



**OPTIMASI ASAM LAKTAT DAN ASAM SITRAT TERHADAP LAJU
PENETRASI GEL KAFEIN SECARA *IN VITRO***

SKRIPSI

Oleh:

Ika Ria Lestari

NIM 102210101078

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2015



**OPTIMASI ASAM LAKTAT DAN ASAM SITRAT TERHADAP LAJU
PENETRASI 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:

Ika Ria Lestari
NIM 102210101078

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER

2015

PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

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

MOTTO

“Ibu adalah bentuk asli dari keberadaan segala sesuatu. Ia adalah semangat abadi,
penuh keindahan, dan cinta kasih”

(Khalil Gibran)

“Tidak ada masalah yang tidak bisa diselesaikan selama ada komitmen untuk
menyelesaikannya.”

(Anonymous)



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama: Ika Ria Lestari

NIM: 102210101078

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

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

Jember, September 2015

Yang menyatakan,

Ika Ria Lestari

NIM. 102210101078

SKRIPSI

**OPTIMASI ASAM LAKTAT DAN ASAM SITRAT TERHADAP LAJU
PENETRASI GEL KAFEIN SECARA *IN VITRO***

Oleh:

Ika Ria Lestari

NIM 102210101078

Pembimbing

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

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Asam Laktat dan Asam Sitrat terhadap Laju Penetrasi Gel Kafein Secara *In Vitro*” telah diuji dan disahkan pada:

Hari, tanggal : Selasa, 22 September 2015

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

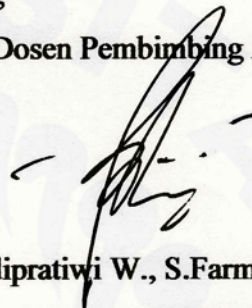
Dosen Pembimbing Utama,



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

NIP 198004052005012005

Dosen Pembimbing Anggota,



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

NIP 198112272006042003

Tim Penguji

Dosen Penguji I,



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

NIP 197503092001121001

Dosen Penguji II,



Dian Agung P, S.Farm.,M.Farm.,Apt

NIP 198410082008121004

Mengesahkan

Dekan,



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

NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Asam Laktat dan Asam Sitrat terhadap Laju Penetrasi Gel Kafein

Secara *In Vitro*: Ika Ria Lestari, 102210101078; 2015; 80 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Selulit adalah kondisi lokal pada jaringan lemak dan jaringan ikat subkutan berupa parutan-parutan tidak rata pada kulit yang nampak seperti kulit jeruk. Selulit dapat terjadi pada pria maupun wanita, tapi selulit lebih sering terjadi pada wanita. Selulit umumnya muncul setelah pubertas dan semakin memburuk dengan bertambahnya usia (Barel, 2009). Pengobatan selulit biasanya menggunakan bahan aktif antara lain, yaitu golongan xantin (kafein, aminofilin, teofilin, atau ekstrak tumbuhan yang banyak mengandung xantin), retinoid, dan ekstrak tumbuhan misalnya *Centela asiatica*, *Ginko biloba*, *Aloe vera*. Golongan xantin yang paling sering digunakan adalah kafein, karena memiliki penetrasi yang baik pada kulit. Selain itu, dibandingkan golongan metilxantin lainnya kafein sering digunakan dan aman biasanya digunakan dengan kadar 1-2% (Hexsel *et al.*, 2006). Kafein digunakan dalam produk dengan tujuan memberi efek lipolisis pada adiposit dengan menyebabkan inhibisi fosfodiesterase dan meningkatkan cAMP (*cyclic adenosine monophosphate*) (Rawlings, 2006). Sediaan topikal yang dipilih adalah sediaan dalam bentuk gel dengan basis *carboxymethylcellulose sodium* (CMC Na). Gel dengan basis CMC Na stabil pada pH asam (Agoes, 2012).

Untuk meningkatkan kemampuan penetrasi obat melalui stratum korneum ditambahkan zat peningkat penetrasi *alpha hidroxy acid* (AHA). Pada penelitian ini dilakukan formulasi gel kafein dengan penambahan asam laktat dan asam sitrat menggunakan metode *simplex lattice design*. Optimasi diperlukan untuk menentukan komposisi asam laktat dan asam sitrat yang tepat.

Hasil pengujian laju penetrasi menunjukkan bahwa *flux* $F_1 > F_3 > F_2$ dengan nilai berturut-turut sebesar 24,78 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$; 11,554 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$ dan 6,97

$\mu\text{g}/\text{cm}^2$.menit. Hasil pengujian pH menunjukkan bahwa nilai pH $F_2 > F_3 > F_1$ dengan nilai berturut-turut sebesar 4,18; 3,96 dan 3,92. Hasil pengujian viskositas menunjukkan bahwa nilai pH $F_2 > F_3 > F_1$ dengan nilai berturut-turut sebesar 80,33; 70,67 dan 61,33. Hasil penentuan formula optimum dengan menggunakan *software Design Expert trial* versi 9.0.5.1 menunjukkan terdapat satu titik optimum yang memenuhi persyaratan respon yang diinginkan yaitu formula dengan jumlah asam laktat sebesar 1 % dan asam sitrat sebesar 0 %.

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberi rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Asam Laktat dan Asam Sitrat terhadap Laju Penetrasi 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 Bapak Dian Agung Pangaribowo, S.Farm.,M.Farm.,Apt. selaku Dosen Penguji II dan dan Dosen Pembimbing Akademik yang selalu memberikan bimbingannya kepada penulis, terima kasih atas saran dan kritik yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini.
4. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, saran dan kritik kepada penulis.
5. Ibu Itus, Mbak Titin dan Mbak Indri atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini.
6. PT. DEXA Medica yang telah memberikan bantuan bahan obat kepada penulis.

7. Bapak Suyono, Ibu Siti Khotimah, Adik Dwi Wahyu Aji K, Imam Sanusi dan keluarga besar yang telah memberikan doa, kasih sayang, dan semangat yang besar pada penulis selama penyusunan skripsi ini.
8. Partner skripsi Theresa N.E.P, Anggelina Ujung, dan Neny Arisandy terimakasih atas kerja sama dan kebersamaan menjalani suka duka selama penelitian ini.
9. Teman-temanku yang terkasih Ingerit Damayanti, Indra Wijayanti, Yunita Purnamasari, Nina Kurnia Dewi, Kiki Eka, Annisa Rahmawati, Egi Garcinia Zahra, Tanfidz Alislah, Febrina Risdianti Isman, dan Galuh Rahmawati terimakasih atas kebersamaan, semangat, tawa, tangis serta doa yang telah diberikan dari awal hingga saat ini.
10. Teman-teman skripsi di laboratorium farmasetika yang selalu siap memberi bantuan tenaga dan pikiran.
11. Teman-teman Farmakepo yang telah membantu saat penulis membutuhkan pencerahan untuk menyelesaikan skripsi ini.
12. Teman-teman KKN Mojosari gelombang II 2013/2014 yang telah membantu saat penulis membutuhkan semangat untuk menyelesaikan skripsi ini.
13. Guru-guru sejak bersekolah di SDN Kesilir 04, SMP Negeri 2 Ambulu, dan SMF Jember. Terima kasih atas segala ilmu yang telah diajarkan kepada penulis.
14. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

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

Jember, September 2015

Penulis

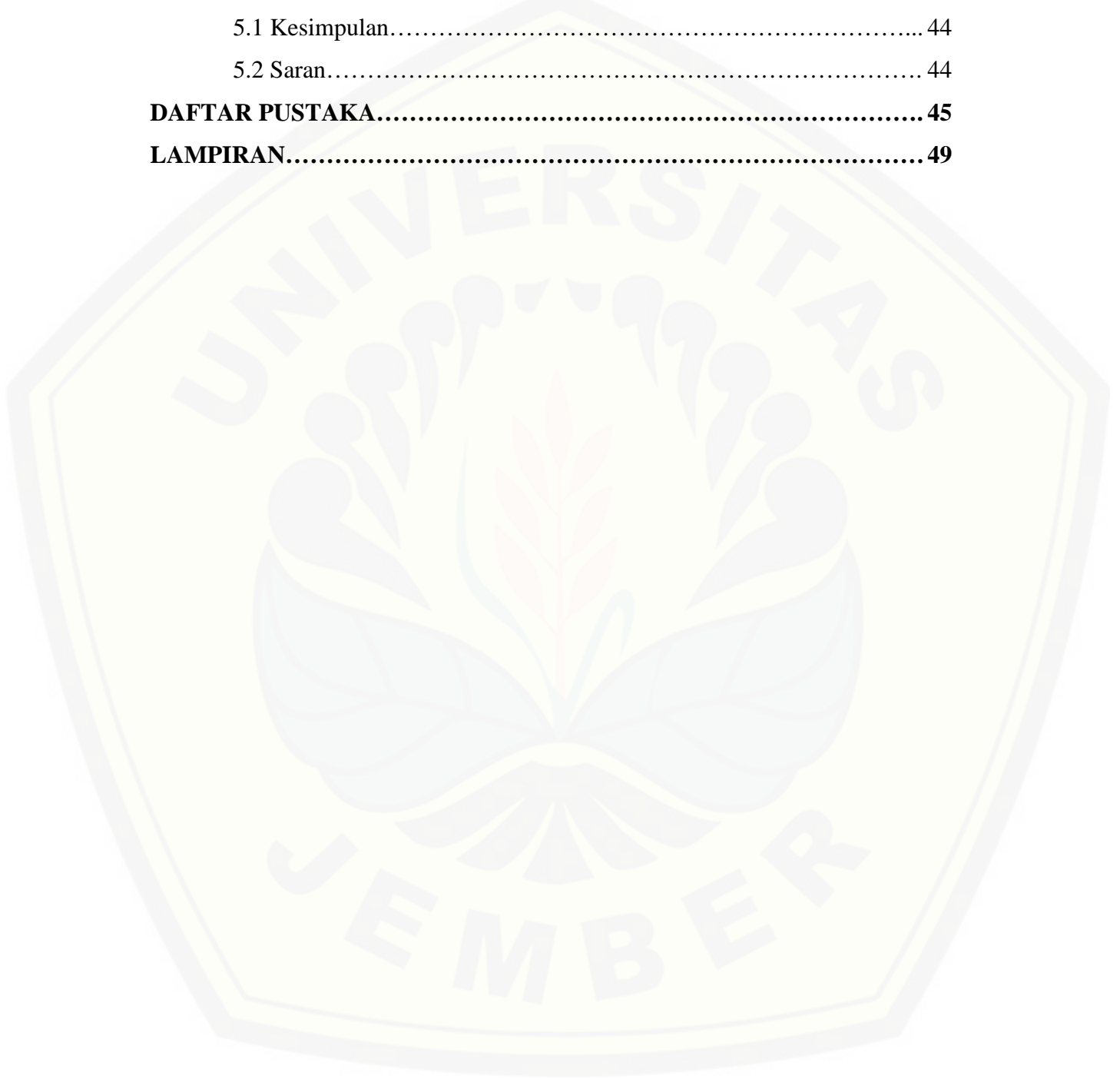
DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I	
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II	
TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Kulit.....	5
2.2 Rute Penetrasi.....	7
2.3 Absorpsi Perkutan.....	8
2.4 Selulit.....	9
2.5 Gel.....	10
2.6 Zat Peningkat Penetrasi.....	11

2.7 Tinjauan Bahan Penelitian.....	12
2.7 <i>Simplex Lattice Design</i>	17
BAB III	
METODOLOGI PENELITIAN.....	18
3.1 Rancangan Penelitian.....	18
3.2 Alat dan Bahan Penelitian.....	18
3.2.1 Alat.....	18
3.2.2 Bahan.....	18
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	20
3.4 Prosedur Penelitian.....	20
3.4.1 Rancangan Formula.....	20
3.4.2 Pembuatan Gel.....	21
3.4.3 Evaluasi Gel.....	21
3.4.4 Uji Laju Penetrasi dengan <i>Dissolution Tester</i>	24
3.5 Analisis Data.....	25
BAB IV	
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	27
4.1 Pembuatan Gel Kafein.....	27
4.2 Hasil Evaluasi Sediaan Gel Kafein.....	27
4.2.1 Uji Organoleptis.....	27
4.2.2 Uji Daya Sebar	28
4.2.3 Uji pH	30
4.2.4 Uji Viskositas	32
4.2.5 Uji Sifat Alir.....	35
4.2.6 Uji Homogenitas Kafein dalam Sediaan Gel.....	36
4.2.7 Uji Penetrasi Sediaan Gel Kafein dengan <i>Dissolution Tester</i>	39
4.2.8 Penentuan Formula Optimum.....	43

BAB V

PENUTUP.....	44
5.1 Kesimpulan.....	44
5.2 Saran.....	44
DAFTAR PUSTAKA.....	45
LAMPIRAN.....	49



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Gambar Anatomi Kulit.....	5
Gambar 2.2 Rute Penetrasi Obat.....	8
Gambar 2.3 Struktur Kafein.....	12
Gambar 2.4 Struktur CMC Na.....	13
Gambar 2.5 Struktur Asam Laktat.....	14
Gambar 2.6 Struktur Asam Sitrat.....	15
Gambar 2.7 Struktur Propilen Glikol.....	15
Gambar 2.8 Struktur Natrium Benzoat.....	16
Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian.....	19
Gambar 4.1 Hasil Sediaan Gel Kafein.....	28
Gambar 4.2 Profil Daya Sebar Sediaan Gel Kafein.....	29
Gambar 4.3 Histogram pH Sediaan Gel Kafein.....	30
Gambar 4.4 <i>Contour plot</i> respon pH.....	31
Gambar 4.5 Histogram Viskositas Sediaan Gel Kafein.....	33
Gambar 4.6 <i>Contour plot</i> respon Viskositas.....	34
Gambar 4.7 Profil Sifat Alir Sediaan Gel.....	35
Gambar 4.8 Kurva Serapan Kafein.....	36
Gambar 4.9 Profil Kurva Baku Kafein.....	37
Gambar 4.10 Kurva Pengaruh Basis terhadap Serapan Kafein.....	38
Gambar 4.11 Profil Penetrasi Kafein.....	40
Gambar 4.12 <i>Contour plot</i> respon <i>Flux</i>	42
Gambar 4.13 Kurva hubungan antara proporsi <i>versus desirability</i>	43

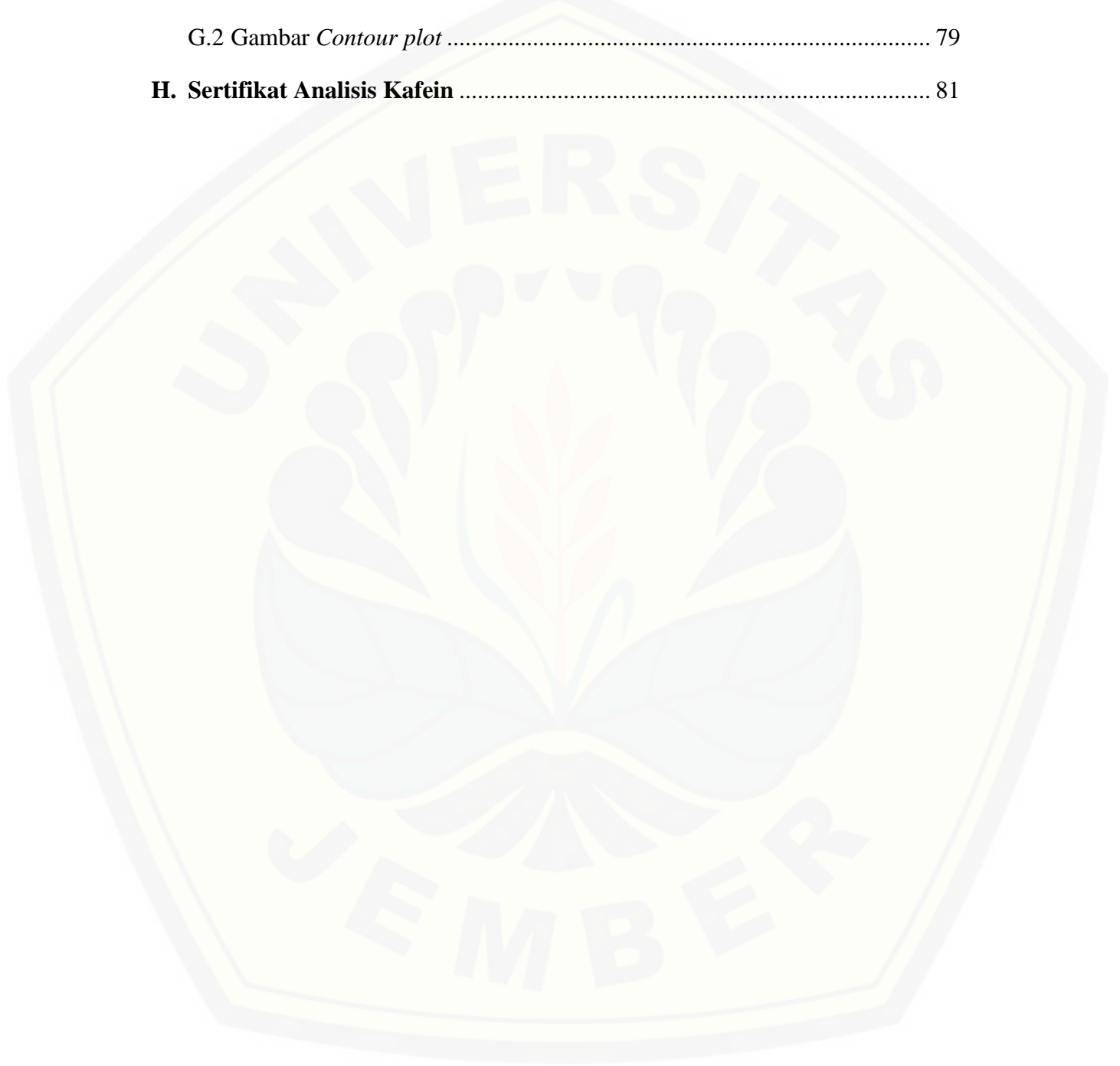
DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Penggunaan Propilen Glikol	16
Tabel 3.1 Jumlah faktor berdasarkan metode <i>Simplex Lattice Design</i>	20
Tabel 3.2 Susunan Formula Gel Kafein	20
Tabel 3.3 Susunan Formula Gel Kafein	21
Tabel 4.1 Hasil Uji Organoleptis Gel Kafein	28
Tabel 4.2 Hasil Uji Daya Sebar Sediaan Gel Kafein	29
Tabel 4.3 Hasil Uji pH Sediaan Gel Kafein	30
Tabel 4.4 Hasil Uji Mann-Whitney pH Kafein pada Sediaan Gel Kafein	32
Tabel 4.5 Hasil Uji Viskositas Sediaan Gel Kafein	32
Tabel 4.6 Hasil Uji Mann-Whitney Viskositas Kafein pada Sediaan Gel Kafein	35
Tabel 4.7 Hasil Absorbansi Kurva Baku Kafein	37
Tabel 4.8 Hasil Perhitungan % <i>Recovery</i> Kafein	39
Tabel 4.9 Hasil Perhitungan Fluks Penetrasi Tiap Formula	40
Tabel 4.10 Hasil Uji Mann-Whitney Fluks Kafein pada Sediaan Gel Kafein	42

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Hasil Uji Daya Sebar Sediaan Gel Kafein	48
B. Hasil Uji pH Sediaan Gel Kafein	42
C. Hasil Uji Viskositas Sediaan Gel Kafein	46
D. Hasil Uji Sifat Alir Sediaan Gel Kafein	50
E. Hasil Uji Homogenitas Sediaan Gel Kafein	50
E.1 Hasil Serapan Kafein dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 pada Panjang Gelombang Maksimum	50
E.2 Kurva Baku Kafein dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4.....	52
E.3 Hasil Serapan Kafein Pada Uji Homogenitas	53
E.4 Contoh Perhitungan Uji Homogenitas.....	53
F. Hasil Uji Penetrasi Kafein	59
F.1 Tabulasi Hasil dan Profil Massa Kafein Tertranspor pada Pengujian Penetrasi Sediaan Gel Kafein Formula 1	59
F.2 Tabulasi Hasil dan Profil Massa Kafein Tertranspor pada Pengujian Penetrasi Sediaan Gel Kafein Formula 2.....	62
F.3 Tabulasi Hasil dan Profil Massa Kafein Tertranspor pada Pengujian Penetrasi Sediaan Gel Kafein Formula 3.....	65
F.4 Contoh Perhitungan Massa Kafein Tertranspor Melalui Membran Menggunakan Alat <i>Dissolution Tester</i>	68
F.5 Perhitungan Fluks	68
F.6 Hasil Uji Statistik Penetrasi Kafein	74

G. Penentuan Formula Optimum	72
G.1 Hasil pengujian dengan <i>software Design Expert trial</i> versi 9.0.5.....	72
G.2 Gambar <i>Contour plot</i>	79
H. Sertifikat Analisis Kafein	81



BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Selulit adalah kondisi lokal pada jaringan lemak dan jaringan ikat subkutan berupa parutan-parutan tidak rata pada kulit yang nampak seperti kulit jeruk. Selulit dapat terjadi pada pria maupun wanita, tapi selulit lebih sering terjadi pada wanita. Selulit umumnya muncul setelah pubertas dan semakin memburuk dengan bertambahnya usia (Barel, 2009).

