

# LAPORAN KEMAJUAN PENELITIAN



**PENGARUH KONSENTRASI CAMPURAN DMSO DAN *OLIVE OIL*  
PADA JALUR TRANSFOR NATRIUM DIKLOFENAK MELEWATI  
KULIT SECARA INVITRO MENGGUNAKAN PEMODELAN  
SOFTWARE WimSAM**

**Tim Pengusul :**

- |  |                         |
|--|-------------------------|
| <b>1. I Kadek Bagiana, M.Sc., Apt.</b>   | <b>NIDN 0607057201</b>  |
| <b>2. Yani Kresnawati, S.Farm., Apt.</b> | <b>NIY YP 041212047</b> |

**Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi  
“Yayasan Pharmasi Semarang”**

**Tahun Anggaran 2020**

Halaman Pengesahan

Judul : Pengaruh Konsentrasi Campuran DMSO dan *Olive Oil* Pada Jalur Transport Natrium Diklofenak Melalui Kulit Secara In Vitro Menggunakan Pemodelan Software WINSOAM

Peneliti  
Nama Lengkap : I Kadek Bagiana, M.Sc., Apt.  
Perguruan Tinggi : Stifar "Yayasan Pharmasi Semarang"  
NIDN : 0607057201  
Jabatan Fungsional : Asisten Ahli  
Program Studi : S1 Farmasi  
No. Hp : 09992406461  
E-mail : [bagianastifar@gmail.com](mailto:bagianastifar@gmail.com)

Anggota (1)  
Nama Lengkap : Yani Kresnawati, S.Farm., Apt.  
NIY : 041212047  
Program Studi : D3 Farmasi  
Tahun Pelaksanaan : 2020  
Sumber Dana : Hibah Yayasan  
Biaya Keseluruhan : Rp 9.538.000,00

Semarang, 6 Maret 2020

Mengetahui,  
Ketua STIFAR



Dr. Sri Haryanti, M.Si., Apt.  
NIY. 030195003

Ketua Peneliti

I Kadek Bagiana, M.Sc., Apt.  
NIY/040899006

Menyetujui,  
Ketua LPPM STIFAR



Dr. Endang Dwi Wulansari, M.Si., Apt.  
NIY 040203015

## DAFTAR ISI

|   | Halaman |
|---|---------|
| HALAMAN JUDUL.....  | i       |
| HALAMAN PENGESAHAN.....   | ii      |
| HALAMAN PERNYATAAN .....  | iii     |
| MOTTO DAN PERSEMBAHAN .....                                     | iv      |
| PRAKATA.....  | v       |
| SARI.....   | vii     |
| DAFTAR ISI.....   | viii    |
| DAFTAR TABEL.....   | xi      |
| DAFTAR GAMBAR .....   | xii     |
| DAFTAR LAMPIRAN.....  | xiii    |
| BAB I PENDAHULUAN .....   | 1       |
| 1.1 Latar Belakang Masalah.....                                 | 1       |
| 1.2 Rumusan Masalah .....                                       | 3       |
| 1.3 Batasan Masalah.....  | 3       |
| 1.4 Tujuan Penelitian .....                                     | 4       |
| 1.5 Manfaat Penelitian .....                                    | 5       |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA DAN HIPOTESIS.....                      | 6       |
| 2.1 Tinjauan Pustaka .....                                      | 6       |
| 2.1.1 Tinjauan Tentang Kulit Manusia .....                      | 6       |
| 2.1.1.1 Definisi Kulit.....                                     | 6       |
| 2.1.1.2 Struktur Kulit .....                                    | 6       |
| 2.1.1.3 Fungsi Kulit.....                                       | 10      |
| 2.1.1.4 Pemberian Obat Melalui Kulit .....                      | 10      |
| 2.1.1.5 Absorpsi Perkulatan .....                               | 11      |
| 2.1.1.6 Jalur Penetrasi Zat Melalui Kulit .....                 | 12      |
| 2.1.2 Tinjauan Tentang Penetrasi <i>Enhancers</i> .....         | 13      |
| 2.1.2.1 Peningkatan Penetrasi Secara Fisika.....                | 14      |
| 2.1.2.2 Peningkatan Penetrasi Secara Kimia.....                 | 16      |
| 2.1.3 Tinjauan Tentang Transdermal .....                        | 17      |
| 2.1.3.1 Keuntungan dan Kekurangan Transdermal.....              | 18      |
| 2.1.3.2 Faktor yang Mempengaruhi Bioavailabilitas Transdermal.. | 19      |

|  |   |           |
|--|---|-----------|
| 2.1.3.3                                | Parameter Penyerapan Sediaan Transdermal .....          | 19        |
| 2.1.3.4                                | Keterbatasan Bahan Obat dalam Sediaan Transdermal ..... | 19        |
| 2.1.4                                  | Tinjauan Tentang Gel.....                               | 20        |
| 2.1.4.1                                | Definisi Gel .....                                      | 20        |
| 2.1.4.2                                | Parameter Penentuan Kualitas Gel.....                   | 21        |
| 2.1.4.3                                | Keuntungan dan Kekurangan Sediaan Gel .....             | 22        |
| 2.1.5                                  | Tinjauan Tentang Komponen dalam Formulasi Gel.....      | 23        |
| 2.1.5.1                                | Natrium diklofenak (Zat Aktif).....                     | 23        |
| 2.1.5.2                                | Carbopol.....   | 24        |
| 2.1.5.3                                | DMSO .....  | 26        |
| 2.1.5.4                                | Minyak Zaitun ( <i>Olive oil</i> ) .....                | 27        |
| 2.1.5.5                                | Gliserin.....   | 27        |
| 2.1.5.6                                | Propil paraben .....                                    | 27        |
| 2.1.5.7                                | Metil paraben .....                                     | 28        |
| 2.1.5.8                                | Aquadestilata.....                                      | 29        |
| 2.1.5.9                                | Trietanolamin (TEA).....                                | 29        |
| 2.1.6                                  | Tinjauan Tentang Sel Difusi Franz .....                 | 29        |
| 2.1.7                                  | Tinjauan Tentang Spektrofotometri UV .....              | 32        |
| 2.1.8                                  | Tinjauan Tentang Difusi Zat Aktif.....                  | 33        |
| 2.1.9                                  | Tinjauan Tentang Metode Optimasi.....                   | 35        |
| 2.1.9.1                                | <i>Simplex Lattice Design</i> .....                     | 36        |
| 2.1.9.2                                | <i>Factorial Design</i> .....                           | 37        |
| 2.2                                    | Hipotesis.....  | 39        |
| <b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b> |   | <b>40</b> |
| 3.1                                    | Obyek Penelitian .....                                  | 40        |
| 3.2                                    | Sampel dan Teknik Sampling .....                        | 40        |
| 3.3                                    | Variabel Penelitian .....                               | 40        |
| 3.3.1                                  | Variabel Bebas .....                                    | 40        |
| 3.3.2                                  | Variabel Terikat .....                                  | 40        |
| 3.3.3                                  | Variabel Terkendali.....                                | 41        |
| 3.4                                    | Teknik Pengumpulan Data.....                            | 41        |
| 3.4.1                                  | Alat dan Bahan Yang Digunakan.....                      | 41        |
| 3.4.1.1                                | Alat yang Digunakan.....                                | 41        |
| 3.4.1.2                                | Bahan yang Digunakan .....                              | 41        |

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 3.4.2   | Prosedur Kerja.....                       | 41 |
| 3.4.2.1 | Formula .....                             | 41 |
| 3.5     | Skema Kerja.....                          | 43 |
| 3.5.1   | Evaluasi Sediaan Gel.....                 | 44 |
| 3.5.2   | Uji Penetrasi Gel Natrium diklofenak..... | 45 |
| 3.5.3   | Penentuan Formula Optimum .....           | 48 |
| 3.6     | Analisis Data .....                       | 48 |
|         | DAFTAR PUSTAKA .....                      | 45 |
|         | LAMPIRAN .....                            | 47 |

## DAFTAR TABEL

| Tabel  | Halaman |
|--|---------|
| 1. Rancangan Komposisi Komponen <i>Olive oil</i> dan DMSO pada Sediaan <i>Gel Transdermal</i> Metode <i>Simplex Lattice Design</i> ..... | 38      |
| 2. Formula <i>Gel Transdermal</i> Natrium diklofenak dengan <i>enhancer olive oil</i> dan DMSO .....                                     | 38      |

**DAFTAR GAMBAR**

| Gambar  | Halaman |
|---|---------|
| 1. Struktur Kulit Manusia .....                                 | 9       |
| 2. Struktur Kimia Dimetilsulfoksida .....                       | 26      |
| 3. Struktur Kimia <i>Propyl Paraben</i> .....                   | 27      |
| 4. Struktur Kimia <i>Methyl Paraben</i> .....                   | 28      |
| 5. Skema Diagram dari Sel Difusi Franz .....                    | 31      |
| 6. Profil Penyerapan Molekul yang Berdifusi melalui Kulit ..... | 33      |
| 7. Skema Kerja Penelitian .....                                 | 39      |

## RINGKASAN

Natrium diklofenak merupakan salah satu obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) yang memiliki efek analgesik. Natrium diklofenak memiliki kemampuan absorpsi yang sangat baik dalam saluran cerna dan waktu paruhnya yang pendek 1-3 jam sehingga frekuensi pemberian obatnya akan semakin sering.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh kombinasi DMSO dan *olive oil* pada mekanisme transpor natrium diklofenak menembus kulit.

Rancangan penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan obyek penelitian gel natrium diklofenak dengan enhancer kombinasi DMSO dan Olive Oil.

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang Masalah**

Natrium diklofenak merupakan salah satu obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) yang memiliki efek analgesik. Natrium diklofenak memiliki kemampuan absorpsi yang sangat baik dalam saluran cerna dan waktu paruhnya yang pendek 1-3 jam sehingga frekuensi pemberian obatnya akan semakin sering. Efek samping Na diklofenak sering menjadi masalah bagi penggunanya, terutama efek mual, gastritis, dan sakit kepala sehingga penggunaan obat ini harus dilakukan dengan hati-hati pada penderita tukak lambung (Syarif, 1998). Prosentase efek ulkus lambung pada pengguna natrium diklofenak mencapai 20% pasien mengalami ulkus lambung (Hendradi *et.al.*, 2012).

Untuk mengurangi efek samping pada saluran cerna, maka diberikan melalui rute penghantaran transdermal sehingga obat tidak kontak langsung dengan lambung. Transdermal adalah salah satu cara administrasi obat dengan bentuk sediaan semi padat berupa krim atau gel yang digunakan pada permukaan kulit, namun mampu menghantarkan obat masuk dalam tubuh melalui kulit (Lucida *et.al.*, 2008).

Natrium diklofenak dapat terakumulasi pada cairan sinovial sehingga efek terapi pada persendian menjadi lebih panjang (Wilmana, 1995). Natrium diklofenak diformulasikan dalam sediaan gel *transdermal* karena merupakan bentuk sediaan yang baik untuk obat natrium diklofenak. Keuntungan sediaan gel *transdermal* adalah obat mudah digunakan, obat tidak mengiritasi lambung dan

menghindari efek metabolisme lintas pertama Gel memiliki kandungan air yang tinggi sehingga hal tersebut dapat mendukung dalam formulasi dan obat tetap dapat dilepaskan dengan dilakukannya penambahan *enhancer* dalam formula yaitu untuk meningkatkan penetrasinya. Zat peningkat penetrasi merupakan zat tambahan yang dimaksudkan untuk meningkatkan jumlah zat yang terpenetrasi agar dapat digunakan untuk tujuan pengobatan sistemik melalui kulit (Agoes, 1993).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Sukmawati dan Suprpto, 2010) menjelaskan bahwa natrium diklofenak dalam gel memiliki penghantaran yang rendah yaitu memiliki kecepatan difusi 2,667 mg/menit, sehingga untuk menghasilkan penetrasi natrium diklofenak yang lebih besar diperlukan adanya penambahan peningkat penetrasi (*enhancer*). Senyawa peningkat penetrasi yang banyak digunakan adalah dimetilsulfoksida (DMSO), dimetil asetamida (DMA), dimetil formamida (DMF), propilenglikol, gliserol dan lain-lain (Williams dan Barry, 2004).

*Enhancer* yang digunakan dalam penelitian ini adalah *enhancer olive oil* dan DMSO. *Olive oil* atau minyak zaitun merupakan asam lemak yang mudah diserap melalui kulit sehingga dapat meningkatkan daya penetrasi zat aktif dari sediaan. Penelitian yang dilakukan oleh (Hussain *et.al.*, 2012), menunjukkan *olive oil* pada formulasi gel dengan zat aktif flurbiprofen dapat meningkatkan penetrasi percutan secara *in vitro* melalui membran kulit kelinci. Sedangkan DMSO merupakan suatu pelarut yang dapat melakukan penetrasi dengan sangat cepat. DMSO memiliki sifat aprotik dipolar, yaitu dapat melarutkan senyawa polar dan non polar. Selain

itu juga memiliki sifat ampifilik (memiliki sifat hidrofilik dan hidrofobik). Sifat ampifilik yang dimiliki DMSO mendukung kemampuan DMSO dalam menembus membran sel sehingga dapat melakukan penetrasi ke dalam sel (Sum dan Pablo, 2003).

Berdasarkan hal-hal tersebut diatas, maka akan dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh kombinasi DMSO dan *olive oil* pada mekanisme transfor natrium diklofenak menembus kulit.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut dapat dirumuskan beberapa masalah antara lain :

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi kombinasi DMSO dan *olive oil* terhadap daya penetrasi Natrium diklofenak dan mekanisme transfor natrium diklofenak dalam menembus kulit secara invitro
2. Berapakah konsentrasi campuran DMSO dan *olive oil* yang paling baik dalam meningkatkan daya penetrasi natrium diklofenak menembus kulit

## **1.3 Batasan Masalah**

1. Bentuk sediaan yang dibuat adalah dalam bentuk gel. Gel merupakan suatu sediaan semi padat yang terdiri dari suspensi partikel anorganik kecil atau molekul organik besar dan terpenetrasi oleh suatu cairan.
2. Bahan aktif yang digunakan adalah natrium diklofenak.

3. DMSO dan *olive oil* adalah bahan yang digunakan untuk *enhancer*. *Enhancer* digunakan dalam sediaan transdermal dengan tujuan mempermudah transfer obat melewati kulit.
4. Karakteristik fisik sediaan meliputi organoleptis, homogenitas, pH, viskositas, uji daya sebar dan uji daya lekat.
5. Uji penetrasi diukur menggunakan metode sel difusi Franz yaitu difusi sel vertikal dengan menggunakan membran kulit tikus
6. Kulit tikus yang digunakan adalah kulit tikus bagian punggung dari tikus jantan galur Wistar.
7. Media penetrasi yang digunakan adalah larutan *buffer phosphate* 7,4 dan penetrasi dilakukan selama 6 jam.
8. Umur tikus yang digunakan 2-3 bulan.

