmacist Needs to Know. *InetCE* 221-146-04-054-H01.
- Mitsui, T. 1997. *New Cosmeticc Science*. New York: Elsevier.
- Murahata, R. I. dan Aronson, M. P. 1994. The relationship between solution pH and clinical irritancy for carboxylic acid-based personal washing products. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 45: 239-246
- Patel, Trivedi, Bhandari, dan Shah. 2011. Penetration enhancers for transdermal drug delivery system: A review. India: *IJPI's Journal of Pharmaceutics and Cosmetology Hiren* Vol 1: 2 (2011).
- Pathan, I.B. dan Setty, C.M. 2009. *Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Systems*. Benin City: Faculty of Pharmacy University of Benin.
- Rawlings, A.V. 2006. *Cellulite and Its Treatment*. Northwich: International Journal of Cosmetic Science.
- Roberts, M.S. dan Walters, K.A. 1998. *Dermal Absorption and Toxicity Assesment*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Rona, C., Carrera, M., dan Berardesca, E. 2006. Review Article : Testing Anticellulite Products. *International Journal of Cosmetic Science*, 28, 169-173.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., dan Owen, S.C. 2009. *Hand Book of Pharmaceutical Excipient*. 6th Edition. London: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.
- Sharma, N., Agarwal, G., Rana, A. C., Bhat, Z. A., dan Kumar, D. 2011. A Review: Transdermal Drug Delivery System: A Tool For Novel Drug Delivery System. *Int. J. Drug Dev. & Res.* Vol 3 (3): 70-84.

- Silva, Hexsel, Rutowitsch, dan Zechmeister. 2001. *Hydroxy Acids and Retinoids in Cosmetics*. New York: Elsevier.
- Voigt, R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Williams, A.C., dan Barry, B.W. 2004. *Penetration Enhancers*. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56, pp 603 –618.
- Yuliani, S.H. 2005. *Formulasi Gel Repelan Minyak Atsiri Tanaman Akar Wangi (Vetivera zizanioidesi (L) Nogh): Optimasi Komposisi Carbopol3%.b/v-Propilenglikol*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma.
- Zats, J. L., & Kushla, G. P. 1996. *Gels*. Dalam Lieberman, H. A., Rieger, M. M., and Banker, G. S. *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse System volume 2*. New York: Marcel Dekker, Inc.

LAMPIRAN

A. Hasil Pengujian pH Sediaan Gel

A.1. Tabulasi Hasil Pengukuran pH pada Pengujian pH Sediaan Gel

| Replikasi | pH sediaan | | | |
|-------------|------------|--------|--------|--------|
| | F1 | F2 | F3 | F4 |
| 1 | 7,85 | 4,06 | 3,65 | 3,25 |
| 2 | 7,91 | 4,07 | 3,63 | 3,34 |
| 3 | 7,85 | 4,05 | 3,57 | 3,29 |
| Rata-rata ± | 7,87 ± | 4,06 ± | 3,62 ± | 3,29 ± |
| SD | 0,03 | 0,01 | 0,04 | 0,05 |
| CV | 0,38% | 0,25% | 1,10% | 1,52% |

A.2. Hasil Uji Statistik pH Sediaan Gel

- Uji Normalitas

Tests of Normality

| | Kolmogorov-Smirnov ^a | | | Shapiro-Wilk | | |
|----|---------------------------------|----|------|--------------|----|------|
| | Statistic | Df | Sig. | Statistic | df | Sig. |
| pH | .380 | 12 | .000 | .677 | 12 | .001 |

a. Lilliefors Significance Correction

- Uji Kruskal-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 | 10.421 |
| Df | 3 |
| Asymp. Sig. | .015 |

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^b

| | pH |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | .000 |
| Wilcoxon W | 6.000 |
| Z | -1.993 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .046 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .100 ^a |

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Formula

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^b

| | pH |
|------------------------|--------|
| Mann-Whitney U | .000 |
| Wilcoxon W | 6.000 |
| Z | -1.993 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .046 |

| | |
|--------------------------------|-------------------|
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .100 ^a |
|--------------------------------|-------------------|

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Formula

Ranks

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

Test Statistics^b

| | pH |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | .000 |
| Wilcoxon W | 6.000 |
| Z | -1.993 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .046 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .100 ^a |

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Formula

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^b

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

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Formula

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^b

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

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Formula

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^b

| | pH |
|------------------------|--------|
| Mann-Whitney U | .000 |
| Wilcoxon W | 6.000 |
| Z | -1.964 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .050 |

| | |
|--------------------------------|-------------------|
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .100 ^a |
|--------------------------------|-------------------|

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Formula

B. Hasil Viskositas pada Pengujian Viskositas Sediaan Gel

B.1. Tabulasi hasil viskositas pada pengujian viskositas sediaan gel

| Replika | Viskositas Gel (dPas) | | | |
|----------------|-----------------------|--------------|--------------|--------------|
| | F1 | F2 | F3 | F4 |
| 1 | 70 | 60 | 55 | 50 |
| 2 | 72 | 61 | 56 | 50 |
| 3 | 70 | 63 | 55 | 51 |
| Rata-rata ± SD | 70,67 ± 1,15 | 61,33 ± 1,53 | 55,33 ± 0,58 | 50,33 ± 0,58 |
| CV | 1,63% | 2,49% | 1,05% | 1,00% |

B.2. Hasil Uji Statistik Viskositas Sediaan Gel

- Uji Normalitas

Tests of Normality

| | Kolmogorov-Smirnov ^a | | | Shapiro-Wilk | | |
|------------|---------------------------------|----|-------|--------------|----|------|
| | Statistic | df | Sig. | Statistic | df | Sig. |
| Viskositas | .166 | 12 | .200* | .904 | 12 | .178 |

a. Lilliefors Significance Correction

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

- 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 | 688.250 | 3 | 229.417 | 211.769 | .000 |
| Within Groups | 8.667 | 8 | 1.083 | | |
| Total | 696.917 | 11 | | | |

- Uji LSD

Multiple Comparisons

Viskositas

LSD

| (I) Formula | (J) Formula | Mean Difference (I- J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval | |
|----------------|----------------|------------------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| Formula 1 | Formula 2 | 9.333 [*] | .850 | .000 | 7.37 | 11.29 |
| | Formula 3 | 15.333 [*] | .850 | .000 | 13.37 | 17.29 |
| | Formula 4 | 20.333 [*] | .850 | .000 | 18.37 | 22.29 |
| Formula 2 | Formula 1 | -9.333 [*] | .850 | .000 | -11.29 | -7.37 |
| | Formula 3 | 6.000 [*] | .850 | .000 | 4.04 | 7.96 |
| | Formula 4 | 11.000 [*] | .850 | .000 | 9.04 | 12.96 |
| Formula 3 | Formula 1 | -15.333 [*] | .850 | .000 | -17.29 | -13.37 |
| | Formula 2 | -6.000 [*] | .850 | .000 | -7.96 | -4.04 |
| | Formula 4 | 5.000 [*] | .850 | .000 | 3.04 | 6.96 |
| Formula 4 | Formula 1 | -20.333 [*] | .850 | .000 | -22.29 | -18.37 |
| | Formula 2 | -11.000 [*] | .850 | .000 | -12.96 | -9.04 |
| | Formula 3 | -5.000 [*] | .850 | .000 | -6.96 | -3.04 |