Pengobatan selulit biasanya menggunakan bahan aktif antara lain, yaitu golongan xantin (kafein, aminofilin, teofilin, atau ekstrak tumbuhan yang banyak mengandung xantin), retinoid, dan ekstrak tumbuhan misalnya *Centela asiatica*, *Ginko biloba*, *Aloe vera*. Golongan xantin merupakan bahan aktif yang paling banyak digunakan, karena bekerja secara langsung pada proses penghancuran jaringan lemak (*adipocyt lipolysis*) dibandingkan dengan retinoid dan ekstrak tumbuhan yang hanya bekerja memperbaiki serat-serat kolagen dan melancarkan sirkulasi darah (Barel, 2009). Golongan xantin yang paling sering digunakan adalah kafein, karena memiliki penetrasi yang baik pada kulit. Selain itu, dibandingkan golongan metilxantin lainnya kafein sering digunakan dan aman (Hexsel *et al.*, 2006a).

Pemberian obat secara topikal untuk mengatasi selulit sangat potensial karena dapat langsung digunakan di bagian kulit yang dikehendaki, sehingga kerjanya menjadi lebih cepat. Salah satu bentuk sediaan topikal yang dapat diberikan adalah gel. Gel merupakan sistem semipadat yang tersusun atas dispersi molekul kecil atau besar dengan pembawa berair seperti jeli dengan penambahan bahan pembentuk gel. Bahan pembentuk gel yang dapat digunakan berupa makromolekul sintetik seperti karbomer 934; derivat selulosa, seperti karboksimetilselulosa, hidroksipropilmetil

selulosa; dan gum alami, seperti tragakan (Ansel, 2014). Gel memiliki beberapa kelebihan diantaranya kemampuan penyebaran yang baik pada kulit, efek dingin yang disebabkan sebagian besar tersusun atas air, memudahkan pencuciannya dengan air, serta pelepasan obat yang baik dengan mekanisme oklusi dan hidrasi (Voight, 1995). Syarat bahan aktif yang dapat diformulasikan sebagai gel adalah larut di dalam air, sehingga kafein cocok diformulasikan sebagai sediaan gel.

Pada rute pemberian obat melalui kulit terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi konsentrasi obat melewati membran yakni difusi obat melewati stratum korneum; konsentrasi efektif obat yang terlarut dalam pembawa; koefisien partisi antara obat dan stratum korneum; dan tebal lapisan membran. Peningkat penetrasi yang efektif dapat meningkatkan koefisien difusi obat ke dalam stratum korneum dengan cara mengganggu sifat penghalangan dari stratum korneum (Williams dan Barry, 2004). Peningkat penetrasi dapat bekerja melalui tiga mekanisme yaitu dengan cara mempengaruhi struktur stratum korneum, berinteraksi dengan protein interseluler dan memperbaiki partisi obat, *coenhancer* atau *cosolvent* ke dalam stratum korneum (Swarbrick dan Boylan, 1995).

Salah satu bahan yang digunakan untuk meningkatkan penetrasi adalah *Alpha Hydroxy Acid* (AHA). AHA adalah asam karboksilat organik dengan ciri-ciri adanya gugus hidroksil pada posisi α dan merupakan senyawa alifatik dengan struktur yang linear. Pada lapisan epidermis kulit, AHA dapat menghidrasi stratum korneum sehingga menurunkan kohesi korneosit pada stratum korneum (Carrera *et al.*, 2006). Beberapa contoh AHA adalah asam laktat, asam tartrat, asam malat, asam sitrat, asam glikolat, dan lain-lain.

Pada penelitian ini digunakan kombinasi asam laktat dan asam sitrat yang berfungsi sebagai zat peningkat penetrasi. Mekanisme kerja asam laktat sebagai zat peningkat penetrasi adalah berinteraksi dengan lapisan lemak yang ada di *horny layer* (Barry, 2005). Asam laktat juga dapat meningkatkan kandungan asam hialuronat natural dalam kulit, yang dapat memberikan daya melembabkan yang besar (Maddin,

1998). Asam sitrat memiliki kelarutan yang tinggi dibanding AHA yang lain sehingga lebih mudah diformulasi menjadi bentuk gel.

Pada penelitian ini akan dilakukan optimasi kombinasi asam laktat dan asam sitrat untuk mengetahui pengaruhnya terhadap mutu fisik (pH dan viskositas) dan laju penetrasi sediaan gel kafein melalui kulit secara *in vitro*. Hasil penelusuran pustaka menunjukkan belum ada penelitian tentang kombinasi asam laktat dan asam sitrat sebagai zat peningkat penetrasi, sehingga perlu dilakukan optimasi menggunakan metode *Simplex Lattice Design*.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimanakah pengaruh asam laktat, asam sitrat dan kombinasi keduanya terhadap mutu fisik (pH dan viskositas) sediaan gel kafein?
2. Bagaimanakah pengaruh asam laktat, asam sitrat dan kombinasi keduanya terhadap kecepatan penetrasi sediaan gel kafein secara *in vitro*?
3. Berapa komposisi optimum asam laktat dan asam sitrat sediaan gel kafein dengan metode *Simplex Lattice Design*?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh asam laktat, asam sitrat dan kombinasi keduanya terhadap mutu fisik (pH dan viskositas) sediaan gel kafein.
2. Mengetahui pengaruh asam laktat, asam sitrat dan kombinasi keduanya terhadap kecepatan penetrasi sediaan gel kafein secara *in vitro*.
3. Mengetahui komposisi optimum asam laktat dan asam sitrat sediaan gel kafein dengan metode *Simplex Lattice Design*.

1.4 Manfaat Penelitian

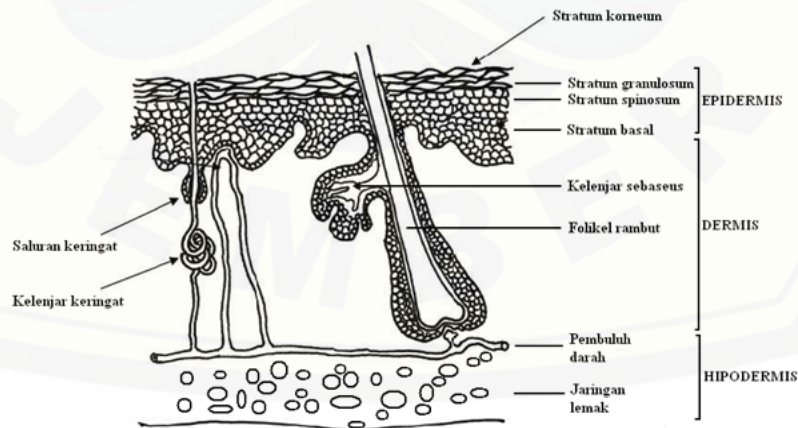
Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi ilmiah untuk pengembangan gel kafein dengan penambahan kombinasi zat peningkat penetrasi yaitu asam laktat dan asam sitrat menggunakan metode *Simplex Lattice Design*.



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Kulit

Kulit merupakan lapisan terluar tubuh manusia. Kulit memiliki proporsi berat sekitar 3% dari berat total tubuh. Kulit adalah organ terbesar tubuh yang berlapis-lapis yang menutupi permukaan lebih dari 20.000 cm² tubuh. Pada dasarnya kulit memiliki 3 lapisan yaitu: epidermis, dermis, dan jaringan subkutan (Mitsui, 1998). Kulit sebagai organ terluar berfungsi untuk melindungi struktur tubuh bagian dalam dari pengaruh buruk lingkungan seperti polusi, suhu, kelembaban dan radiasi. Kulit berusaha menjaga organ dalam dengan membatasi masuknya bahan kimia ke dalam dan ke luar tubuh, menstabilkan tekanan darah dan suhu, memediasi sensasi panas, dingin, sentuhan dan nyeri (Barry, 2005). Secara mikroskopik, kulit tersusun dari berbagai lapisan yang berbeda-beda, berturut-turut dari luar ke dalam yaitu lapisan epidermis, lapisan dermis yang tersusun atas pembuluh darah dan pembuluh getah bening dan lapisan jaringan di bawah kulit yang berlemak atau yang disebut lapisan hipodermis (Aiache, 1993; Chien, 1987). Struktur kulit dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Anatomi Kulit (Gaikwad, 2013; Patel *et al.*, 2011)

2.1.1 Epidermis

Pada epidermis tidak terdapat kapiler darah (El Maghraby *et al.*, 2008). Epidermis terdiri dari beberapa lapisan sel. Lapisan-lapisan tersebut dari yang terluar adalah stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum, stratum germinativum.

Stratum korneum merupakan lapisan epidermis terluar yang heterogen dengan ketebalan 10-20 μm . Rentang pH pada stratum korneum adalah 4,0 – 6,5. Fungsi stratum korneum sebagai lapisan yang mencegah hilangnya komponen tubuh bagian dalam dan air terhadap pengaruh lingkungan luar (Mitsui, 1998). Stratum lusidum terletak tepat di bawah stratum korneum (Roberts dan Walters, 1998). Lapisan tersebut tampak lebih jelas di telapak tangan dan kaki (Sharma *et al.*, 2011). Stratum granulosum berperan aktif dalam proses keratinasi (Roberts dan Walters, 1998). Lapisan ini disebut lapisan granulosum karena di dalam selnya terdapat granula keratohialin (Mitsui, 1998). Stratum spinosum tersusun atas 3-5 lapis sel. Setiap sel yang menyusun stratum spinosum berbentuk kubus, tampak seperti berduri, inti berbentuk oval dan besar serta berisi filamen-filamen kecil yang mengandung serabut protein (Roberts dan Walters, 1998). Stratum germinativum merupakan lapisan paling bawah epidermis (Roberts dan Walters, 1998). Lapisan ini memiliki aktivitas mitosis yang tinggi dan bertanggung jawab atas pembaharuan sel-sel epidermis secara berkesinambungan.

2.1.2 Dermis

Pada dermis terdapat kapiler darah, saraf, rambut, kelenjar keringat, dan kelenjar *sebaceous*. Batasan dermis dengan bagian kulit lainnya tidak tampak jelas.

2.1.3 Lapisan Subkutan (hipodermis)

Lapisan subkutan merupakan bagian terbawah kulit setelah lapisan dermis (Mitsui, 1998). Hipodermis atau jaringan lemak subkutan berfungsi sebagai tempat

penyimpanan lemak. Lapisan ini membantu mengatur suhu, memberikan nutrisi dan perlindungan mekanis (Kesarwani *et al.*, 2013). Lipid pada lapisan subkutan memiliki peranan utama sebagai isolator panas sehingga dapat meregulasi suhu tubuh. Kulit menyesuaikan suhu tubuh dengan cara mengganti jumlah aliran darah yang melalui kulit dengan melebarkan dan menyempitkan pembuluh darah kapiler (Mitsui, 1998).

2.2 Tinjauan Rute Penetrasi

Epidermis dan dermis merupakan daerah yang digunakan untuk aplikasi pengobatan dari sediaan topikal. Bila suatu obat digunakan secara topikal, maka obat akan keluar dari pembawanya dan berdifusi ke permukaan jaringan kulit.

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

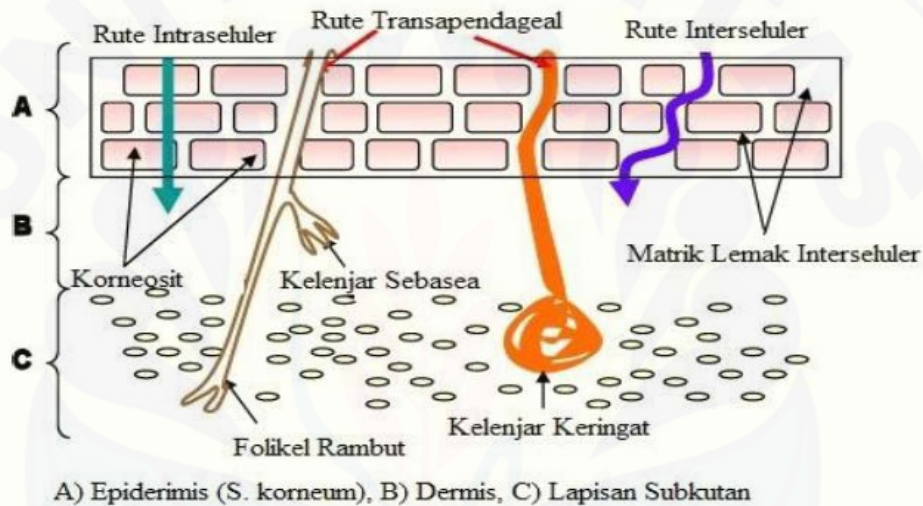
a. Penetrasi Transepidermal

Jalur transepidermal dibagi lagi menjadi jalur intraselular dan jalur interselular. Pada jalur intraselular, obat melewati kulit dengan menembus secara langsung lapisan lipid stratum korneum dan sitoplasma dari keratinosit yang mati. Jalur ini merupakan jalur terpendek, tetapi obat mengalami resistansi yang signifikan karena harus menembus struktur lipofilik dan hidrofilik. Jalur yang lebih umum bagi obat untuk berpermeasi melalui kulit adalah jalur interselular. Pada jalur ini, obat berpenetrasi melalui ruang antar korneosit (Trommer dan Neubert, 2006).

b. Penetrasi Transappendageal

Rute transappendageal merupakan rute yang jarang digunakan untuk transpor molekul obat, karena hanya mempunyai daerah yang kecil yaitu kurang dari 0,1% dari total permukaan kulit (Moghimi *et al.*, 1999). Rute transappendageal merupakan penetrasi melalui kelenjar keringat dan folikel rambut pada kulit. Rute ini membutuhkan waktu difusi yang lebih cepat karena tidak memerlukan waktu untuk menembus stratum korneum (Ranade

dan Hollinger, 2004). Rute transappendageal cocok untuk penetrasi molekul polar yang berukuran besar dan ion-ion yang hampir tidak berpenetrasi melalui stratum korneum. Penghalang pada rute ini adalah luas permukaan folikel rambut dan kelenjar keringat yang membatasi kontak langsung dari obat. Kelenjar sebacea juga dapat menghalangi penetrasi dari obat yang bersifat hidrofil karena kaya akan sebum (Morrow *et al.*, 2007). Rute penetrasi obat melalui kulit dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Rute Penetrasi Obat (Barry, 2005)

Faktor-faktor yang mempengaruhi penetrasi kulit sangat bergantung pada perbedaan fisiologis kulit, sifat fisika kimia obat, zat pembawa obat, pH dan konsentrasi. Perbedaan fisiologis melibatkan kondisi kulit yakni apakah kulit dalam keadaan baik atau terluka, umur kulit, perbedaan spesies dan kelembaban yang dikandung oleh kulit (Lachman *et al.*, 1994).

2.3 Tinjauan Absorpsi Perkutan

Absorpsi bahan dari luar kulit ke posisi dibawah kulit dan masuk ke dalam aliran darah, disebut absorpsi perkutan (Ansel *et al.*, 2014). Prinsip absorpsi obat

melalui kulit adalah difusi pasif yaitu proses Bergeraknya dari konsentrasi yang lebih tinggi ke konsentrasi yang lebih rendah (Anief, 2002). Tahapan absorpsi perkutan diawali dengan penetrasi obat melalui stratum korneum.

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

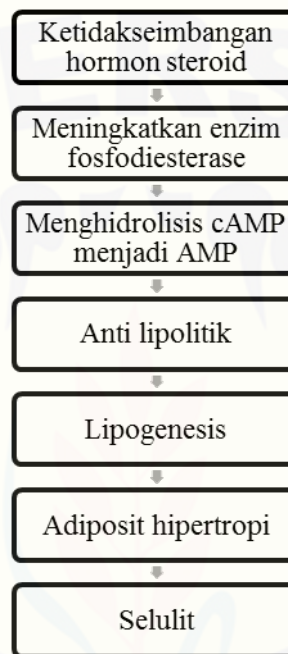
2.4 Tinjauan Selulit

Selulit adalah kondisi lokal pada jaringan lemak dan jaringan ikat subkutan berupa parutan-parutan tidak rata pada kulit yang nampak seperti kulit jeruk yang banyak terjadi pada wanita di bagian-bagian tubuh tertentu misalnya paha, pantat, lengan bagian atas, lutut, leher bagian belakang, dan betis. Beberapa penelitian menunjukkan jaringan lemak dibagi menjadi beberapa lobula dan pada wanita bentuknya lebih besar dan kotak dibanding pria. Penemuan ini menjelaskan frekuensi selulit pada wanita lebih besar dibanding pada pria (Hexsel *et al.*, 2006a). Selulit diduga disebabkan karena beberapa alasan berikut (Barel, 2006):

- a. Adanya perubahan jaringan mikrovaskuler pada jaringan lemak.
- b. Adanya eksudat plasma pada jaringan ikat subkutan: edema *non-inflammatory*.
- c. Karena perubahan pada zat penyusun dasar (proteoglikan).
- d. Modifikasi dan hipertrofi jaringan adiposa. Pembentukan mikronodul hingga menjadi makronodul pada jaringan adiposa dapat menyebabkan sklerosis.

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. (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). Formulasi untuk anti selulit biasanya dapat digunakan pada tahap 1 sampai 3. Berikut merupakan mekanisme terjadinya selulit :



2.5 Tinjauan Gel

Gel adalah sistem semipadat fase cairnya dibentuk dalam suatu matriks polimer (terdiri dari gom alam atau gom sintetis) yang tingkat ikatan silang fisiknya tinggi. Polimer-polimer yang biasa digunakan untuk membuat gel meliputi gom alam tragakan, pektin, karagen, agar, asam alginat, serta bahan-bahan sintetis dan semi sintetis seperti metilselulosa, hidroksietilselulosa, karboksimetilselulosa, dan karbopol (Lachman *et al.*, 1994).

Berdasarkan klasifikasi sifat pelarut gel dibagi menjadi tiga yakni hidrogel, organogel dan xero gel. Hidrogel (dasar air) merupakan salah satu jenis gel yang sebagian besar penyusunnya adalah air. Organogel (dengan pelarut bukan air)

merupakan jenis gel yang sebagian besar penyusunnya adalah pelarut bukan air seperti lemak. Xero gel merupakan gel padat dengan konsentrasi pelarut rendah, sering dihasilkan dengan cara penguapan pelarut, sehingga menghasilkan kerangka gel (Agoes dan Darijanto, 1993).

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

2.6 Tinjauan Zat Peningkat Penetrasi

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 (Robert dan Walters, 1998). Zat peningkat penetrasi memiliki mekanisme yang berbeda-beda untuk meningkatkan laju difusi bahan aktif melalui kulit. Zat peningkat penetrasi dapat bekerja melalui tiga mekanisme, yaitu: (1) mengganggu struktur membran stratum korneum, contoh: asam lemak dan natrium lauril sulfat (2) berinteraksi dengan protein interseluler, seperti desimetilsulfoksida (DMSO) dan turunan pirolidon (3) meningkatkan partisi dari obat, *co-enhancer* atau *solven* dalam stratum korneum, misalnya etil asetat.

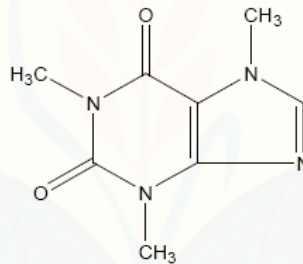
Zat peningkat penetrasi yang sering digunakan pada sediaan kosmetik adalah AHA (*Alpha Hidroxy Acid*). AHA adalah asam karboksilat organik dengan ciri-ciri adanya gugus hidroksil pada posisi α dan merupakan senyawa alifatik dengan struktur yang linear (Carrera *et al.*, 2006). Beberapa contoh AHA adalah asam laktat, asam tartrat, asam malat, asam sitrat, asam glikolat. Mekanisme AHA adalah menurunkan kohesi korneosit pada stratum korneum. AHA dapat menyebabkan stratum korneum terhidrasi sehingga jarak antar korneosit semakin jauh dan kohesi antar korneosit menurun (Carrera *et al.*, 2006). Adanya penurunan kohesi korneosit diharapkan

penetrasi obat melalui rute interseluler dapat lebih mudah terjadi karena semakin luasnya ruang antar sel korneosit.

2.7 Tinjauan Bahan Penelitian

2.7.1 Kafein

Kafein ($C_8H_{10}N_4O_2$) berbentuk anhidrat atau hidrat mengandung satu molekul air. Mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_8H_{10}N_4O_2$ dihitung terhadap zat anhidrat, dan memiliki berat molekul 194,19. Pemerian berupa serbuk putih atau bentuk jarum mengkilat putih; biasanya menggumpal; tidak berbau; rasa pahit. Larutan bersifat netral terhadap kertas lakmus. Kelarutan kafein agak sukar larut dalam air, dalam etanol; mudah larut dalam kloroform; sukar larut dalam eter (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2014). Struktur kafein dapat dilihat pada gambar 2.3.