#### **1.4 Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi DMSO dan *olive oil* sebagai *enhancer* pada kemampuan dan model transfer Natrium diklofenak dari sediaan gel *transdermal* dalam menembus kulit.
2. Menentukan konsentrasi campuran DMSO dan *olive oil* pada model transfer natrium diklofenak dalam menembus kulit.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh konsentrasi campuran DMSO dan *olive oil* sebagai *enhancer* sehingga di dapatkan formula

yang dapat menghantarkan natrium diklofenak melewati kulit dalam sediaan gel *transderma*.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA DAN HIPOTESIS**

#### **2.1 Tinjauan Pustaka**

##### **2.1.1 Tinjauan Tentang Kulit Manusia**

###### **2.1.1.1 Definisi Kulit**

Kulit merupakan organ yang esensial dan vital serta merupakan cermin kesehatan dan kehidupan. Kulit juga sangat kompleks, elastis, dan sensitif, serta bervariasi pada keadaan iklim, umur, seks, ras, dan lokasi tubuh (Wasitaatmadja, 1997). Kulit merupakan suatu organ besar yang berlapis-lapis, kulit menutupi permukaan lebih dari 20.000 cm<sup>2</sup> dan mempunyai bermacam-macam fungsi dan kegunaan (Lachman dkk., 1994).

###### **2.1.1.2 Struktur Kulit**

Kulit terbagi atas dua lapisan utama, yaitu:

###### **1. Epidermis**

Ketebalan epidermis berbeda-beda pada berbagai bagian tubuh, yang paling tebal ukurannya 1 mm, misalnya pada telapak kaki dan telapak tangan, dan lapisan yang tipis berukuran 0,1 mm terdapat pada kelopak mata, pipi, dahi, dan perut. Sel-sel epidermis ini disebut keratinosit.

Para ahli histologi membagi epidermis dari bagian terluar hingga kedalam menjadi 5 lapisan, yakni:

###### **a. Lapisan Tanduk (*Stratum corneum*), sebagai lapisan yang paling atas.**

Stratum korneum adalah lapisan paling luar epidermis yang disebut juga lapisan tanduk. Stratum korneum merepresentasikan fase akhir diferensiasi kulit.

Tiap sel mempunyai diameter sebesar 40  $\mu\text{m}$  dan ketebalan sebesar 0,5  $\mu\text{m}$ . Stratum korneum terdiri dari sel korneosit yang tersusun rapat. Setiap lapisan korneosit terdiri hampir selusin sel.

Bila dilihat secara melintang, stratum korneum menyerupai struktur batu bata dan semen pada dinding. Korneosit “batu bata” itu mengandung keratin terhidrasi yang berada diantara *bilayer lipid* “semen”. *Bilayer lipid* itu terdiri dari seramida, asam lemak dan kolesterol. Permeabilitas obat ditentukan oleh kandungan *lipid* dalam stratum korneum. *Lipid* juga berperan dalam menjaga kohesi dan deskuamasi (pengelupasan) stratum korneum.

Sel di stratum korneum berasal dari lapisan epidermis di bawahnya yang mengalami diferensiasi. Epidermis terdiri dari beberapa strata sel berdasarkan tingkat diferensiasinya. Sel-sel di epidermis berasal dari basal lamina yang berada di antara epidermis dan dermis. Pada basal lamina ini terdapat melanosit, sel langerhans dan dua tipe sel keratin. Sel keratin tipe pertama berfungsi sebagai sel yang mempunyai kapasitas untuk menghasilkan sel baru dan sel keratin tipe kedua berfungsi sebagai jangkar yang mengaitkan epidermis ke membran dasar.

Membran dasar ini mempunyai ketebalan sebesar 50-70 nm dan terdiri dari dua lapisan yaitu lamina densa dan lamina lusida. Kedua lapisan ini tersusun atas protein seperti kolagen tipe IV, laminin, dan fibronektin. Kolagen tipe IV berfungsi untuk mempertahankan stabilitas membran dasar, laminin dan fibronektin berfungsi dalam perekatan antara keratinosit basal dan membran dasar.

Stratum korneum berperan sebagai penghalang penetrasi utama untuk banyak zat. Kemampuan stratum korneum sebagai penghalang terkait dengan laju pergantian kulit yang tinggi, densitas penyusun sel yang sangat kompak dan luas permukaan yang rendah untuk transportasi sel. Stratum korneum juga berperan untuk mencegah hilangnya komponen internal tubuh, terutama air, ke lingkungan luar (Touitou dan Barry, 2010).

b. Lapisan Jernih (*Stratum lusidum*), disebut juga “lapisan *barrier*”.

*Stratum lusidum* terletak tepat di bawah stratum corneum, merupakan lapisan tipis, jernih, mengandung eleidin, sangat tampak jelas pada telapak tangan dan telapak kaki.

c. Lapisan Berbutir-butir (*Stratum granulosum*).

*Stratum granulosum* tersusun oleh sel-sel keratinoit yang terbentuk poligonal, berbutir kasar, berinti mengkerut.

d. Lapisan Malphigi (*Stratum spinosum*) yang selnya seperti berduri.

Lapisan malphigi memiliki sel yang berbentuk kubus dan seperti berduri. Intinya besar dan oval. Setiap sel berisi filamen-filamen kecil yang terdiri atas serabut protein. Cairan limfe masih ditemukan mengitari sel-sel dalam lapisan malphigi ini.

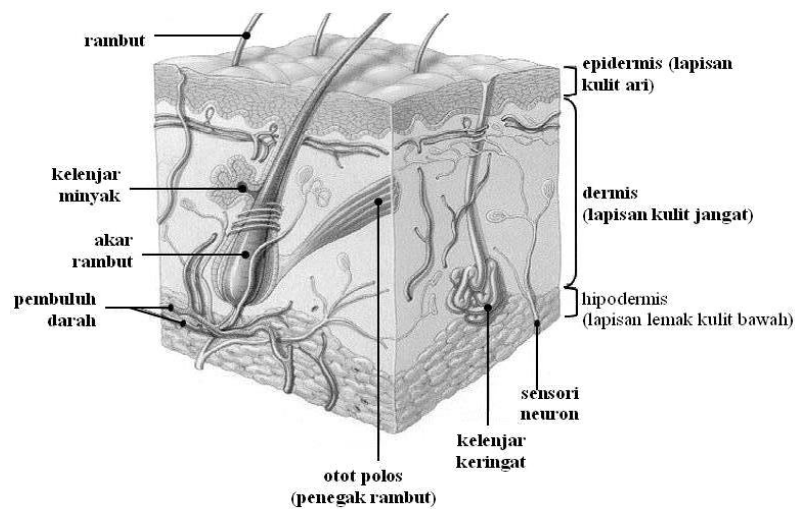
e. Lapisan Basal (*Stratum germinativum*)

Lapisan basal adalah lapisan terbawah epidermis. Di dalam stratum germinativum juga terdapat sel-sel melanosit, yaitu sel-sel tidak mengalami keratinisasi dan fungsinya hanya membentuk pigmen melanin dan memberikannya kepada sel-sel keratinosit melalui dendrit-dendritnya (Tranggono dan Latifah, 2007).

## 2. Dermis

Berbeda dengan epidermis yang tersusun oleh sel-sel dalam berbagai bentuk dan keadaan, dermis terutama terdiri dari bahan dasar serabut kolagen dan elastin, yang berbeda di dalam substansi dasar yang bersifat koloid dan terbuat dari gelatin mukopolisakarida. Serabut kolagen dapat mencapai 72% dari keseluruhan berat kulit manusia bebas lemak.

Di dalam dermis terdapat adneksa-adneksa kulit seperti folikel rambut, papila rambut, kelenjar keringat, kelenjar sebacea, otot penggerak rambut, ujung pembuluh darah dan ujung saraf, juga sebagian serabut lemak yang terdapat pada lapisan lemak bawah kulit atau subkutis (Tranggono dan Latifah, 2007 : 13).



**Gambar 1. Struktur Kulit Manusia  
(Wasitaatmadja, 1997)**

## 3. Lapisan Subkutan Berlemak (*hypodermis*)

Lapisan ini merupakan kelanjutan dermis yang terdiri dari jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak di dalamnya. Lapisan sel lemak disebut penikulus adiposis, berfungsi sebagai cadangan makanan. Di lapisan ini terdapat ujung-ujung saraf tepi, pembuluh darah, dan saluran getah bening (Wasitaatmadja, 1997).

### 2.1.1.3 Fungsi Kulit

1. Fungsi mekanik yaitu mencegah gerakanya dan membatasi jaringan di bawahnya, tergantung pada dermis dan epidermis. Kulit bersifat elastis dapat meregang dan bersifat reversibel. Serabut kolagen tetap dan tidak berperan dalam menjaga tekanan.
2. Fungsi pelindung
  - a. Sawar mikrobiologi. *Stratum korneum* merupakan pertahanan terhadap mikroorganisme dan fungsi pelindung. Sekresi sebacea dan ektrin meninggalkan asam mantel pada permukaan kulit dengan pH 4,2-5,6 dan merupakan sawar terhadap bakteri.
  - b. Bekerja dalam dua arah yaitu kehilangan air badan, elektrolit, zat badan dan sawar terhadap masuknya zat molekul kimia yang merugikan badan. *Stratum korneum* membantu dalam tahap pembatasan kecepatan absorpsi perkutan walaupun dapat merintangi penetrasi obat yang hidrofobik.

### 2.1.1.4 Pemberian Obat Melalui Kulit

Tujuan umum penggunaan obat pada terapi dermatologi adalah untuk menghasilkan efek terapeutik pada tempat-tempat spesifik di jaringan epidermis. Absorpsi perkutan didefinisikan sebagai absorpsi yang dapat menembus lapisan *stratum korneum* (lapisan tanduk) dan berlanjut menembus lapisan di bawahnya dan akhirnya masuk ke sirkulasi darah (Lachman *et.al.*, 1994).

Prinsip absorpsi obat melalui kulit adalah difusi pasif yaitu proses dimana suatu substansi bergerak dari daerah suatu sistem ke daerah lain dan terjadi penurunan kadar gradien yang diikuti Bergeraknya molekul. Difusi pasif merupakan bagian terbesar dari proses transmembran bagi umumnya obat. Daya

dorong untuk difusi pasif ini adalah perbedaan konsentrasi obat pada kedua sisi membran sel (Martin *et.al.*, 1993).

#### **2.1.1.5 Absorpsi Perkutan**

Absorpsi perkutan adalah masuknya molekul obat dari kulit ke dalam jaringan di bawah kulit, kemudian masuk ke dalam sirkulasi darah dengan mekanisme difusi pasif. Penyerapan perkutan merupakan gabungan fenomena penembusan senyawa dari lingkungan luar ke bagian dalam kulit ke dalam peredaran darah dan kelenjar getah bening. Istilah perkutan menunjukkan bahwa penembusan terjadi pada lapisan epidermis dan penyerapan dapat terjadi pada lapisan epidermis yang berbeda (Aiache *et al.*, 1993).

Penembusan molekul dari luar ke bagian dalam secara nyata dapat terjadi baik melalui penetrasi transdermal maupun penetrasi *transappendageal*. Kulit merupakan organ yang bersifat aktif secara metabolik dan kemungkinan dapat merubah obat setelah penggunaan secara topikal. Biotransformasi yang terjadi dapat berperan sebagai faktor penentu kecepatan (*rate limiting step*) pada proses absorpsi perkutan (Swarbrick dan Boylan, 1995).

##### **1. Penetrasi *Transappendageal***

Penetrasi melalui rute *transappendageal* adalah penetrasi melalui kelenjar-kelenjar dan folikel yang ada pada kulit (Swarbrick dan Boylan, 1995). Pada penetrasi *transappendageal* akan membawa senyawa obat melalui kelenjar keringat dan folikel rambut yang berhubungan dengan kelenjar sebaceous. Rute *transappendageal* merupakan rute yang sedikit digunakan untuk transport molekul obat, karena hanya mempunyai daerah yang kecil (kurang dari 0,1% dari total permukaan kulit). Rute ini berperan penting pada beberapa senyawa polar

dan molekul ion yang hampir tidak berpenetrasi melalui *stratum corneum* (Moghimi *et.al.*, 1999).

Rute *transappendageal* dapat menghasilkan difusi yang cepat dan segera setelah penggunaan obat karena dapat menghilangkan waktu yang diperlukan oleh obat untuk melintasi *stratum corneum*. Difusi melalui *transappendageal* ini dapat terjadi dalam 5 menit dari pemakaian obat (Swarbrick dan Boylan, 1995).

## 2. Penetrasi Transpidermal

Sebagian obat berpenetrasi melintasi *stratum corneum* melalui ruang intraseluler dan ekstraseluler. Kulit normal jalur penetrasi obat umumnya melalui epidermis (transpidermal), dibandingkan penetrasi melalui folikel rambut maupun melewati kelenjar keringat (*transappendageal*). Prinsip masuknya penetran ke dalam *stratum corneum* adalah adanya koefisien partisi dari penetran. (Swarbrick dan Boylan, 1995).

### 2.1.1.6 Jalur Penetrasi Zat Melalui Kulit

Ada 3 jalur masuknya zat melalui *lipid* di *stratum korneum*, yaitu jalur interseluler, jalur transseluler dan jalur *transappendageal*. Dua faktor penentu utama transportasi zat melalui kulit adalah integritas *stratum korneum* sebagai penghalang penetrasi dan interaksi yang terjadi antara pembawa zat ataupun antara zat-kulit.

#### 1. Jalur Interseluler atau Jalur Paraseluler

Jalur interseluler yaitu zat berpenetrasi melewati antar sel korneosit yaitu di domain *lipid* *stratum korneum*. Jalur ini dilewati oleh hampir sebagian besar zat yang berukuran  $< 0,1 \mu\text{m}$ . Hal-hal yang berpengaruh transportasi zat melalui jalur

interseluler adalah karakteristik zat seperti ukuran molekul, lipofilisitas, muatan, titik leleh dan variasi formula.

## 2. Jalur Intraseluler atau Jalur Transseluler

Jalur intraseluler adalah jalur transportasi melewati sel korneosit. Pada awalnya diperkirakan bahwa mekanisme difusi intraseluler adalah jalur yang mendominasi untuk transport zat melalui kulit. Bukti eksperimental menunjukkan bahwa jalur transport utama melalui stratum korneum adalah melalui jalur interseluler.

## 3. Jalur *Transappendageal*

Jalur transappendageal adalah jalur transportasi zat melalui pori-pori folikel rambut atau melalui kelenjar sebacea. Jalur ini kurang signifikan dalam transportasi zat karena mempunyai luas permukaan yang kecil yaitu hanya sebesar 0,1% dari luas permukaan kulit (Murthy, 2011).