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

C. Hasil Pengujian Daya Sebar Sediaan Gel

C.1. Tabulasi hasil diameter sebar gel pada pengujian daya sebar sediaan gel kafein

| Beban yang diberikan (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 |
| 0 | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,6 | 4,5 | 4,6 | 4,6 | 4,5 | 4,5 | 4,6 | 4,6 | 4,6 |
| 5 | 4,6 | 4,6 | 4,6 | 4,7 | 4,6 | 4,7 | 4,7 | 4,6 | 4,6 | 4,7 | 4,7 | 4,7 |
| 10 | 5 | 4,9 | 4,9 | 5,1 | 5 | 5,1 | 5,1 | 5 | 5,1 | 5,2 | 5,1 | 5,2 |
| 20 | 5,4 | 5,2 | 5,3 | 5,5 | 5,4 | 5,5 | 5,4 | 5,4 | 5,5 | 5,5 | 5,4 | 5,6 |
| 30 | 5,6 | 5,5 | 5,5 | 5,7 | 5,6 | 5,7 | 5,8 | 5,6 | 5,7 | 5,8 | 5,6 | 5,8 |
| 40 | 5,8 | 5,7 | 5,7 | 5,8 | 5,8 | 5,9 | 6 | 5,8 | 5,9 | 6 | 5,9 | 6 |
| 50 | 5,8 | 5,7 | 5,7 | 5,8 | 5,8 | 5,9 | 6 | 5,8 | 5,9 | 6 | 5,9 | 6 |

| replika | daya sebar (cm) | | | |
|-------------|-----------------|--------|--------|--------|
| | F1 | F2 | F3 | F4 |
| 1 | 5,8 | 5,8 | 6 | 6 |
| 2 | 5,7 | 5,8 | 5,8 | 5,9 |
| 3 | 5,7 | 5,9 | 5,9 | 6 |
| Rata-rata ± | 5,73 ± | 5,83 ± | 5,90 ± | 5,97 ± |
| SD | 0,06 | 0,06 | 0,10 | 0,06 |
| CV | 1,05% | 1,03% | 1,69% | 1,01% |

C.2. Hasil Uji Statistik Daya Sebar Sediaan Gel

- Uji Normalitas

Tests of Normality

| | Kolmogorov-Smirnov ^a | | | Shapiro-Wilk | | |
|------------|---------------------------------|----|------|--------------|----|------|
| | Statistic | df | Sig. | Statistic | df | Sig. |
| Daya_sebar | .205 | 12 | .176 | .890 | 12 | .118 |

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 | .089 | 3 | .030 | 5.944 | .020 |
| Within Groups | .040 | 8 | .005 | | |
| Total | .129 | 11 | | | |

- Uji LSD

Multiple Comparisons

Daya_sebar

LSD

| (I) Folrmula | (J) Folrmula | Mean Difference (I- J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval | |
|-----------------|-----------------|------------------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| Formula 1 | Formula 2 | -.1000 | .0577 | .122 | -.233 | .033 |
| | Formula 3 | -.1667* | .0577 | .020 | -.300 | -.034 |
| | Formula 4 | -.2333* | .0577 | .004 | -.366 | -.100 |
| Formula 2 | Formula 1 | .1000 | .0577 | .122 | -.033 | .233 |
| | Formula 3 | -.0667 | .0577 | .282 | -.200 | .066 |
| | Formula 4 | -.1333* | .0577 | .050 | -.266 | .000 |
| Formula 3 | Formula 1 | .1667* | .0577 | .020 | .034 | .300 |

| | | | | | | |
|-----------|-----------|--------|-------|------|-------|------|
| | Formula 2 | .0667 | .0577 | .282 | -.066 | .200 |
| | Formula 4 | -.0667 | .0577 | .282 | -.200 | .066 |
| Formula 4 | Formula 1 | .2333* | .0577 | .004 | .100 | .366 |
| | Formula 2 | .1333* | .0577 | .050 | .000 | .266 |
| | Formula 3 | .0667 | .0577 | .282 | -.066 | .200 |

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

D. Hasil Pengujian Sifat Alir Sediaan Gel

D.1. Tabulasi hasil viskositas gel pada pengujian sifat alir 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 | 70 | 72 | 70 | 60 | 61 | 63 | 55 | 56 | 55 | 50 | 50 | 51 |
| 5 | 65 | 65 | 65 | 50 | 50 | 50 | 45 | 45 | 45 | 40 | 40 | 40 |
| 10 | 60 | 60 | 60 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 30 | 30 | 30 |
| 15 | 50 | 50 | 50 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 20 | 20 | 20 |
| 20 | 40 | 40 | 40 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 10 | 10 | 10 |

E. Hasil Pengujian Homogenitas

E.1. Tabulasi hasil serapan kafein pada penentuan kadar kafein (pengujian homogenitas)

| F | Rep | Berat sampel (mg) | Absorbansi Kafein | Jumlah Kafein sampel (penelitian) (ppm) | Jumlah Kafein sampel (teoritis) (ppm) | % Recovery |
|---------------------------|-----|-------------------|-------------------|---|---------------------------------------|------------|
| 1 | 1 | 125,00 | 0,489 | 9,640 | 10,000 | 96,40% |
| | 2 | 125,00 | 0,501 | 9,883 | 10,000 | 98,83% |
| | 3 | 124,90 | 0,482 | 9,498 | 9,992 | 95,06% |
| Rata-rata % recovery ± SD | | | | 96,76 ± 0.019 | | |
| CV | | | | 1,98% | | |
| 2 | 1 | 125,03 | 0,497 | 9,802 | 10,002 | 97,99% |
| | 2 | 125,01 | 0,487 | 9,599 | 10,001 | 95,98% |
| | 3 | 125,00 | 0,479 | 9,437 | 10,000 | 94,37% |
| Rata-rata % recovery ± SD | | | | 96,12 ± 0.018 | | |
| CV | | | | 1,89% | | |
| 3 | 1 | 125,00 | 0,499 | 9,842 | 10,000 | 98,42% |
| | 2 | 125,00 | 0,505 | 9,964 | 10,000 | 99,64% |
| | 3 | 125,00 | 0,485 | 9,559 | 10,000 | 95,59% |
| Rata-rata % recovery ± SD | | | | 97,88 ± 0.019 | | |
| CV | | | | 2,12% | | |
| 4 | 1 | 125,1 | 0,503 | 9,923 | 10,008 | 99,15% |
| | 2 | 125 | 0,497 | 9,802 | 10 | 98,02% |
| | 3 | 125,1 | 0,501 | 9,883 | 10,008 | 98,75% |
| Rata-rata % recovery ± SD | | | | 98,64 ± 0.006 | | |
| CV | | | | 0,58% | | |