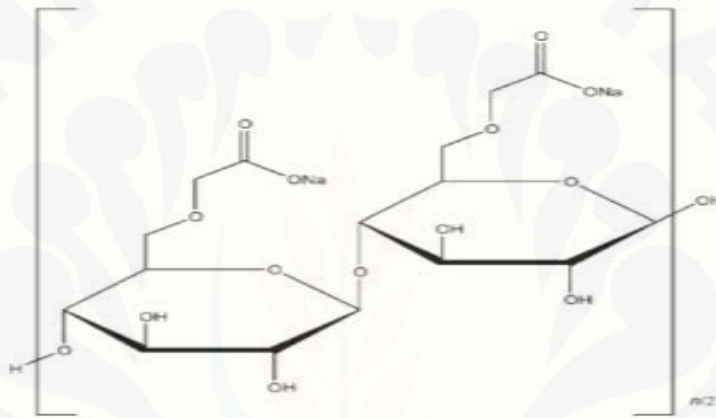


Gambar 2.3 Struktur Kafein (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2014)

Kafein digunakan pada konsentrasi 1%- 2%. Kafein bekerja langsung pada jaringan adiposit untuk terjadi lipolisis dengan menghambat fosfodiesterase oleh meningkatkan kadar *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP). Peningkatan cAMP akan mengaktifkan lipase trigliserida dan mengubah trigliserida menjadi asam bebas dan gliserol (Hexsel *et al.*, 2006a).

2.7.2 Natrium Karboksimetil selulosa (CMC Na)

CMC Na adalah garam natrium dari polikarboksimetil eter selulosa, mengandung tidak kurang dari 6,5 % dan tidak lebih dari 9,5 % natrium (Na) dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Pemerian berupa serbuk atau granul, putih sampai krem; higroskopik. Kelarutan mudah terdispersi di dalam air membentuk larutan koloidal; tidak larut dalam etanol, dalam eter dan dalam pelarut organik lain (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2014). Struktur CMC Na dapat dilihat pada gambar 2.4.



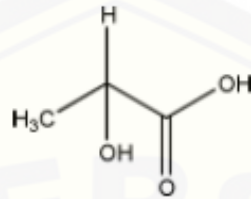
Gambar 2.4 Struktur CMC Na (Rowe *et al.*, 2009)

CMC Na digunakan sebagai penstabil, *suspending agent*, bahan pengabsorpsi air dan digunakan sebagai bahan peningkat viskositas. Pada konsentrasi 3-6 %, menghasilkan viskositas yang baik digunakan untuk menghasilkan gel. CMC Na banyak dipilih sebagai basis sediaan topikal karena memiliki kemampuan melekat yang cukup baik di kulit (Rowe *et al.*, 2009).

2.7.3 Asam Laktat

Asam laktat (C₃H₆O₃) memiliki berat molekul 90,08. Pemerian berupa cairan yang tidak berbau, sedikit berwarna kuning, kental, dan tidak mudah menguap. Asam laktat larut dalam etanol 95 %, eter dan air. Asam laktat praktis tidak larut dalam

kloroform (Rowe *et al.*, 2009). Asam laktat merupakan asam lemah yang memiliki pH 3,86. Struktur asam laktat dapat dilihat pada gambar 2.5.

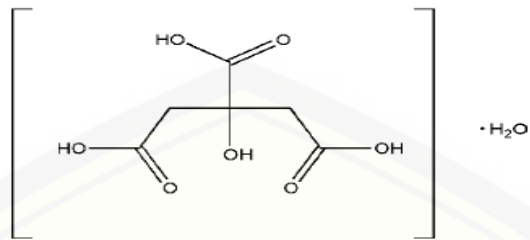


Gambar 2.5 Struktur Asam Laktat (Rowe *et al.*, 2009)

Asam laktat yang digunakan untuk minuman, makanan, kosmetik, dan sediaan farmasi lainnya berfungsi sebagai *acidifying agent*. Pada sediaan topikal, terutama kosmetik asam laktat digunakan sebagai pelembut dan pelembab pada kulit (Rowe *et al.*, 2009). Asam laktat juga digunakan untuk penyakit yang berhubungan dengan hiperplasia dari stratum korneum seperti ketombe, keratosis, *callus*, dan *verrucae*. Formulasi yang mengandung asam laktat akan memiliki pH asam karena tidak ada alkali anorganik atau basa organik di dalamnya. pH akan meningkat seiring dengan netralisasi pH (Rona *et al.*, 2006). Asam laktat digunakan untuk sediaan topikal pada konsentrasi 0,015-6,6 % (Rowe *et al.*, 2009).

2.7.4 Asam Sitrat

Asam sitrat ($C_6H_8O_7$) berbentuk anhidrat atau mengandung satu molekul air hidrat. Asam sitrat mengandung tidak kurang dari 99,5 % dan tidak lebih dari 100,5 % $C_6H_8O_7$, dihitung terhadap zat anhidrat. Pemerian berupa hablur bening, tidak berwarna atau serbuk hablur granul sampai halus, putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau; rasa sangat asam. Kelarutan asam sitrat sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; agak sukar larut dalam eter (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2014). Struktur asam sitrat dapat dilihat pada gambar 2.6.

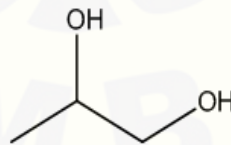


Gambar 2.6 Struktur Asam Sitrat (Rowe *et al.*, 2009)

Asam sitrat (baik sebagai *monohydrate* atau bahan anhidrat) adalah banyak digunakan dalam formulasi farmasi (*acidifying agent*, antioksidan, *buffering agent*, *chelating agent*, zat *enhancer*, *preservative*) dan produk-produk makanan, terutama untuk mengatur pH larutan (Rowe *et al.*, 2009).

2.7.5 Propilen Glikol

Propilen glikol ($C_3H_8O_2$) telah banyak digunakan sebagai pelarut dan pengawet dalam berbagai formulasi parenteral dan nonparenteral. Propilen glikol secara umum merupakan pelarut yang lebih baik dari gliserin dan dapat melarutkan berbagai bahan, seperti kortikosteroid, fenol, obat-obatan sulfa, barbiturat, vitamin A dan D, alkaloid, dan banyak anestesi lokal (Rowe *et al.*, 2009). Struktur propilenglikol dapat dilihat pada gambar 2.7.



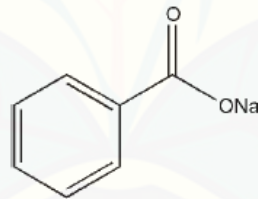
Gambar 2.7 Struktur Propilen glikol (Rowe *et al.*, 2009).

Tabel 2.1 Penggunaan propilen glikol dalam sediaan farmasi (Rowe *et al.*, 2009).

Penggunaan	Bentuk Sediaan	Konsentrasi (%)
Humektan	Topikal	≈ 15
Pengawet	Larutan, Semisolid	15-30
Pelarut	Aerosol	10-30
	Larutan Oral	10-25
	Parenteral	10-60
	Topikal	5-80

2.7.6 Natrium Benzoat

Natrium benzoat ($C_7H_5NaO_2$) mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_7H_5NaO_2$ dihitung terhadap zat anhidrat. Memiliki pemerian berupa granul atau serbuk hablur, putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau; stabil di udara. Kelarutan zat ini mudah larut dalam air, agak sukar larut dalam etanol dan mudah larut dalam etanol 90% (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014). Struktur Natrium Benzoat dapat dilihat pada gambar 2.8.

Gambar 2.8 Struktur Natrium Benzoat (Rowe *et al.*, 2009)

Natrium benzoat umumnya digunakan sebagai zat pengawet/antimikroba pada kosmetik, makanan, dan sediaan farmasi. Natrium benzoat digunakan pada konsentrasi 0,02-0,5% pada obat-obatan oral, 0,5% dalam produk parenteral dan 0,1-0,5% dalam sediaan kosmetik. Penggunaan natrium benzoat sebagai pengawet dibatasi berdasarkan efektivitasnya pada pH 2-5 (Rowe *et al.*, 2009).

2.8 Tinjauan *Simplex Lattice Design*

Simplex lattice design merupakan teknik aplikasi persamaan regresi yang digunakan untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. Alasan penggunaan metode ini adalah sederhana, dapat digunakan untuk mengetahui faktor dominan yang berpengaruh secara signifikan terhadap suatu respon dan tidak rumit apabila terdapat banyak variabel yang dicari (Bolton, 2004). Respon merupakan sifat atau hasil percobaan yang diamati. Respon yang diukur harus dikuantitatifkan. *Simplex lattice design* dengan dua proporsi berarti ada dua proporsi (misal A dan B) yang masing-masing faktor diuji pada *level* yang berbeda, yaitu 100% A 0% B, 0% A 100% B, dan 50% A 50% B. Proporsi merupakan nilai atau tetapan untuk faktor. Pada percobaan ini perlu ditetapkan level rendah (0) dan level tinggi (1) (Bolton, 2004). Dua proporsi dalam desain ini dievaluasi dengan mengubah konsentrasi mereka secara bersamaan dan menjaga total konsentrasi tetap konstan. Setiap formula menyajikan konsentrasi maksimum untuk komponen pertama dan konsentrasi minimum untuk komponen kedua.

Titik tengah dari formulasi mengandung rata-rata jumlah konsentrasi maksimum dan minimum dari kedua komponen (Patel *et al.*, 2011). Daerah *simplex* adalah bagian yang terarsir oleh berbagai bahan terpilih untuk percobaan. Kombinasi desain *simplex* dipilih berdasarkan cara simetrikal. Persamaan yang dihasilkan adalah persamaan empiris yang dapat menjelaskan pola respon di dalam daerah *simplex*. Persamaan umum *simplex lattice design* adalah sebagai berikut:

$$Y = B_a (A) + B_b (B) + B_{ab} (A) (B)$$

Keterangan:

- Y = Respon hasil atau sifat yang diamati
- a, b, ab = Koefisien yang didapat dari percobaan
- A, B = Komposisi komponen formula atau proporsi

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan metode *simplex lattice design* menggunakan variabel bebas yaitu konsentrasi AHA (asam laktat dan asam sitrat) serta variabel terikatnya yaitu pH, viskositas dan penetrasi kafein. Tahapan penelitian yang dilakukan adalah: 1. Rancangan formula menurut *simplex lattice design*; 2. Pembuatan formula gel kafein; 3. Pengamatan sifat fisika dan kimia gel (organoleptis, pH, daya sebar, viskositas, sifat alir gel dan pengujian homogenitas sediaan gel kafein); 4. Pengujian laju penetrasi kafein menggunakan kulit tikus ; 5. Analisis Data. Skema langkah kerja penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

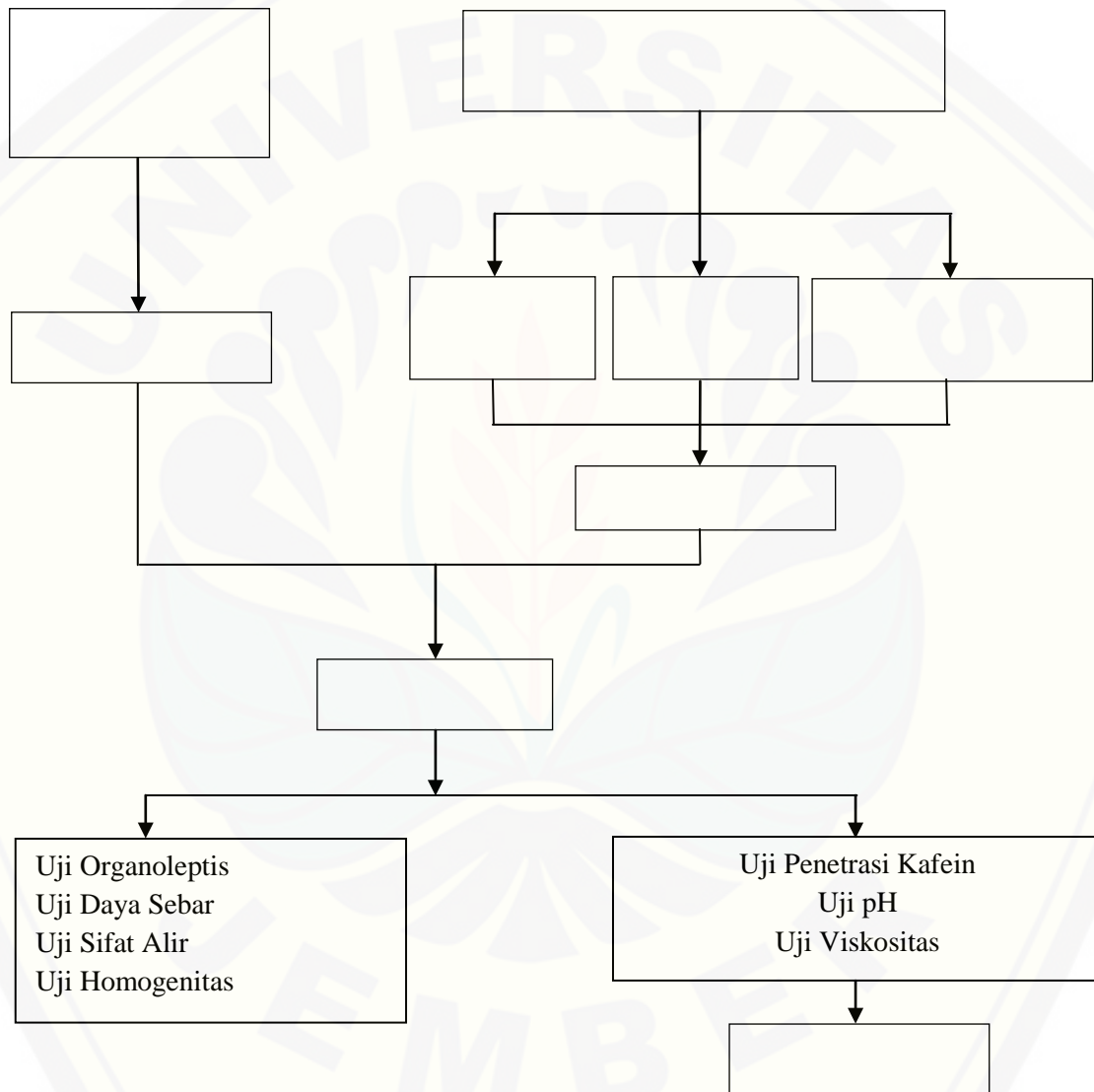
3.2.1 Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah *Dissolution tester* (Logan Instrument Corp UDT-804), spektrofotometer (*Genesys 10S UV-vis*), pH meter (Denver), viskometer (Rion VT-04), alat uji daya sebar (*Ekstensometer*), *hot plate magnetic stirrer* (IKA), timbangan (Adventure Ohaus), mortar, stamper, alat-alat gelas, program *software Design Expert trial* versi 9.03 sebagai pengolah data.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah Kafein anhidrat (PT Dexa Medica), CMC Na (PT Bratachem), Asam Laktat (PT Bratachem), Asam Sitrat (PT

Bratachem), Propilen Glikol (PT Bratachem), Natrium Benzoat (PT Bratachem), Natrium klorida (NaCl) (PT Bratachem), Kalium klorida (KCl) (PT Bratachem), Kalium Fosfat Monobasik (KH_2PO_4) (PT Bratachem), Natrium Fosfat Dibasik (Na_2HPO_4) (PT Bratachem), Aquadestilata dan kulit tikus.



Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Januari-Juli 2015.

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Rancangan Formula

Penelitian dilakukan dengan metode *Simplex Lattice Design* untuk menentukan formula optimum gel kafein yang dirancang. Penelitian menggunakan 3 rancangan formula dengan variabel bebas (faktor) X dan variabel terikat (respon) Y. Variabel bebas X_A adalah Asam laktat dan X_B adalah Asam sitrat. Variabel terikat Y_1 adalah pH sediaan, Y_2 adalah viskositas sediaan dan Y_3 adalah fluks kafein. Berikut susunan level faktor berdasarkan metode *Simplex Lattice Design* dapat dilihat pada Tabel 3.1

Tabel 3.1 jumlah faktor berdasarkan metode *Simplex Lattice Design*

Formula	Proporsi	
	Asam laktat	Asam sitrat
1	1 %	0 %
2	0 %	1 %
3	0,5 %	0,5 %

Jumlah tersebut kemudian dirancang berdasarkan model *simplex lattice design* yang dapat dilihat pada tabel 3.2.

Tabel 3.2 Susunan Formula Gel Kafein

Proporsi	Percobaan		
	1	2	3
A	1 gram	0 gram	0,5 gram
B	0 gram	1 gram	0,5 gram

Tabel 3.3 Susunan Formula Gel Kafein

Komposisi Gel	Fungsi	Formula (gram)		
		F1	F2	F3
Kafein	Bahan aktif	2	2	2
Asam Laktat	<i>Penetration enhancer</i>	1	0	0,5
Asam Sitrat	<i>Penetration enhancer</i>	0	1	0,5
CMC Na	<i>Gelling agent</i>	2,5	2,5	2,5
Propilen Glikol	Humektan	10	10	10
Na Benzoat	Pengawet	0,5	0,5	0,5
Aquadest	Pembawa	84	84	84
Berat Total		100	100	100

3.4.2 Cara Pembuatan Gel Kafein

a. Pembuatan basis gel

2,5 gram CMC Na dimasukkan ke dalam mortir kemudian digerus hingga halus kemudian ditaburkan dalam aquadestilata panas 20 x bobot CMC Na (50 mL) dalam mortir selama 15 menit hingga mengembang kemudian diaduk perlahan hingga homogen. Dibuat 3 basis gel untuk 3 formula.

b. Pembuatan gel kafein

2 gram Kafein; 1 gram Asam laktat (F1); 1 gram Asam sitrat (F2); 0,5 gram Asam laktat dan 0,5 gram Asam sitrat (F3); 10 gram Propilen glikol; 0,5 Na benzoat kemudian ditambah sisa aquadestilata, aduk hingga larut. Campurkan larutan kafein pada basis gel sedikit demi sedikit aduk hingga homogen.

3.4.3 Evaluasi Gel

a. Uji Organoleptis

Uji organoleptis dilakukan secara visual tanpa bantuan alat khusus meliputi bentuk, warna dan bau. Karakteristik organoleptis sediaan gel yang diinginkan

yakni berbentuk gel, berwarna bening dan tidak berbau.

b. Uji Daya Sebar

Uji daya sebar dilakukan menggunakan alat *Ekstensometer*. Gel kafein sebanyak 1 gram diletakkan pada pusat alat kemudian diberi pemberat 5 gram, didiamkan 1 menit lalu diamati nilai diameter sebaran sampel. Pemberat ditambahkan bertahap setiap menit hingga diameter penyebaran sampel konstan. Diameter daya sebar yang disyaratkan untuk sediaan transdermal adalah 5-7 cm (Yuliani, 2005).

c. Uji pH

Uji ini dengan cara sampel gel ditimbang 2 gram lalu dilarutkan pada 20 mL aquadestilata bebas CO₂ (larutan sampel gel 10 %b/v) kemudian diukur dengan menggunakan pH meter. Rentang pH untuk sediaan gel kafein adalah 3,5-6. Rentang atas didapat dari pH kulit adalah 4-6 (Ali dan Yosipovitch, 2013). Sedangkan rentang bawah berdasarkan persyaratan yang ditentukan oleh BPOM, pH dari sediaan gel yang mengandung AHA disarankan memiliki pH $\geq 3,5$ (BPOM RI, 2006).

d. Uji Viskositas

Uji viskositas dilakukan dengan menggunakan alat Viscometer Rion VT-04. Sampel diukur dengan mencelupkan *spindle* ke dalam sampel. *Power switch* dinyalakan pada posisi on. Ketika rotor mulai berputar, jarum indikator juga bergerak. Nilai viskositas ditunjukkan oleh angka yang ditunjukkan jarum. Viskositas sediaan semisolid yang cocok untuk pengeluaran dari *tube*, dan selanjutnya untuk memudahkan pemakaiannya adalah sekitar 50 sampai 1000 dPa.s (Langenbacher dan Lange, 2007).

e. Uji Sifat Alir

Uji sifat alir dilakukan menggunakan Viscometer Rion VT-04 dan alat pengaduk. Alat pengaduk yang telah dikaitkan dengan statif dicelupkan pada sampel yang ditempatkan pada beaker glass dan alat dinyalakan pada kecepatan 1200 rpm, sediaan diaduk selama 0, 5, 10, 15, dan 20 menit (perhitungan lama pengadukan

secara kumulatif). Setelah itu diukur nilai viskositasnya pada masing-masing waktu tersebut. Kriteria sifat alir gel yang baik menunjukkan sifat aliran tiksotropik yaitu semakin lama pengadukan maka viskositas gel semakin menurun (Lieberman *et al.*, 1996).

f. Uji Homogenitas Bahan Aktif Pada Sediaan

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

Larutan dapar fosfat salin dibuat dengan melarutkan KH_2PO_4 0,27 gram, Na_2HPO_4 1,44 gram, KCl 0,2 gram, dan NaCl 8,0 gram dalam kurang lebih 1000 mL aquadestilata bebas CO_2 kemudian diuji pH.

