

PENGARUH PENAMBAHAN ASAM LAKTAT SEBAGAI ENHANCER TERHADAP PENETRASI PERKUTAN KAFEIN DALAM BASIS GEL

Lidya Ameliana¹, Lusya Oktora RKS¹, dan Devi Dwi N²

¹Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember

²Fakultas Farmasi Universitas Jember

ABSTRACT

Caffeine is a drug which is effective as an anti-cellulite. Caffeine works by slowing down the lipogenesis process and accelerating the lipolysis process. In this research, caffeine was formulated in Sodium CMC gel base and lactic acid (0, 2, 4, and 6%) as enhancers. The aims of these research was to know the effects of lactic acid as enhancer on pH, viscosity, spreadability, flowability properties, and percutaneous penetration study of caffeine gel. The results obtained that all formulas have fulfilled of all requirements and it can be concluded that lactic acid lowered the pH, increased viscosity, and lowered spreadability. The highest flux was obtained the caffeine gel on concentration of 6% lactic acid is equal to 5.43 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ menit.

Keywords: Caffeine, lactic acid, enhancer, penetration, flux

Korespondensi: lityaameliana@yahoo.co.id

Selulit adalah kondisi lokal pada jaringan lemak dan jaringan ikat subkutan berupa parutan-parutan tidak rata pada kulit yang nampak seperti kulit jeruk. Selulit dapat terjadi pada pria maupun wanita, tapi selulit lebih sering terjadi pada wanita. Selulit umumnya muncul setelah pubertas dan semakin memburuk dengan bertambahnya usia. Selulit biasanya muncul pada bagian-bagian tubuh tertentu misalnya paha, pantat, lengan bagian atas, lutut, leher bagian belakang, dan betis¹.

Salah satu bahan obat yang dapat digunakan sebagai antiselulit adalah kafein¹. Kafein bekerja dengan memperlambat proses lipogenesis (pembentukan sel lemak) dan mempercepat proses lipolisis (penghancuran sel lemak) melalui penghambatan enzim fosfodiesterase yang menghidrolisis cAMP. Hidrolisis cAMP akan meningkatkan jumlah cAMP yang akan mengaktifkan enzim trigliserida lipase. Enzim trigliserida lipase inilah yang akan mengubah trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol sehingga dapat mengurangi masa jaringan adiposa².

Salah satu bentuk sediaan yang dapat diberikan untuk pengobatan selulit adalah gel. Gel adalah suatu sediaan semipadat yang jernih dan transparan yang mengandung zat aktif dalam keadaan terlarut³. Keuntungan bentuk sediaan gel antara lain: memiliki daya sebar yang baik pada kulit, dapat memberikan efek dingin pada kulit, tidak menghambat fungsi fisiologis kulit, mudah dicuci dengan air, transparan, bersifat lembut, dan pelepasan obatnya baik⁴. Kafein dalam bentuk sediaan gel dapat terpenetrasi paling tinggi dibandingkan bentuk sediaan krim dan salep⁵.

Hambatan utama penetrasi obat dalam kulit adalah stratum korneum, lapisan terluar epidermis yang tersusun atas jalinan kompak *crystalline lipid lamellae* sehingga bersifat impermeabel terhadap sebagian

besar senyawa obat. Suatu zat peningkat penetrasi (*enhancer*) harus diberikan untuk obat yang digunakan secara topikal agar obat bisa masuk ke dalam kulit lebih banyak². Zat peningkat penetrasi merupakan zat yang dapat berpartisipasi ke dalam dan berinteraksi dengan kulit untuk menurunkan *barrier* kulit sehingga dapat meningkatkan jumlah zat yang terpenetrasi⁶.