E.2. Contoh perhitungan pengujian homogenitas

Formula 1

Diketahui:

• Penimbangan sampel

F1R1: 125,00 mg

F1R2: 125,00 mg

F1R3: 124,90 mg

• Serapan

F1R1: 0,489

F1R2: 0,501

F1R3: 0,482

• Persamaan kurva baku: $y = 0,0494x + 0,0128$

• F1R1

Kadar Kafein (Penelitian):

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

$$0,489 = 0,0494x + 0,0128$$

$$x = 9,640 \text{ ppm}$$

Kadar Kafein (Teoritis):

Kadar dengan pengenceran 10x

$$\frac{125}{125,00} = \frac{10}{x}$$

$$x = \frac{10 \times 125,00}{125}$$

$$x = 10,000 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery F1R1} = \frac{9,640}{10,000} \times 100\% = 96,40\%$$

- F1R2

Kadar Kafein (Penelitian):

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

$$0.501 = 0,0494x + 0,0128$$

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

Kadar Kafein (Teoritis):

Kadar dengan pengenceran 10x

$$\frac{125}{125,00} = \frac{10}{x}$$

$$x = \frac{10 \times 125,00}{125}$$

$$x = 10,000 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery F1R2} = \frac{9,883}{10,000} \times 100\% = 98,83\%$$

- F1R3

Kadar Kafein (Penelitian):

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

$$0.482 = 0,0494x + 0,0128$$

$$x = 9,498 \text{ ppm}$$

Kadar Kafein (Teoritis):

Kadar dengan pengenceran 10x

$$\frac{125}{124,90} = \frac{10}{x}$$

$$x = \frac{10 \times 124,90}{125}$$

$$x = 9,992 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery F1R3} = \frac{9,498}{9,992} \times 100\% = 95,06\%$$

- Rata – rata % Recovery = $\frac{96,40\%+98,83\%+95,06\%}{3} = 96.76\%$
- SD = $\sqrt{\frac{(96,40\%-96,76\%)^2+(98,83\%-96,76\%)^2+(95,06\%-96,76\%)^2}{2}} = 0,019$
- CV = $\frac{0,019}{96,76\%} \times 100\% = 1,98\%$

F. Hasil Pengukuran Serapan Kurva Baku Kafein dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05

| Standard | Konsentrasi (ppm) | Serapan pada 273 nm |
|----------|-------------------|---------------------|
| 1 | 1 | 0,056 |
| 2 | 3 | 0,165 |
| 3 | 5 | 0,264 |
| 4 | 8 | 0,399 |
| 5 | 10 | 0,516 |
| 6 | 12 | 0,605 |
| 7 | 15 | 0,757 |
| 8 | 20 | 0,997 |

```

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 fullfilled the requirement ( > 0.99 )
The Vx0 value is fullfilled the requirement ( 0% to 5% )
The Xp value is OK ( < 1.00000000 )

```


G. Hasil Uji Penetrasi Kafein

G.1. Tabulasi hasil dan profil massa kafein tertransportasi pada pengujian penetrasi kafein pada sediaan gel F1

- Replikasi 1

| 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 | 0,020 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 5 | 0,027 | 0,007 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 10 | 0,039 | 0,019 | 0,125 | 0,000 | 4,956 | 4,956 |
| 15 | 0,040 | 0,020 | 0,145 | 0,001 | 5,812 | 10,768 |
| 30 | 0,043 | 0,023 | 0,205 | 0,003 | 8,287 | 19,055 |
| 45 | 0,053 | 0,033 | 0,408 | 0,005 | 16,425 | 35,480 |
| 60 | 0,071 | 0,051 | 0,772 | 0,009 | 31,091 | 66,571 |
| 90 | 0,100 | 0,080 | 1,359 | 0,017 | 54,764 | 121,335 |
| 120 | 0,125 | 0,105 | 1,865 | 0,030 | 75,448 | 196,782 |
| 150 | 0,135 | 0,115 | 2,068 | 0,049 | 84,247 | 281,029 |
| 180 | 0,150 | 0,130 | 2,371 | 0,069 | 97,156 | 378,185 |
| 210 | 0,165 | 0,145 | 2,675 | 0,093 | 110,186 | 488,371 |
| 240 | 0,177 | 0,157 | 2,918 | 0,120 | 120,919 | 609,290 |
| 300 | 0,203 | 0,183 | 3,444 | 0,149 | 143,029 | 752,319 |
| 360 | 0,241 | 0,221 | 4,213 | 0,184 | 175,017 | 927,336 |
| 420 | 0,329 | 0,309 | 5,994 | 0,226 | 247,597 | 1174,933 |
| 480 | 0,403 | 0,383 | 7,492 | 0,286 | 309,606 | 1484,538 |

- Replikasi 2

| t (Menit) | Absorbansi F1R2 | 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 | 0,021 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 5 | 0,026 | 0,005 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 10 | 0,039 | 0,018 | 0,104 | 0,000 | 4,151 | 4,151 |
| 15 | 0,040 | 0,019 | 0,125 | 0,001 | 4,998 | 9,149 |
| 30 | 0,042 | 0,021 | 0,165 | 0,002 | 6,659 | 15,808 |
| 45 | 0,054 | 0,033 | 0,408 | 0,004 | 16,393 | 32,201 |
| 60 | 0,070 | 0,049 | 0,732 | 0,008 | 29,447 | 61,648 |
| 90 | 0,108 | 0,087 | 1,501 | 0,015 | 60,355 | 122,003 |
| 120 | 0,130 | 0,109 | 1,946 | 0,030 | 78,679 | 200,682 |
| 150 | 0,142 | 0,121 | 2,189 | 0,050 | 89,122 | 289,804 |
| 180 | 0,153 | 0,132 | 2,412 | 0,072 | 98,856 | 388,660 |
| 210 | 0,169 | 0,148 | 2,735 | 0,096 | 112,707 | 501,367 |
| 240 | 0,174 | 0,153 | 2,837 | 0,123 | 117,825 | 619,192 |
| 300 | 0,203 | 0,182 | 3,424 | 0,152 | 142,320 | 761,512 |
| 360 | 0,246 | 0,225 | 4,294 | 0,186 | 178,328 | 939,840 |
| 420 | 0,342 | 0,321 | 6,237 | 0,229 | 257,386 | 1197,227 |
| 480 | 0,400 | 0,379 | 7,411 | 0,291 | 306,600 | 1503,827 |