### 2.1.2 Tinjauan Tentang Penetrasi *Enhancers*

Pengurangan resistensi pada *stratum corneum* dan variasi biologis dari *stratum corneum*, digunakan bahan-bahan yang dapat meningkatkan penetrasi dalam kulit. Senyawa peningkat penetrasi lazim digunakan dalam sediaan transdermal dengan tujuan mempermudah transfer obat melewati kulit. Beberapa persyaratan bahan-bahan yang dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi perkutan antara lain bersifat tidak toksik, tidak mengiritasi dan tidak menyebabkan alergi, tidak memiliki aktivitas farmakologi, dapat bercampur dengan bahan aktif dan pembawa dalam sediaan, dapat diterima oleh kulit dan dengan segera dapat mengembalikan fungsi kulit ketika dihilangkan dari sediaan (Swarbrick dan Boylan, 1995).

Peningkat penetrasi dapat digunakan dalam formulasi obat transdermal untuk memperbaiki fluks obat yang melewati membran. Fluks obat yang melewati membran dipengaruhi oleh koefisien difusi obat melewati membran stratum corneum, konsentrasi efektif obat yang terlarut dalam pembawa, koefisien partisi antara obat dengan *stratum corneum* dan dengan tebal lapisan membran. Peningkat penetrasi yang efektif dapat meningkatkan penghalangan dari stratum corneum. Peningkat penetrasi dapat bekerja melalui tiga mekanisme yaitu dengan cara merusak struktur *stratum corneum*, berinteraksi dengan protein interseluler dan memperbaiki partisi obat, *coenhancer* atau cosolvent ke dalam stratum corneum (Swarbrick dan Boylan, 1995).

Bahan yang dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi antara lain : air, sulfoksida, dan senyawa sejenis azone, pyrrolidones, asam-asam lemak, alkohol, dan glikol, surfaktan, urea, minyak atsiri, terpen, dan fosfolipid (Swarbrick dan Boylan, 1995).

Air dapat berfungsi sebagai peningkat penetrasi karena air akan meningkatkan hidrasi pada jaringan kulit sehingga akan meninggalkan penghantaran obat baik untuk obat-obat yang bersifat hidrofilik maupun lipofilik. Air juga akan mempengaruhi kelarutan obat dalam *stratum corneum* dan mempengaruhi partisi ke dalam membran (Williams dan Barry, 2004).

#### **2.1.2.1 Peningkatan Penetrasi Secara Fisika**

Peningkatan penetrasi secara fisika dapat dilakukan dengan :

##### **1. Tato Obat (*Medicated Tattoos*)**

Merupakan modifikasi dari tato biasa, yaitu tato ini mengandung bahan obat. Tidak dapat ditentukan durasi dari sediaan ini. Tato dilepas apabila sudah

terjadi perubahan warna. Obat yang biasa digunakan antara lain acetaminophen, vitamin C dan lain-lain.

## 2. Gelombang Tekanan

Gelombang tekanan dihasilkan dari radiasi laser yang kuat dapat meningkatkan permeabilitas stratum korneum dan membran sel.

## 3. Frekuensi Radio

Cara ini melibatkan pemaparan kulit pada frekuensi tinggi, sekitar 100 KHz, yang menyebabkan pembentukan kanal mikro pada membran sel.

## 4. *Magnetophoresis*

Magnetophoresis merupakan suatu gaya dorong untuk meningkatkan penetrasi obat melalui kulit. Magnetophoresis menyebabkan perubahan struktur kulit sehingga meningkatkan permeabilitasnya.

## 5. *Ionthophoresis*

Merupakan peningkatan penetrasi obat melalui kulit menggunakan arus listrik. Obat digunakan di bawah elektroda yang memiliki muatan yang sama dengan obat, dan elektroda lain dengan muatan berbeda ditempatkan pada bagian tubuh yang lain.

## 6. Elektroporasi

Merupakan metode peningkat penetrasi dengan menggunakan tegangan tinggi (5031000 volt) dalam waktu yang sangat singkat (mikrosekon atau milisekon).

## 7. Mikroporasi

Merupakan metode dengan menggunakan jarum mikro yang hanya menembus stratum korneum dan meningkatkan permeabilitasnya.

## 8. Injeksi Tanpa Jarum

Merupakan metode bebas rasa sakit untuk memasukkan obat ke dalam kulit. Dilakukan dengan menembakkan partikel cair dan padat dengan kecepatan supersonik ke dalam stratum korneum.

## 9. *Sonophoresis*

Menggunakan energi ultrasonik untuk meningkatkan penetrasi obat, biasanya digunakan frekuensi 203100 KHz.

### **2.1.2.2 Peningkatan Penetrasi Secara Kimia**

Tujuan peningkatan penetrasi adalah untuk mempercepat secara reversibel pengurangan barrier stratum korneum tanpa merusak sel dan bekerja secara reversibel.

1. Sifat *enhancer* kimia yang ideal adalah :
  - a. *Inert* secara farmakologi
  - b. Nontoksik, noniritasi dan nonalergik
  - c. *Onset of action* obat cepat dan durasi kerja obat yang digunakan sesuai dan dapat diperkirakan
  - d. Dengan penghilangan *enhancer*, stratum korneum segera pulih kembali.
  - e. Kompatibel secara fisika dan kimia dengan berbagai bahan obat
  - f. Merupakan pelarut yang baik bagi obat
  - g. Mudah disapkan pada kulit dan cocok dengan kulit
  - h. Tidak mahal dan dapat diterima secara kosmetik
  - i. Bekerja satu arah, yaitu membantu masuknya zat dari luar ke dalam tubuh, tapi mencegah keluarnya material endogen dari dalam tubuh

## 2. Mekanisme kerja *enhancer* kimia

*Enhancer* kimia dapat bekerja dengan salah satu atau lebih mekanisme utama berikut ini :

- a. Meruntuhkan struktur lipid stratum korneum yang rapat
- b. Berinteraksi dengan struktur protein interseluler
- c. Meningkatkan partisi obat atau pelarut ke dalam stratum korneum

### 2.1.3 Tinjauan Tentang Transdermal

*Transdermal* adalah salah satu cara pengiriman obat dalam bentuk sediaan farmasi atau obat berupa krim, gel atau *patch* yang digunakan pada permukaan kulit, namun mampu menghantarkan obat masuk ke sistemik melalui kulit. Bentuk transdermal menjadi pilihan utama untuk obat-obat apabila diberikan secara oral bisa memberikan efek samping yang tidak diinginkan. Misalnya efek penggumpalan darah akibat estrogen oral, atau iritasi lambung pada obat-obat antiinflamasi non steroid dan aspirin atau asetosal (Lucida *et.al.*, 2008).

Sediaan kosmetik dan dermatologi ditujukan untuk pemakaian melalui kulit misalnya *lotio*, salep, krim, *suspense*, emulsi yang digunakan untuk pengobatan kulit, perawatan kulit, dan untuk sirkulasi sistemik, dimana obat menembus permukaan kulit kemudian obat masuk ke sirkulasi sistemik. Obat yang masuk ke sirkulasi sistemik dapat dibuktikan dengan pemeriksaan kadar obat dalam darah atau dalam urin. Dimana kadar obat yang masuk dalam sirkulasi sistemik “tidak sengaja” atau jumlahnya kecil sehingga efeknya tidak dirasakan oleh pasien.

Obat berpenetrasi ke kulit utuh melalui dinding folikel rambut, kelenjar minyak, atau kelenjar lemak dan juga melalui celah antar sel dari epidermis. Obat

dapat terpenetrasi dengan mudah dalam kondisi kulit yang rusak (robek, iritasi, pecah-pecah, dll), penetrasinya lebih banyak dari pada kulit normal karena kulit rusak telah kehilangan sebagian lapisan pelindungnya. Penetrasi melalui kulit yang rusak tidak dianjurkan karena absorpsi obat menjadi sulit untuk diprediksi (Patel *et.al.*, 2011).

Senyawa peningkat penetrasi (*penetration enhancers*) lazim digunakan di dalam sediaan *transdermal* dengan tujuan mempermudah transfer obat melewati kulit. Rute pemberian obat secara *transdermal* merupakan suatu alternatif untuk menghindari variabilitas ketersediaan hayati obat pada penggunaan per oral, menghindari kontak langsung obat dengan mukosa lambung sehingga mengurangi efek samping obat tertentu, juga untuk memperoleh konsentrasi obat terlokalisasi pada tempat kerjanya. Kulit merupakan suatu 'barrier' alami dengan lapisan terluar (*stratum corneum*) tersusun atas jalinan kompak 'crystalline lipid lamellae' sehingga bersifat *impermeable* terhadap sebagian besar senyawa obat (Lucida *et.al.*, 2008).

Sistem penghantaran obat transdermal memiliki atribut yang sangat signifikan dan meningkatkan utilitas seperti target pengiriman obat ke jaringan tubuh, tinggi keamanan dan efektivitas, mengurangi frekuensi dosis dan dosis obat yang dibutuhkan.

### **2.1.3.1 Keuntungan dan Kekurangan Transdermal**

Keuntungan transdermal antara lain meningkatkan kemudahan dan kenyamanan pemakaian obat, mencegah metabolisme dihati dan saluran cerna, pengurangan fluktuasi kadar plasma obat, kadar obat dapat dikontrol pada

sirkulasi sistemik untuk obat yang kerjanya diperpanjang, untuk kerja obat yang diperpanjang dapat mengurangi frekuensi pemberian obat.

Kerugian obat transdermal antara lain terbatas untuk obat-obat yang dosis lebih kecil atau sama dengan 10 mg, mempunyai kelarutan yang baik dalam air dan minyak, kadang-kadang mengiritasi kulit (Patel *et.al.*, 2011).

### **2.1.3.2 Faktor yang Mempengaruhi Bioavailabilitas Transdermal**

Dua faktor utama yang mempengaruhi bioavailabilitas dari obat melalui rute transdermal:

1. Faktor biologis, meliputi lapisan stratum korneum kulit, kondisi kulit, usia pasien, metabolisme kulit, ras.
2. Faktor formulasi, meliputi kimia fisik transport, senyawa penetrasi (Patel *et.al.*, 2012).

### **2.1.3.3 Parameter Penyerapan Sediaan Transdermal**

Penyerapan sediaan transdermal tergantung pada beberapa parameter antara lain jalur aplikasi obat, ketebalan dan integritas stratum korneum, ukuran dari molekul yang akan diberikan, permeabilitas membran untuk pengiriman obat transdermal, keadaan hidrasi kulit, pH obat, metabolisme obat oleh flora kulit dan kelarutan lipid, depot obat pada kulit, perubahan aliran darah di kulit dengan aditif dan suhu tubuh (Bharadwaj, *et.al.*, 2011).

### **2.1.3.4 Keterbatasan Bahan Obat dalam Sediaan Transdermal**

Keterbatasan bahan obat yang akan digunakan dalam sistem pengiriman transdermal adalah berat molekul obat (>500 Da) biasanya sulit untuk menembus stratum korneum), obat dengan koefisien partisi sangat rendah atau tinggi gagal mencapai sirkulasi darah dan obat yang sangat mudah meleleh dapat diberikan

melalui rute ini karena kelarutannya baik dalam air dan lemak (Bharadwaj *et.al.*, 2011).

## **2.1.4 Tinjauan Tentang Gel**

### **2.1.4.1 Definisi Gel**

Gel merupakan sistem semipadat terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar, terpenetrasi oleh suatu cairan, gel kadang – kadang disebut jeli (Departemen Kesehatan RI., 1995). Gel umumnya merupakan suatu sediaan semipadat yang jernih, tembus cahaya dan mengandung zat aktif, merupakan dispersi koloid mempunyai kekuatan yang disebabkan oleh jaringan yang saling berikatan pada fase terdispersi (Ansel, 1989).

Dasar gel yang umum digunakan adalah gel hidrofobik dan gel hidrofilik :

#### **1. Dasar Gel Hidrofobik**

Dasar gel hidrofobik umumnya terdiri dari partikel-partikel anorganik, bila ditambahkan ke dalam fase pendispersi, hanya sedikit sekali interaksi antara kedua fase. Berbeda dengan bahan hidrofilik, bahan hidrofobik tidak secara spontan menyebar, tetapi harus dirangsang dengan prosedur yang khusus (Ansel, 1989).

#### **2. Dasar Gel Hidrofilik**

Dasar gel hidrofilik umumnya terdiri dari molekul-molekul organik yang besar dan dapat dilarutkan atau disatukan dengan molekul dari fase pendispersi. Istilah hidrofilik berarti suka pada pelarut. Umumnya daya tarik menarik pada pelarut dari bahan-bahan hidrofilik kebalikan dari tidak adanya daya tarik menarik

dari bahan hidrofobik. Sistem koloid hidrofilik biasanya lebih mudah untuk dibuat dan memiliki stabilitas yang lebih besar (Ansel, 1989). Gel hidrofilik umumnya mengandung komponen bahan pengembang, air, humektan dan bahan pengawet.

#### **2.1.4.2 Parameter Penentuan Kualitas Gel**

##### **1. Karakteristik Fisika-kimia Sediaan**

Desain satu bentuk sediaan obat perlu diperhatikan karakteristik fisika dan kimia suatu sediaan. Beberapa sifat fisika dan kimia yang terkait dengan sediaan semi padat antara lain :

##### **a. Konsentrasi zat aktif**

Jumlah zat aktif yang diserap pada setiap satuan luas permukaan dan satuan waktu adalah sebanding dengan konsentrasi senyawa dalam media pembawa. Bila zat aktif dengan konsentrasi tinggi dioleskan pada permukaan kulit, maka hukum Fick tidak dapat lagi diterapkan, karena terjadi perubahan struktur membran sebagai akibat konsentrasi molekul yang tinggi ataupun perubahan koefisien partisi antara pembawa dan sawar kulit.

Perbedaan konsentrasi di kedua sisi membran merupakan parameter utama dalam difusi pasif yang menentukan laju, harga, dan arah pengangkutan suatu senyawa. Apabila perbedaan konsentrasi dijaga selalu tetap maka selama percobaan konsentrasi dalam kompartemen reseptor mendekati nol, pada keadaan ini perlintasan terjadi dalam jumlah yang tetap. Keadaan tenggelam atau pengenceran tak terbatas menyebabkan proses perubahan mengikuti orde nol, dan hal ini tercapai setelah keadaan seimbang. Peningkatan konsentrasi zat aktif menyebabkan perubahan aktivitas termodinamika zat terlarut dan akibatnya terjadi peningkatan koefisien difusi (Aiche *et.al.*, 1993).

b. Ukuran partikel dan luas permukaan zat terlarut

Pengurangan ukuran partikel menyebabkan meningkatnya luas permukaan spesifik dari suatu serbuk. Ukuran dan distribusi partikel berpengaruh pada kecepatan pelepasan obat, kecepatan absorpsi, keseragaman kadar dan stabilitas obat. Untuk sediaan topikal, ukuran partikel sangat berpengaruh terutama untuk memperoleh sediaan yang terasa halus ketika diaplikasikan pada kulit. Untuk memonitor ukuran partikel tersebut dapat digunakan alat mikroskop.