2. Menentukan panjang gelombang maksimum kafein

Kafein ditimbang seksama sebanyak $\pm 100,0$ mg kemudian dilarutkan dalam labu ukur 100 mL dengan dapar fosfat salin pH 7,4 lalu di *ultrasonic* hingga larut. Penggunaan *ultrasonic* bertujuan supaya kafein dapat larut sempurna dan homogen dengan pelarutnya. Larutan yang diperoleh memiliki konsentrasi sebesar 1000 ppm. Larutan induk ini kemudian dipipet 1 mL dan diencerkan dengan dapar fosfat salin pH 7,4 pada labu ukur 100 mL hingga diperoleh kadar 10 ppm. Pengukuran serapan larutan 10 ppm dilakukan pada panjang gelombang 200-400 nm.

3. Pemeriksaan Pengaruh Basis terhadap Serapan Kafein dalam Gel

Gel yang mengandung kafein dan tidak mengandung kafein ditimbang sebanyak 125 mg, dimasukkan dalam labu ukur 25 mL kemudian ditambah larutan dapar fosfat salin pH 7,4 sampai tanda batas, kemudian di *ultrasonic* selama 30 menit agar bahan aktif terlarut sempurna. Kemudian diambil 1 mL larutan tersebut dan diencerkan menggunakan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 pada labu ukur 10 mL. Larutan tersebut disaring dan diamati profil serapannya dengan spektrofotometer UV- Vis pada panjang gelombang 200- 400 nm.

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

Membuat larutan baku kafein 100 ppm dengan menimbang kafein ± 100 mg diencerkan dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 pada labu ukur 100 mL.

Kemudian dipipet 1 mL dan diencerkan pada labu ukur 10 mL dan didapat konsentrasi 100 ppm. Larutan tersebut diencerkan hingga diperoleh konsentrasi 1 ppm, 3 ppm; 5 ppm, 8 ppm, 10 ppm, 12 ppm, 15 ppm, dan 20 ppm. Kurva baku kafein dibuat dari hasil pengukuran masing-masing serapan larutan baku kafein pada panjang gelombang maksimum dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

5. Uji homogenitas

Gel kafein ditimbang sebanyak 125 mg dimasukkan dalam labu ukur 25 mL kemudian ditambah larutan dapar fosfat salin pH 7,4. Kemudian dipipet 1 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan ditambah larutan dapar fosfat salin pH 7,4. Filtrat yang diperoleh diamati serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang terpilih. Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali kemudian hitung nilai koefisien variasi (CV). Nilai CV pada uji homogenitas sediaan adalah $\leq 6\%$ dengan rentang kadar 85,0-115 % (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

3.4.4 Uji Laju Penetrasi dengan Dissolution Tester

a Persiapan Kulit Tikus

Kulit tikus yang digunakan adalah kulit tikus galur Wistar dengan berat sekitar 180-200 g dan usia 11-12 minggu. Kulit yang akan digunakan dibersihkan dari bulu dengan hati-hati tanpa melukai kulit. Kemudian kulit tikus diambil dengan disayat pada bagian perut. Bagian subkutan dan lemak yang masih menempel dibersihkan secara hati-hati. Kemudian dipotong berbentuk bulat sesuai besar diameter cakram yang digunakan.

b Uji Laju Penetrasi dengan *Dissolution Tester*

Mempersiapkan alat *dissolution tester* dengan mengatur suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan putar 500 rpm. Sediaan gel tiap formula ditimbang sebanyak 2 gram

diletakkan pada cakram yang kemudian dilapisi kulit tikus yang telah dipotong. Cakram yang sudah siap dimasukkan ke dalam *chamber* yang berisi dapar fosfat salin pH 7,4 sebanyak 500 mL. Pengambilan sampel dari kompartemen reseptor dilakukan pada menit ke-0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 360, 420, 450 dan 480. Tiap sampel diambil sebanyak 5 mL dan digantikan dengan 5 mL dapar fosfat salin pH 7,4 supaya volume dalam *chamber* tetap 500 mL. Sampel yang diperoleh kemudian dianalisis kadar kafein yang terkandung didalamnya menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang yang diperoleh dari uji penentuan panjang gelombang untuk memperoleh nilai serapan dan konsentrasi kafein tertransport tiap waktu.

c Menentukan Laju Penetrasi Kafein

Hasil pengambilan sampel tiap interval waktu dianalisis serapannya pada panjang gelombang terpilih menggunakan alat Spektrofotometer UV-Vis. Perhitungan nilai fluks mengacu pada persamaan Hukum Fick I (Ansel *et al.*, 2014):

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

Dengan J adalah fluks, M adalah jumlah bahan aktif (kafein) yang tertransport (mg), S adalah luas kulit, dan t adalah waktu (Sinko, 2011). Hasil kafein tertransport terhadap waktu dibuat untuk mengetahui profil penetrasi bahan aktif tiap formula. Kurva profil penetrasi yang diperoleh dapat digunakan untuk menentukan waktu yang diperlukan hingga dicapai kondisi tunak (*steady state condition*) konsentrasi kafein yang tertransport selalu tetap terhadap waktu.

3.5 Analisis Data

Dari hasil pengujian, didapat harga untuk masing-masing respon sehingga dapat melengkapi persamaan umum $Y = B_a (A) + B_b (B) + B_{ab} (A) (B)$, dan didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dan respon (viskositas, pH dan

laju penetrasi gel kafein). Berdasarkan persamaan diatas dapat dihitung harga koefisien B_a , B_b , B_{ab} , sehingga dapat diketahui efek faktor terhadap respon serta efek kombinasi faktor terhadap respon. Formula optimum didapat dari menggabungkan *contour plot* antara kedua respon, sehingga didapat titik perpotongan pada *superimposed contour plot* menggunakan *software Design Expert trial* versi 9.0.5.1. Titik perpotongan yang diperoleh merupakan formula optimum.



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pembuatan Gel Kafein

Pada pembuatan sediaan gel kafein menggunakan komposisi asam laktat dan asam sitrat yang berbeda-beda sesuai dengan model *Simplex Lattice Design*. Formula selengkapnya dapat dilihat pada tabel 3.2. Langkah pertama pada pembuatan gel kafein ini adalah membuat basis gel dengan bahan CMC Na. CMC Na ditaburkan di atas aquadest panas (70-80°C) lalu didiamkan kurang lebih 15 menit, kemudian diaduk hingga membentuk basis gel. Langkah kedua yaitu pembuatan larutan kafein yang terdiri dari campuran kafein, asam laktat, asam sitrat, propilen glikol, dan natrium benzoat yang dilarutkan pada aquadest panas. Larutan kafein yang dihasilkan berupa larutan bening karena semua bahan larut dalam pelarut pembawanya. Kafein merupakan bahan aktif dengan kadar 2% pada sediaan. Asam laktat dan asam sitrat berfungsi sebagai zat peningkat penetrasi. Propilenglikol pada formula ini digunakan sebanyak 10% yang berfungsi sebagai humektan. Asam benzoat dengan konsentrasi 0,5% digunakan sebagai pengawet agar sediaan gel kafein dapat bertahan lebih lama pada penyimpanan. Tahap berikutnya adalah mencampurkan basis gel dengan larutan kafein sampai homogen untuk membuat sediaan gel kafein.

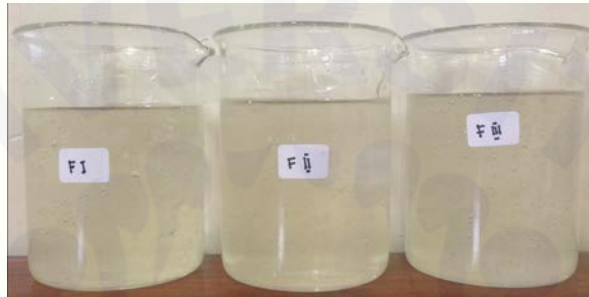
4.2 Hasil Evaluasi Sediaan Gel Kafein

4.2.1 Uji Organoleptis

Uji organoleptis dilakukan terhadap sediaan gel dengan tujuan untuk melihat tampilan luar sediaan gel dari parameter warna, bau dan bentuk. Pengujian dilakukan secara visual tanpa bantuan alat khusus. Hasil uji organoleptis dapat dilihat pada tabel 4.1 dan gambar 4.1.

Tabel 4.1 Hasil Uji Organoleptis Gel Kafein

Formula	Bentuk	Warna	Bau
F1	Gel	Agak Keruh	Tidak Berbau
F2	Gel	Agak Keruh	Tidak Berbau
F3	Gel	Agak Keruh	Tidak Berbau



Gambar 4.1 Sediaan gel kafein dalam berbagai formula

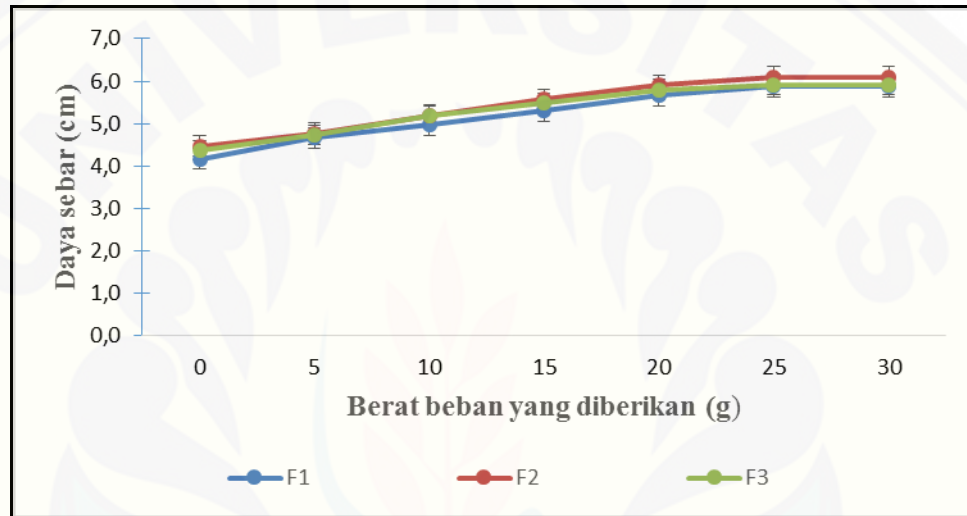
Gel formula 1 menggunakan zat peningkat penetrasi yaitu asam laktat 1%, gel formula 2 menggunakan asam sitrat 1% dan gel formula 3 menggunakan kombinasi asam laktat dan asam sitrat masing-masing 0,5%. Berdasarkan hasil pengamatan diketahui bahwa gel F1, F2 dan F3 memiliki karakter organoleptis yang relatif sama dalam bentuk, warna dan bau.

4.2.2 Uji Daya Sebar

Pengujian daya sebar dilakukan untuk mengetahui daya sebar sediaan gel kafein dan juga untuk mengetahui pengaruh komposisi asam laktat dan asam sitrat terhadap daya sebar sediaan. Daya sebar dilihat dari diameter penyebaran gel yang didapatkan dari hasil penambahan beban secara berkala hingga diameter gel konstan. Pengujian daya sebar ini dilakukan pada ketiga formula masing-masing dengan replikasi 3 kali. Hasil uji daya sebar sediaan gel kafein dapat dilihat pada tabel 4.2, gambar 4.2 dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran A.

Tabel 4.2 Daya Sebar Sediaan Gel Kafein

Daya sebar (cm)	Formula		
	F1	F2	F3
Rep 1	5,9	6,1	6
Rep 2	5,8	6	5,8
Rep 3	5,9	6,2	5,8
Rata-rata \pm SD	5,87 \pm 0,06	6,10 \pm 0,10	5,87 \pm 0,12



Gambar 4.2 Profil Daya Sebar Sediaan Gel Kafein

Hasil uji daya sebar pada F1, F2, dan F3 telah memenuhi syarat daya sebar gel yaitu sebesar 5-7 cm (Yuliani, 2005). Pada sediaan dengan diameter tersebut diperkirakan gel akan dengan mudah dioleskan dan disebar pada kulit. Suatu sediaan akan lebih disukai bila dapat menyebar dengan mudah di kulit karena pemakaiannya lebih mudah dan lebih nyaman. Daya sebar ketiga formula dipengaruhi oleh viskositas masing-masing sediaan. Semakin tinggi viskositas sediaan maka daya sebar gel akan semakin menurun sehingga tahanan atau hambatan gel semakin besar untuk mengalir atau menyebar.

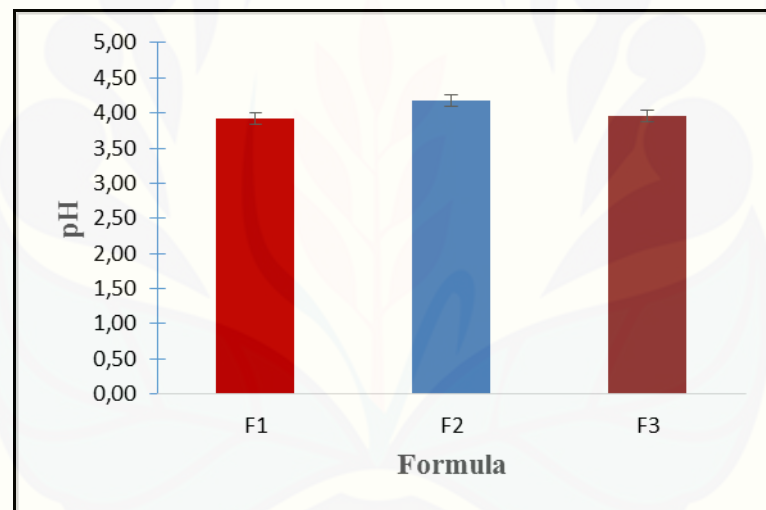
4.2.3 Uji pH

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui pH sediaan gel kafein yang telah dibuat. Hasil uji pH dapat dilihat pada tabel 4.3, gambar 4.3 dan selengkapnya dapat dilihat pada lampiran B.

Tabel 4.3 Hasil uji pH sediaan gel kafein

Formula	Rata-rata \pm SD*
F1	3,92 \pm 0,030
F2	4,18 \pm 0,025
F3	3,96 \pm 0,032

*Data ini disajikan sebagai rerata \pm SD (n=3)



Gambar 4.3 Histogram hasil uji pH sediaan gel kafein

Pada umumnya sediaan yang ditujukan untuk pemakaian topikal dibuat pada rentang tersebut untuk menghindari terjadinya iritasi. Rentang pH untuk sediaan gel kafein adalah 3,5-6. Rentang atas didapat dari pH kulit adalah 4-6 (Ali dan Yosipovitch, 2013). Sedangkan rentang bawah berdasarkan persyaratan yang ditentukan oleh BPOM, pH dari sediaan gel yang mengandung AHA disarankan memiliki pH \geq 3,5 (BPOM RI, 2006). Data pH ketiga formula yang didapatkan pada

penelitian ini masih masuk dalam rentang yang dianjurkan oleh BPOM sehingga masih dianggap aman. Hasil pengujian pH menunjukkan bahwa ketiga sediaan gel kafein memiliki pH yang berbeda. Perbedaan nilai pH ketiga formula dipengaruhi oleh keasamaan bahan peningkat penetrasi yang ditambahkan. Sediaan dengan penambahan asam laktat memiliki pH paling rendah diantara ketiga formula.

Adapun persamaan yang didapat dari pengolahan analisis untuk respon pH yang diteliti pada asam laktat dan asam sitrat, menggunakan metode *Simplex Lattice Design*, sebagai berikut:

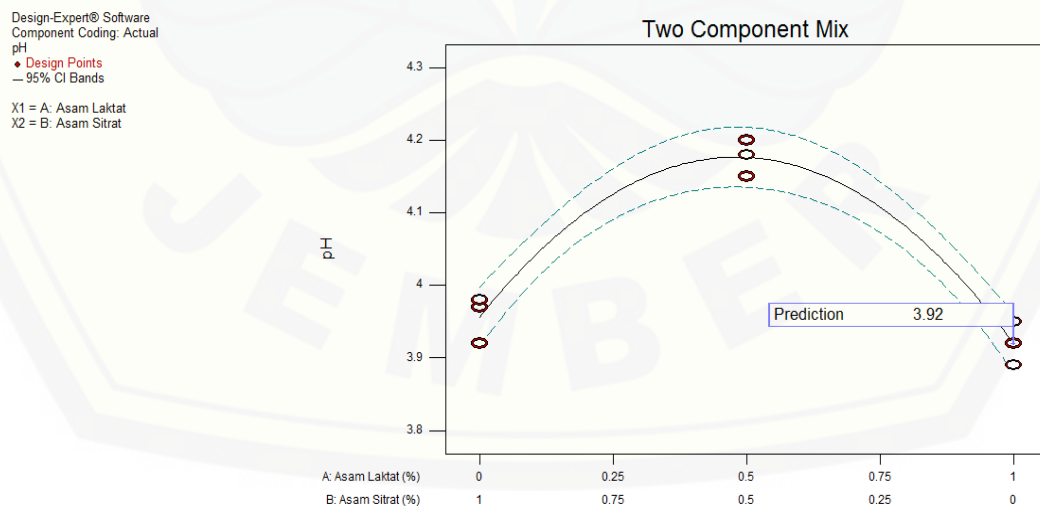
Final Equation in Terms of Real Components:

$Y = +3.92000 \text{ Asam Laktat} + 3.95667 \text{ Asam Sitrat} + 0.95333 \text{ Asam Laktat, Asam Sitrat}$

Final Equation in Terms of Actual Components:

$Y = +3.92000 \text{ Asam Laktat} + 3.95667 \text{ Asam Sitrat} + 0.95333 \text{ Asam Laktat, Asam Sitrat}$

Berdasarkan persamaan yang didapat nilai koefisien untuk respon pH adalah positif, artinya asam laktat, asam sitrat dan kombinasi keduanya dapat meningkatkan respon pH. Semakin besar koefisien pada persamaan maka semakin besar nilai pH yang didapatkan. Berikut ini merupakan gambar *contour plot* untuk respon pH.



Gambar 4.4 Contour plot respon pH

Data hasil uji pH tersebut kemudian dianalisis dengan uji normalitas Shapiro-Wilk pada SPSS 22.0. Hasil uji normalitas yang dilakukan menunjukkan nilai $p < 0.05$ yang berarti memiliki sebaran data yang tidak normal sehingga harus ditransform. Namun hasil transform data juga menunjukkan hasil yang tidak normal sehingga tidak dapat dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA*. Hasil uji pH dilakukan analisis data menggunakan Mann-Whitney Test. Perbedaan signifikansi dan data selengkapnya dapat dilihat pada tabel 4.4 dan lampiran B.2.

Tabel 4.4 Hasil Uji Mann-Whitney pH Kafein pada Sediaan Gel Kafein

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

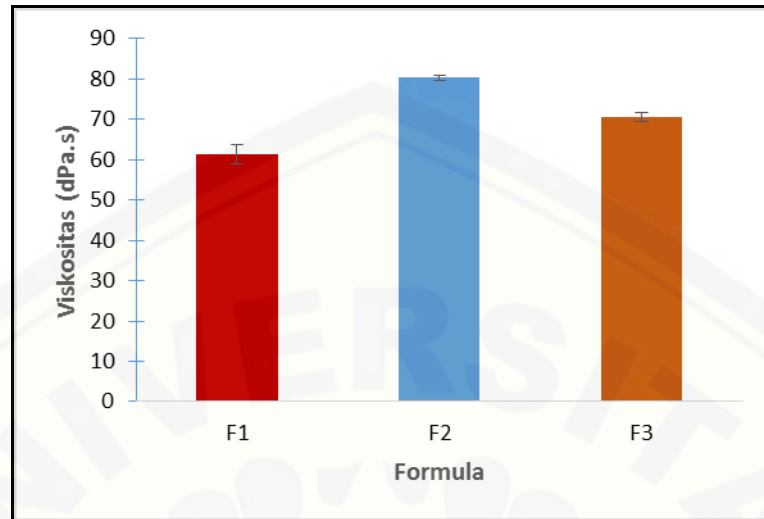
4.2.4 Uji Viskositas

Uji viskositas ini bertujuan untuk mengetahui gel yang dihasilkan memenuhi kriteria viskositas yang diinginkan dan mengetahui pengaruh komposisi asam laktat dan asam sitrat terhadap viskositas sediaan gel kafein. Uji viskositas dilakukan dengan 3 kali replikasi pada masing-masing formula sediaan gel. Hasil uji viskositas sediaan gel kafein dapat dilihat pada tabel 4.5, gambar 4.5 dan selengkapnya ada pada lampiran C.

Tabel 4.5 Hasil Uji Viskositas Sediaan Gel Kafein

Formula	Viskositas (dPa.s) \pm SD*
F1	61,33 \pm 2,31
F2	80,33 \pm 0,58
F3	70,67 \pm 1,15

*Data ini disajikan sebagai rerata \pm SD (n=3)



Gambar 4.5 Histogram Viskositas Sediaan Gel Kafein

Viskositas sediaan semipadat yang baik yaitu antara 50-1000 dPa.s (Langenbucher dan Lange, 2007). Pada penelitian ini rentang untuk sediaan gel kafein yang dikehendaki adalah 50-150 dPa.s. Rentang tersebut diambil dari salah satu sediaan yang beredar di pasaran, yang merupakan bentuk sediaan yang diinginkan. Hasil pengujian viskositas ketiga formula menunjukkan bahwa sediaan gel yang dihasilkan telah memenuhi persyaratan viskositas sediaan semipadat yang baik. Pada hasil uji viskositas didapatkan nilai $F1 < F3 < F2$, hal ini dikarenakan pH semakin kecil pada sediaan akan mengakibatkan bentuk asam CMC mulai mendominasi (*counter-ion* Na^+ akan digantikan oleh ion H^+). Jenis CMC ini larut didalam air sehingga menyebabkan penurunan viskositas (CP Kelco U.S., Inc, 2009) pada sediaan gel.