- Replikasi 3

| t (Menit) | Absorbansi F1R3 | 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 | 0,020 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 5 | 0,027 | 0,007 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 10 | 0,039 | 0,019 | 0,125 | 0,000 | 4,956 | 4,956 |
| 15 | 0,040 | 0,020 | 0,145 | 0,001 | 5,812 | 10,768 |
| 30 | 0,043 | 0,023 | 0,205 | 0,003 | 8,287 | 19,055 |
| 45 | 0,053 | 0,033 | 0,408 | 0,005 | 16,425 | 35,480 |
| 60 | 0,071 | 0,051 | 0,772 | 0,009 | 31,091 | 66,571 |
| 90 | 0,100 | 0,080 | 1,359 | 0,017 | 54,764 | 121,335 |
| 120 | 0,125 | 0,105 | 1,865 | 0,030 | 75,448 | 196,782 |
| 150 | 0,135 | 0,115 | 2,068 | 0,049 | 84,247 | 281,029 |
| 180 | 0,150 | 0,130 | 2,371 | 0,069 | 97,156 | 378,185 |
| 210 | 0,165 | 0,145 | 2,675 | 0,093 | 110,186 | 488,371 |
| 240 | 0,177 | 0,157 | 2,918 | 0,120 | 120,919 | 609,290 |
| 300 | 0,203 | 0,183 | 3,444 | 0,149 | 143,029 | 752,319 |
| 360 | 0,241 | 0,221 | 4,213 | 0,184 | 175,017 | 927,336 |
| 420 | 0,329 | 0,309 | 5,994 | 0,226 | 247,597 | 1174,933 |
| 480 | 0,403 | 0,383 | 7,492 | 0,286 | 309,606 | 1484,538 |

G.2. Tabulasi hasil dan profil massa kafein tertranspor pada pengujian penetrasi kafein pada sediaan gel F2

- Replikasi 1

| 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 | 0,016 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 5 | 0,028 | 0,008 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 10 | 0,033 | 0,013 | 0,003 | 0,000 | 0,122 | 0,122 |
| 15 | 0,039 | 0,019 | 0,125 | 0,000 | 4,958 | 5,080 |
| 30 | 0,047 | 0,027 | 0,286 | 0,001 | 11,453 | 16,533 |
| 45 | 0,076 | 0,056 | 0,873 | 0,004 | 34,933 | 51,466 |
| 60 | 0,115 | 0,095 | 1,663 | 0,013 | 66,703 | 118,169 |
| 90 | 0,183 | 0,163 | 3,039 | 0,030 | 122,154 | 240,322 |
| 120 | 0,190 | 0,170 | 3,181 | 0,060 | 129,003 | 369,326 |
| 150 | 0,267 | 0,247 | 4,739 | 0,092 | 192,309 | 561,635 |
| 180 | 0,313 | 0,293 | 5,670 | 0,139 | 231,259 | 792,894 |
| 210 | 0,341 | 0,321 | 6,237 | 0,196 | 256,076 | 1048,970 |
| 240 | 0,393 | 0,373 | 7,289 | 0,258 | 300,456 | 1349,426 |
| 300 | 0,521 | 0,501 | 9,880 | 0,331 | 406,489 | 1755,915 |
| 360 | 0,612 | 0,592 | 11,722 | 0,430 | 483,742 | 2239,657 |
| 420 | 0,671 | 0,651 | 12,916 | 0,547 | 535,946 | 2775,603 |
| 480 | 0,715 | 0,695 | 13,806 | 0,676 | 576,539 | 3352,141 |

- Replikasi 2

| t (Menit) | Absorbansi F2R2 | 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 | 0,017 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 5 | 0,028 | 0,007 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 10 | 0,034 | 0,013 | 0,003 | 0,000 | 0,122 | 0,122 |
| 15 | 0,038 | 0,017 | 0,084 | 0,000 | 3,346 | 3,468 |
| 30 | 0,043 | 0,022 | 0,185 | 0,001 | 7,408 | 10,877 |
| 45 | 0,069 | 0,048 | 0,711 | 0,003 | 28,431 | 39,307 |
| 60 | 0,111 | 0,090 | 1,562 | 0,010 | 62,554 | 101,861 |
| 90 | 0,177 | 0,156 | 2,897 | 0,025 | 116,352 | 218,214 |
| 120 | 0,217 | 0,196 | 3,707 | 0,054 | 149,734 | 367,948 |
| 150 | 0,264 | 0,243 | 4,658 | 0,091 | 189,079 | 557,027 |
| 180 | 0,359 | 0,338 | 6,581 | 0,138 | 267,476 | 824,502 |
| 210 | 0,396 | 0,375 | 7,330 | 0,204 | 299,907 | 1124,409 |
| 240 | 0,443 | 0,422 | 8,281 | 0,277 | 340,693 | 1465,102 |
| 300 | 0,541 | 0,520 | 10,265 | 0,360 | 422,950 | 1888,052 |
| 360 | 0,617 | 0,596 | 11,803 | 0,463 | 488,270 | 2376,323 |
| 420 | 0,671 | 0,650 | 12,896 | 0,581 | 536,477 | 2912,800 |
| 480 | 0,748 | 0,727 | 14,454 | 0,710 | 603,651 | 3516,451 |

- Replikasi 3

| t (Menit) | Absorbansi F2R3 | 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 | 0,016 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 5 | 0,028 | 0,008 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 10 | 0,037 | 0,017 | 0,084 | 0,000 | 3,345 | 3,345 |
| 15 | 0,039 | 0,019 | 0,125 | 0,001 | 4,990 | 8,335 |
| 30 | 0,047 | 0,027 | 0,286 | 0,002 | 11,485 | 19,820 |
| 45 | 0,073 | 0,053 | 0,813 | 0,005 | 32,548 | 52,368 |
| 60 | 0,141 | 0,121 | 2,189 | 0,013 | 87,660 | 140,028 |
| 90 | 0,178 | 0,158 | 2,938 | 0,035 | 118,343 | 258,370 |
| 120 | 0,210 | 0,190 | 3,585 | 0,064 | 145,295 | 403,665 |
| 150 | 0,251 | 0,231 | 4,415 | 0,100 | 179,756 | 583,422 |
| 180 | 0,283 | 0,263 | 5,063 | 0,144 | 207,297 | 790,719 |
| 210 | 0,318 | 0,298 | 5,771 | 0,195 | 237,512 | 1028,231 |
| 240 | 0,373 | 0,353 | 6,885 | 0,253 | 284,124 | 1312,355 |
| 300 | 0,460 | 0,440 | 8,645 | 0,322 | 356,962 | 1669,317 |
| 360 | 0,653 | 0,633 | 12,552 | 0,408 | 515,906 | 2185,223 |
| 420 | 0,671 | 0,651 | 12,916 | 0,534 | 535,406 | 2720,629 |
| 480 | 0,715 | 0,695 | 13,806 | 0,663 | 575,999 | 3296,628 |