#### **2.1.4.3 Keuntungan dan Kekurangan Sediaan Gel**

Keuntungan sediaan gel adalah kemampuan penyebarannya baik pada kulit, efek dingin, yang dijelaskan melalui penguapan lambat dari kulit, tidak ada penghambatan fungsi rambut secara fisiologis, kemudahan pencuciannya dengan air yang baik, pelepasan obatnya baik. Kekurangan sediaan gel antara lain :

1. Untuk hidrogel harus menggunakan zat aktif yang larut di dalam air sehingga diperlukan penggunaan peningkat kelarutan seperti surfaktan agar gel tetap jernih pada berbagai perubahan temperatur, tetapi gel tersebut sangat mudah dicuci atau hilang ketika berkeringat, kandungan surfaktan yang tinggi dapat menyebabkan iritasi dan harga lebih mahal.
2. Penggunaan emolien golongan ester harus diminimalkan atau dihilangkan untuk mencapai kejernihan yang tinggi.
3. Untuk hidroalkoholik gel dengan kandungan alkohol yang tinggi dapat menyebabkan pedih pada wajah dan mata, penampilan yang buruk pada kulit bila terkena pemaparan cahaya matahari, alkohol akan menguap dengan cepat

dan meninggalkan film yang berpori atau pecah-pecah sehingga tidak semua area tertutupi atau kontak dengan zat aktif.

## **2.1.5 Tinjauan Tentang Komponen dalam Formulasi Gel**

### **2.1.5.1 Natrium diklofenak (Zat Aktif)**

Natrium diklofenak adalah penghambat siklooksigenase yang kuat dengan efek anti inflamasi, analgesik dan antipiretik. Diklofenak cepat diabsorpsi setelah pemberian oral dan mempunyai waktu paruh yang pendek. Seperti flurbiprofen, obat ini berkumpul di cairan sinovial. Potensi diklofenak lebih besar dari pada naproksen. Obat ini dianjurkan untuk kondisi peradangan kronis seperti artritis rematoid dan osteoarthritis serta untuk pengobatan nyeri otot rangka akut (Katzung, 2004).

Mekanisme kerjanya, bila membran sel mengalami kerusakan oleh suatu rangsangan kimiawi, fisik, atau mekanis, maka enzim *fosfolipase* diaktifkan untuk mengubah fosfolipida menjadi asam arachidonat. Asam lemak poli-tak jenuh ini kemudian untuk sebagian diubah oleh enzim *cyclo-oksigenase* menjadi endoperoksida dan seterusnya menjadi prostaglandin. *Cyclo-Oksigenase* terdiri dari dua *iso-enzim*, yaitu COX-1 (*tromboxan* dan *prostacyclin*) dan COX-2 (*prostaglandin*). Kebanyakan COX-1 terdapat di jaringan, antara lain dipelat-pelat darah, ginjal dan saluran cerna. COX-2 dalam keadaan normal tidak terdapat di jaringan tetapi dibentuk selama proses peradangan oleh sel-sel radang. Penghambatan COX-2 lah yang memberikan efek anti radang dari obat NSAIDs. NSAID yang ideal hanya menghambat COX-2 (peradangan) dan tidak COX-1 (perlindungan mukosa lambung).

Diklofenak merupakan obat NSAIDs (*Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs*) yang bersifat tidak selektif dimana kedua jenis COX diblokir. Dengan dihambatnya COX-1, dengan demikian tidak ada lagi yang bertanggung jawab melindungi mukosa lambung-usus dan ginjal sehingga terjadi iritasi dan efek toksik pada ginjal (Tjay dan Rahardja, 2002). Obat ini terikat 99% pada protein plasma dan mengalami *first-pass effect* sebesar 40-50%. Diklofenak memiliki waktu paruh singkat yakni 1-3 jam.

Efek samping diklofenak yang lazim adalah mual, gastritis, eritema kulit, dan sakit kepala. Pada penderita tukak lambung pemakaian harus lebih berhati-hati. Pemakaian diklofenak selama masa kehamilan tidak dianjurkan. Dosis oral pemakaian diklofenak adalah 100-150 mg sehari yang terbagi dalam dua atau tiga dosis.

Pemerian : kristal bubuk putih atau kekuningan, dan sedikit higroskopis.

Kelarutan : agak sukar larut dalam air, sangat mudah larut dalam metanol, larut dalam alkohol, dan praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Berat molekul : 318,13

Pka : 4,2

#### **2.1.5.2 Carbopol**

Nama lain carbopol adalah *acritamer, acrylic acid polymer, carbomer*. Dengan rumus molekul  $(C_3H_4O_2)_n$ . Untuk jenis carbopol 940 mempunyai berat molekul monomer sekitar 72 gr/mol dan carbopol ini terdiri dari 1450 monomer. Carbopol merupakan salah satu jenis *gelling agent* digunakan sebagian besar di

dalam cairan atau sediaan formulasi semisolid berkenaan dengan farmasi sebagai *agent* pensuspensi atau *agent* penambah kekentalan. Digunakan pada formulasi krim, gel dan salep dan kemungkinan digunakan dalam sediaan obat mata dan sediaan topikal lain.

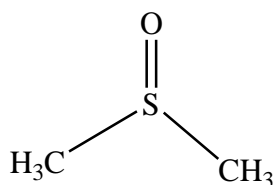
Carbopol berwarna putih berbentuk serbuk halus, bersifat asam, higroskopik, dengan sedikit karakteristik bau. Carbopol dapat larut di dalam air, di dalam etanol (95%) dan gliserin, dapat terdispersi di dalam air untuk membentuk larutan koloidal bersifat asam, sifat merekatnya rendah.

Carbopol bersifat stabil dan higroskopik, penambahan temperatur berlebih dapat mengakibatkan kekentalan menurun sehingga mengurangi stabilitas. Carbopol mempunyai viskositas antara 40.000 – 60.000 cP digunakan sebagai bahan pengental yang baik memiliki viskositas tinggi, menghasilkan gel yang bening. Carbopol digunakan untuk bahan pengemulsi pada konsentrasi 0,1- 0,5%, bahan pembentuk gel pada konsentrasi 0,5-2,0%, bahan pensuspensi pada konsentrasi 0,5–1,0 % dan bahan perekat sediaan tablet pada konsentrasi 5 – 10 % (Rowe, *et. al.*, 2003).

Dalam medium berair, polimer seperti carbopol 940 ini yang dipasarkan dalam bentuk asam bebas, mula mula terdispersi secara seragam. Setelah tidak ada udara yang terjebak, gel dinetralkan dengan basa yang cocok. Muatan negatif pada sepanjang rantai polimer menyebabkan polimer tersebut menjadi terurai dan mengembang. Dalam sistem berair, basa sederhana anorganik, seperti sodium, ammonium, atau potassium hidroksida atau garam basa seperti sodium karbonat dapat digunakan. Nilai pH dapat diatur pada nilai yang netral, sifat gel dapat dirusak oleh netralisasi yang tidak cukup atau nilai pH yang berlebih. Amina

tertentu seperti TEA biasanya digunakan dalam produk kosmetik (Liebermen, 1996). Carbopol 940 akan mengembang jika didispersikan dalam air dengan adanya zat-zat alkali seperti TEA (trietanolamin) atau diisopropilamin untuk membentuk suatu sediaan semipadat (Lachman dkk., 1989).

### 2.1.5.3 DMSO



**Gambar 2. Struktur Kimia Dimetilsulfoksida  
(Rowe *et.al*, 2006)**

Dimetil sulfoksida (DMSO) merupakan pelarut yang dapat melakukan penetrasi pada kulit dengan sangat cepat, dan bahan ini digunakan sebagai pelarut obat antivirus idoksuridin (Graham-Brown, 2005). Nama kimia dimetil sulfoksida adalah *Hexadeuterodimethyl sulfoxide*, *DMSO deuterated* dengan rumus bangun  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ .

DMSO berbentuk larutan tidak berwarna yang memiliki sifat aprotik dipolar, yaitu dapat melarutkan senyawa polar dan nonpolar. Selain itu, dimetil sulfoksida juga memiliki sifat ampifilik (memiliki sifat hidrofilik dan hidrofobik) (Gaylord Chemical Company, 2007). Sifat ampifilik yang dimiliki DMSO mendukung kemampuan DMSO dalam menembus membran sel sehingga dapat melakukan penetrasi ke dalam sel (Sum dan Pablo, 2003).

DMSO dapat meningkatkan fluks obat melalui interaksinya dengan lipid pada *stratum corneum*, merubah struktur protein, yang menyebabkan terjadinya perubahan nilai koefisien partisinya. Perubahan - perubahan ini yang menjadi

dasar DMSO dapat berperan sebagai *enhancer* penetrasi membran kulit melalui proses difusi.

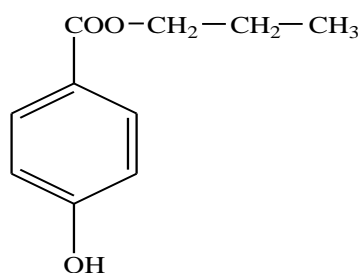
#### 2.1.5.4 Minyak Zaitun (*Olive oil*)

Minyak zaitun adalah minyak lemak yang diperoleh dari buah masak *Olea europaea* Linne (Familia *Oleaceae*). Karakteristiknya adalah cairan kuning pucat atau kuning kehijauan terang, bau dan rasa khas lemah dengan rasa ikutan agak pedas, dan pada suhu rendah sebagian atau seluruhnya membeku. Minyak zaitun sukar larut dalam etanol 95%, bercampur dengan eter, dengan kloroform, dan dengan karbon disulfida, memiliki bobot jenis antara 0,910 sampai 0,915; indeks bias 1,487 sampai 1,471; bilangan iodium 79 sampai 88; dan bilangan asam tidak lebih dari 2,0 (Departemen Kesehatan RI., 1995).

#### 2.1.5.5 Gliserin

Gliserin adalah cairan jernih, tidak berwarna, kental, larutan higroskopis, dan berasa manis. Gliserin memiliki kelarutan sedikit larut dalam aseton, praktis tidak larut dalam benzene dan kloroform, larut dalam etanol dan air. Kegunaannya sebagai *emollient* dan *wetting agent* dengan konsentrasi  $\leq 30\%$ .

#### 2.1.5.6 Propil paraben



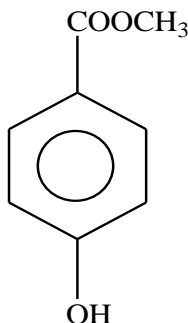
**Gambar 3. Struktur Kimia *Propyl Paraben*  
(Depkes RI., 1995)**

Propil paraben berupa kristal putih, tidak berbau dan tidak berasa. Kelarutannya adalah sangat larut dalam aseton dan eter, mudah larut dalam etanol

(95%), sukar larut dalam air mendidih. Propil paraben inkompatibel dengan bentonit, magnesium trisilikat, talk, sorbitol, dan sodium alginat. Propil paraben digunakan sebagai pengawet pada sediaan topikal dengan konsentrasi 0,01% - 0,6%.

Propil paraben aktif sebagai pengawet pada rentang pH 4 - 8, peningkatan pH dapat menyebabkan penurunan aktivitas antimikrobanya. Propil paraben dapat digunakan secara tunggal, kombinasi dengan ester paraben lain, atau antimikroba lain. Pada kosmetik merupakan pilihan kedua yang sering digunakan sebagai pengawet. Paraben efektif pada rentang pH yang luas dan memiliki spektrum antimikroba yang luas meskipun paling efektif terhadap jamur dan kapang (Rowe *et.al.*, 2009).

#### 2.1.5.7 Metil paraben



**Gambar 4. Struktur Kimia *Methyl Paraben***  
(Depkes RI., 1995)

Metil paraben berupa serbuk hablur halus, warna putih, hampir tidak berbau, rasa sedikit membakar dan diikuti rasa tebal. Kelarutannya adalah sukar larut dalam air, larut dalam air mendidih, mudah larut dalam etanol (95%), aseton P, eter P, dan dalam lemak nabati panas. Metil paraben inkompatibel dengan

bentonit, magnesium trisilikat, talk, sorbitol, dan sodium alginat. Kegunaannya sebagai pengawet pada sediaan topikal dengan konsentrasi 0,02 – 0,30%.

Paraben (*hidroksibenzoat*) efektif pada rentang pH 4 - 8 dan mempunyai spektrum antimikroba yang luas meskipun lebih efektif terhadap jamur dan kapang. Peningkatan aktivitas antimikroba berbanding lurus dengan peningkatan panjang rantai dan gugus alkil yang tersubstitusi, namun berbanding terbalik dengan kelarutan.

#### **2.1.5.8 Aquadestilata**

Aquadestilata adalah air yang memenuhi persyaratan air minum dan tidak mengandung zat tambahan lain yang dimurnikan dengan destilasi, penukar ion, atau proses lain yang sesuai. Aquadestilata berupa cairan jernih, tidak berwarna dan berbau, dan memiliki pH 5,0-7,0 (Departemen Kesehatan RI., 1995).

#### **2.1.5.9 Trietanolamin (TEA)**

Pemerian : cairan kental, bening, bewarna pucat, dan memiliki bau sedikit ammonia.

Kelarutan : dapat bercampur dengan air, dengan etanol, dan dengan kloroform.

Kegunaan : *emulsifying agent, alkalizing agent* (Rowe *et.al.*, 2006).

#### **2.1.6 Tinjauan Tentang Sel Difusi Franz**

Sel difusi Franz adalah suatu sel difusi tipe vertikal untuk mengetahui penetrasi zat secara *in vitro*. Sel difusi Franz mempunyai komponen berupa kompartemen donor, kompartemen reseptor, tempat pengambilan sampel, cincin O, dan *water jacket*. Kompartemen donor berisi zat yang akan diuji penetrasinya.

Kompartemen reseptor berisi cairan berupa air atau dapar fosfat pH 7,4 yang mengandung albumin.

Fungsi albumin yaitu untuk meningkatkan kelarutan zat yang sukar larut dalam cairan kompartemen reseptor yang digunakan. Tempat pengambilan sampel adalah tempat yang digunakan untuk mengambil cairan dari kompartemen reseptor dengan volume tertentu. *Water jacket* berfungsi untuk menjaga temperatur tetap konstan selama sel difusi Franz dioperasikan.