Penelitian ini menggunakan asam laktat sebagai zat peningkat penetrasinya. Asam laktat termasuk golongan asam lemak⁷. Mekanisme kerja asam laktat sebagai zat peningkat penetrasi adalah berinteraksi dengan lapisan lemak yang ada di *horny layer*⁸. Asam laktat merupakan salah satu golongan *Alfa Hidroxy Acid* (AHA) yang mempunyai tiga atom karbon yang berfungsi sebagai *exfoliant*, *moisturizer*, keratolisis, dan antioksidan¹. Penambahan asam laktat pada sediaan krim, gel dan salep menunjukkan terjadinya peningkatan penetrasi gel kafein terhadap kulit tikus⁹.

Pada penelitian ini akan dibuat formula gel kafein dengan beberapa konsentrasi asam laktat sebesar 0%, 2%, 4% dan 6% menggunakan basis CMC Na. Keempat gel kafein dengan berbagai konsentrasi asam laktat tersebut akan dilihat sifat fisiknya dan diuji penetrasinya secara *in vitro* menggunakan kulit tikus.

BAHAN DAN METODE

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer UV-Vis (Genesis), timbangan (Adventure Ohaus), *hot plate magnetic stirrer* (IKA), pH meter (Denver), *viscotester* VT-04, ekstensometer, *Franz Diffusion Cell*, mortir dan stamper, alat-alat gelas, dan program SPSS dan *One Way Anova*.

Bahan yang digunakan adalah Kafein Anhidrat (CSPC Innovation Pharmaceutical Co., Ltd), Karboksimetil

Selulosa (CMC Na) (PT. Bratachem), Natrium Benzoat (PT Bratachem), Asam Laktat (Tristar), Natrium Klorida, Kalium Klorida, Kalium Fosfat Monobasik, Natrium Fosfat Dibasik, Aquadestilata dan tikus.

A. Pembuatan Gel

Susunan formula gel kafein dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Susunan Formula Gel Kafein

Komposisi gel (gram)	Formula (gram)			
	F1	F2	F3	F4
Kafein	3	3	3	3
CMC Na.	5,25	5,25	5,25	5,25
Asam laktat	0	3	6	9
Na. Benzoat	0,75	0,75	0,75	0,75
Aquades	141	138	135	132
Berat Total	150	150	150	150

Basis gel dibuat dengan cara menaburkan serbuk CMC Na ke dalam aquades dan ditunggu selama 15 menit, kemudian digerus hingga diperoleh mucilago. Natrium benzoat dan kafein dilarutkan dalam aquades yang mendidih hingga larut kemudian ditambahkan ke dalam mucilago CMC Na. Selanjutnya ke dalam mucilago CMC Na ditambahkan asam laktat. Campuran diaduk selama 15 menit hingga diperoleh gel yang terdispersi dengan baik.

B. Evaluasi gel

1. Pengujian organoleptik, meliputi bentuk, warna, dan bau gel yang dihasilkan.
2. Pengujian pH. pH sediaan yang diharapkan adalah sebesar 4,5-6,5 karena sesuai dengan pH kulit normal¹⁰.
3. Pengujian viskositas, dengan alat Viscotester VT-04. Spindel yang dipilih dicelupkan ke dalam gel yang telah dibuat. Hasil viskositas gel dapat dilihat dari angka yang ditunjukkan oleh alat. Indeks angka yang dilihat disesuaikan dengan spindel yang dipakai. Gel diharapkan memiliki viskositas dengan rentang 50 sampai 1000 dPa.s¹¹.
4. Pengujian daya sebar. Gel sebanyak 1 g diletakkan pada pusat antara dua lempeng gelas kaca bulat, lempeng sebelah atas dibebani dengan peletakan beban seberat 5 g dengan bobot tertentu selama 1 menit. Amati diameter sebaran sampel. Tambahkan beban 5 g setelah 1 menit. Hal ini dilakukan terus menerus hingga diperoleh diameter sebar gel yang konstan untuk melihat pengaruh beban terhadap perubahan diameter sebar gel. Diameter permukaan penyebaran yang dihasilkan dengan naiknya pembebanan, menggambarkan karakteristik daya sebar. Data yang diperoleh kemudian digambarkan secara grafik. Diameter gel diinginkan adalah sebesar 5-7 cm¹².