G.3. Tabulasi hasil dan profil massa kafein tertransportasi pada pengujian penetrasi kafein pada sediaan gel F3

- Replikasi 1

| t (Menit) | Absorbansi F3R1 | 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 | 0,107 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 5 | 0,110 | 0,090 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 10 | 0,118 | 0,098 | 1,723 | 0,000 | 68,608 | 68,608 |
| 15 | 0,124 | 0,104 | 1,845 | 0,017 | 74,128 | 142,736 |
| 30 | 0,150 | 0,130 | 2,371 | 0,036 | 95,811 | 238,547 |
| 45 | 0,176 | 0,156 | 2,897 | 0,059 | 117,704 | 356,251 |
| 60 | 0,206 | 0,186 | 3,505 | 0,088 | 143,028 | 499,279 |
| 90 | 0,259 | 0,239 | 4,577 | 0,123 | 187,126 | 686,406 |
| 120 | 0,299 | 0,279 | 5,387 | 0,169 | 221,177 | 907,583 |
| 150 | 0,318 | 0,298 | 5,771 | 0,223 | 238,630 | 1146,212 |
| 180 | 0,368 | 0,348 | 6,783 | 0,281 | 281,213 | 1427,426 |
| 210 | 0,406 | 0,386 | 7,552 | 0,349 | 314,531 | 1741,956 |
| 240 | 0,407 | 0,387 | 7,573 | 0,424 | 318,343 | 2060,299 |
| 300 | 0,413 | 0,393 | 7,694 | 0,500 | 326,192 | 2386,491 |
| 360 | 0,473 | 0,453 | 8,908 | 0,577 | 377,597 | 2764,088 |
| 420 | 0,556 | 0,536 | 10,588 | 0,666 | 448,018 | 3212,106 |
| 480 | 0,721 | 0,701 | 13,928 | 0,772 | 585,176 | 3797,282 |

- Replikasi 2

| 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 | 0,108 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 5 | 0,109 | 0,088 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 10 | 0,114 | 0,093 | 1,622 | 0,000 | 64,579 | 64,579 |
| 15 | 0,122 | 0,101 | 1,784 | 0,016 | 71,671 | 136,250 |
| 30 | 0,145 | 0,124 | 2,250 | 0,034 | 90,912 | 227,162 |
| 45 | 0,179 | 0,158 | 2,938 | 0,057 | 119,202 | 346,365 |
| 60 | 0,211 | 0,190 | 3,585 | 0,086 | 146,155 | 492,519 |
| 90 | 0,259 | 0,238 | 4,557 | 0,122 | 186,256 | 678,775 |
| 120 | 0,302 | 0,281 | 5,427 | 0,167 | 222,716 | 901,491 |
| 150 | 0,323 | 0,302 | 5,852 | 0,222 | 241,796 | 1143,288 |
| 180 | 0,365 | 0,344 | 6,702 | 0,280 | 277,966 | 1421,254 |
| 210 | 0,405 | 0,384 | 7,512 | 0,347 | 312,863 | 1734,117 |
| 240 | 0,409 | 0,388 | 7,593 | 0,422 | 319,076 | 2053,193 |
| 300 | 0,414 | 0,393 | 7,694 | 0,498 | 326,127 | 2379,320 |
| 360 | 0,478 | 0,457 | 8,989 | 0,575 | 380,756 | 2760,076 |
| 420 | 0,559 | 0,538 | 10,629 | 0,665 | 449,597 | 3209,673 |
| 480 | 0,718 | 0,697 | 13,847 | 0,771 | 581,937 | 3791,610 |

- Replikasi 3

| t (Menit) | Absorbansi F3R3 | 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 | 0,108 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 5 | 0,109 | 0,089 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 10 | 0,116 | 0,096 | 1,683 | 0,000 | 66,996 | 66,996 |
| 15 | 0,123 | 0,103 | 1,825 | 0,017 | 73,306 | 140,303 |
| 30 | 0,148 | 0,128 | 2,331 | 0,035 | 94,176 | 234,478 |
| 45 | 0,178 | 0,158 | 2,938 | 0,058 | 119,275 | 353,753 |
| 60 | 0,215 | 0,195 | 3,687 | 0,088 | 150,256 | 504,009 |
| 90 | 0,263 | 0,243 | 4,658 | 0,125 | 190,398 | 694,406 |
| 120 | 0,301 | 0,281 | 5,427 | 0,171 | 222,869 | 917,275 |
| 150 | 0,321 | 0,301 | 5,832 | 0,225 | 241,144 | 1158,419 |
| 180 | 0,367 | 0,347 | 6,763 | 0,284 | 280,528 | 1438,947 |
| 210 | 0,405 | 0,385 | 7,532 | 0,351 | 313,838 | 1752,785 |
| 240 | 0,409 | 0,389 | 7,613 | 0,427 | 320,059 | 2072,844 |
| 300 | 0,414 | 0,394 | 7,714 | 0,503 | 327,118 | 2399,962 |
| 360 | 0,481 | 0,461 | 9,070 | 0,580 | 384,172 | 2784,134 |
| 420 | 0,557 | 0,537 | 10,609 | 0,671 | 449,017 | 3233,151 |
| 480 | 0,720 | 0,700 | 13,908 | 0,777 | 584,572 | 3817,723 |

G.4. Tabulasi hasil dan profil massa kafein tertransportasi pada pengujian penetrasi kafein pada sediaan gel F4