Adapun persamaan dari hasil analisis dengan menggunakan *Simplex Lattice Design* sebagai berikut:

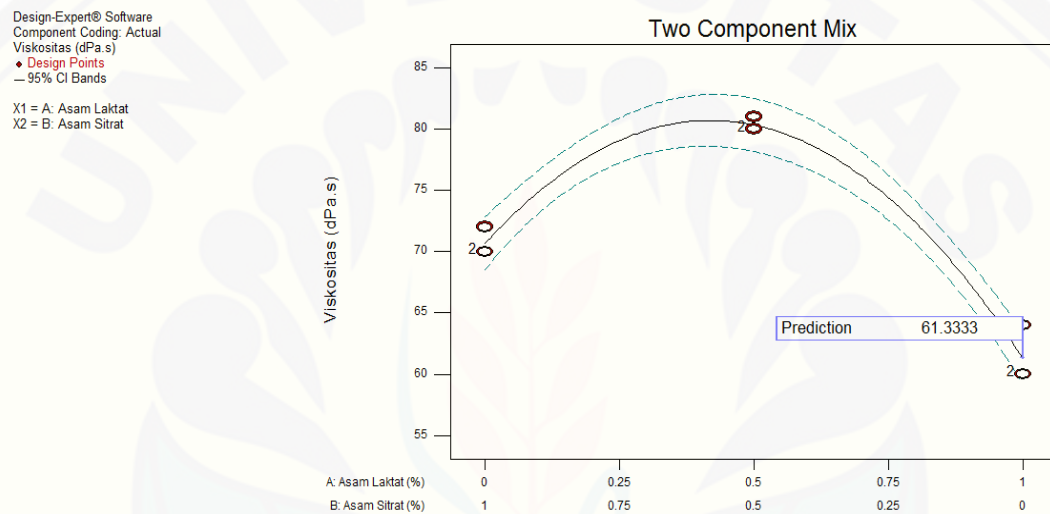
Final Equation in Terms of Real Components:

$Y = +61.33333 \text{ Asam Laktat} + 70.66667 \text{ Asam Sitrat} + 57.33333 \text{ Asam Laktat, Asam Sitrat}$

Final Equation in Terms of Actual Components:

$Y = +61.33333 \text{ Asam Laktat} +70.66667 \text{ Asam Sitrat} +57.33333 \text{ Asam Laktat, Asam Sitrat}$

Berdasarkan persamaan yang didapat diketahui nilai koefisien untuk respon viskositas adalah positif, artinya asam laktat, asam sitrat dan kombinasi keduanya dapat meningkatkan respon viskositas. Semakin tinggi koefisien pada persamaan respon viskositas maka semakin besar viskositas sediaan yang didapat. Berikut ini merupakan gambar *contour plot* dari respon viskositas.



Gambar 4.6 *Contour plot* respon viskositas

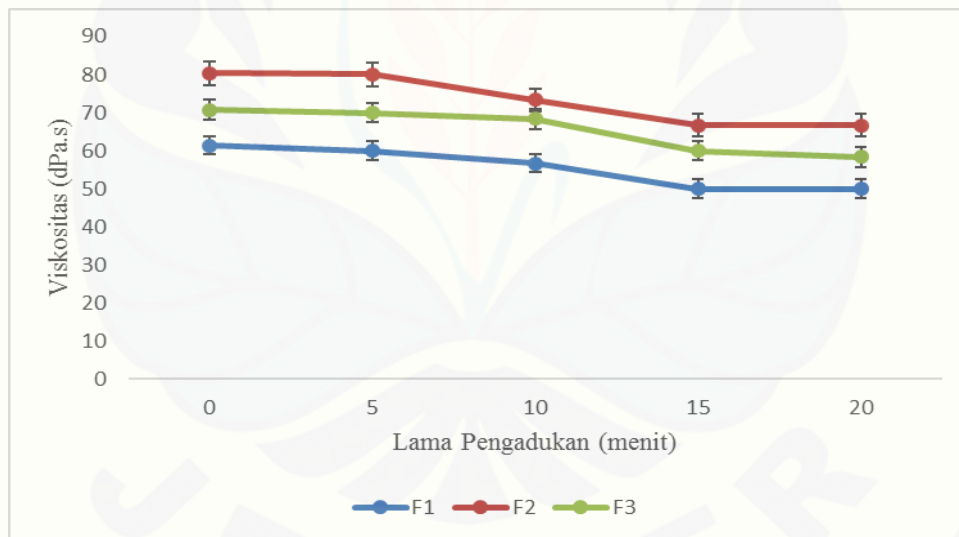
Selain analisis data menggunakan design expert data hasil viskositas kemudian dianalisis normalitasnya dengan SPSS 22.0 dan menghasilkan nilai $p > 0,05$ yang berarti sebaran data normal sehingga dapat dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA*. Hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan nilai $p < 0,05$ yang berarti terdapat pengaruh yang signifikan dari penambahan zat peningkat penetrasi, namun hasil homogeneity nilai $p < 0,05$ yang artinya data viskositas sediaan tidak homogen. Pada data ini dilakukan Mann-Whitney yang didapatkan hasil pada masing-masing formula memiliki perbedaan yang signifikan $p < 0,05$. Jadi dapat disimpulkan bahwa penambahan asam laktat dan asam sitrat sangat mempengaruhi pada viskositas sediaan. Data selengkapnya dapat dilihat pada lampiran C.2.

Tabel 4.6 Hasil Uji Mann-Whitney viskositas Kafein pada Sediaan Gel Kafein

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

4.2.5 Uji Sifat Alir

Uji sifat alir dilakukan dengan kecepatan 1200 rpm, sediaan diaduk selama 0, 5, 10, 15, dan 20 menit (perhitungan lama pengadukan secara kumulatif). Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui sifat sediaan atau karakter sediaan gel yang dihasilkan telah sesuai dengan sifat gel yang diharapkan. Sifat alir gel umumnya adalah tiksotropik. Tiksotropik yaitu viskositas akan menurun ketika lama pengadukan yang ditingkatkan (Lieberman *et al.*, 1996). Hasil uji sifat alir gel kafein dapat dilihat pada gambar 4.7 dan selengkapnya pada lampiran D.



Gambar 4.7 Profil sifat alir sediaan gel kafein

Dari hasil yang didapat disimpulkan bahwa ketiga formula sediaan gel kafein telah memenuhi sifat alir gel yang diharapkan yaitu tiksotropik. Penurunan viskositas gel disebabkan oleh struktur gel mulai pecah ketika diaplikasikan *shear stress*

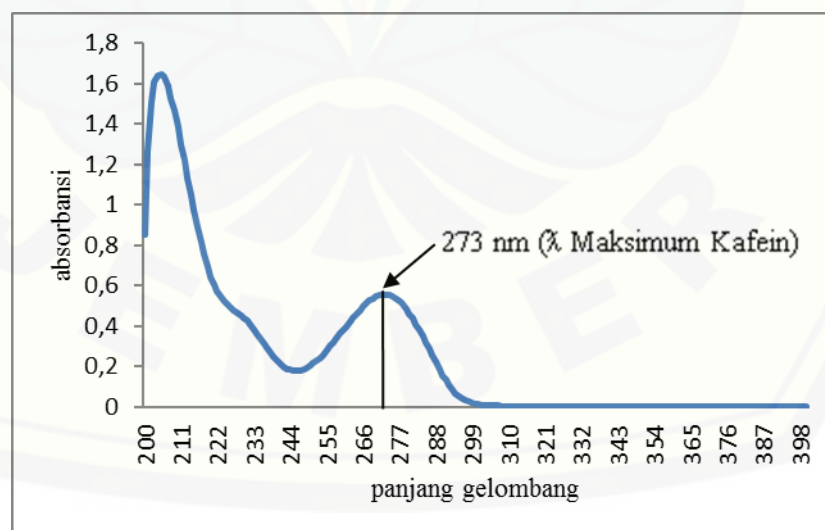
sehingga ikatan polimer menjadi putus. Pada saat *shear stress* dihilangkan, struktur tersebut akan kembali ke bentuk semula secara perlahan.

4.2.6 Uji Homogenitas Kafein dalam Sediaan Gel

4.2.6.1 Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Kafein dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4

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

Hasil pengukuran menunjukkan bahwa kafein memberikan serapan maksimum sebesar 0,556 pada panjang gelombang 273 nm. Sedangkan adanya puncak pada spanjang gelombang 205 nm dengan serapan sebesar 1,645 merupakan *UV cut off*. *UV cut off* atau penggal UV merupakan serapan pelarut yang dipakai pada daerah UV-Vis. Hasil tabulasi penentuan panjang gelombang dapat dilihat pada lampiran E.1. Kurva serapan kafein dapat dilihat pada gambar 4.8.



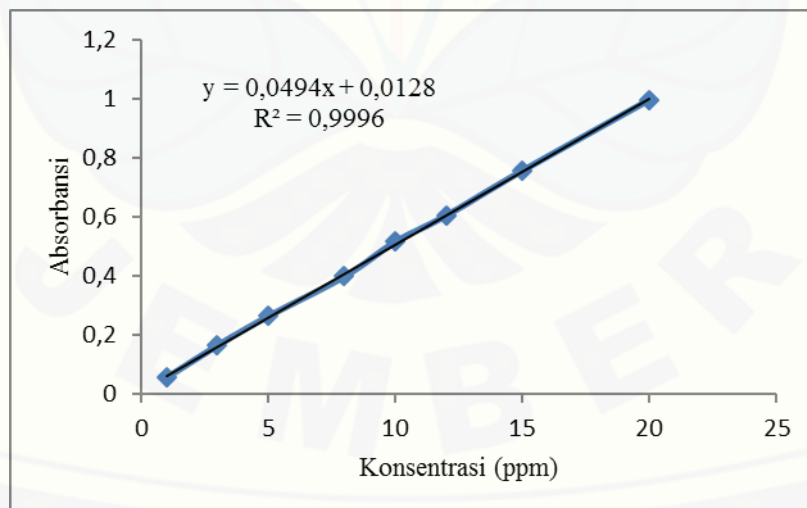
Gambar 4.8 Kurva Serapan Kafein dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 $\pm 0,05$

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

Kurva baku kafein dibuat dengan mengencerkan larutan baku kafein 100 ppm dengan menimbang kafein 100 mg dalam 100 mL dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05. Kemudian dibuat pengenceran sehingga didapat konsentrasi 1 ppm, 3 ppm; 5 ppm, 8 ppm, 10 ppm, 12 ppm, 15 ppm, dan 20 ppm. Hasil pembuatan kurva baku kafein dapat dilihat pada tabel 4.7 dan gambar 4.9.

Tabel 4.7 Hasil Absorbansi Kurva Baku Kafein

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

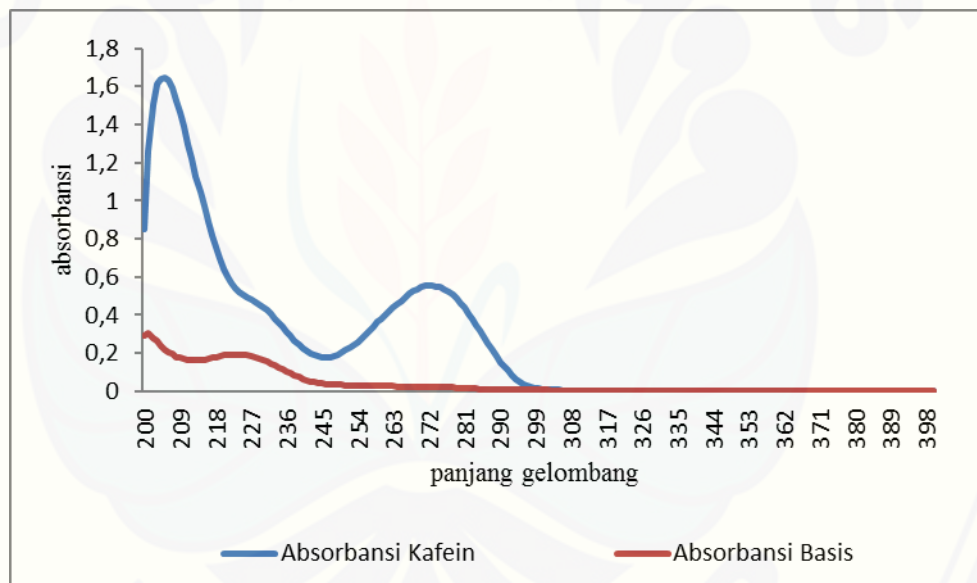


Gambar 4.9 Kurva baku kafein

Berdasarkan pengukuran larutan standar tersebut dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 273nm, didapatkan persamaan regresi liner dari kurva baku $y = 0,0494x + 0,0128$ dengan nilai R^2 sebesar 0,9996.

4.2.6.3 Uji Pengaruh Basis terhadap Serapan Kafein dalam Gel

Uji pengaruh basis terhadap serapan kafein dalam gel dilakukan untuk mengetahui seberapa besar serapan basis pada panjang gelombang maksimum kafein. Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa basis yang digunakan pada sediaan gel kafein tidak memberikan serapan pada panjang gelombang maksimum kafein yaitu pada 273 nm.



Gambar 4.10 Kurva Pengaruh Basis terhadap Serapan Kafein

4.2.6.4 Uji Homogenitas Sediaan

Uji homogenitas dilakukan untuk mengetahui sediaan gel tersebut telah homogen. Sampel gel yang telah disiapkan diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 273 nm. Nilai serapan yang diperoleh dimasukkan ke dalam persamaan regresi linieritas yang

didapat untuk mengetahui konsentrasi kafein pada sediaan gel. Pengujian ini dilakukan 3 replikasi pada masing-masing formula. Nilai yang dapat digunakan sebagai parameter pengujian ini adalah nilai *%recovery* dan nilai CV. Hasil pengujian homogenitas dapat dilihat pada tabel 4.8 dan selengkapnya pada lampiran E.3.

Tabel 4.8 Hasil Perhitungan *%Recovery* Kafein

Formula	<i>% Recovery</i> (%) \pm <i>SD</i>	CV (%)
1	101,69% \pm 0,02	1,52%
2	101,39% \pm 0,01	0,95%
3	102,44% \pm 0,01	0,85%

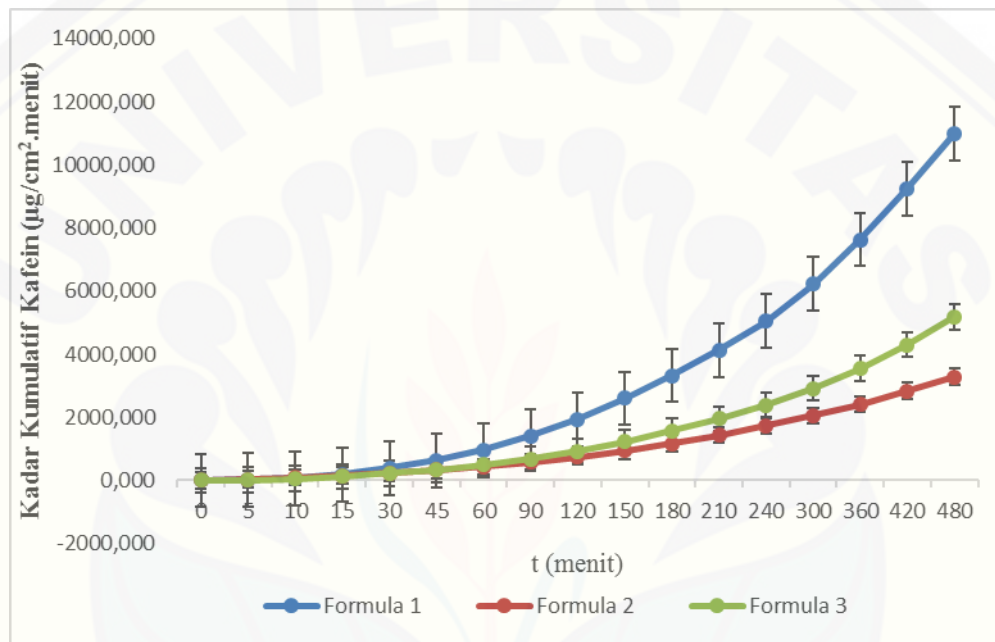
Berdasarkan nilai *% recovery* yang diperoleh, sediaan gel kafein yang telah dibuat memenuhi persyaratan yaitu pada rentang 85-115% dan nilai CV yang didapatkan juga masih masuk pada rentang yaitu $CV \leq 6\%$ (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

4.2.7 Uji Penetrasi Sediaan Gel Kafein dengan *Dissolution Tester*

Uji penetrasi bertujuan untuk mengetahui jumlah kafein yang tertransportasi melalui kulit tikus tiap satuan luas dan tiap satuan waktu. Pengujian ini menggunakan alat *Dissolution Tester*. Uji dilakukan pada suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ agar sama dengan suhu tubuh manusia. Kecepatan putar dayung pada alat adalah 500 rpm. Sediaan gel formula 1, 2, dan 3 diletakkan pada cakram sebanyak 2 g. Cakram yang telah diberi sediaan dimasukkan ke dalam tabung yang telah diisi dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ sebanyak 500 mL. Pada setiap pengambilan sampel digantikan dengan penambahan larutan dapar. Pergantian larutan dapar ini dilakukan untuk menjaga kondisi *sink*.

Hasil *flux* pada penelitian ini didapatkan dari nilai *slope* hasil regresi kadar kumulatif kafein terhadap *t* (waktu). *Flux* dihitung saat tercapainya kondisi *steady state* pada gel. Pada sediaan gel kafein F1, F2, dan F3 kondisi *steady state* dimulai dari menit ke-120 hingga menit ke-480. Kondisi *steady state* ditunjukkan dengan

kurva linear dengan nilai koefisien korelasi (r) mendekati 1 (Sinko, 2011). Nilai r tabel dengan menggunakan 9 titik yaitu sebesar 0,666 (Suliyanto, 2012), sedangkan nilai r hasil perhitungan pelepasan berkisar antara 0,9798 – 0,9981 sehingga kurva penentuan laju penetrasi dengan menggunakan 9 titik sudah dapat dikatakan linier. Hasil laju penetrasi pada penelitian ini dapat dilihat pada gambar 4.11, tabel 4.9 dan selengkapnya pada lampiran F.



Gambar 4.11 Profil Penetrasi Kafein

Tabel 4.9 Hasil Perhitungan *Flux* Penetrasi Tiap Formula

Formula	<i>Flux</i> ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$) \pm SD*
1	24,78 \pm 0,19
2	6,97 \pm 0,026
3	11,554 \pm 0,23

*Data ini disajikan sebagai rerata \pm SD (n=3)

Gambar 4.11 menunjukkan bahwa selama 8 jam uji penetrasi, laju penetrasi gel F1, F2 dan F3 mengalami peningkatan. Tahapan perjalanan obat menembus kulit, meliputi: (a) disolusi suatu obat dalam pembawanya, (b) difusi obat terlarut (solut)

dari pembawa ke permukaan kulit, dan (c) penetrasi obat ke dalam kulit. Salah satu tahap penetrasi obat menembus kulit adalah bahan obat harus dapat lepas dari pembawanya. Semakin cepat laju pelepasan bahan aktif dari basisnya maka laju penetrasi akan semakin besar (Marchaban, 1993). Selain itu laju penetrasi kafein juga dipengaruhi oleh pH sediaan gel. Semakin rendah pH pada sediaan maka nilai fluks semakin tinggi. Hal ini disebabkan karena kohesi korneosit pada stratum korneum akan lebih menurun pada pH rendah, sehingga kafein yang terpenetrasi kedalam kulit akan lebih besar. Uraian tersebut menjelaskan tentang alasan nilai *flux* gel $F_1 > F_3 > F_2$.

Selain viskositas gel, adanya zat peningkat penetrasi yakni asam laktat dan asam sitrat dapat mempengaruhi laju penetrasi gel kafein. Asam laktat dan asam sitrat memiliki mekanisme kerja yang sama karena merupakan golongan *Alpha Hydroxy Acid*. Mekanisme kerja *Alpha Hydroxy Acid* adalah menurunkan kohesi korneosit pada stratum korneum. AHA dapat menyebabkan stratum korneum terhidrasi sehingga jarak antar korneosit semakin jauh dan kohesi antar korneosit menurun (Carrera *et al.*, 2006). Adanya penurunan kohesi korneosit menyebabkan kafein lebih mudah terpenetrasi karena semakin luasnya ruang antar sel korneosit.

Nilai *flux* formula 1 lebih besar daripada formula lainnya dikarenakan formula yang menggunakan asam laktat yang menyebabkan sediaan gel kafein memiliki pH lebih kecil daripada formula yang menggunakan asam sitrat maupun kombinasi asam laktat dan asam sitrat. Hal ini disebabkan semakin kecil pH sediaan yang mengandung AHA maka semakin baik laju penetrasi obatnya (Barel, 2009).