5. Pengujian sifat alir gel. Sejumlah tertentu gel dimasukkan ke dalam beaker glass. Alat pengaduk dikaitkan pada statif, kemudian batang pengaduknya dicelupkan ke dalam sampel. Alat pengaduk dinyalakan pada kecepatan 1200 rpm. Sediaan diaduk selama 0, 5, 10, 15 dan 20 menit, diukur viskositasnya pada masing-masing waktu. Perhitungan lamanya pengadukan sejak awal percobaan dilakukan secara kumulatif.

6. Pengujian homogenitas bahan aktif dalam sediaan

- a. Pembuatan larutan dapar fosfat salin (*Saline phosphate buffer*) pH 7,4

Larutan dapar fosfat salin pH 7,4 dibuat dengan melarutkan masing-masing KH_2PO_4 0,27 gram, Na_2HPO_4 1,44 gram, KCl 0,2 gram, dan NaCl 8,0 gram dengan kurang lebih 1000 mL aquades kemudian pada larutan tersebut dilakukan pengujian pH.

- b. Penentuan panjang gelombang maksimum kafein

Dibuat larutan kafein dengan konsentrasi sebesar 10 ppm. Pengukuran serapan larutan kafein 10 ppm dilakukan dari panjang gelombang 200-400 nm. Kemudian panjang gelombang maksimumnya ditentukan dari spektrum yang didapat

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

Dibuat larutan baku kafein dalam larutan dapar fosfat salin pH 7,4 dengan konsentrasi 5 ppm; 8 ppm; 10 ppm; 12 ppm; 15 ppm dan 20 ppm. Dari masing-masing larutan ini serapannya diukur pada panjang gelombang maksimum menggunakan spektrofotometer UV-Vis dan dibuat kurva bakunya.

- d. Homogenitas

Gel ditimbang sejumlah tertentu dan diencerkan dengan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ hingga didapat larutan yang mengandung kafein dengan kadar 10 ppm. Filtrat yang diperoleh diamati serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimumnya. Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali. Hitung nilai RSD. Persyaratan yang diinginkan yakni nilai RSD harus kurang sama dengan 6%.

7. Pengujian laju penetrasi Kafein

- a. Persiapan kulit tikus

Kulit tikus yang diperoleh dari tikus jantan galur Wistar dengan berat sekitar 200-250 g dan usia 12-13 minggu dimasukkan dalam wadah yang sudah jenuh oleh eter dan ditunggu hingga mati. Selanjutnya keempat kakinya diikat diatas papan alas. Kulit tikus disayat pada bagian perut. Setelah itu kulit tikus dihilangkan rambutnya sampai bersih. Bagian subkutan dan lemak-lemak-lemak yang menempel dihilangkan secara hati-hati menggunakan tangan. Kulit langsung digunakan untuk uji penetrasi.

b. Pengujian pengaruh basis terhadap serapan kafein dalam gel

Basis gel yang tidak mengandung kafein sebanyak 1 gram dioleskan pada kulit hewan coba dengan diameter tertentu. Kulit hewan coba yang telah diolesi sediaan dipasangkan pada *Franz Diffusion Cell*. *Franz Diffusion Cell* dimasukkan ke dalam gelas beker berisi air dan ditempatkan di atas *hot plate magnetic stirrer*. *Hot plate magnetic stirrer* dinyalakan, temperatur diatur pada $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$ dengan kecepatan putar 500 rpm. Pengambilan sampel dari kompartemen reseptor dilakukan pada menit ke-0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 390, 420, 450 dan 480. Tiap sampel diambil sebanyak 3 mL dan digantikan dengan 3 mL dapar fosfat salin supaya volume dalam kompartemen reseptor tetap 23 mL. Sampel yang telah diperoleh kemudian dianalisa menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang terpilih.

c. Pengujian laju penetrasi dengan *Franz Diffusion Cell*

Sediaan gel dari formula I, II, III dan IV sebanyak 1 gram dioleskan pada kulit hewan coba dengan diameter tertentu. Proses selanjutnya sama dengan pengujian pengaruh basis (b).

d. Penentuan laju penetrasi kafein

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

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

dimana J adalah fluks, M adalah jumlah bahan aktif (kafein) yang tertransportasi (mg), S adalah luas kulit, dan t adalah waktu¹³.