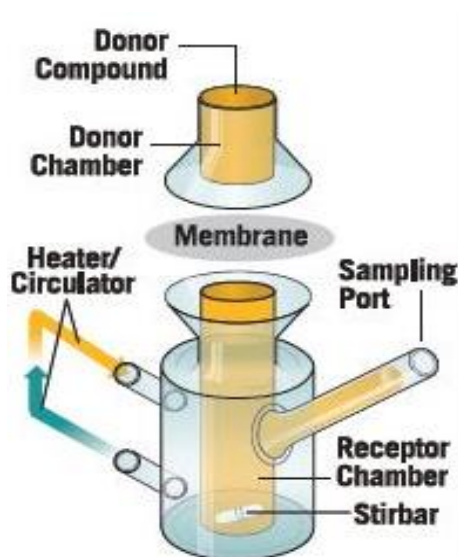
Diantara kompartemen donor dan kompartemen reseptor diletakkan membran yang digunakan untuk sel difusi Franz. Cincin O berguna untuk menjaga posisi membran supaya tidak berubah. Membran bisa berupa membran sintesis, membran kulit manusia ataupun membran hewan. Membran kulit hewan yang akan digunakan terlebih dahulu dihilangkan bulu dan lapisan lemak subkutannya.

Cairan pada kompartemen reseptor diaduk secara optimal dan efisien untuk menjamin bahwa cairan dalam kompartemen reseptor tersebut homogen. Volume kompartemen reseptor sebesar 2 -10 ml dan luas yang terpapar membran sebesar 0,2-2 cm<sup>2</sup>. Dimensi sel difusi harus diukur secara akurat karena terkait dengan perhitungan kadar zat.

Kondisi pada kompartemen reseptor yang ideal harus bisa untuk memfasilitasi penetrasi zat seperti keadaan *in vivo*. Konsentrasi zat di kompartemen reseptor seharusnya tidak boleh melebihi 10% konsentrasi zat untuk mencapai kejenuhan. Konsentrasi zat di kompartemen reseptor yang tinggi dapat menyebabkan penurunan laju penetrasi zat.

Cara melakukan uji penetrasi dengan sel difusi Franz adalah sejumlah tertentu zat diaplikasikan pada membran dan dibiarkan berpenetrasi secara difusi pasif melalui membran. Untuk mengetahui jumlah zat yang berpenetrasi dan laju penetrasi zat dilakukan sampling cairan di kompartemen reseptor selama waktu tertentu sampai keadaan mencapai keadaan tunak (*steady-state*). Keadaan tunak yaitu keadaan dimana jumlah obat yang masuk per satuan waktu sama dengan jumlah obat yang keluar (Stringer, 2006).

Cairan dari kompartemen reseptor yang diambil digantikan dengan cairan awal sesuai volume yang diambil. Hal ini bertujuan untuk menjaga volume dalam cairan reseptor tetap konstan untuk menjaga supaya cairan di kompartemen reseptor tetap dalam keadaan tunak. Keadaan tunak adalah keadaan dimana obat tidak dapat bertambah lagi konsentrasinya di dalam darah walaupun kita beri obat secara terus menerus asal dosis dan intervalnya tetap (Walters, 2002 : 225).



**Gambar 5. Skema Diagram dari Sel Difusi Franz  
(Particle Sciences-Technical Brief volume 10)**

### 2.1.7 Tinjauan Tentang Spektrofotometri UV

Spektrofotometri serapan merupakan pengukuran suatu interaksi antara radiasi elektromagnetik dan molekul atau atom dari suatu zat kimia. Daerah spektrum untuk spektrofotometri UV (ultraviolet) adalah 190 hingga 380 nm (Departemen Kesehatan RI., 1995).

Spektrofotometri *UV-Vis* adalah teknik analisis spektroskopik yang memakai sumber radiasi elektromagnetik ultraviolet dekat (190-380 nm) dan sinar tampak (380-780 nm) dengan memakai instrumen spektrofotometer. Spektrum serapan kandungan senyawa tumbuhan dapat diukur dalam larutan yang sangat encer dengan pembanding blanko pelarut. Spektrofotometer yang otomatis senyawa tak berwarna diukur pada jangka 200 nm sampai 400 nm. Senyawa berwarna pada jangka 400 nm sampai 700 nm (Harborne, 1987).

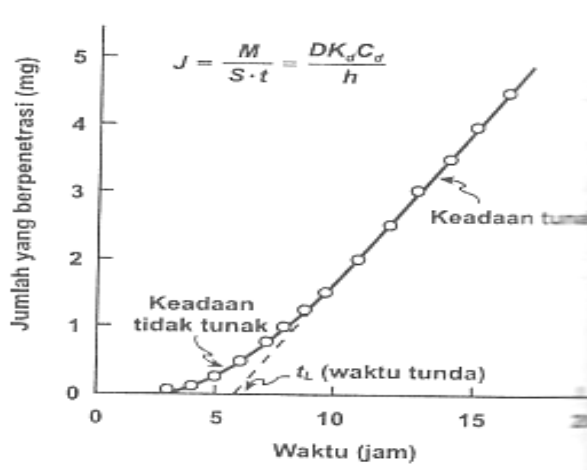
Prinsip spektrofotometri *UV-Vis* adalah cahaya yang berasal dari sumber cahaya diuraikan dengan menggunakan prisma sehingga diperoleh cahaya monokromatis yang dapat diserap oleh zat yang akan diperiksa. Cahaya monokromatis merupakan cahaya satu warna yang mempunyai satu panjang gelombang. Semua molekul dapat mengabsorpsi radiasi dalam daerah *UV-Vis* karena mengandung elektron baik campuran maupun menyendiri yang dapat dieksitasikan ke tingkat energi yang lebih tinggi. Panjang gelombang pada absorpsi itu terjadi, tergantung pada berapa kuat elektron itu terikat dalam molekul itu. Elektron dalam suatu ikatan kovalen tunggal terikat dengan kuat dan diperlukan radiasi berenergi tinggi atau panjang gelombang pendek untuk eksitasinya. Kebanyakan penerapan spektrofotometri ultraviolet dan visibel pada senyawa organik didasarkan pada transisi dan karenanya memerlukan hadirnya gugus kromofor dalam molekul itu. Transisi ini terjadi dalam daerah

spektrum sekitar 200-700 nm yang praktis untuk digunakan dalam eksperimen (Underwood dan Day, 2002).

### 2.1.8 Tinjauan Tentang Difusi Zat Aktif

Obat yang diberikan melalui kulit berpenetrasi dengan mekanisme difusi pasif (Aiache *et.al.*, 1993). Difusi ialah suatu proses perpindahan massa molekul suatu zat yang dibawa oleh gerakan molekular secara acak dan berhubungan dengan adanya perbedaan konsentrasi aliran molekul melalui suatu batas, misalnya suatu membran polimer. Perjalanan suatu zat melalui suatu batas bisa terjadi karena permeasi molekular sederhana atau gerakan melalui pori dan lubang (saluran) (Martin *et.al.*, 1993).

Laju penyerapan melalui kulit tidak segera mencapai keadaan tunak, tetapi selalu teramati adanya waktu laten (gambar 6).



**Gambar 6. Profil Penyerapan Molekul yang Berdifusi melalui Kulit (Sinko, 2011)**

Waktu laten menggambarkan penundaan penembusan senyawa ke bagian *stratum corneum* dan pencapaian gradien difusi. Waktu laten ditentukan oleh tebal membran dan tetapan difusi obat dalam *stratum corneum*. Obat akan mengalami difusi sesuai gradien konsentrasi dengan gerakan yang acak (Aiache *et.al.*, 1993).

Perbedaan konsentrasi yang terjadi tidak berubah sebagai fungsi waktu, sehingga diasumsikan interaksi zat aktif-pelarut dan pelarut-pelarut tidak berpengaruh terhadap aliran zat aktif. Difusi dalam jumlah yang tetap dinyatakan dalam hukum Fick I seperti pada persamaan 1:

$$J = \frac{dM}{A \cdot dt} \dots\dots\dots (1)$$

J adalah jumlah massa zat (M) yang berdifusi melalui satuan unit luas bidang difusi (A) per satuan waktu (t) dan besarnya *fluks* ini sebanding dengan konsentrasi gradien, dengan persamaan 2 :

$$J = -D \frac{dC}{Dx} \dots\dots\dots(2)$$

Keterangan

D = koefisien difusi,

C = konsentrasi dan

x = jarak gerakan tegak lurus dari permukaan batas tersebut.

Tanda negatif pada persamaan (2) menunjukkan difusi berjalan dengan arah berlawanan dengan naiknya konsentrasi, berarti difusi berjalan seiring dengan menurunnya konsentrasi (Martin *et.al*, 1993).

Jika suatu proses difusi melalui membran dengan luas A dan tebal h, serta konsentrasi di kedua permukaan membran berturut-turut adalah C1 dan C2, dengan menggabungkan persamaan (1) dan (2) akan didapat :

$$J = \frac{dM}{A \cdot dt} = \frac{D \cdot (C1 - C2)}{h} \dots\dots\dots (3)$$

Konsentrasi C1 dan C2 tidak diketahui, yang diketahui adalah konsentrasi kedua kompartemen yang dipisahkan oleh membran, misalkan konsentrasi masing-masing kompartemen adalah Cd dan Cr, maka C1 dan C2 berturut-turut dapat diganti dengan mengalikan koefisien partisi K, atau

$$K = \frac{C_1}{C_d} = \frac{C_2}{C_r} \dots\dots\dots(4)$$

Jika kondisi dalam keadaan sink ( $C_2 \ll C_1$ ), maka persamaan (3) dapat ditulis menjadi :

$$\frac{dM}{A \cdot dt} = \frac{D \cdot K \cdot C_d}{h} = P \cdot C_d \dots\dots\dots(5)$$

dengan  $P = \text{permeabilitas} = DK/h$ . Jika persamaan (5) diintegrasikan akan diperoleh :

$$\frac{M}{A} = \frac{D \cdot K \cdot C_d}{h} \cdot (t - t_L) \dots\dots\dots(6)$$

Hubungan antara  $M/A$  vs  $t$  akan diperoleh persamaan linear dengan *slope* = *fluks* =  $(DKC_d)/h$ . Jika *slope* kurva tersebut diekstrapolasikan ke sumbu  $t$  (waktu) akan memotong sumbu tersebut di titik  $t_L$  atau *lag-time*, dan *lag-time* ini diasumsikan sebagai waktu yang diperlukan suatu penetran untuk menyamakan konsentrasinya dalam membran, dengan persamaan (Martin *et.al.*, 1993).

$$t_L = h^2 / 6 \cdot D \dots\dots\dots(7)$$

## 2.2 Hipotesis

1. Perbedaan konsentrasi campuran DMSO dan *olive oil* sebagai *enhancer* berpengaruh pada kemampuan penetrasi dan mekanisme transpor natrium diklofenak dalam menembus kulit.
2. Komposisi DMSO dan *olive oil* pada konsentrasi tertentu dapat memberikan daya penetrasi model transfor Natrium diklofenak yang paling baik.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Obyek Penelitian**

Obyek penelitian dalam penelitian ini adalah karakteristik fisik gel Natrium diklofenak dan laju difusi oleh kemampuan *enhancer* yaitu DMSO dan *olive oil* sebagai penetrasi Natrium diklofenak dalam sediaan gel menggunakan sel difusi Franz tipe vertikal.

#### **3.2 Sampel dan Teknik Sampling**

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah gel Natrium diklofenak dengan DMSO dan *olive oil* sebagai *enhancer*.

Teknik sampling yang digunakan dalam penelitian ini adalah teknik acak sederhana (random sampling), dimana setiap anggota populasi mempunyai peluang yang sama untuk diuji.

#### **3.3 Variabel Penelitian**

##### **3.3.1 Variabel Bebas**

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah konsentrasi kombinasi DMSO dan *olive oil* sebagai *enhancer* dalam sediaan gel transdermal.

##### **3.3.2 Variabel Terikat**

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kemampuan penetrasi dan model transfer natrium diklofenak menembus kulit tikus jantan galur Wistar.

##### **3.3.3 Variabel Terkendali**

Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah umur tikus, galur tikus, media difusi, pelarut dan waktu sampling, alat dan bahan, temperatur, volume kompartemen donor dan reseptor.

### 3.4 Teknik Pengumpulan Data

#### 3.4.1 Alat dan Bahan yang Digunakan

##### 3.4.1.1 Alat yang Digunakan

Timbangan digital (Shimadzu ATX224), pH meter, sel difusi Franz tipe vertikal yang dimodifikasi, viskometer *Brookfield* (DV-1 PRIME), alat uji daya sebar, alat uji daya lekat, spektrofotometer UV (Shimadzu), kuvet, *hot plate*, *spinbar*, mortir, stemper, alat-alat gelas.

##### 3.4.1.2 Bahan yang Digunakan

Natrium diklofenak, DMSO, *olive oil*, gliserin, propilparaben, metil paraben, aqua destilata. NaOH, kalium difosfat, dengan derajat *pro analysis* dan tikus jantan galur Wistar.