Setelah dilakukan pengolahan data, didapatkan persamaan sebagai berikut :

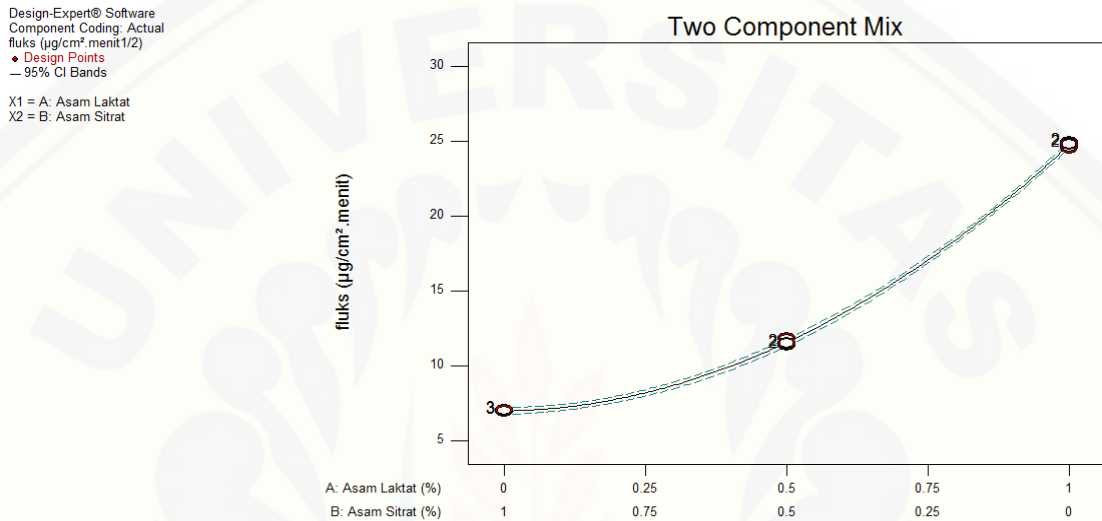
Final Equation in Terms of Real Components:

$$Y = +24.78033 \text{ Asam Laktat} + 6.97023 \text{ Asam Sitrat} - 17.28513 \text{ Asam Laktat, Asam Sitrat}$$

Final Equation in Terms of Actual Components:

$$Y = +24.78033 \text{ Asam Laktat} + 6.97023 \text{ Asam Sitrat} - 17.28513 \text{ Asam Laktat, Asam Sitrat}$$

Berdasarkan data uji penetrasi kafein sediaan gel nilai koefisien pada formula 1 dan formula 2 adalah positif, artinya asam laktat dan asam sitrat dapat meningkatkan respon *flux*. Sebaliknya pada formula 3 nilai koefisien adalah negatif, hal ini berarti interaksi antara asam laktat dan asam sitrat dapat menurunkan respon *flux*. Berikut ini merupakan gambar *contour plot* dari respon *flux*.



Gambar 4.12 *Contour plot* respon *flux*

Data hasil fluks kemudian dianalisis normalitasnya dengan SPSS 22.0 dan menghasilkan nilai $p < 0,05$ yang berarti sebaran data tidak normal sehingga data ditransform. Namun hasilnya juga tidak normal, maka tidak dapat dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA*. Pada data ini dilakukan Mann-Whitney yang didapatkan hasil pada masing-masing formula memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Jadi dapat disimpulkan bahwa penambahan asam laktat dan asam sitrat sangat mempengaruhi pada fluks sediaan. Data selengkapnya dapat dilihat pada lampiran F.5.

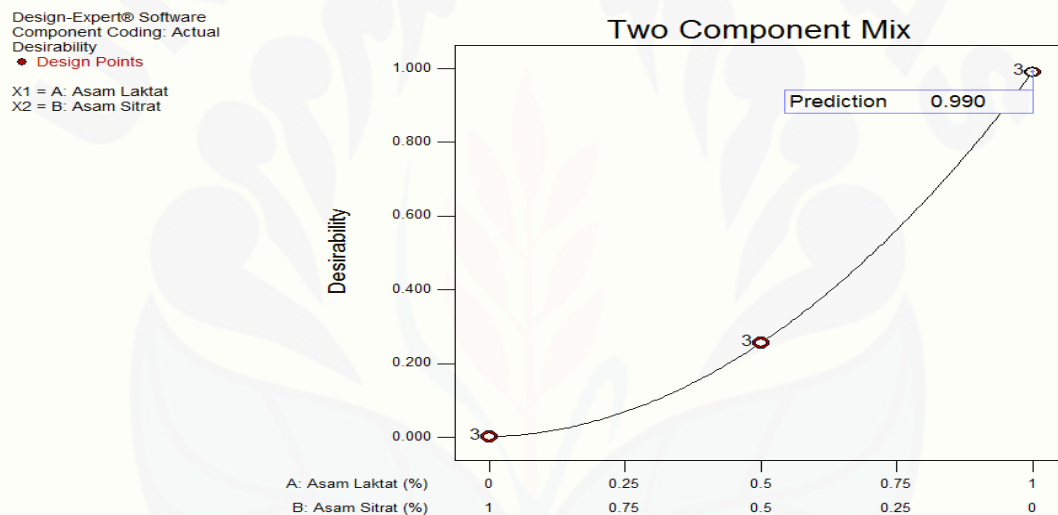
Tabel 4.10 Hasil Uji Mann-Whitney Fluks Kafein pada Sediaan Gel Kafein

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

4.2.8 Penentuan Formula Optimum

Penentuan formula optimum dapat dilakukan dengan mengolah data respon pH, viskositas dan *flux* yang memenuhi persyaratan dengan menggunakan *software Design Expert trial* versi 9.0.5.1. Pada penelitian ini kriteria formula optimum yang diinginkan yaitu pH antara 3,5 – 6, viskositas 50 -150 dPa.s dan *flux* maksimal.

Formula optimum diperoleh dengan menggabungkan *contour plot* dari ketiga respon sehingga membentuk suatu kurva hubungan antara proporsi *versus desirability*. Kurva hubungan antara proporsi *versus desirability* dapat dilihat pada gambar 4.13 dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran L.



Gambar 4.13 Kurva hubungan antara proporsi *versus desirability*

Hasil analisis hanya didapatkan satu *solution* yang merupakan titik optimum. Titik optimum ditunjukkan dengan adanya perpotongan pada titik dengan jumlah asam laktat 1 % dan jumlah asam sitrat 0 % dengan nilai pH sebesar 3,92, nilai viskositas 61,33 dan nilai *flux* sebesar $24,7803 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$. Hal ini dikarenakan komposisi asam laktat 1 % dalam formula gel kafein menunjukkan hasil yang paling optimum terhadap nilai pH, viskositas dan *flux* penetrasi. Prediksi formula optimum yang dihasilkan dengan menggunakan *software Design Expert trial* versi 9.0.5 adalah titik yang memenuhi persyaratan yang diinginkan yaitu formula dengan komposisi asam laktat 1 % dan asam sitrat 0 %.

BAB V
PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan:

1. Penggunaan asam laktat, asam sitrat dan kombinasi keduanya meningkatkan pH dan viskositas sediaan gel kafein.
2. Penggunaan asam laktat dan asam sitrat meningkatkan laju penetrasi sedangkan kombinasi keduanya menurunkan laju penetrasi kafein dalam sediaan gel.
3. Komposisi optimum dari kombinasi zat peningkat penetrasi asam laktat dan asam sitrat pada sediaan gel kafein yaitu formula dengan komposisi asam laktat 1 % dan asam sitrat 0 %.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka dapat disarankan:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kombinasi bahan-bahan lain sebagai peningkat penetrasi.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji iritasi terhadap gel kafein.
3. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui pengaruh lama penyimpanan dan suhu terhadap stabilitas fisika dan kimia sediaan gel kafein.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G. dan Darijanto S.T.1993. *Teknologi Farmasi Likuida Dan Semi Solida*. Bandung: Pusat Antar Universitas Bidang Ilmu Hayati ITB.
- Aiache, 1993. *Farmasetika 2: Biofarmasi*. terjemahan Widji Soeratri. Airlangga University Press. Surabaya.
- Ali, S.M., & Yosipovitch, G., 2013, *Skin pH: From Basic Science to Basic Skin Care*, *Acta Derm Venerol*, 93, 261-67.
- Anief, M. 2002. *Formulasi Obat Topikal Dengan Dasar Penyakit Kulit*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Ansel, H. C., Allen, L. V., dan Popovich, N. G., 2014. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 9th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins/Wolter Kluwer Healths Inc.
- Barel, A. O., 2009. Anticellulite Products and Treatments. Dalam: *Handbook of Cosmetic Science and Technology 3rd Edition*. New York: Informa Healthcare USA, Inc
- Barry, B., 2005. Transdermal Delivery System. Dalam: *Pharmaceutics, The Science Of Dosage Form Design. 2nd Edition*. Livingstone: Churchill.
- BPOM RI, 2006. *Petunjuk Teknis Pengawasan Alpha Hydroxy Acid (Aha) Dalam Kosmetik*. Jakarta, BPOM RI.
- Bolton, S. 2004. *Pharmaceutical Statistic Pratical and Clinical Application*, 4rd ed. Marcel Dekker inc, New York.
- Carrera, M., Primavera, G. dan Berardesca, E., 2006. Alpha Hydroxy Acids. Dalam: *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. New York: CRC Press: Taylor & Francis Group.
- Chien, Y.W., 1987. *Novel Drug Delivery*. Marcel Dekker Inc., New York

- CP Kelco U.S., Inc, 2009. *CMC Book*. 1st ed. United States: CP Kelco U.S., Inc
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995. *Farmakope Indonesia. Edisi keempat*. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- El Maghraby, G., Barry, B. dan Williams, A., 2008. Liposomes and skin: From drug delivery to model membranes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 34, hal. 203-222.
- Garg, A., D. Aggarwal, S. Garg, dan A. K. Sigla. 2002. *Spreading of Semisolid Formulation*. USA: Pharmaceutical Technology.
- Hexsel, D., do Prado, D. Zechmeister, Rao, J. dan Goldman, M. P., 2006a. Topical Management of Cellulite. Dalam: *Cellulite: Pathophysiology and Treatment*. New York: Taylor & Francis Group, LLC.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2014. *Farmakope Indonesia Edisi kelima*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- 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 Farmasi Industri II*. Edisi ketiga. Jakarta: Universitas Indonesia 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
- Lieberman, H, A., Ringer, M. M., and Banker, G. S., 1996, *Pharmaceutical Dosage Form*, Second edition, Marcel Decker Inc, New York.
- Maddin, S. 1998. Current Review of The Alpha Hydroxy Acid. *Skin Therapy Letter*. Vol.3 (5): 1.
- Marchaban. 1993. Efisiensi Krim Hidrokortison Secara In Vitro. *Majalah farmasi Indonesia*, volume 4 no 2. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM.

- Mitsui, T., 1998. Cosmetic and Skin. Dalam: T. Mitsui. *New Cosmetic Science*. Netherlands: Elsevier Science B.V.
- Moghimi, H.R., Barry, B.W., dan Williams, A.C. 1999. "Stratum Corneum and Barrier Performance (A Model Lamellar Approach)". Dalam Bronaugh, R.L., dan Maibach, H.I. *Percutaneous Absorption Drug Cosmetics Mechanism Methodology*. New York : Marcell Dekker Inc.
- Morrow, D. I. J., McCarron, P. A., Woolfson, A.D, dan Donnelly, R. F. 2007. Innovative Stategies for Enhancing Topical and Transdermal Drug Delivery. *The Open Drug Delivery Journal*. Vol. 1: 36-59.
- Mulja, M, Suharman. 1995. *Analisis Instrumental*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Patel, D., Patel, N., Parmar, M., dan Kaur, N. 2011. Transdermal Drug Delivery System: Review. *Int. J.Biopharm.and Toxic.Res*. Vol. 1 (1): 61-80.
- Ranade, V. V., dan Hollinger, M. A. 2004. *Drug Delivery Systems*. Second Edition. CRC Press LLC.
- 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 Product*. Rome: Departement of Dermatology University of Pavia.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J. dan Quinn, M. E., 2009. *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. London-Chicago: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Sharma, N., Agarwal, G., Rana, A, C., Bhat, Z. A., dan Kumar, D., 2011. A Review: Transdermal Drug Delivery System: A Tool For Novel Drug Delivery System. *International Journal of Drug Development & Research*, 3(3), hal. 70-84.
- Sinko, P. J. 2011. *Martin Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika Edisi 5*. Jakarta: EGC Kedokteran.

- Swarbrick, J. dan J.C. Boylan., 1995. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol I. Marcel Dekker Inc., New York.
- Trommer, H., dan Neubert, R.H.H. 2006. Overcoming The Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration. *Skin Pharmacology and Physiology*. 19: 106-121.
- Voight, 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*, Issue 56, hal. 603–618.
- Yuliani SH. 2005. *Formulasi gel repelan minyak atsiri tanaman akar wangi (Vetivera zizanioidesi (L) Nogh): Optimasi komposisi carbopol 3% b/v - propilenglikol*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma.

LAMPIRAN

A. HASIL UJI DAYA SEBAR SEDIAAN GEL KAFEIN

Tabulasi hasil pengukuran daya sebar pada sediaan gel kafein

Beban yang diberikan (g)	Daya Sebar (cm)								
	F1			F2			F3		
	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 1	Rep 2	Rep 3
0	4,1	4,3	4,1	4,4	4,4	4,6	4,3	4,2	4,5
5	4,5	4,9	4,6	4,6	4,7	5	4,9	4,6	4,7
10	4,7	5,4	4,8	5,3	5	5,3	5,5	4,9	5,1
15	5	5,6	5,4	5,7	5,5	5,5	5,7	5,2	5,5
20	5,5	5,8	5,7	6	5,7	6	6	5,6	5,7
25	5,9	5,8	5,9	6,1	6	6,2	6	5,8	5,8
30	5,9	5,8	5,9	6,1	6	6,2	6	5,8	5,8

B. HASIL UJI PH SEDIAAN GEL KAFEIN

B.1 Tabulasi hasil pengukuran pH pada sediaan gel kafein

Replikasi	pH		
	F1	F2	F3
1	3,92	4,15	3,97
2	3,89	4,2	3,92
3	3,95	4,18	3,98
Rata-rata	3,92	4,18	3,96
SD	0,030	0,025	0,032
Rata-rata ± SD	3,92 ± 0,030	4,18 ± 0,025	3,96 ± 0,032
CV	1%	1%	1%

B.2 Hasil Uji Statistik pH Sediaan Gel

Mann-Whitney Test

Ranks

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

Mann-Whitney Test

Ranks

Formula	N	Mean Rank	Sum of Ranks

pH	Formula 1	3	2.50	7.50
	Formula 3	3	4.50	13.50
	Total	6		

Test Statistics^b

	pH
Mann-Whitney U	1.500
Wilcoxon W	7.500
Z	-1.328
Asymp. Sig. (2-tailed)	.184
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.200 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Formula

Mann-Whitney Test

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

C. HASIL UJI VISKOSITAS SEDIAAN GEL KAFEIN

C.1 Tabulasi hasil pengukuran viskositas pada sediaan gel kafein

Viskositas (dPa.s)	Formula		
	F1	F2	F3
Rep 1	60	80	70
Rep 2	60	80	72
Rep 3	64	81	70
rata-rata	61,33	80,33	70,67
SD	2,31	0,58	1,15
Rata-rata ± CV	61,33 ± 2,31	80,33 ± 0,58	70,67 ± 1,15
CV	3,77%	0,72%	1,63%

C.2 Hasil Uji Statistik Viskositas Sediaan Gel

Mann-Whitney Test

Ranks

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

Test Statistics^b

	Viskositas
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-2.023
Asymp. Sig. (2-tailed)	.043
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Formula

Mann-Whitney Test

Ranks

Formula	N	Mean Rank	Sum of Ranks
---------	---	-----------	--------------

Viskositas	formula 1	3	2.00	6.00
	formula 3	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics^b

	Viskositas
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-2.023
Asymp. Sig. (2-tailed)	.043
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Formula

Mann-Whitney Test

Ranks

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

Test Statistics^b

	Viskositas
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-2.023
Asymp. Sig. (2-tailed)	.043
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Formula

D. HASIL UJI SIFAT ALIR SEDIAAN GEL KAFEIN

Tabulasi hasil pengukuran sifat alir pada sediaan gel kafein

Lama Pengadukan (menit)	Viskositas gel (dPa.s)								
	F1			F2			F3		
	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 1	Rep 2	Rep 3
0	60	60	64	80	80	81	70	72	70
5	60	60	60	80	80	80	70	70	70
10	55	55	60	70	80	70	70	70	65
15	50	50	50	60	70	70	60	60	60
20	50	50	50	60	75	65	60	55	60

E. HASIL UJI HOMOGENITAS SEDIAAN GEL KAFEIN

E.1 Tabulasi hasil serapan kafein dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 pada penentuan panjang gelombang maksimum

No.	Panjang Gelombang	Serapan	No.	Panjang Gelombang	Serapan	No.	Panjang Gelombang	Serapan
1	200	0,849	68	267	0,513	135	334	0,002
2	201	1,264	69	268	0,525	136	335	0,002
3	202	1,503	70	269	0,537	137	336	0,002
4	203	1,609	71	270	0,546	138	337	0,002
5	204	1,641	72	271	0,552	139	338	0,002
6	205	1,645	73	272	0,554	140	339	0,002
7	206	1,634	74	273	0,556	141	340	0,002
8	207	1,589	75	274	0,551	142	341	0,002
9	208	1,527	76	275	0,545	143	342	0,002
10	209	1,467	77	276	0,534	144	343	0,002
11	210	1,388	78	277	0,522	145	344	0,002
12	211	1,293	79	278	0,507	146	345	0,002
13	212	1,219	80	279	0,485	147	346	0,002
14	213	1,128	81	280	0,461	148	347	0,002
15	214	1,047	82	281	0,437	149	348	0,002
16	215	0,972	83	282	0,41	150	349	0,002
17	216	0,892	84	283	0,382	151	350	0,002
18	217	0,816	85	284	0,349	152	351	0,002
19	218	0,758	86	285	0,316	153	352	0,002
20	219	0,694	87	286	0,285	154	353	0,002
21	220	0,642	88	287	0,255	155	354	0,002
22	221	0,604	89	288	0,223	156	355	0,002
23	222	0,571	90	289	0,186	157	356	0,002
24	223	0,544	91	290	0,154	158	357	0,002
25	224	0,524	92	291	0,132	159	358	0,002
26	225	0,507	93	292	0,107	160	359	0,002
27	226	0,492	94	293	0,083	161	360	0,002
28	227	0,478	95	294	0,066	162	361	0,002
29	228	0,465	96	295	0,052	163	362	0,002
30	229	0,453	97	296	0,039	164	363	0,002
31	230	0,441	98	297	0,031	165	364	0,001
32	231	0,424	99	298	0,024	166	365	0,001

33	232	0,405	100	299	0,018	167	366	0,001
34	233	0,382	101	300	0,015	168	367	0,001
35	234	0,361	102	301	0,011	169	368	0,001
36	235	0,337	103	302	0,009	170	369	0,001
37	236	0,314	104	303	0,007	171	370	0,001
38	237	0,293	105	304	0,007	172	371	0,001
39	238	0,267	106	305	0,006	173	372	0,001
40	239	0,246	107	306	0,005	174	373	0,001
41	240	0,227	108	307	0,005	175	374	0,001
42	241	0,21	109	308	0,004	176	375	0,001
43	242	0,197	110	309	0,004	177	376	0,001
44	243	0,188	111	310	0,004	178	377	0,001
45	244	0,182	112	311	0,004	179	378	0,001
46	245	0,178	113	312	0,004	180	379	0,001
47	246	0,178	114	313	0,004	181	380	0,001
48	247	0,18	115	314	0,004	182	381	0,001
49	248	0,185	116	315	0,004	183	382	0,001
50	249	0,192	117	316	0,004	184	383	0,001
51	250	0,203	118	317	0,004	185	384	0,001
52	251	0,217	119	318	0,004	186	385	0,001
53	252	0,229	120	319	0,003	187	386	0,001
54	253	0,242	121	320	0,003	188	387	0,001
55	254	0,258	122	321	0,003	189	388	0,001
56	255	0,28	123	322	0,003	190	389	0,001
57	256	0,298	124	323	0,003	191	390	0,001
58	257	0,319	125	324	0,003	192	391	0,001
59	258	0,34	126	325	0,003	193	392	0,001
60	259	0,363	127	326	0,003	194	393	0,001
61	260	0,381	128	327	0,002	195	394	0,001
62	261	0,397	129	328	0,002	196	395	0
63	262	0,419	130	329	0,002	197	396	0
64	263	0,44	131	330	0,002	198	397	0
65	264	0,46	132	331	0,002	199	398	0
66	265	0,477	133	332	0,002	200	399	0
67	266	0,497	134	333	0,002	201	400	0

E.2 Tabulasi serapan larutan baku kafein dalam larutan dapar fosfat salin pH 7,4 pada panjang gelombang maksimum