Hasil kafein tertransportasi terhadap waktu dibuat untuk mengetahui profil penetrasi bahan aktif pada tiap formula berbeda. Kurva profil penetrasi yang diperoleh dapat digunakan untuk menentukan waktu yang diperlukan hingga dicapai kondisi tunak (*steady state condition*) yaitu kondisi terjadinya konsentrasi kafein yang tertransportasi selalu tetap terhadap waktu. Selain itu dapat pula ditentukan *lag time*, yakni waktu yang diperlukan hingga terjadi perbedaan bermakna antara konsentrasi kafein dalam kompartemen donor dan kompartemen reseptor¹³.

8. Analisis Data

Pengujian statistika digunakan untuk menguji apakah ada perbedaan yang bermakna pada hasil penelitian yang dilakukan, yakni perbedaan hasil pH, viskositas, daya sebar, dan penetrasi kafein pada gel basis CMC Na dengan variasi konsentrasi asam laktat 0%, 2%, 4% dan 6% pada gel formula I, II, III dan IV. Pengujian statistika yang dipilih adalah uji ANOVA satu arah. Variabel bebas yang dipilih adalah formula yakni FI, FII, FIII dan FIV, sedangkan

variabel terikatnya adalah nilai pH, viskositas, daya sebar, dan jumlah kafein yang terpenetrasi menembus kulit tiap satuan waktu. Jika diperoleh hasil yang berbeda signifikan dari pengujian yang telah dilakukan maka dilanjutkan dengan uji LSD dengan menggunakan program SPSS. Hasil uji ANOVA satu arah dan LSD dikatakan signifikan atau bermakna bila didapatkan harga $p < 0,05$ ($\alpha = 0,05$) dengan tingkat kepercayaan 95 %.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Evaluasi Sediaan Gel Kafein

1. Pengujian Organoleptis

Hasil pengujian organoleptis dapat dilihat pada Tabel 2

Tabel 2 Hasil pengujian organoleptis gel

Formula	Bentuk	Warna	Bau
1	Gel	Bening kekuningan	Tidak berbau
2	Gel	Bening kekuningan	Tidak berbau
3	Gel	Bening kekuningan	Tidak berbau
4	Gel	Bening kekuningan	Tidak berbau

2. pH Sediaan

Pengujian pH dilakukan untuk mengetahui apakah pH sediaan gel telah memenuhi persyaratan atau tidak. Pengujian pH ini juga dilakukan untuk mengetahui ada tidaknya pengaruh jumlah asam laktat yang ditambahkan terhadap pH sediaan. Hasil pengujian pH dari keempat formula gel dapat dilihat pada Tabel 3.

Nilai pH sediaan yang diharapkan adalah sebesar 4,5-6,5 karena sesuai dengan pH kulit normal¹⁰. Tabel 3 menunjukkan bahwa dari keempat sediaan gel yang dihasilkan, hanya pH sediaan pada F1 saja yang memenuhi persyaratan, tapi menurut U.S CIR (*Cosmetic Ingredient Review*) penggunaan AHA dalam hal ini asam laktat hingga pH 3,5 masih dianggap aman¹⁴.