#### 3.4.2 Prosedur Kerja

##### 3.4.2.1 Formula

|    |                    |         |
|----|--------------------|---------|
| R/ | Natrium diklofenak | 1%      |
|    | Carbopol 940       | 0,7%    |
|    | TEA                | qs      |
|    | DMSO               | 8 – 11% |
|    | <i>Olive oil</i>   | 3 - 6%  |
|    | Gliserin           | 10%     |
|    | Metil paraben      | 0,2%    |
|    | Propil paraben     | 0,1%    |
|    | Aqua destilata     | ad 100% |

**Tabel 1. Rancangan Komposisi Komponen *Olive oil* dan DMSO pada Sediaan *Gel Transdermal* Metode *Simplex Lattice Design***

| Formula | A<br><i>Olive oil</i> | B<br>DMSO |
|---------|-----------------------|-----------|
| I, R1   | 1                     | 0         |
| I, R2   | 1                     | 0         |
| II, R1  | 0,75                  | 0,25      |
| III, R1 | 0,5                   | 0,5       |
| III, R2 | 0,5                   | 0,5       |
| IV, R1  | 0,25                  | 0,75      |
| V, R1   | 0                     | 1         |
| V, R2   | 0                     | 1         |

Keterangan :

R1 : Replikasi 1

R2 : Replikasi 2

F I : mengandung 6% *Olive oil* dan 8% DMSO

F II : mengandung 5,25% *Olive oil* dan 8,75% DMSO

F III : mengandung 4,5% *Olive oil* dan 9,5% DMSO

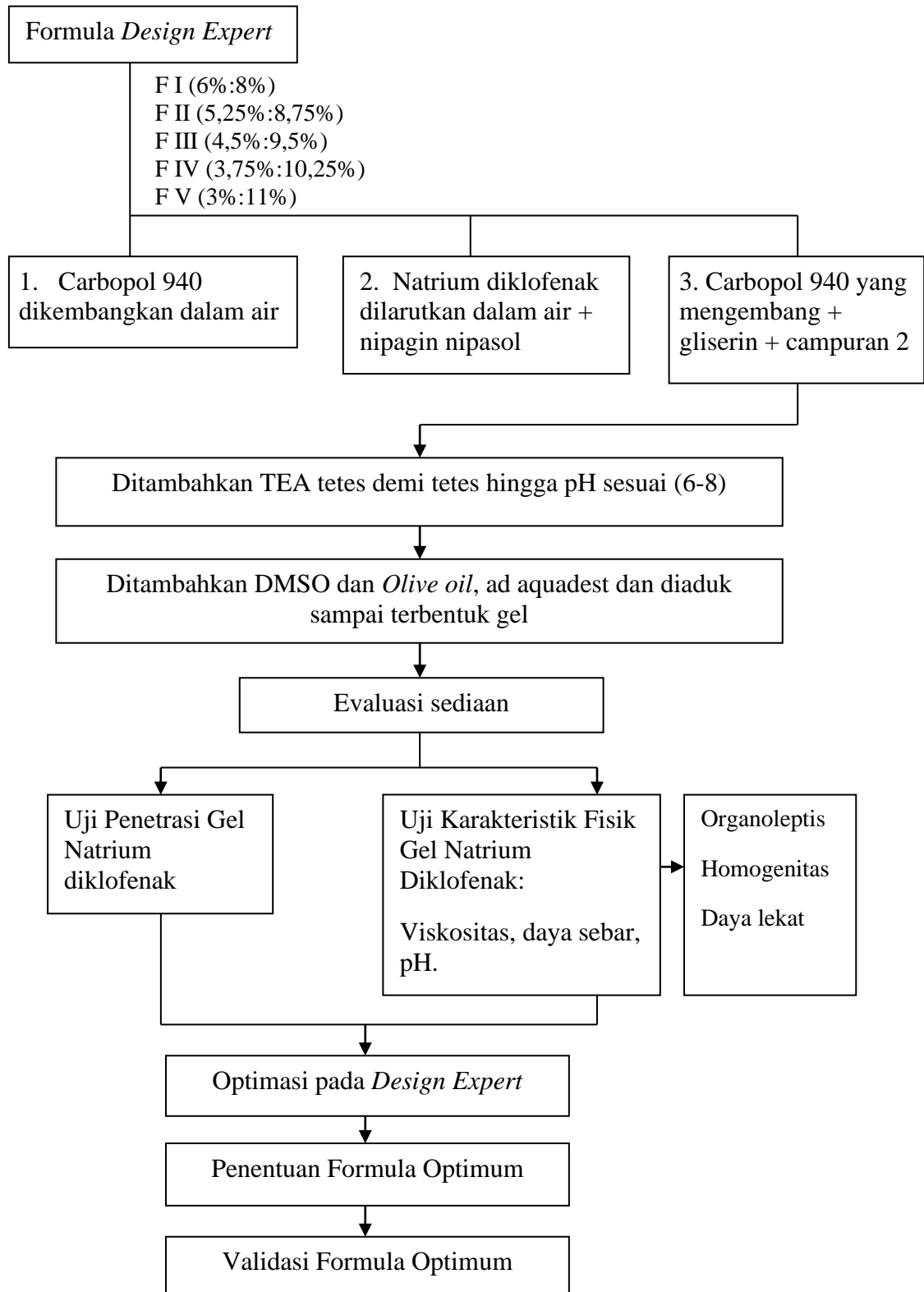
F IV : mengandung 3,75% *Olive oil* dan 10,25% DMSO

F V : mengandung 3% *Olive oil* dan 11% DMSO

**Tabel 2. Formula *Gel Transdermal* Natrium diklofenak dengan *enhancer olive oil* dan DMSO**

| No | Bahan            | F I<br>R1,R2 | F II<br>R1 | F III<br>R1, R2 | FIV<br>R1 | FV<br>R1, R2 |
|----|------------------|--------------|------------|-----------------|-----------|--------------|
| 1  | Na diklofenak    | 1,2 g        | 1,2 g      | 1,2 g           | 1,2 g     | 1,2 g        |
| 2  | Carbopol         | 0,84 g       | 0,84 g     | 0,84 g          | 0,84 g    | 0,84 g       |
| 3  | TEA              | qs           | qs         | qs              | qs        | qs           |
| 4  | Glycerin         | 12 g         | 12 g       | 12 g            | 12 g      | 12 g         |
| 5  | Metilparaben     | 0,24 g       | 0,24 g     | 0,24 g          | 0,24 g    | 0,24 g       |
| 6  | Propilparaben    | 0,12 g       | 0,12 g     | 0,12 g          | 0,12 g    | 0,12 g       |
| 7  | <i>Olive oil</i> | 7,2 g        | 4,5g       | 5,4 g           | 3,6 g     | 6,3 g        |
| 8  | DMSO             | 9,6 g        | 12,3 g     | 11,4 g          | 13,2 g    | 10,5 g       |
| 9  | Aquadest         | ad 100%      | ad 100%    | ad 100%         | ad 100%   | ad 100%      |

### 3.5 Skema Kerja



**Gambar 7. Skema Kerja Penelitian**

## Pembuatan Gel Natrium Diklofenak

Pembuatan basis gel dilakukan dengan menimbang carbopol 940 untuk dikembangkan dalam air hingga kurang lebih 15 menit. Natrium diklofenak dilarutkan dalam air panas hingga larut dengan ditambahkan nipagin dan nipasol. Kemudian carbopol 940 diaduk dan ditambahkan gliserin, dan bahan aktif natrium diklofenak yang telah larut. Basis awal tersebut ditambahkan TEA sedikit demi sedikit hingga diperoleh pH sesuai formula yang diinginkan (pH 6,00 dan 8,00). *Enhancer* DMSO dan *olive oil* ditambahkan sedikit demi sedikit sambil diaduk hingga terbentuk sediaan gel yang siap diuji karakteristik fisik dan daya penetrasinya.

### 3.5.1 Evaluasi Sediaan Gel

#### 1. Organoleptis

Gel Natrium diklofenak dilakukan pengamatan meliputi warna, bau, dan bentuk fisik sediaan gel.

#### 2. Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan untuk melihat apakah sediaan yang telah dibuat homogen atau tidak. Gel dioleskan pada kaca transparan di mana sediaan diambil 3 bagian yaitu atas, tengah, dan bawah. Homogenitas ditunjukkan dengan tidak adanya agregat kasar.

#### 3. Pengukuran pH

Pengujian pH sediaan gel dilakukan menggunakan alat pH meter dan digunakan dua larutan dapar baku ekuimolar fosfat pada pH 7 dan larutan baku KH ftalat pada pH 4. Elektroda gelas dikalibrasi terlebih dahulu dengan larutan dapar baku pH 4 dan pH 7. Elektroda dicelupkan ke dalam sediaan gel.

#### 4. Viskositas

Uji viskositas menggunakan alat Viskosimeter Brookfield DV-1 PRIME. Sampel gel dimasukkan ke dalam tabung sampai tanda kalibrasi. *Spindle* dan RPM diatur sesuai dengan sampel yang diukur. Sampel diukur viskositasnya dengan cara menekan tombol star dan dibiarkan selama 15 menit, kemudian dilihat nilai viskositas (Cps) pada layar *Viskosimeter Brookfield DV-1 PRIME*.

#### 5. Daya Sebar

Gel Natrium diklofenak ditimbang 0,5 g kemudian diletakkan di tengah plat kaca, kemudian plat kaca lain (telah diketahui bobotnya) diletakkan di atas sediaan dan dibiarkan selama 1 menit. Lebar gel dalam plat kaca tersebut diukur diameternya dengan menambahkan beban 50, 100, 150, 200, 250, 300 sampai 350 gram diletakkan di atas kaca tersebut secara berturut-turut. Setiap penambahan beban ditunggu selama 1 menit, diameter sediaan gel Natrium diklofenak yang menyebar dicatat.

#### 6. Daya Lekat

Sebanyak 500 mg gel diletakkan pada bagian tengah kaca obyek yang bersih dan kering kemudian ditutup dengan kaca obyek lain, kaca obyek yang terletak pada bagian bawah dijepit dengan klip dan diberi beban 50 gram kemudian dihitung dan dicatat lama waktu kaca obyek terlepas.

### 3.5.2 Uji Penetrasi Gel Natrium diklofenak

#### 1. Pembuatan *Buffer Phosphate* pH 7,4

Ditimbang  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,2 M dalam 250 ml aquadest, dan NaOH 0,2 N dalam 195,5 ml aquadest, dihomogenkan. Derajat keasaman larutan diatur hingga 7,4 dengan menambahkan komponen dapar tetes demi tetes (NaOH apabila pH

larutan kurang dari 7,4 atau  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  apabila pH larutan di atas 7,4). Larutan dipindahkan dalam labu takar 1 liter kemudian ditambah aqua destilata sampai tanda batas labu takar.

## 2. Pembuatan Kurva Baku

### a. Pembuatan Baku Induk Natrium Diklofenak

Natrium Diklofenak ditimbang 50,0 mg dilarutkan dengan *buffer phosphate* pH 7,4 hingga 100 ml diperoleh konsentrasi 500 ppm.

### b. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Panjang gelombang maksimal ditentukan dengan spektrofotometer UV menggunakan larutan baku natrium diklofenak dalam larutan *buffer phosphate* pH 7,4.

### c. Pembuatan Deret Baku

Baku induk Natrium Diklofenak diukur menggunakan spektrofotometer UV diperoleh absorbansi kemudian dihitung rentang absorbansinya 0,2-0,8. Dibuat larutan baku dengan konsentrasi 2, 6, 10, 14, 18 mg/L dengan pemipetan larutan baku 1, 3, 5, 7, 9 ml diencerkan dengan *buffer phosphate* pH 7,4 hingga volume labu takar 50 ml.

### d. Pembuatan Kurva Baku

Deret baku yang diperoleh kemudian diukur dengan spektrofotometer UV dan dibuat kurva baku.

## 3. Penetapan Kadar Natrium Diklofenak

Sebanyak 100 mg gel diencerkan dengan menggunakan *buffer phosphate* pH 7,4 dalam labu takar hingga volume 50,0 ml. Larutan tersebut diukur serapannya dengan spektrofotometer UV pada  $\lambda$  maksimal yang dihasilkan.

#### 4. Preparasi Kulit Tikus untuk Sel Difusi Franz

Tikus jantan galur Wistar dimasukkan dalam chamber jenuh uap eter hingga mati. Tikus yang sudah mati diambil kulit bagian punggungnya. Bulu tikus dicukur secara hati-hati dengan gunting dan lapisan lemak subkutan dihilangkan dengan scalpel. Kulit yang sudah bersih dipotong berbentuk lingkaran dengan diameter sesuai dengan alat difusinya. Kulit yang telah disiapkan ini disimpan selama maksimal 24 jam dalam almari es suhu 4°C. Sebelum digunakan kulit tikus ini dihidrasi terlebih dahulu selama kurang lebih 1 jam dengan *buffer phosphate* pH 7,4 yang merupakan cairan kompartemen reseptor.

#### 5. Uji Penetrasi Gel Natrium diklofenak

Uji penetrasi dilakukan dengan menggunakan sel difusi Franz tipe vertikal yang telah dimodifikasi. Membran kulit tikus yang dihidrasi selama 1 jam dengan *buffer phosphate* pH 7,4 dipasangkan ke kompartemen reseptor. Buffer phosphate pH 7,4 dan pengaduk magnetik dimasukkan ke dalam kompartemen reseptor dengan batas yang ditentukan. Sebanyak 500 mg gel dimasukkan ke kompartemen donor. Selama sel difusi Franz beroperasi, suhu diatur konstan pada  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  dengan *water jacket* dan homogenitas cairan dijaga dengan pengadukan magnetik dengan kecepatan 800 rpm. Pengambilan sampel dilakukan dengan menggunakan pipet volume sebanyak 2,0 ml dari larutan kompartemen reseptor pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, 60, 120, 180, 250, 300, 360. Sampel dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Larutan yang disampling segera diganti dengan *buffer phosphate* pH 7,4 untuk mempertahankan volume cairan tetap konstan. Larutan yang disampling diukur serapannya dengan spektrofotometer UV dan sebagai blanko digunakan *buffer phosphate* pH 7,4.

### 3.5.3 Penentuan Formula Optimum

Penentuan formula optimum didasarkan pada *Design Expert 7.1.5* dari parameter viskositas, pH, daya sebar dan daya penetrasi dengan melakukan percobaan ulang dari formula yang terpilih. Formula yang terpilih dibuat dan diuji karakteristik fisik dan profil penetrasi dengan spesifikasi yang sama, kemudian dilakukan uji validitas menggunakan uji *t* untuk mengetahui apakah persamaan hasil optimasi dengan *Simplex Lattice Design* tersebut sudah valid.

### 3.6 Analisis Data

Data kuantitatif yang diperoleh dari uji karakteristik fisik gel *transdermal* meliputi: daya lekat, daya sebar, pH, viskositas dan difusi zat aktif.

Data uji daya sebar, pH, viskositas dan difusi zat aktif dari Formula 1 sampai 8 diolah dengan software *Design Expert 7.1.5* sehingga didapatkan formula terpilih yang kemudian dibuat kembali dengan spesifikasi yang sama. Hasil optimasi *software* dibandingkan dengan hasil sesungguhnya dengan uji validitas *t-Test* untuk mengetahui kevalidan formula yang dihasilkan.

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh olive oil dan DMSO dalam meningkatkan penetrasi dan perugahan jalur transpor natrium diklofenak dalam sediaan transdermal dalam menembus kulit. Membran kulit yang digunakan diambil dari kulit tikus pada bagian punggung. Pemilihan kulit pada bagian punggung dikarenakan bagian ini memiliki kandungan lipid dibawah kulit yang paling tipis. Adanya lapisan lipid bawah kulit akan menghambat proses transpor natrium diklofenak menembus kulit dan masuk menuju larutan aseptor. Proses penghambatan ini karena obat akan tertahan dalam jaringan lemak, karena obat bersifat non polar.

Data yang sudah terkumpulkan dari proses penelitian baru data karakteristik fisik sediaan dan data difusi obat menembus kulit.

#### I. Data Karakteristik fisik sediaan gel transdermal.

Pengambilan data ini untuk mengevaluasi karakteristi fisik sediaan. Karakteristik fisik sediaan sangat penting peranannya dalam meningkatkan aseptabilitas dan pelepasan obat dari pembawa. Adapun data karakteristi fisik sediaan adalah sebagai berikut .