- Replikasi 1

| t (Menit) | Absorbansi F4R1 | 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 | 0,018 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 5 | 0,041 | 0,021 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 10 | 0,047 | 0,027 | 0,286 | 0,000 | 11,402 | 11,402 |
| 15 | 0,048 | 0,028 | 0,307 | 0,003 | 12,322 | 23,724 |
| 30 | 0,072 | 0,052 | 0,792 | 0,006 | 31,781 | 55,505 |
| 45 | 0,132 | 0,112 | 2,007 | 0,014 | 80,439 | 135,945 |
| 60 | 0,208 | 0,188 | 3,545 | 0,034 | 142,472 | 278,417 |
| 90 | 0,275 | 0,255 | 4,901 | 0,069 | 197,866 | 476,284 |
| 120 | 0,371 | 0,351 | 6,844 | 0,118 | 277,166 | 753,450 |
| 150 | 0,439 | 0,419 | 8,220 | 0,187 | 334,679 | 1088,129 |
| 180 | 0,483 | 0,463 | 9,111 | 0,269 | 373,403 | 1461,531 |
| 210 | 0,527 | 0,507 | 10,001 | 0,360 | 412,481 | 1874,013 |
| 240 | 0,589 | 0,569 | 11,256 | 0,460 | 466,417 | 2340,429 |
| 300 | 0,656 | 0,636 | 12,612 | 0,573 | 524,881 | 2865,310 |
| 360 | 0,768 | 0,748 | 14,879 | 0,699 | 620,141 | 3485,451 |
| 420 | 0,950 | 0,930 | 18,563 | 0,848 | 772,704 | 4258,156 |
| 480 | 1,055 | 1,035 | 20,688 | 1,033 | 864,694 | 5122,850 |

- Replikasi 2

| t (Menit) | Absorbansi F4R2 | 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 | 0,016 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 5 | 0,046 | 0,025 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 10 | 0,049 | 0,028 | 0,307 | 0,000 | 12,208 | 12,208 |
| 15 | 0,063 | 0,042 | 0,590 | 0,003 | 23,610 | 35,818 |
| 30 | 0,079 | 0,058 | 0,914 | 0,009 | 36,736 | 72,554 |
| 45 | 0,147 | 0,126 | 2,290 | 0,018 | 91,889 | 164,443 |
| 60 | 0,201 | 0,180 | 3,383 | 0,041 | 136,309 | 300,751 |
| 90 | 0,289 | 0,268 | 5,164 | 0,075 | 208,558 | 509,310 |
| 120 | 0,352 | 0,331 | 6,439 | 0,126 | 261,374 | 770,684 |
| 150 | 0,416 | 0,395 | 7,735 | 0,191 | 315,503 | 1086,187 |
| 180 | 0,481 | 0,460 | 9,050 | 0,268 | 370,953 | 1457,140 |
| 210 | 0,536 | 0,515 | 10,163 | 0,359 | 418,870 | 1876,011 |
| 240 | 0,593 | 0,572 | 11,317 | 0,460 | 468,842 | 2344,853 |
| 300 | 0,607 | 0,586 | 11,600 | 0,574 | 484,627 | 2829,480 |
| 360 | 0,758 | 0,737 | 14,656 | 0,690 | 610,908 | 3440,388 |
| 420 | 0,875 | 0,854 | 17,025 | 0,836 | 711,011 | 4151,399 |
| 480 | 1,022 | 1,001 | 20,000 | 1,006 | 836,228 | 4987,627 |

- Replikasi 3

| t (Menit) | Absorbansi F4R3 | 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 | 0,016 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 5 | 0,044 | 0,024 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 10 | 0,048 | 0,028 | 0,307 | 0,000 | 12,208 | 12,208 |
| 15 | 0,056 | 0,036 | 0,469 | 0,003 | 18,776 | 30,984 |
| 30 | 0,072 | 0,052 | 0,792 | 0,008 | 31,854 | 62,837 |
| 45 | 0,134 | 0,114 | 2,047 | 0,016 | 82,123 | 144,961 |
| 60 | 0,205 | 0,185 | 3,484 | 0,036 | 140,144 | 285,104 |
| 90 | 0,282 | 0,262 | 5,043 | 0,071 | 203,571 | 488,675 |
| 120 | 0,362 | 0,342 | 6,662 | 0,121 | 270,035 | 758,711 |
| 150 | 0,428 | 0,408 | 7,998 | 0,188 | 325,865 | 1084,575 |
| 180 | 0,482 | 0,462 | 9,091 | 0,268 | 372,557 | 1457,132 |
| 210 | 0,532 | 0,512 | 10,103 | 0,359 | 416,461 | 1873,594 |
| 240 | 0,599 | 0,579 | 11,459 | 0,460 | 474,466 | 2348,060 |
| 300 | 0,632 | 0,612 | 12,127 | 0,575 | 505,616 | 2853,676 |
| 360 | 0,763 | 0,743 | 14,778 | 0,696 | 615,992 | 3469,667 |
| 420 | 0,913 | 0,893 | 17,814 | 0,844 | 742,732 | 4212,399 |
| 480 | 1,039 | 1,019 | 20,364 | 1,022 | 851,343 | 5063,742 |

G.5. Contoh perhitungan massa kafein tertransportasi melalui kulit tikus menggunakan *Dissolution Tester*

Pada pengambilan sampel F1 (Rep 1) diambil 5 ml sampel.

Diketahui:

$$\text{Diameter kulit} = 4 \text{ cm}$$

$$\begin{aligned} \text{Luas penampang kulit} &= \pi r^2 \\ &= 3,14 \times (2)^2 \\ &= 12,56 \text{ cm}^2 \end{aligned}$$

$$\text{Serapan menit ke-15} = 0,020 \text{ (setelah dikurangi abs } t_0)$$

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

- Kadar pengambilan sampel menit ke-15

$$0,020 = 0,0494x + 0,0128$$

$$x = 0,145$$

- Faktor koreksi = $\frac{5 \text{ mL}}{500 \text{ mL}} \times (0 + 0 + 0,125)$
= 0,001 ppm ($\mu\text{g} / \text{mL}$)