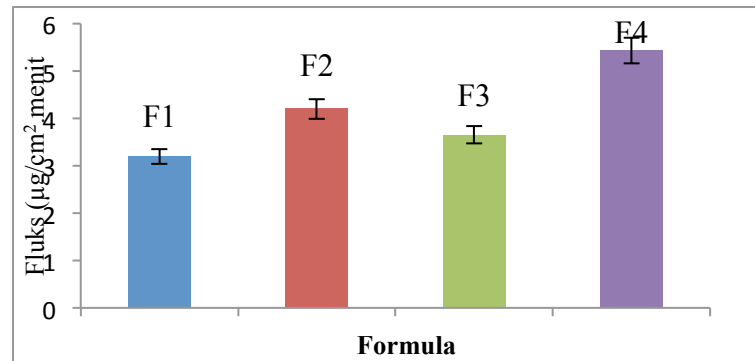
Berdasarkan uji Kruskal-Wallis yang diikuti dengan uji Mann Whitney dapat diketahui bahwa semua formula berbeda signifikan dan dapat disimpulkan bahwa jumlah asam laktat mempengaruhi pH sediaan gel. Semakin banyak jumlah asam laktat yang digunakan maka semakin rendah pH sediaan. Hal ini karena asam laktat memiliki pH 3,86¹⁴ dan tidak ada alkali anorganik atau basa organik didalamnya¹⁵.

3. Hasil Pengujian Viskositas Sediaan

Pengujian viskositas bertujuan untuk mengetahui pengaruh jumlah asam laktat terhadap viskositas sediaan gel. Pengujian viskositas dilakukan pada masing-masing replikasi dari setiap formula sediaan gel. Hasil pengujian viskositas sediaan gel dapat dilihat pada gambar 1.

Tabel 3. Hasil pengujian pH sediaan

Replikasi	pH sediaan			
	F1	F2	F3	F4
1	6,59	3,56	3,33	3,20
2	6,60	3,57	3,33	3,20
3	6,60	3,56	3,33	3,19
Mean±SD	6,60 ± 0,007	3,56 ± 0,007	3,33 ± 0	3,20 ± 0,007
CV	0,11%	0,20%	0%	0,22%



Gambar 1. Hasil pengujian viskositas sediaan

Tabel 4. Hasil pengujian daya sebar sediaan

Replikasi	Daya Sebar (cm)			
	F1	F2	F3	F4
1	5,8	5,8	5,5	5,6
2	5,8	5,7	5,6	5,4
3	5,8	5,8	5,6	5,5
Mean±SD	5,8 ± 0	5,76 ± 0,07	5,57 ± 0,06	5,50 ± 0,10
CV	0%	1,22%	1,04%	1,82%

Viskositas sediaan semisolid yang cocok untuk pemencetan dari tube, dan selanjutnya untuk memudahkan pemakaiannya adalah sekitar 50 sampai 1000 dPa.s¹¹. Hasil uji viskositas keempat sediaan menunjukkan bahwa viskositas sediaan gel yang dihasilkan telah memenuhi persyaratan.

Analisis data dengan uji Kruskal-Wallis yang diikuti uji Mann-Whitney memberikan hasil bahwa antara formula F1 dengan formula lainnya mempunyai perbedaan signifikan sehingga dapat disimpulkan bahwa semakin banyak jumlah asam laktat yang ditambahkan maka semakin tinggi viskositas sediaan gel kafein, hal ini dikarenakan adanya penambahan asam laktat yang berupa cairan kental sehingga dapat mempengaruhi viskositas sediaan gel.