#### UJI ORGANOLEPTIK

| FORMULA | BAU                              | WARNA        | TEKSTUR          |
|---------|----------------------------------|--------------|------------------|
| F1R1    | khas minyak ( <i>Olive oil</i> ) | putih kuning | lembut berminyak |
| F1R2    | khas minyak ( <i>Olive oil</i> ) | putih kuning | lembut berminyak |
| F2      | khas minyak ( <i>Olive oil</i> ) | putih kuning | lembut berminyak |
| F3R1    | khas minyak ( <i>Olive oil</i> ) | putih kuning | lembut berminyak |
| F3R2    | khas minyak ( <i>Olive oil</i> ) | putih kuning | lembut berminyak |

|             |                                  |                |                  |
|-------------|----------------------------------|----------------|------------------|
| <b>F4</b>   | khas minyak ( <i>Olive oil</i> ) | putih (sumsum) | lembut berminyak |
| <b>F5R1</b> | khas minyak ( <i>Olive oil</i> ) | putih (sumsum) | lembut berminyak |
| <b>F5R2</b> | khas minyak ( <i>Olive oil</i> ) | putih (sumsum) | lembut berminyak |

#### UJI HOMOGENITAS

| FORMULA     | REPETISI 1              | REPETISI 2              | REPETISI 3              | SIMPULAN      |
|-------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------|
| <b>F1R1</b> | tidak ada butiran kasar | ada butiran kasar       | ada butiran kasar       | cukup homogen |
| <b>F1R2</b> | tidak ada butiran kasar | tidak ada butiran kasar | ada butiran kasar       | cukup homogen |
| <b>F2</b>   | tidak ada butiran kasar | tidak ada butiran kasar | ada butiran kasar       | cukup homogen |
| <b>F3R1</b> | ada butiran kasar       | ada butiran kasar       | tidak ada butiran kasar | cukup homogen |
| <b>F3R2</b> | tidak ada butiran kasar | ada butiran kasar       | ada butiran kasar       | cukup homogen |
| <b>F4</b>   | ada butiran kasar       | tidak ada butiran kasar | ada butiran kasar       | cukup homogen |
| <b>F5R1</b> | tidak ada butiran kasar | tidak ada butiran kasar | ada butiran kasar       | cukup homogen |
| <b>F5R2</b> | tidak ada butiran kasar | tidak ada butiran kasar | tidak ada butiran kasar | homogen       |

#### UJI VISKOSITAS

| FORMULA     | REPETISI 1<br>(cps) | REPETISI 2<br>(cps) | REPETISI 3<br>(cps) | RATA-RATA<br>(cps) |
|-------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| <b>F1R1</b> | 9758                | 9598                | 9738                | 9698,00            |
| <b>F1R2</b> | 9568                | 9478                | 9668                | 9571,33            |
| <b>F2</b>   | 9698                | 9618                | 9688                | 9668,00            |
| <b>F3R1</b> | 9788                | 9898                | 9748                | 9811,33            |
| <b>F3R2</b> | 9108                | 9918                | 9448                | 9491,33            |
| <b>F4</b>   | 9789                | 9737                | 9408                | 9644,67            |
| <b>F5R1</b> | 8948                | 9108                | 9808                | 9288,00            |
| <b>F5R2</b> | 9618                | 9048                | 9338                | 9334,67            |

#### UJI DAYA LEKAT

| FORMULA     | REPETISI 1<br>(s) | REPETISI 2<br>(s) | REPETISI 3<br>(s) | RATA-RATA<br>(s) |
|-------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| <b>F1R1</b> | 0,87              | 1,65              | 1,1               | 1,21             |
| <b>F1R2</b> | 1,7               | 1,22              | 2,5               | 1,81             |
| <b>F2</b>   | 0,75              | 0,71              | 1,05              | 0,84             |
| <b>F3R1</b> | 0,87              | 1,84              | 1,4               | 1,37             |
| <b>F3R2</b> | 0,92              | 0,92              | 0,77              | 0,87             |
| <b>F4</b>   | 0,78              | 1,81              | 2,1               | 1,56             |

|             |      |      |      |      |
|-------------|------|------|------|------|
| <b>F5R1</b> | 0,8  | 0,83 | 0,79 | 0,81 |
| <b>F5R2</b> | 0,85 | 0,79 | 0,87 | 0,84 |

**UJI pH**

| <b>FORMULA</b> | <b>REPETISI 1 (s)</b> | <b>REPETISI 2 (s)</b> | <b>REPETISI 3 (s)</b> | <b>RATA-RATA (s)</b> |
|----------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| <b>F1R1</b>    | 7,4                   | 7,42                  | 7,36                  | 7,38                 |
| <b>F1R2</b>    | 7,33                  | 7,34                  | 7,36                  | 7,34                 |
| <b>F2</b>      | 7,05                  | 7,03                  | 7,03                  | 7,04                 |
| <b>F3R1</b>    | 7,47                  | 7,46                  | 7,47                  | 7,47                 |
| <b>F3R2</b>    | 7,45                  | 7,49                  | 7,47                  | 7,47                 |
| <b>F4</b>      | 7,4                   | 7,42                  | 7,36                  | 7,39                 |
| <b>F5R1</b>    | 7,05                  | 7,04                  | 7,03                  | 7,04                 |
| <b>F5R2</b>    | 7,07                  | 7,08                  | 7,05                  | 7,07                 |

**UJI DAYA SEBAR**

| <b>FORMULA</b>  | <b>GARIS 1 (cm)</b> | <b>GARIS 2 (cm)</b> | <b>GARIS 3 (cm)</b> | <b>GARIS 4 (cm)</b> | <b>RATA-RATA (cm)</b> |
|-----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|
| <b>F1R1 (1)</b> | 4,6                 | 4,8                 | 4,8                 | 4,7                 | 4,73                  |
| <b>F1R1 (2)</b> | 5,6                 | 5,3                 | 5,5                 | 5,5                 | 5,48                  |
| <b>F1R1 (3)</b> | 5,5                 | 5,6                 | 6                   | 6,1                 | 5,80                  |
|                 |                     |                     |                     | <b>RATA-RATA</b>    | <b>5,33</b>           |
| <b>F1R2 (1)</b> | 5,8                 | 6                   | 5,7                 | 6,1                 | 5,90                  |
| <b>F1R2 (2)</b> | 6,2                 | 6,1                 | 6                   | 6,1                 | 6,10                  |
| <b>F1R3 (3)</b> | 5,7                 | 6                   | 5,8                 | 6,1                 | 5,90                  |
|                 |                     |                     |                     | <b>RATA-RATA</b>    | <b>5,97</b>           |
| <b>F2 (1)</b>   | 4,9                 | 5                   | 5,1                 | 5                   | 5,00                  |
| <b>F2 (2)</b>   | 5                   | 5,1                 | 5,1                 | 5,1                 | 5,08                  |
| <b>F2 (3)</b>   | 5,3                 | 5,4                 | 5,4                 | 5,4                 | 5,38                  |
|                 |                     |                     |                     | <b>RATA-RATA</b>    | <b>5,15</b>           |
| <b>F3R1 (1)</b> | 5,6                 | 5,6                 | 5,5                 | 5,6                 | 5,58                  |
| <b>F3R1 (2)</b> | 6                   | 6,7                 | 5,5                 | 5,5                 | 5,93                  |
| <b>F3R1 (3)</b> | 5,7                 | 5,5                 | 5,6                 | 5,5                 | 5,58                  |
|                 |                     |                     |                     | <b>RATA-RATA</b>    | <b>5,69</b>           |
| <b>F3R2 (1)</b> | 5,2                 | 5,2                 | 5,1                 | 4,9                 | 5,10                  |
| <b>F3R2 (2)</b> | 5,4                 | 5,3                 | 5,2                 | 5,2                 | 5,28                  |
| <b>F3R2 (3)</b> | 5,6                 | 5,5                 | 5,5                 | 5,5                 | 5,53                  |
|                 |                     |                     |                     | <b>RATA-RATA</b>    | <b>5,30</b>           |
| <b>F4 (1)</b>   | 5,5                 | 5,3                 | 5,7                 | 5,2                 | 5,43                  |
| <b>F4 (2)</b>   | 5,5                 | 5,5                 | 5,7                 | 5,1                 | 5,45                  |

|                 |     |     |     |                  |             |
|-----------------|-----|-----|-----|------------------|-------------|
| <b>F4 (3)</b>   | 5,7 | 6   | 5,8 | 6,1              | 5,90        |
|                 |     |     |     | <b>RATA-RATA</b> | <b>5,59</b> |
| <b>F5R1 (1)</b> | 5,1 | 5,3 | 5,2 | 5,4              | 5,25        |
| <b>F5R1 (2)</b> | 5,5 | 5,8 | 5,7 | 5,8              | 5,70        |
| <b>F5R1 (3)</b> | 5,8 | 5,1 | 5,8 | 5,2              | 5,48        |
|                 |     |     |     | <b>RATA-RATA</b> | <b>5,48</b> |
| <b>F5R2 (1)</b> | 5   | 5   | 5,1 | 5,1              | 5,05        |
| <b>F5R2 (2)</b> | 5,2 | 5,3 | 5,3 | 5,3              | 5,28        |
| <b>F5R2 (3)</b> | 5,5 | 5,6 | 5,6 | 5,6              | 5,58        |
|                 |     |     |     | <b>RATA-RATA</b> | <b>5,30</b> |

Berdasarkan data pengamatan karakteristik fisik sediaan dapat dikatakan bahwa sediaan memiliki karakteristi fisik yang memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan. Bentuk sediaan adalah sediaan gel yang homogen dan tidak terdapat butiran gel yang sifatnya keras. Viskositas sediaan memenuhi persyaratan terutama pada saat sediaan dioleskan di permukaan kulit. Hasil pengolesan pada permukaan kulit tidak memberikan rasa iritatif dan memiliki daya sebar yang baik. pH sediaan masuk dalam rentan pH kulit yaitu rentang pH 5,5 sampai 7,2. Rata-rata pH sediaan adalah diatas 7,0 dan kurang dari 7,2. Kondisi ini dikarenakan karena dalam formula ditambahkan alkalisng agent untuk meningkatkan pembengkakkan dari basis gel. Karbomer sebagai basis gel akan sangat mudah mengalami pembengkakkan dalam suasana alkalis, karena dapa suasana alkalis, karbomer akan terionkan sehingga daya pengikatan karbomer dengan air akan meningkat. Pada pH yang asam karbomer tidak akan terionkan, sehingga kemampuan karbomer dalam mengikat air akan turun. Dampaknya proses pembengkakkan karbomer akan menurun dan sediaan akan kehilangan konsistensinya.

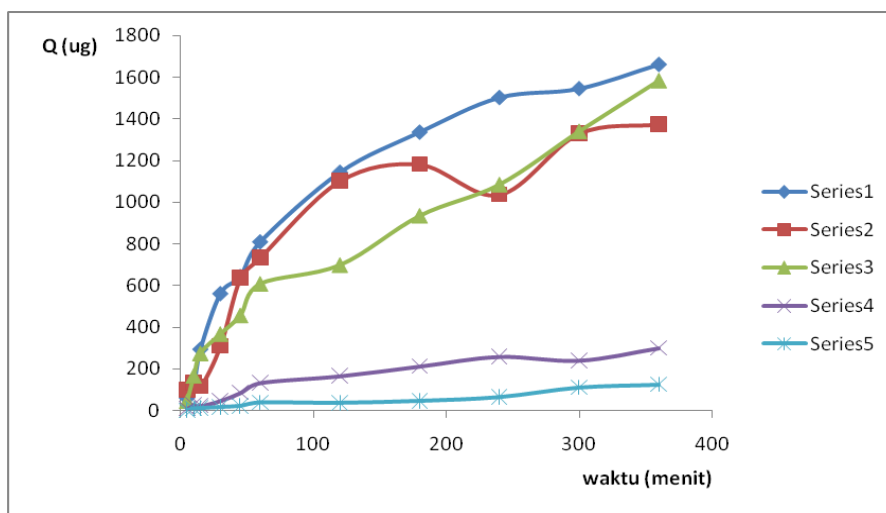
## II. Data Difusi

Pengambilan data difusi obat menggunakan alat difusi franz dengan model difusi vertikal. Membran yang digunakan adalah kulit punggung tikus dengan posisi kulit bagian luar menghadap ke atas (donor) sedangkan kulit bagian dalam menghadap ke bawah (aseptor)

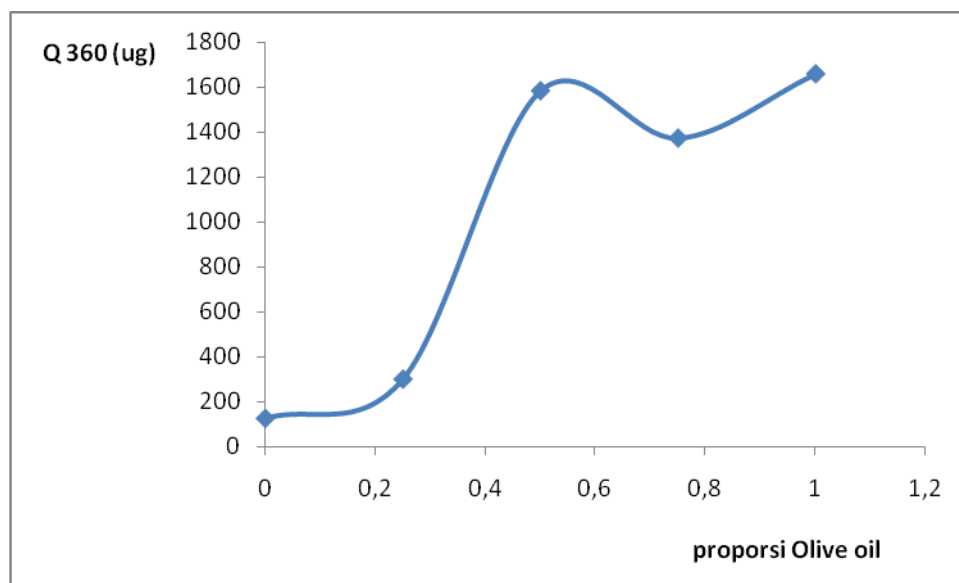
Tabel Data difusi rata-rata untuk formula 1 sampai formula 5

| Waktu      | Formula  |          |          |          |          |
|------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|            | F1       | F2       | F3       | F4       | F5       |
| <b>5</b>   | 58,66438 | 96,16438 | 45,30822 | 8,835616 | 0        |
| <b>10</b>  | 117,4418 | 130,9521 | 166,4486 | 24,61644 | 8,321918 |
| <b>15</b>  | 292,7671 | 113,4349 | 274,1712 | 21,99658 | 10,18151 |
| <b>30</b>  | 559,4281 | 308,6918 | 367,5103 | 46,75685 | 15,42123 |
| <b>45</b>  | 641,4144 | 634,0685 | 456,5342 | 84,71918 | 21,07192 |
| <b>60</b>  | 807,5959 | 732,9555 | 607,9212 | 132,9555 | 38,02397 |
| <b>120</b> | 1141,623 | 1099,89  | 698,2808 | 165,6781 | 36,07192 |
| <b>180</b> | 1334,209 | 1179,565 | 934,6849 | 212,1678 | 45,4726  |
| <b>240</b> | 1500,288 | 1034,445 | 1084,654 | 258,6575 | 64,42808 |
| <b>300</b> | 1543,027 | 1327,202 | 1340,086 | 240,2671 | 111,4315 |
| <b>360</b> | 1658,815 | 1372,87  | 1583,45  | 299,6507 | 125,1986 |

Grafik hubungan antara waktu dengan jumlah obat yang tertransportasi dari formula 1 sampai formula 5



Berdasarkan data tersebut sangat terlihat adanya perbedaan kemampuan transport obat dari masing-masing formula. Formula 1 dengan proporsi olive oil pang tinggi dibandingkan formula 2, 3, 4 dan 5 memiliki kemampuan mentranpor obat paling tinggi. Hal ini disebabkan karena olive oil memiliki kemampuan untuk melebarkan celah antar sel, sehingga natrium diklofenak akan mudah berdifusi melewati celah antar sel. Semakin tinggi konsentrasi olive oil dalam formula maka kemampuan transpor natrium diklofenak semakin tinggi.