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

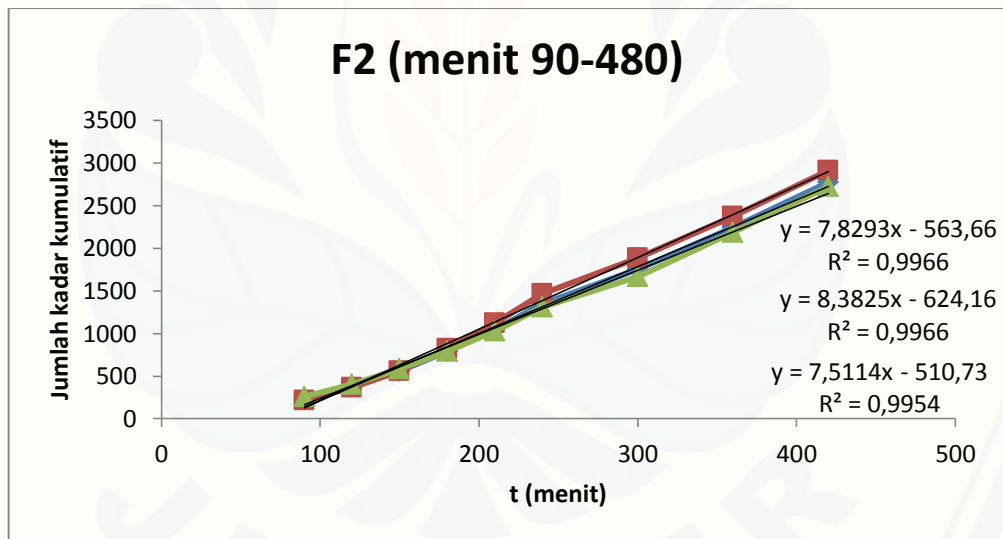
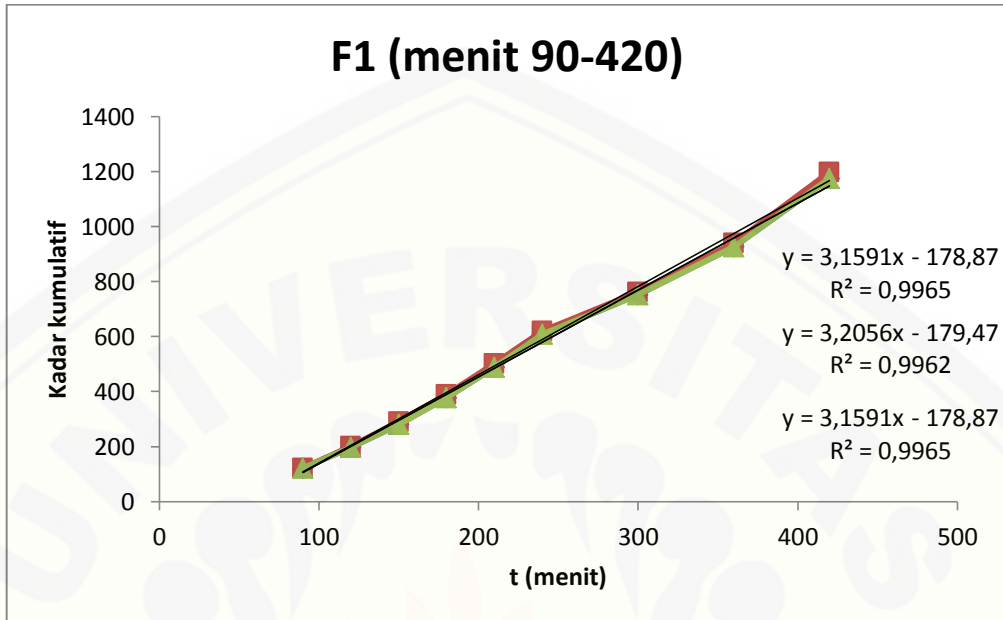
$$\frac{0,145 \mu\text{g/mL} + 0,001 \mu\text{g/mL}}{12,56 \text{ cm}^2} \times 500 \text{ mL} = 5,812 \mu\text{g/cm}^2$$

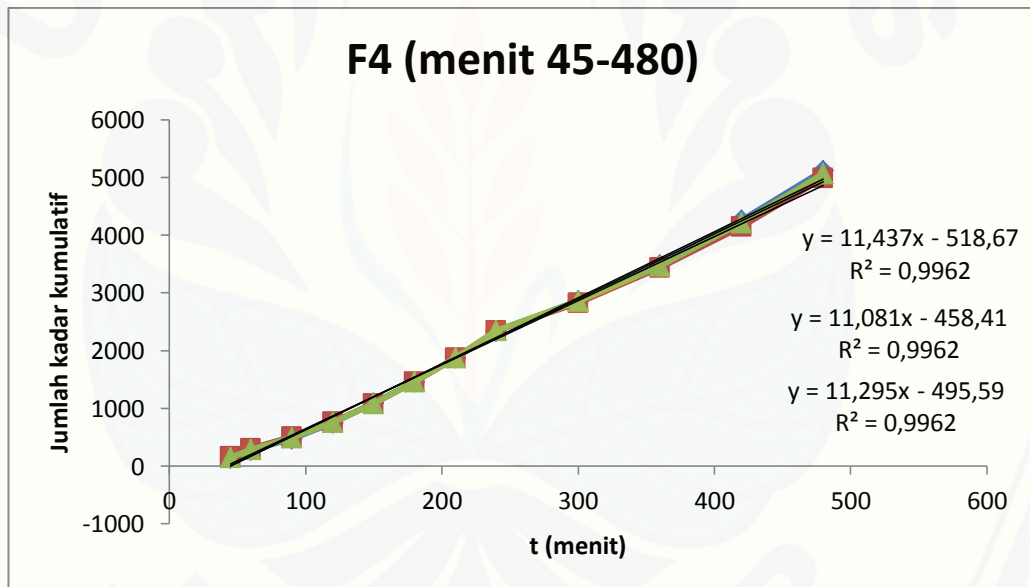
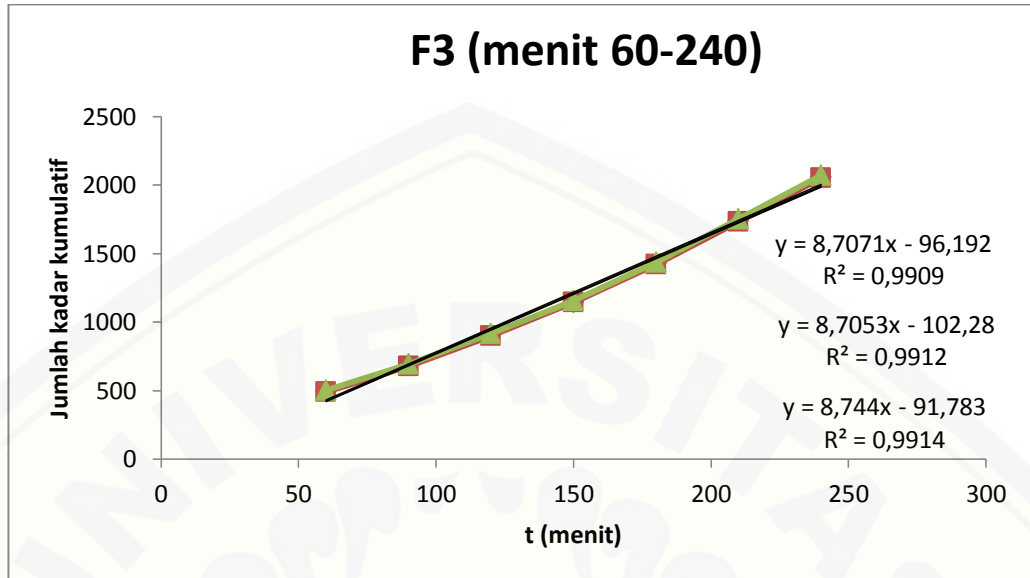
Maka kadar kumulatif kafein menit ke-15, adalah