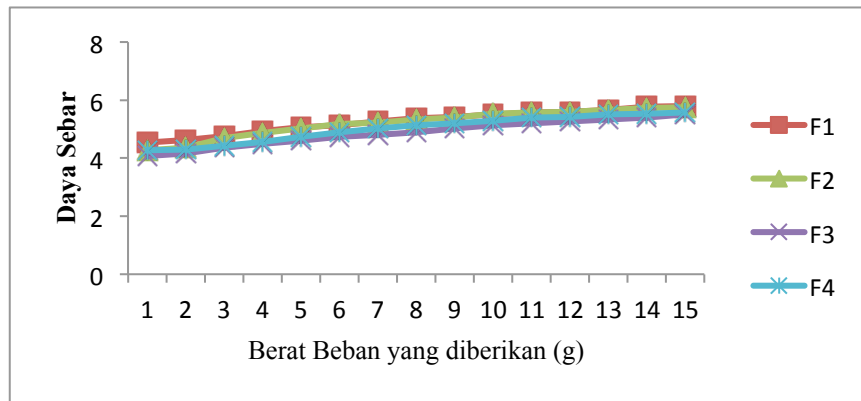
4. Hasil Pengujian Daya Sebar Sediaan

Pengujian daya sebar dilakukan untuk mengetahui daya sebar gel dan juga untuk mengetahui pengaruh jumlah asam laktat terhadap daya sebar sediaan gel. Pengujian daya sebar sangat penting dilakukan karena gel yang dihasilkan harus bersifat pseudoplastis, yakni dengan sedikit tekanan

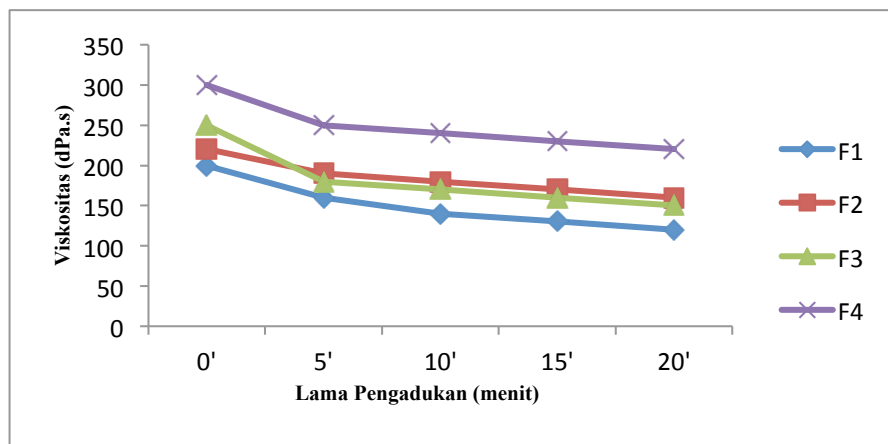
gel akan mudah disebarkan. Hal ini berhubungan dengan *acceptability* atau keterterimaan pengguna terhadap sediaan. Hasil pengujian daya sebar sediaan gel dapat dilihat pada Tabel 4.

Daya sebar gel diperlihatkan oleh diameter sebar gel terhadap beban yang ditambah secara berkala. Diameter sebar gel yang diinginkan adalah sebesar 5-7 cm¹⁶. Hasil pengujian menunjukkan bahwa secara keseluruhan formula tersebut memiliki daya sebar yang memenuhi syarat.

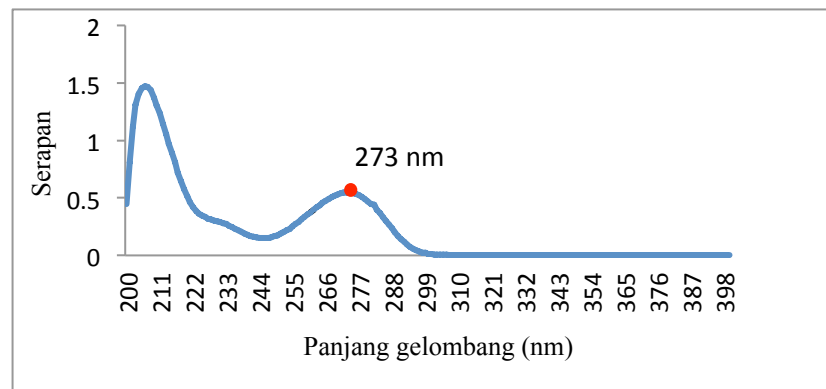
Daya sebar dari ketiga formula ini dipengaruhi oleh viskositas masing-masing sediaan. Formula F4 memiliki daya sebar paling rendah dikarenakan viskositasnya paling besar di antara formula lainnya. Semakin besar viskositas sediaan gel maka hambatan gel untuk mengalir juga semakin besar. Viskositas gel dipengaruhi oleh asam laktat. Semakin besar komposisi asam laktat yang ditambahkan dalam sediaan gel maka dapat meningkatkan viskositas gel yang akan meningkatkan hambatan sediaan gel untuk menyebar sehingga daya sebar gel juga menurun. Profil daya sebar sediaan gel F1, F2, F3, dan F4 dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Profil daya sebar sediaan gel kafein.