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

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

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


E.3 Tabulasi hasil serapan kafein pada uji homogenitas gel kafein

Formula	Rep	Berat sampel (mg)	Absorbansi	Kadar kafein teoritis (ppm)	Kadar kafein penelitian (ppm)	% Recovery	CV
1	1	125,2	0,519	10,02	10,25	102,27%	1,52%
	2	125	0,521	10,00	10,29	102,87%	
	3	125,1	0,507	10,01	10,00	99,94%	
	Rata-rata % recovery ± SD					101,69% ± 0,02	
2	1	125,1	0,514	10,01	10,15	101,36%	0,95%
	2	125	0,509	10,00	10,04	100,45%	
	3	125,1	0,519	10,01	10,25	102,37%	
	Rata-rata % recovery ± SD					101,39% ± 0,01	
3	1	125	0,518	10,00	10,23	102,27%	0,85%
	2	125,1	0,524	10,01	10,35	103,38%	
	3	125	0,515	10,00	10,17	101,66%	
	Rata-rata % recovery ± SD					102,44% ± 0,01	

E.4 Contoh Perhitungan Uji Homogenitas

FORMULA 1

• F1R1

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

$$0,519 = 0,0494x + 0,0128$$

$$x = 10,25 \text{ ppm}$$

Kadar Kafein (Teoritis):

Jika 125 mg sampel setara dengan 10 ppm, maka:

$$\frac{125}{125,2} = \frac{10}{x}$$

$$x = \frac{10 \times 125,2}{125}$$

$$x = 10,02 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery F1R1} = \frac{10,25}{10,02} \times 100\% = 101,69\%$$

- F1R2

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

$$0,521 = 0,0494x + 0,0128$$

$$x = 10,29 \text{ ppm}$$

Kadar Kafein (Teoritis):

Jika 125 mg sampel setara dengan 10 ppm, maka:

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

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

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

$$\% \text{ Recovery F1R2} = \frac{10,29}{10} \times 100\% = 102,87\%$$

- F1R3

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

$$0,507 = 0,0494x + 0,0128$$

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

Kadar Kafein (Teoritis):

Jika 125 mg sampel setara dengan 10 ppm, maka:

$$\frac{125}{125,1} = \frac{10}{x}$$

$$x = \frac{10 \times 125,1}{125}$$

$$x = 10,01 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery F1R3} = \frac{10}{10,01} \times 100\% = 99,94\%$$

- Rata – rata $\% \text{ Recovery} = \frac{102\% + 103\% + 100\%}{3} = 101,69\%$

- $SD = \sqrt{\frac{((101,69\% - 102,27\%)^2) + ((101,69\% - 102,87\%)^2) + ((101,69\% - 99,94\%)^2)}{2}} = 0,02$
- $CV = \frac{0,02}{101,69\%} \times 100\% = 1,52\%$

FORMULA 2

- F2R1

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

$$0,514 = 0,0494x + 0,0128$$

$$x = 10,15 \text{ ppm}$$

Kadar Kafein (Teoritis):

Jika 125 mg sampel setara dengan 10 ppm, maka:

$$\frac{125}{125,1} = \frac{10}{x}$$

$$x = \frac{10 \times 125,1}{125}$$

$$x = 10,01 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery F2R1} = \frac{10,15}{10,01} \times 100\% = 101,36\%$$

- F2R2

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

$$0,509 = 0,0494x + 0,0128$$

$$x = 10,04 \text{ ppm}$$

Kadar Kafein (Teoritis):

Jika 125 mg sampel setara dengan 10 ppm, maka:

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

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

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

$$\% \text{ Recovery F2R2} = \frac{10,04}{10} \times 100\% = 100,45\%$$

- F2R3

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

$$0,519 = 0,0494x + 0,0128$$

$$x = 10,25 \text{ ppm}$$

Kadar Kafein (Teoritis):

Jika 125 mg sampel setara dengan 10 ppm, maka:

$$\frac{125}{125,1} = \frac{10}{x}$$

$$x = \frac{10 \times 125,1}{125}$$

$$x = 10,021 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery F2R3} = \frac{10,25}{10,01} \times 100\% = 101,39\%$$

- Rata – rata $\% \text{ Recovery} = \frac{101,36\% + 100,45\% + 102,37\%}{3} = 101,39\%$

- $SD = \sqrt{\frac{(101,39\% - 101,36\%)^2 + (101,39\% - 100,45\%)^2 + (101,39\% - 102,37\%)^2}{2}} = 0,01$

- $CV = \frac{0,01}{101,39\%} \times 100\% = 0,95\%$

FORMULA 3

- F3R1

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

$$0,518 = 0,0494x + 0,0128$$

$$x = 10,23 \text{ ppm}$$

Kadar Kafein (Teoritis):

Jika 125 mg sampel setara dengan 10 ppm, maka:

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

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

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

$$\% \text{ Recovery F3R1} = \frac{10,23}{10} \times 100\% = 102,27\%$$

- F3R2

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

$$0,524 = 0,0494x + 0,0128$$

$$x = 10,35 \text{ ppm}$$

Kadar Kafein (Teoritis):

Jika 125 mg sampel setara dengan 10 ppm, maka:

$$\frac{125}{125,1} = \frac{10}{x}$$

$$x = \frac{10 \times 125,1}{125}$$

$$x = 10,01 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery F3R2} = \frac{10,35}{10,01} \times 100\% = 103,38\%$$

- F3R3

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

$$0,515 = 0,0494x + 0,0128$$

$$x = 10,17 \text{ ppm}$$

Kadar Kafein (Teoritis):

Jika 125 mg sampel setara dengan 10 ppm, maka:

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

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

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

$$\% \text{ Recovery F3R3} = \frac{10,17}{10} \times 100\% = 101,66\%$$

- Rata – rata $\% \text{ Recovery} = \frac{102,27\% + 103,38\% + 101,66\%}{3} = 102,44\%$

- $SD = \sqrt{\frac{(102,44\% - 102,27\%)^2 + (102,44\% - 103,38\%)^2 + (102,44\% - 101,66\%)^2}{2}} = 0,01$

- $CV = \frac{0,01}{102,44\%} \times 100\% = 0,85\%$

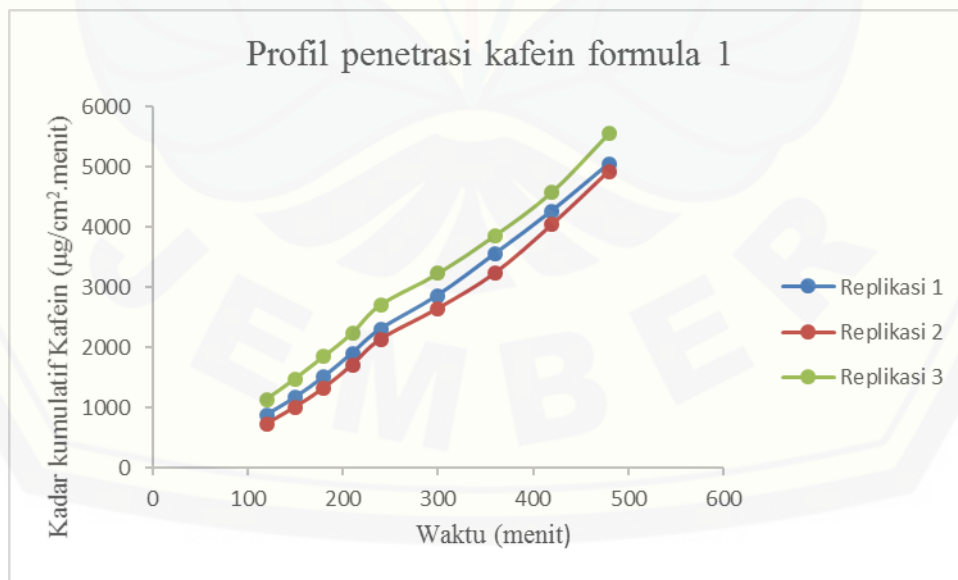
F. HASIL UJI PENETRASI KAFEIN

F.1 Tabulasi hasil dan profil massa kafein tertransportasi pada pengujian penetrasi sediaan gel kafein formula 1

FIR1						
t (Menit)	Absorbansi	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 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$)
0	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
5	0,07	0,067	1,097	0,000	43,677	43,677
10	0,11	0,107	1,907	0,011	76,348	120,025
15	0,175	0,172	3,223	0,030	129,487	249,512
30	0,338	0,335	6,522	0,062	262,123	511,635
45	0,416	0,413	8,101	0,127	327,576	839,211
60	0,512	0,509	10,045	0,209	408,162	1247,373
90	0,646	0,643	12,757	0,309	520,145	1767,518
120	0,767	0,764	15,206	0,437	622,731	2390,248
150	0,902	0,899	17,939	0,589	737,574	3127,822
180	1,02	1,017	20,328	0,768	839,805	3967,627
210	1,097	1,094	21,887	0,971	909,948	4877,575
240	1,202	1,199	24,012	1,190	1003,275	5880,850
300	1,376	1,373	27,534	1,430	1153,052	7033,902
360	1,614	1,611	32,352	1,706	1355,805	8389,707
420	1,767	1,764	35,449	2,029	1491,979	9881,685
480	1,835	1,832	36,826	2,384	1560,888	11442,574

F1R2						
t (Menit)	Absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar Kafein (ppm)	Kadar koreksi i Wurster r (ppm)	Kadar Kafein dalam 500 ml per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar kumulatif Kafein ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$)
0	0,01	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
5	0,034	0,024	0,227	0,000	9,026	9,026
10	0,05	0,040	0,551	0,002	22,009	31,035
15	0,134	0,124	2,251	0,008	89,920	120,955
30	0,18	0,170	3,182	0,030	127,885	248,840
45	0,214	0,204	3,870	0,062	156,551	405,390
60	0,252	0,242	4,640	0,101	188,714	594,104
90	0,388	0,378	7,393	0,147	300,156	894,260
120	0,547	0,537	10,611	0,221	431,229	1325,489
150	0,784	0,774	15,409	0,327	626,439	1951,928
180	0,804	0,794	15,814	0,481	648,690	2600,618
210	0,901	0,891	17,777	0,639	733,153	3333,771
240	1,176	1,166	23,344	0,817	961,838	4295,609
300	1,325	1,315	26,360	1,051	1091,203	5386,812
360	1,677	1,667	33,486	1,314	1385,355	6772,167
420	2,087	2,077	41,785	1,649	1729,083	8501,251
480	2,196	2,186	43,992	2,067	1833,555	10334,806

F1R3						
t (Menit)	Absorbansi	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 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$)
0	0,017	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
5	0,035	0,018	0,105	0,000	4,190	4,190
10	0,088	0,071	1,178	0,001	46,942	51,133
15	0,205	0,188	3,547	0,013	141,696	192,828
30	0,276	0,259	4,984	0,048	200,323	393,151
45	0,366	0,349	6,806	0,098	274,833	667,984
60	0,509	0,492	9,700	0,166	392,779	1060,763
90	0,627	0,610	12,089	0,263	491,730	1552,493
120	0,694	0,677	13,445	0,384	550,535	2103,028
150	0,791	0,774	15,409	0,519	634,055	2737,082
180	0,827	0,810	16,138	0,673	669,199	3406,281
210	0,928	0,911	18,182	0,834	757,014	4163,296
240	0,973	0,956	19,093	1,016	800,515	4963,811
300	1,571	1,554	31,198	1,207	1290,014	6253,825
360	1,784	1,767	35,510	1,519	1474,079	7727,904
420	1,982	1,965	39,518	1,874	1647,773	9375,677
480	2,185	2,168	43,628	2,269	1827,092	11202,769

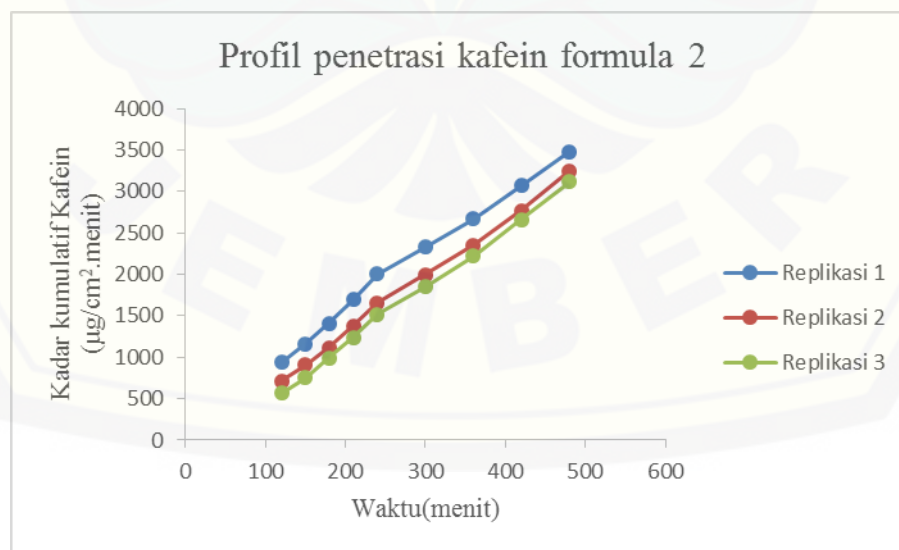


F.2 Tabulasi hasil dan profil massa kafein tertransportasi pada pengujian penetrasi sediaan gel kafein formula 2

F2R1						
t (Menit)	Absorbansi	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 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$)
0	0,086	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
5	0,154	0,068	1,117	0,000	44,483	44,483
10	0,185	0,099	1,745	0,011	69,909	114,392
15	0,2	0,114	2,049	0,029	82,691	197,083
30	0,23	0,144	2,656	0,049	107,682	304,765
45	0,247	0,161	3,000	0,076	122,439	427,204
60	0,264	0,178	3,344	0,106	137,333	564,537
90	0,3	0,214	4,073	0,139	167,675	732,212
120	0,345	0,259	4,984	0,180	205,559	937,771
150	0,362	0,276	5,328	0,230	221,242	1159,013
180	0,4	0,314	6,097	0,283	253,986	1412,999
210	0,429	0,343	6,684	0,344	279,783	1692,782
240	0,465	0,379	7,413	0,411	311,454	2004,236
300	0,476	0,390	7,636	0,485	323,269	2327,505
360	0,5	0,414	8,121	0,561	345,649	2673,154
420	0,566	0,480	9,457	0,642	402,068	3075,223
480	0,57	0,484	9,538	0,737	409,057	3484,280

F2R2						
t (Menit)	Absorbansi	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 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$)
0	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
5	0,062	0,060	0,955	0,000	38,036	38,036
10	0,087	0,085	1,462	0,010	58,563	96,599
15	0,105	0,103	1,826	0,024	73,650	170,248
30	0,112	0,110	1,968	0,042	80,018	250,266
45	0,122	0,120	2,170	0,062	88,859	339,125
60	0,132	0,130	2,372	0,084	97,782	436,907
90	0,171	0,169	3,162	0,108	130,154	567,061
120	0,187	0,185	3,486	0,139	144,307	711,368
150	0,251	0,249	4,781	0,174	197,268	908,636
180	0,265	0,263	5,065	0,222	210,454	1119,090
210	0,321	0,319	6,198	0,272	257,598	1376,687
240	0,345	0,343	6,684	0,334	279,405	1656,093
300	0,419	0,417	8,182	0,401	341,699	1997,792
360	0,43	0,428	8,405	0,483	353,821	2351,613
420	0,508	0,506	9,984	0,567	420,023	2771,635
480	0,578	0,576	11,401	0,667	480,407	3252,042

F2R3						
t (Menit)	Absorbansi	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 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$)
0	0,05	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
5	0,096	0,046	0,672	0,000	26,754	26,754
10	0,096	0,046	0,672	0,007	27,022	53,776
15	0,102	0,052	0,794	0,013	32,124	85,900
30	0,122	0,072	1,198	0,021	48,557	134,457
45	0,149	0,099	1,745	0,033	70,792	205,250
60	0,179	0,129	2,352	0,051	95,662	300,912
90	0,224	0,174	3,263	0,074	132,862	433,774
120	0,225	0,175	3,283	0,107	134,967	568,740
150	0,287	0,237	4,538	0,140	186,236	754,977
180	0,35	0,300	5,814	0,185	238,812	993,789
210	0,36	0,310	6,016	0,243	249,184	1242,973
240	0,389	0,339	6,603	0,303	274,949	1517,922
300	0,457	0,407	7,980	0,370	332,375	1850,298
360	0,498	0,448	8,810	0,449	368,592	2218,889
420	0,585	0,535	10,571	0,537	442,208	2661,097
480	0,598	0,548	10,834	0,643	456,892	3117,989

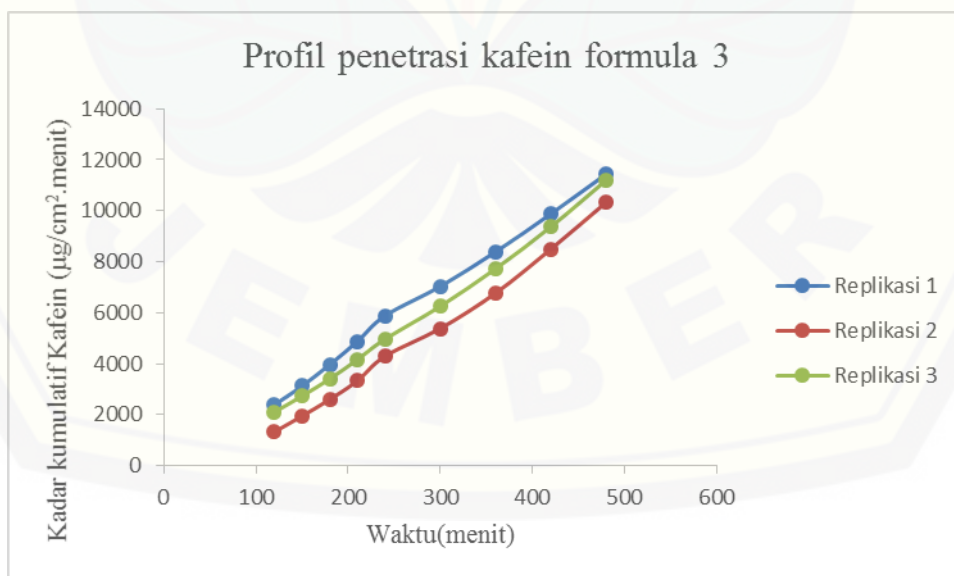


F.3 Tabulasi hasil dan profil massa kafein tertransportasi pada pengujian penetrasi sediaan gel kafein formula 3

F3R1						
t (Menit)	Absorbansi	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 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$)
0	0,157	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
5	0,197	0,040	0,551	0,000	21,919	21,919
10	0,216	0,059	0,935	0,006	37,449	59,368
15	0,264	0,107	1,907	0,015	76,502	135,871
30	0,295	0,138	2,534	0,034	102,243	238,114
45	0,308	0,151	2,798	0,059	113,728	351,842
60	0,339	0,182	3,425	0,087	139,823	491,664
90	0,373	0,216	4,113	0,121	168,585	660,249
120	0,438	0,281	5,429	0,163	222,603	882,852
150	0,518	0,361	7,049	0,217	289,232	1172,084
180	0,576	0,419	8,223	0,287	338,777	1510,861
210	0,643	0,486	9,579	0,370	396,042	1906,904
240	0,646	0,489	9,640	0,465	402,273	2309,177
300	0,836	0,679	13,486	0,562	559,222	2868,398
360	0,988	0,831	16,563	0,697	687,079	3555,478
420	1,013	0,856	17,069	0,862	713,819	4269,297
480	1,093	0,936	18,688	1,033	785,082	5054,379

F3R2						
t (Menit)	Absorbansi	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 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$)
0	0,109	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
5	0,148	0,039	0,530	0,000	21,113	21,113
10	0,151	0,042	0,591	0,005	23,742	44,855
15	0,158	0,049	0,733	0,011	29,618	74,473
30	0,2	0,091	1,583	0,019	63,756	138,229
45	0,218	0,109	1,947	0,034	78,891	217,120
60	0,284	0,175	3,283	0,054	132,852	349,972
90	0,337	0,228	4,356	0,087	176,869	526,841
120	0,378	0,269	5,186	0,130	211,643	738,484
150	0,456	0,347	6,765	0,182	276,564	1015,048
180	0,498	0,389	7,615	0,250	313,103	1328,151
210	0,585	0,476	9,377	0,326	386,243	1714,394
240	0,63	0,521	10,287	0,420	426,239	2140,633
300	0,727	0,618	12,251	0,523	508,502	2649,135
360	0,816	0,707	14,053	0,645	585,099	3234,234
420	1,082	0,973	19,437	0,786	805,049	4039,284
480	1,176	1,067	21,340	0,980	888,537	4927,820