$$= 0,000 + 0,000 + 4,956 + 5812$$

$$= 10,768 \mu\text{g/cm}^2$$

G.6. Kurva penetrasi kafein dari masing-masing formula





G.7. Tabulasi perhitungan fluks penetrasi pada setiap formula

Formula 1

- R1 (persamaan regresi diperoleh mulai dari menit ke 90-420)

$$y = 3,1591x - 178,87$$

$$R^2 = 0,9965$$

$$\text{Fluks} = 3,1591 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$$

- R2 (persamaan regresi diperoleh mulai dari menit ke 90-420)

$$y = 3,2056x - 179,47$$

$$R^2 = 0,9962$$

$$\text{Fluks} = 3,2056 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$$

- R3 (persamaan regresi diperoleh mulai dari menit ke 90-420)

$$y = 3,1591x - 178,87$$

$$R^2 = 0,9965$$

$$\text{Fluks} = 3,1591 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$$

$$\text{Fluks rata-rata} = \frac{3,1591 + 3,2056 + 3,1591}{3} = 2,9716 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$$

$$\text{SD} = \frac{\sqrt{(3,1591 - 2,9716)^2 + (3,2056 - 2,9716)^2 + (3,1591 - 2,9716)^2}}{2} = 0,027$$

$$\text{CV} = 0,909 \%$$

Formula 2

- R1 (menit 90-480)

$$y = 7,8293x - 563,66$$

$$R^2 = 0,9966$$

$$\text{Fluks} = 7,8293 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$$

- R2 (menit 90-480)

$$y = 8,3825x - 624,16$$

$$R^2 = 0,9966$$

$$\text{Fluks} = 8,3825 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$$

- R3 (menit 90-480)

$$y = 7,5114x - 510,73$$

$$R^2 = 0,9954$$

$$\text{Fluks} = 7,5114 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$$

$$\text{Fluks rata-rata} = 6,970 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$$

$$\text{SD} = 0,441$$

$$\text{CV} = 6,327 \%$$

Formula 3

- R1 (menit 60-240)

$$y = 8,7071x - 96,192$$

$$R^2 = 0,9909$$

$$\text{Fluks} = 8,7071 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$$

- R2 (menit 60-240)

$$y = 8,7053x - 102,28$$

$$R^2 = 0,9912$$

$$\text{Fluks} = 8,7053 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$$

- R3 (menit 60-240)

$$y = 8,744x - 91,783$$

$$R^2 = 0,9914$$

$$\text{Fluks} = 8,744 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$$

$$\text{Fluks rata-rata} = 7,873 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$$

$$\text{SD} = 0,022$$

$$\text{CV} = 0,279 \%$$

Formula 4

- R1 (menit 45-480)

$$y = 11,437x - 518,67$$

$$R^2 = 0,9962$$

$$\text{Fluks} = 11,437 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$$

- R2 (menit 45-480)

$$y = 11,081x - 458,41$$

$$R^2 = 0,9962$$

$$\text{Fluks} = 11,081 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$$

- R3 (menit 45-480)

$$y = 11,295x - 495,59$$

$$R^2 = 0,9962$$

$$\text{Fluks} = 11,295 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$$

$$\text{Fluks rata-rata} = 10,523 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$$

$$\text{SD} = 0,179$$

$$\text{CV} = 1,701 \%$$

G.8. Hasil Uji Statistik Fluks Sediaan Gel

- Uji Normalitas

Tests of Normality

| | Kolmogorov-Smirnov ^a | | | Shapiro-Wilk | | |
|-------|---------------------------------|----|------|--------------|----|------|
| | Statistic | df | Sig. | Statistic | df | Sig. |
| Fluks | .217 | 12 | .126 | .850 | 12 | .037 |

a. Lilliefors Significance Correction

- Uji Kruskal Wallis

Ranks

| Formu | la | N | Mean Rank |
|-------|-------|----|-----------|
| Fluks | 1 | 3 | 2.00 |
| | 2 | 3 | 5.00 |
| | 3 | 3 | 8.00 |
| | 4 | 3 | 11.00 |
| | Total | 12 | |

Test Statistics^{a,b}

| | Fluks |
|-------------|--------|
| Chi-Square | 10.421 |
| df | 3 |
| Asymp. Sig. | .015 |

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

Formula

- Uji Mann-Whitney

Ranks

| Formu | la | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|-------|----|---|-----------|--------------|
|-------|----|---|-----------|--------------|

| | | | | |
|-------|---|---|------|-------|
| Fluks | 1 | 3 | 2.00 | 6.00 |
| | 2 | 3 | 5.00 | 15.00 |
| Total | | 6 | | |

Test Statistics^b

| | Fluks |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | .000 |
| Wilcoxon W | 6.000 |
| Z | -1.993 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .046 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .100 ^a |

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Formula

Ranks

| Formu | | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|-------|---|---|-----------|--------------|
| Fluks | 1 | 3 | 2.00 | 6.00 |
| | 3 | 3 | 5.00 | 15.00 |
| Total | | 6 | | |

Test Statistics^b

| | Fluks |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | .000 |
| Wilcoxon W | 6.000 |
| Z | -1.993 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .046 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .100 ^a |

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Formula

Ranks

| Formu la | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|-------------|---|-----------|--------------|
| Fluks 1 | 3 | 2.00 | 6.00 |
| 4 | 3 | 5.00 | 15.00 |
| Total | 6 | | |

Test Statistics^b

| | Fluks |
|------------------------|--------|
| Mann-Whitney U | .000 |
| Wilcoxon W | 6.000 |
| Z | -1.993 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .046 |

| | |
|--------------------------------|-------------------|
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .100 ^a |
|--------------------------------|-------------------|

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Formula

Ranks

| Formu la | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|-------------|---|-----------|--------------|
| Fluks 2 | 3 | 2.00 | 6.00 |
| 3 | 3 | 5.00 | 15.00 |
| Total | 6 | | |

Test Statistics^b

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

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Formula

Ranks

| Formu la | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|-------------|---|-----------|--------------|
| Fluks 2 | 3 | 2.00 | 6.00 |
| 4 | 3 | 5.00 | 15.00 |
| Total | 6 | | |

Test Statistics^b

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

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Formula

Ranks

| Formu la | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|-------------|---|-----------|--------------|
| Fluks 3 | 3 | 2.00 | 6.00 |
| 4 | 3 | 5.00 | 15.00 |
| Total | 6 | | |

Test Statistics^b

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

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Formula

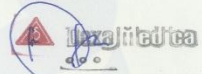
H. Sertifikat Analisis Kafein

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 | $\leq 0.1 \%$ | 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 | $\leq 0.5 \%$ (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