Berdasarkan kurva ini juga sangat terlihat peningkatan nilai Q (jumlah obat yang tertransport) jika konsentrasi olive oil semakin meningkat.

Selanjutnya akan dilakukan proses pengolahan data difusi untuk melihat model transpor obat menembus kulit. Proses ini menggunakan bantuan software WimSAM. Dengan software ini model transpor dan laju penetrasi obat pada masing-masing tahapan penetrasi data ditetapkan. Proses pengolahan data ini membutuhkan estimasi waktu kurang lebih 2 bulan, sehingga penelitian ini bisa selesai sesuai estimasi pengumpulan laporan akhir.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN**

Perubahan proposi olive oil dan DMSO dalam formula gel natrium diklofenak dapat mempengaruhi karakteristik fisik sediaan dan mempengaruhi jumlah natrium diklofenak yang berdifusi melewati membran kulit tikus.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abram, G.D. 1995. *Respon Tubuh Terhadap Cedera*. Dalam Sodeman, W.A., Sodeman, T.A (EDS) *Patofisiologi*. Diterjemahkan oleh Hartono A., dkk. Edisi 7. Jilid 2. Jakarta : Hipokrates.
- Adameic, J., dan Marciniak, E. 2004. Microencapsulation of oil/ matrix/ water system during spray drying process. *Proceeding of 14th International Drying Simposium* **6** (1): 20 - 43.
- Bakan, J.A.1986. Microencapsulation dalam Lachman, L. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Edisi III. Philadelphia: Lea & Febiger : 861-889.
- Dalimartha, S. 2000. *Ramuan Tradisional Untuk Pengobatan Hepatitis*. Jakarta : Penebar Swadaya.
- Darmawan, S. 1973. *Hati dan Saluran Empedu*. Dalam Hirmawan, S. *Kumpulan Kuliah Patologi*. Jakarta : Bagian Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Donatus, I. A. 1995. *Hati dalam Efek Samping Obat*. Edisi 2. Yogyakarta : Penerbit Karipta.
- Dubey, R., Tsami, T.C., dan Rao, B. 2009. Microencapsulation Technology and Preparation. *Journal Devence Science* **59** (1): 82-95.
- Estiasih, T., Pahlevi, Y.W., dan Saparianti, E. 2008. Mikroenkapsulasi Ekstrak Karoten Dari Spora Kapang Oncom Merah (*Neurospora* sp.) dengan Bahan Penyalut Berbasis Protein Menggunakan Metode Pengeringan Semprot. *Jurnal Teknologi Pertanian* **9** (1): 31 – 39.
- Ghosh, S.K. 2006. *Functional Coatings by Polymer Microencapsulation*. Jerman: Wiley-Vch Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- Isselbacher, Kurt J., Daniel, K. Podolsky. 2002. *Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam*. Diterjemahkan oleh Asdie, Ahmad. Edisi 13 Volume 4. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Jackson S.J., dan Lee K. 1991. *Microencapsulation and The Food Industry*. *Lebensmittel Wissenschaft Technology* **24** (4).
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil I kesehatan Indonesia tahun 2014. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.328/Menkes/IX/2013 tentang Formularium Nasional. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
- Katzung BG. Farmakologi dasar dan klinik. Edisi 13. Jakarta: EGC;2016.
- Lutfiani, F.Y. 2016. Pengaruh pH Media pada Profil Disolusi dan Mekanisme Pelepasan Mikrogranul Mukoadhesif Ranitidin HCl dengan Kombinasi

- Polimer Tepung Lidah Buaya (*Aloe vera* L.) dan *Carbopol* 934P. *Skripsi*. Semarang: Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi “Yayasan Pharmasi Semarang”.
- Nasrullah, F. 2010. Pengaruh Komposisi Bahan Pengkapsul Terhadap Kualitas Mikrokapsul Oleoresin Lada Hitam (*Piper nigrum* L.). *Skripsi*. Bogor: Fakultas Teknologi Pertanian Institut Pertanian Bogor.
- Nielsen, S.R., dan Holst S. 2002. Development in Natural Colourings. dalam D. B. MacDougal (ed). *Colour in Food Woodhead Publishing Limited*, Cambrige.
- Pratiwi, I.Y. 2011. Pengaruh Variasi Maltodekstrin Terhadap Kualitas Minuman Serbuk Instan Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii* Bl.). *Skripsi*. Yogyakarta: Fakultas Teknobiologi Program Studi Biologi Universitas Atma Jaya.
- Quellet, C., dan M. Taschi, J.B.U. 2001. *Composite Materials*. US Patent. Applications No. 20010008635.
- Rowe, R.C., Shesky, P.L., dan Owen, S.C. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Edisi VI. London: The Pharmaceutical Press and The American Pharmacists Association.
- Swarbrick, J. 2007. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Edisi III. Volume 1. USA: Informa Healthcare USA, Inc.
- Teixeira RLF, Morato RG, Cabello PH, Muniz LM, Moreira AS, Kritski AL, et al. Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1 and GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian tuberculosis patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011;106(6): 74-276.
- Thies, C. 1996. *Microencapsulation Methods and Industrial Applications*. New York: Marcel Dekker, Inc.

## LAMPIRAN

## LAMPIRAN 1. Justifikasi Anggaran

| <b>1. Honorarium</b>                                    |                               |                     |                          |   |
|---|-------------------------------|---------------------|--------------------------|---|
| <b>Honor</b>  | <b>Honor/hari (Rp)</b>        | <b>Waktu (hari)</b> | <b>Honor</b>             |   |
| Petugas memelihara tikus                                | 20.000,-                      | 30                  | 600.000,-                |   |
| Petugas Lab Farmakologi                                 | 20.000,-                      | 10                  | 200.000,-                |   |
| Petugas Lab Teknologi Farmasi                           | 50.000,-                      | 5                   | 250.000,-                |   |
| <b>Sub Total (Rp)</b>                                   |                               |                     | <b>1.050.000,-</b>       |   |
| <b>2. Pembelian bahan habis pakai</b>                   |                               |                     |                          |   |
| <b>Material</b>   | <b>Justifikasi Pembelian</b>  | <b>Kuantitas</b>    | <b>Harga Satuan (Rp)</b> | <b>Harga Pembelian bahan habis pakai (Rp)</b> |
| Natrium Diklofenak                                      | Bahan Obat                    | 1 Kg                | 1.400.000                | 1.400.000                                     |
| DMSO  | Enhancer                      | 1 L                 | 1.673.000                | 1.673.000                                     |
| Olive oil   | Enhancer                      | 1 L                 | 250.000                  | 250.000                                       |
| Gliserin  | Emolient                      | 1 L                 | 75.000                   | 75.000  |
| Propilparaben   | Pengawet                      | 10 gr               | 500                      | 5.000   |
| Metilparaben  | Pengawet                      | 10 gr               | 500                      | 5.000   |
| akuades   | Pelarut                       | 10 L                | 14.000                   | 140.000                                       |
| NaOH  | Pendapar                      | 1 Kg                | 30.000                   | 30.000  |
| Kalium difosfat   | Pendapar                      | 1 Kg                | 500.000                  | 500.000                                       |
| TEA   | Pembasa                       | 100 mL              | 200                      | 20.000  |
| Carbopol  | Basis gel                     | 100 g               | 1.000                    | 100.000                                       |
| Pakan BR2   | Pakan tikus                   | 1 karung            | 500.000                  | 500.000                                       |
| Tikus uji   | Hewan uji                     | 25                  | 40.000,-                 | 1.000.000                                     |
| Air minum tikus   | Minum tikus                   | 5 galon             | 8.000,-                  | 40.000  |
| <b>Sub Total (Rp)</b>                                   |                               |                     | <b>5.738.000,-</b>       |   |
| <b>3. Lain-lain</b>                                     |                               |                     |                          |   |
| <b>Material</b>   | <b>Justifikasi Perjalanan</b> | <b>Kuantitas</b>    | <b>Harga satuan (Rp)</b> | <b>Biaya lain-lain (Rp)</b>                   |
| Publikasi   | Seminar Nasional              | 1                   | 500.000                  | 500.000                                       |
|   | Jurnal Nasional               | 1                   | 250.000                  | 250.000                                       |
|   | Jurnal Internasional          | 1                   | 2.000.000                | 2.000.000                                     |
| <b>Sub Total (Rp)</b>                                   |                               |                     | <b>2.750.000,-</b>       |   |
| <b>TOTAL ANGGARAN YANG DIPERLUKAN SETIAP TAHUN( Rp)</b> |                               |                     |                          | <b>Rp 9.538.000,-</b>                         |

## Anggota Peneliti

### A. Identitas Diri

|    |                               |  |
|----|-------------------------------|--|
| 1  | Nama Lengkap (dengan gelar)   | Yani Kresnawati, S.Farm., Apt.                                 |
| 2. | Jenis Kelamin                 | Perempuan  |
| 3  | Jabatan Fungsional            | -  |
| 4  | NIP/NIK/Identitas Lainnya     | YP 041212047   |
| 5  | NIDN                          | -  |
| 6  | Tempat dan Tanggal Lahir      | Semarang, 21 Januari 1989                                      |
| 7  | E-mail                        | <a href="mailto:yanikrez89@gmail.com">yanikrez89@gmail.com</a> |
| 8  | No Telp/Hp                    | 087731389021   |
| 9  | Alamat Kantor                 | Jl Letjend Sarwo Edie Wibowo Km.1 Semarang                     |
| 10 | No telp/Faks                  | 0246706147   |
| 11 | Lulusan yang telah dihasilkan | -  |
|    |                               | Prak. Formulasi Teknologi Sediaan Steril                       |
|    |                               | Prak. Formulasi Teknologi Sediaan Padat                        |
|    |                               | Prak. Farmasetika  |
|    |                               | Prak. Farmasi Fisika   |

### B. Riwayat Pendidikan

|                       | S-1  | S-2  | S-3 |
|-----------------------|--|--|-----|
| Nama Perguruan Tinggi | STIFAR<br>"Yayasan<br>Pharmasi<br>Semarang"  | Universitas<br>Gadjah Mada   |     |
| Bidang Ilmu           | Farmasi  | Farmasi  |     |
| Tahun Masuk-Lulus     | 2006-2010  | 2017-2020  |     |
| Judul Skripsi/Tesis   | Pengaruh Perbedaan Metode Ekstraksi Teh Hijau Terhadap Kemampuan Pengikatan Logam Fe | Optimasi minyak kedelai, tween 80, peg 400 dalam formulasi <i>self nanoemulsifying drug delivery system</i> (snedds) beta karoten pada |     |

|                 |  |   |  |
|-----------------|--|---|--|
|                 |  | sediaan <i>patch</i> mukoadhesif                                  |  |
| Nama Pembimbing | Prof. Sarosa Purwadi dan Drs. Agus Suprijono, M.Kes., Apt. | Dr. rer. nat. Ronny Martien, M.Si. Dr. drg. Rurie Ratna S., M.DSc |  |

C. Pengalaman Penelitian dalam 5 Tahun Terakhir

| No | Tahun | Judul Penelitian | Pendanaan |        |
|----|-------|------------------|-----------|--------|
|    |       |                  | Sumber    | Jumlah |
|    |       |                  |           |        |

D. Pengalaman Pengabdian masyarakat dalam 5 tahun terakhir

| No | Tahun | Judul Pengabdian | Pendanaan |        |
|----|-------|------------------|-----------|--------|
|    |       |                  | Sumber    | Jumlah |
| 1  |       |                  |           |        |

E. Publikasi Ilmiah Dalam Jurnal dalam 5 Tahun Terakhir

| No | Judul Artikel Ilmiah | Nama Jurnal | Volume/Nomor/Tahun |
|----|----------------------|-------------|--------------------|
|    |                      |             |                    |

F. Pemakalah Seminar Ilmiah dalam 5 Tahun Terakhir

| No | Nama Pertemuan Ilmiah/Seminar | Judul Artikel Ilmiah | Waktu dan Tempat |
|----|-------------------------------|----------------------|------------------|
|    |                               |                      |                  |
|    |                               |                      |                  |
|    |                               |                      |                  |

G. Karya Buku dalam 5 Tahun Terakhir

| No | Judul Buku | Tahun | Jumlah Hal | Penerbit |
|----|------------|-------|------------|----------|
|    |            |       |            |          |

## H. Perolehan HKI dalam 5-10 Tahun Terakhir

| No | Judul /Tema HKI | Tahun | Jenis | Nomor P/ID |
|----|-----------------|-------|-------|------------|
|    |                 |       |       |            |
|    |                 |       |       |            |
|    |                 |       |       |            |

## I. Pengalaman Merumuskan Kebijakan Publik/Rekayasa Sosial Lainnya dalam 5 Tahun Terakhir

| No | Judul /Tema HKI | Tahun | Jenis | Nomor P/ID |
|----|-----------------|-------|-------|------------|
|    |                 |       |       |            |
|    |                 |       |       |            |
|    |                 |       |       |            |

## J. Penghargaan dalam 10 tahun Terakhir (dari pemerintah, asosiasi atau institusi lainnya)

| No | Judul /Tema HKI | Tahun | Jenis | Nomor P/ID |
|----|-----------------|-------|-------|------------|
|    |                 |       |       |            |
|    |                 |       |       |            |
|    |                 |       |       |            |

Semua data yang saya isikan dan tercantum dalam biodata ini adalah benar dan dapat dipertanggungjawabkan secara hukum. Apabila dikemudian hari ternyata dijumpai ketidaksesuaian dengan kenyataan, saya sanggup menerima sanksi.

Demikian biodata ini saya buat dengan sebenarnya untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam pengajuan hibah Penelitian Stifar.

Semarang, 6 Maret 2020

Pengusul,

Yani Kresnawati, S.Farm., Apt.