F3R3						
t (Menit)	Absorbansi	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 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$)
0	0,026	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
5	0,05	0,024	0,227	0,000	9,026	9,026
10	0,108	0,082	1,401	0,002	55,855	64,880
15	0,154	0,128	2,332	0,016	93,482	158,362
30	0,201	0,175	3,283	0,040	132,285	290,647
45	0,228	0,202	3,830	0,072	155,350	445,997
60	0,257	0,231	4,417	0,111	180,244	626,241
90	0,312	0,286	5,530	0,155	226,324	852,565
120	0,394	0,368	7,190	0,210	294,605	1147,171
150	0,447	0,421	8,263	0,282	340,178	1487,348
180	0,475	0,449	8,830	0,365	366,031	1853,379
210	0,5	0,474	9,336	0,453	389,692	2243,071
240	0,597	0,571	11,300	0,546	471,576	2714,647
300	0,647	0,621	12,312	0,659	516,367	3231,014
360	0,782	0,756	15,045	0,783	630,058	3861,072
420	0,889	0,863	17,211	0,933	722,272	4583,344
480	1,193	1,167	23,364	1,105	974,102	5557,446



F.4 Contoh perhitungan massa kafein tertransportasi melalui membran menggunakan alat

Dissolution Tester

Pada pengambilan sampel formula 1 replikasi 1 diambil 5,0 ml sampel

Diketahui:

- Luas penampang membran = 12,56 cm²
- Serapan menit ke-120 – menit ke 0 = 0,281
- Persamaan regresi **$y = 0,0494x + 0,0128$**

Kadar Pengambilan Kafein menit ke-120

$$0,764 = 0,0494x + 0,0128$$

$$x = 15,206 \text{ ppm } (\mu\text{g/mL})$$

Faktor koreksi

$$\frac{5 \text{ mL}}{500 \text{ mL}} \times (0+1,097+1,907+3,223+6,522+8,101+10,045+12,757) =$$

$$0,437 \text{ ppm } (\mu\text{g/mL})$$

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

$$\frac{0,437 \mu\text{g/mL} + 15,206 \mu\text{g/mL}}{12,56 \text{ cm}^2} \times 500 \text{ mL} = 622,731 \mu\text{g/cm}^2$$

Maka kadar kumulatif kafein menit ke-120

$$0+43,677+76,348+129,487+262,123+327,576+408,162+520,145+622,731$$

$$= 2390,248 \mu\text{g/cm}^2 \cdot \text{menit}$$

F.5 Perhitungan *Flux*

FORMULA 1

- F1R1 (menit 120-480)

$$y = bx + a$$

$$y = 24,81x - 449$$

$$r = 0,9972$$

$$\text{Fluks} = 24,81 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- F1R2 (menit 120-480)

$$y = bx + a$$

$$y = 24,578x - 1773,3$$

$$r = 0,9961$$

$$\text{Fluks} = 24,578 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- F1R3 (menit 120-480)

$$y = bx + a$$

$$y = 24,958x - 1051,5$$

$$r = 0,9976$$

$$\text{Fluks} = 24,958 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- $\text{Rata-rata fluks} = \frac{24,81+24,578+24,953}{3} = 24,78$

- $SD = \sqrt{\frac{(24,78-24,81)^2+(24,78-24,578)^2+(24,78-24,953)^2}{2}} = 0,19$

- $CV = \frac{0,19}{24,78} \times 100\% = 0,76\%$

FORMULA 2

- F2R1 (menit 120-480)

$$y = bx + a$$

$$y = 6,9778x + 177,96$$

$$r = 0,993$$

$$\text{Fluks} = 6,9778 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- F2R2 (menit 120-480)

$$y = bx + a$$

$$y = 6,9415x - 103,47$$

$$r = 0,9974$$

$$\text{Fluks} = 6,9415 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- F2R3 (menit 120-180)

$$y = bx + a$$

$$y = 6,9914x - 252,48$$

$$r = 0,9977$$

$$\text{Fluks} = 6,9914 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- $\text{Rata-rata fluks} = \frac{6,9778+6,9415+6,9914}{3} = 6,97$

- $SD = \sqrt{\frac{(6,97-6,9778)^2+(6,97-6,9415)^2+(6,97-6,9914)^2}{2}} = 0,026$

- $CV = \frac{0,026}{6,97} \times 100\% = 0,37\%$

FORMULA 3

- F3R1 (menit 120-480)

$$y = bx + a$$

$$y = 11,493x - 527,16$$

$$r = 0,9988$$

$$\text{Fluks} = 11,493 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- F3R2 (menit 120-480)

$$y = bx + a$$

$$y = 11,356x - 683,11$$

$$r = 0,9952$$

$$\text{Fluks} = 11,356 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- F3R3 (menit 120-480)

$$y = bx + a$$

$$y = 11,813x - 264,73$$

$$r = 0,9956$$

$$\text{Fluks} = 11,813 \mu\text{g} / \text{cm}^2 \cdot \text{menit}$$

- $\text{Rata-rata fluks} = \frac{11,493 + 11,356 + 11,813}{3} = 11,554$

- $SD = \sqrt{\frac{(11,554 - 11,493)^2 + (11,554 - 11,356)^2 + (11,554 - 11,813)^2}{2}} = 0,23$

- $CV = \frac{0,23}{11,554} \times 100\% = 2,03\%$

F.5 Hasil Uji Statistik Fluks Sediaan Gel

Mann-Whitney Test

Ranks

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

Test Statistics^b

	flux
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

Mann-Whitney Test

Ranks

Formula	N	Mean Rank	Sum of Ranks
flux Formula 1	3	5.00	15.00

Formula 3	3	2.00	6.00
Total	6		

Test Statistics^b

	flux
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

Mann-Whitney Test

Ranks

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

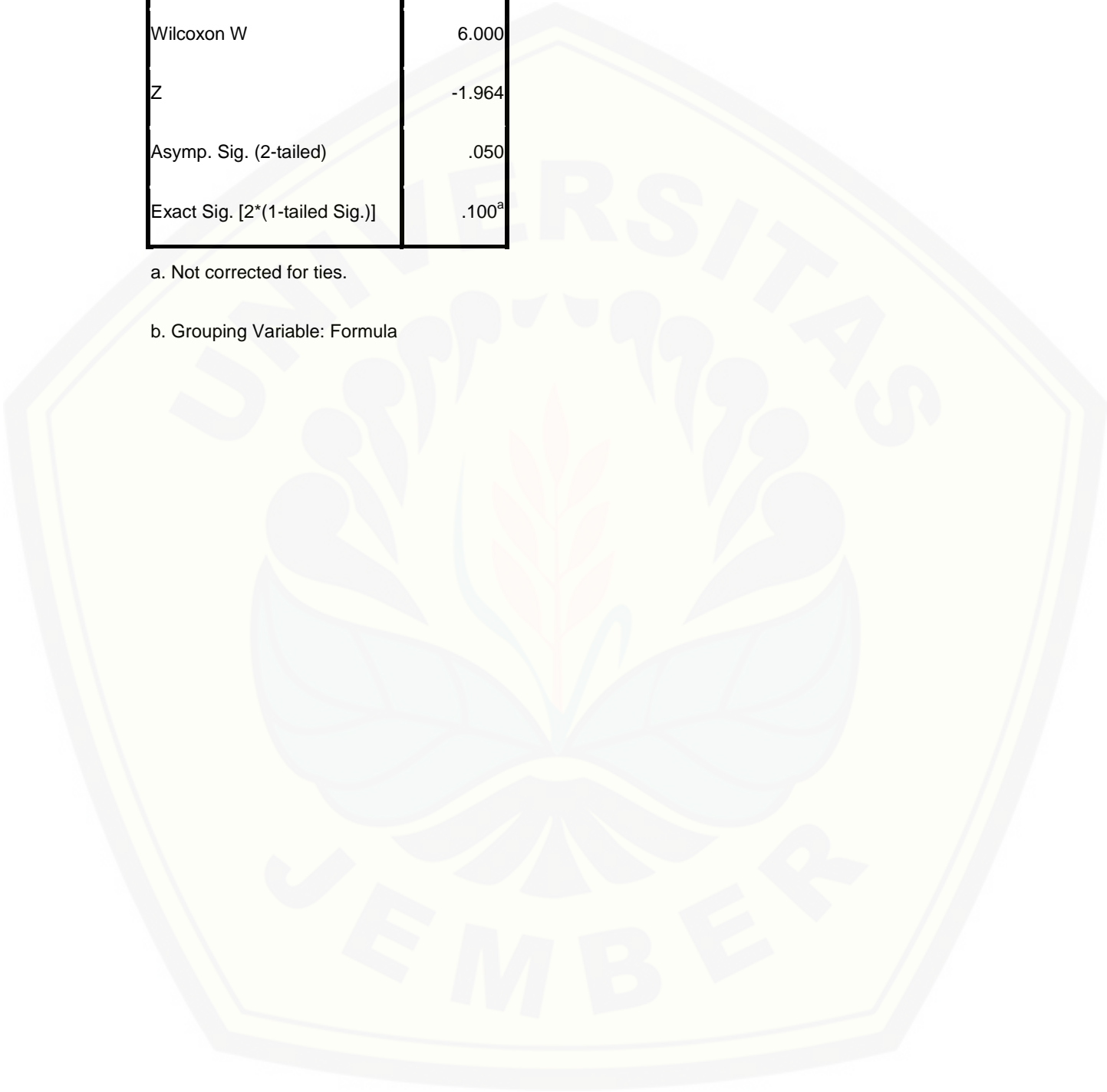
Test Statistics^b

	flux

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



G. PENENTUAN FORMULA OPTIMUM

G.1 Hasil pengujian dengan *software Design Expert trial* versi 9.0.5

Response 1 pH**ANOVA for Quadratic Mixture model**

*** Mixture Component Coding is L_Pseudo. ***

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F
Model	0.12	2	0.058	67.57	< 0.0001 significant
Linear Mixture	2.017E-003	1	2.017E-003	2.36	0.1756
AB	0.11	1	0.11	132.79	< 0.0001
Pure Error	5.133E-003	6	8.556E-004		
Cor Total	0.12	8			

The Model F-value of 67.57 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" less than 0.0500 indicate model terms are significant.

In this case A, B, AB are significant model terms.

Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant.

If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy),

model reduction may improve your model.

Std. Dev.	0.029	R-Squared	0.9575
Mean	4.02	Adj R-Squared	0.9433
C.V. %	0.73	Pred R-Squared	0.9044
PRESS	0.012	Adeq Precision	15.199

The "Pred R-Squared" of 0.9044 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9433;

i.e. the difference is less than 0.2.

"Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your

ratio of 15.199 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Component	Coefficient		Standard 95% CI 95% CI		
	Estimate	df	Error	Low	High VIF
A-Asam Laktat	3.92	1	0.017	3.88	3.96 1.25
B-Asam Sitrat	3.96	1	0.017	3.92	4.00 1.25
AB	0.95	1	0.083	0.75	1.16 1.50

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

$$\begin{aligned} \text{pH} = & \\ & +3.92 * A \\ & +3.96 * B \\ & +0.95 * AB \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Real Components:

$$\begin{aligned} \text{pH} = & \\ & +3.92000 * \text{Asam Laktat} \\ & +3.95667 * \text{Asam Sitrat} \\ & +0.95333 * \text{Asam Laktat} * \text{Asam Sitrat} \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Actual Components:

$$\begin{aligned} \text{pH} = & \\ & +3.92000 * \text{Asam Laktat} \\ & +3.95667 * \text{Asam Sitrat} \\ & +0.95333 * \text{Asam Laktat} * \text{Asam Sitrat} \end{aligned}$$

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

Response 2 Viskositas

ANOVA for Quadratic Mixture model

*** Mixture Component Coding is L_Pseudo. ***

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	Prob > F
Model	541.56	2	270.78	116.05	< 0.0001	significant
<i>Linear Mixture</i>	<i>130.67</i>	<i>1</i>	<i>130.67</i>	<i>56.00</i>	<i>0.0003</i>	
<i>AB</i>	<i>410.89</i>	<i>1</i>	<i>410.89</i>	<i>176.10</i>	<i>< 0.0001</i>	
Pure Error	14.00	6	2.33			
Cor Total	555.56	8				

The Model F-value of 116.05 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" less than 0.0500 indicate model terms are significant.

In this case A, B, AB are significant model terms.

Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant.

If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy),

model reduction may improve your model.

Std. Dev. 1.53 R-Squared 0.9748
 Mean 70.78 Adj R-Squared 0.9664
 C.V. % 2.16 Pred R-Squared 0.9433
 PRESS 31.50 Adeq Precision 21.544

The "Pred R-Squared" of 0.9433 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9664;

i.e. the difference is less than 0.2.

"Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your

ratio of 21.544 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Component	Coefficient		Standard Error	95% CI		High VIF
	Estimate	df		Low	High	
A-Asam Laktat	61.33	1	0.88	59.18	63.49	1.25
B-Asam Sitrat	70.67	1	0.88	68.51	72.82	1.25
AB	57.33	1	4.32	46.76	67.91	1.50

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

$$\begin{aligned} \text{Viskositas} = & \\ & +61.33 * A \\ & +70.67 * B \\ & +57.33 * AB \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Real Components:

$$\begin{aligned} \text{Viskositas} = & \\ & +61.33333 * \text{Asam Laktat} \\ & +70.66667 * \text{Asam Sitrat} \\ & +57.33333 * \text{Asam Laktat} * \text{Asam Sitrat} \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Actual Components:

$$\text{Viskositas} =$$

+61.33333 * Asam Laktat
 +70.66667 * Asam Sitrat
 +57.33333 * Asam Laktat * Asam Sitrat

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

Response 3 fluks

ANOVA for Quadratic Mixture model

*** Mixture Component Coding is L_Pseudo. ***

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value
Model	513.15	2	256.57	8413.64	< 0.0001 significant
<i>Linear Mixture</i>	<i>475.80</i>	<i>1</i>	<i>475.80</i>	<i>15602.58</i>	<i>< 0.0001</i>
<i>AB</i>	<i>37.35</i>	<i>1</i>	<i>37.35</i>	<i>1224.69</i>	<i>< 0.0001</i>
Pure Error	0.18	6	0.030		
Cor Total	513.33	8			

The Model F-value of 8413.64 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" less than 0.0500 indicate model terms are significant.

In this case A, B, AB are significant model terms.

Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant.

If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy),

model reduction may improve your model.

Std. Dev. 0.17 R-Squared 0.9996
 Mean 14.43 Adj R-Squared 0.9995
 C.V. % 1.21 Pred R-Squared 0.9992
 PRESS 0.41 Adeq Precision 176.650

The "Pred R-Squared" of 0.9992 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9995;

i.e. the difference is less than 0.2.

"Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your

ratio of 176.650 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Component	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
A-Asam Laktat	24.78	1	0.10	24.53	25.03	1.25
B-Asam Sitrat	6.97	1	0.10	6.72	7.22	1.25
AB	-17.29	1	0.49	-18.49	-16.08	1.50

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

$$\begin{aligned} \text{fluks} = & \\ & +24.78 * A \\ & +6.97 * B \\ & -17.29 * AB \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Real Components:

$$\begin{aligned} \text{fluks} = & \\ & +24.78033 * \text{Asam Laktat} \\ & +6.97023 * \text{Asam Sitrat} \\ & -17.28513 * \text{Asam Laktat} * \text{Asam Sitrat} \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Actual Components:

$$\begin{aligned} \text{fluks} = & \\ & +24.78033 * \text{Asam Laktat} \\ & +6.97023 * \text{Asam Sitrat} \\ & -17.28513 * \text{Asam Laktat} * \text{Asam Sitrat} \end{aligned}$$

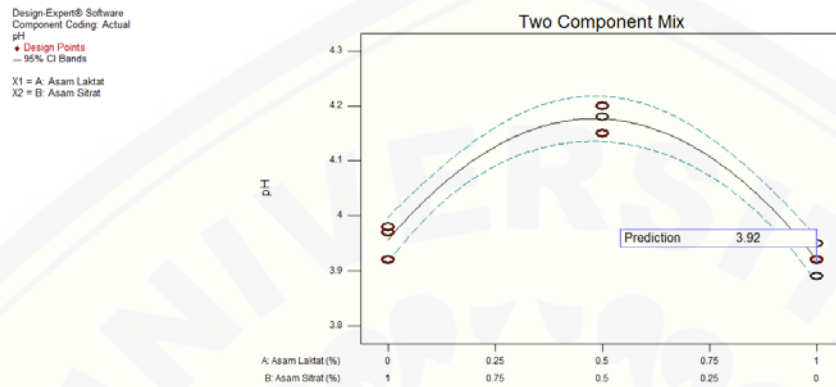
Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

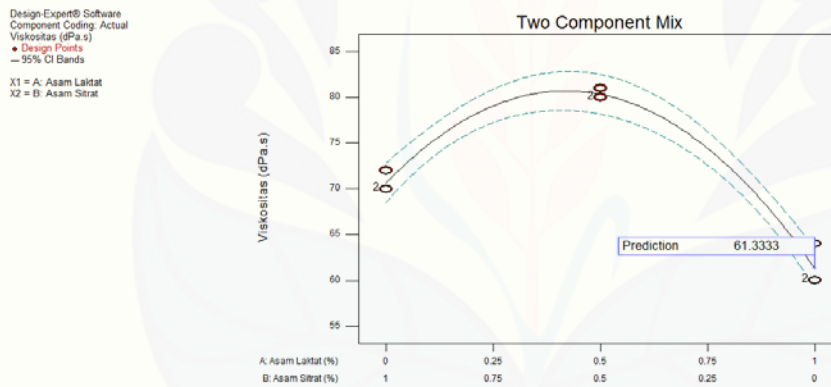
If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

G.2 Gambar *Contour plot*

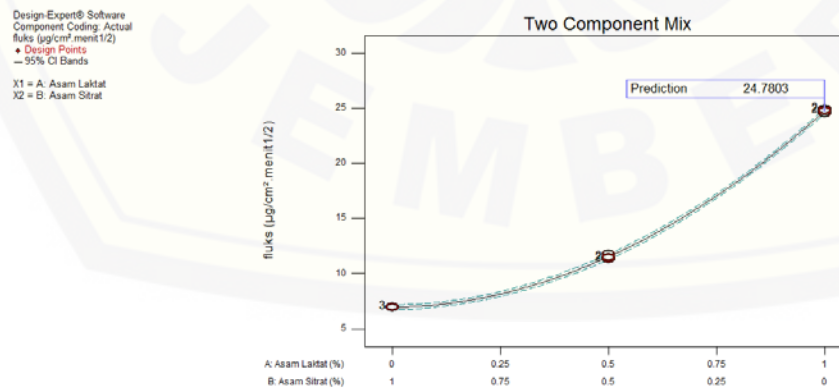
Contour plot respon pH



Contour plot respon viskositas



Contour plot respon flux



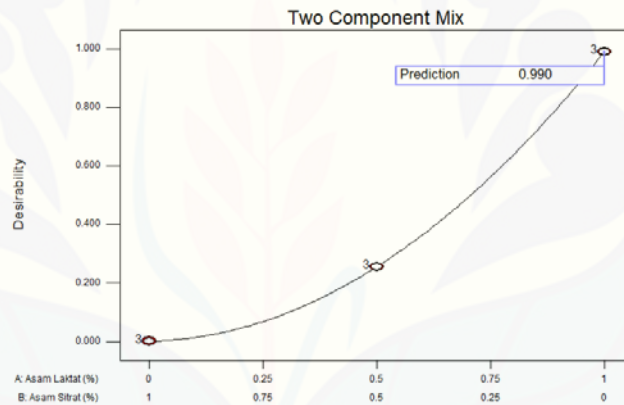
Constraints

Name	Goal	Lower		Upper		Importance
		Limit	Limit	Weight	Weight	
A:Asam Laktat	is in range	0	1	1	1	3
B:Asam Sitrat	is in range	0	1	1	1	3
pH	is in range	3.5	6.5	1	1	3
Viskositas	is in range	50	150	1	1	3
fluks	maximize	6.9415	24.953	1	1	3

Solutions

Number	Asam Laktat	Asam Sitrat	pH	Viskositas	fluks	Desirability
1	1.000	0.000	3.920	61.333	24.780	0.990 Selected

Design-Expert® Software
 Component Coding: Actual
 Desirability
 • Design Points
 X1 = A: Asam Laktat
 X2 = B: Asam Sitrat



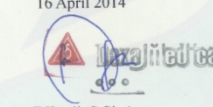
H. SERTIFIKAT ANALISIS KAFEIN

Certificate of Analysis

Item Number	: C-30035-00	Manufacturing Date	: 27-AUG-13
Description	: CAFFEINE ANHYDROUS	Expired Date	: 31-JUL-17
Batch No.	: 400197477		

NUMBER	CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	ACTUAL RESULTS	MEASURE	PASS
10	Appearance	Powder or shine needle form, white color, usually clotted, odorless	Conform		Accept
20	Solubility	Sparingly soluble in water and freely soluble in chloroform	Conform		Accept
30	Identification chemical reaction	Positive	Positive		Accept
31	Infrared absorption spectrophotometry	Positive	Positive		Accept
40	Sulphated ash	<= 0.1 %	0.0	%	Accept
50	Melting range	235 deg C - 239 deg C (determined after drying at 80 deg C for 4 hours)	238	deg	Accept
60	Loss on drying	<= 0.5 % (80 deg C, 4 hours)	0.0	%	Accept
70	Heavy metals	<= 10 ppm(Method II)	<= 10	ppm	Accept
80	Assay	98.5 % - 101.0 % (Calculated on the anhydrous basis)	100.2	%	Accept

16 April 2014



Effendi S.Si. Apt
Quality Manager

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