Gambar 3. Profil rheologi sediaan gel.



Gambar 4. Kurva serapan kafein dengan kadar 10,00 ppm dalam dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05

5. Hasil Pengujian Sifat Alir Gel

Pengujian sifat alir gel dilakukan untuk mengetahui sifat atau karakteristik sediaan gel yang dihasilkan apakah telah sesuai dengan sifat gel pada umumnya atau tidak. Sifat alir gel umumnya adalah pseudoplastis yaitu viskositas akan menurun ketika laju pengadukan ditingkatkan¹⁶. Gambar 3 menunjukkan bahwa viskositas sediaan gel pada F1, F2, F3, dan F4 semakin menurun dengan bertambah lamanya pengadukan. Hal tersebut menunjukkan bahwa sediaan gel

yang dihasilkan telah memenuhi sifat alir gel yang diharapkan yaitu pseudoplastis.

6. Hasil Pengujian Homogenitas Bahan Aktif dalam Sediaan

a. Hasil penentuan panjang gelombang maksimum

Berdasarkan hasil penentuan panjang gelombang maksimum kafein yang diperlihatkan pada Gambar 4, diketahui bahwa kafein memiliki panjang gelombang maksimum pada 273 nm.

- b. Hasil pembuatan kurva baku kafein dalam larutan dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05

Pembuatan kurva baku kafein pada berbagai konsentrasi menghasilkan nilai absorbansi seperti pada gambar 5. Berdasarkan hasil pengukuran serapan keenam larutan standar tersebut pada panjang gelombang 273 nm, maka diperoleh persamaan garis regresi linier dari kurva baku kafein dalam larutan dapar fosfat yaitu $y = 0,049x - 0,00511$ dengan nilai $r = 0,999$.

- c. Hasil pengujian homogenitas sediaan
 Hasil pengujian homogenitas keempat formula gel dapat dilihat pada Tabel 5. Menurut Farmakope Indonesia IV tahun 1995, suatu sediaan dikatakan memenuhi persyaratan homogen apabila kadar bahan aktif di dalam sediaan adalah 85% - 115% dan suatu sediaan dikatakan homogen apabila nilai CV tidak melebihi 6%. Hasil penentuan homogenitas sediaan gel yang telah dilakukan menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan homogenitas yang telah ditetapkan.

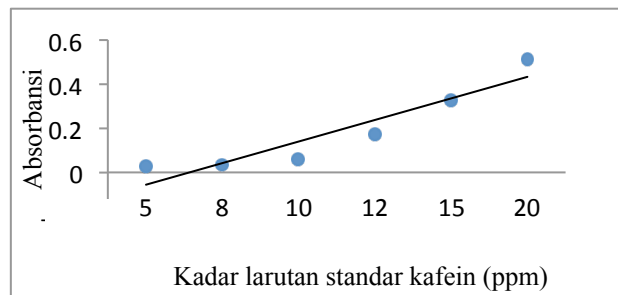
7. Hasil Pengujian Laju Penetrasi menggunakan Alat Franz Diffusion Cell

- a. Hasil pengujian pengaruh basis terhadap serapan kafein dalam gel

Hasil pengujian pengaruh basis ini menunjukkan bahwa basis gel yang digunakan dalam formula memberikan serapan pada panjang gelombang 273 nm yang nilainya semakin meningkat seiring dengan bertambahnya waktu. Dapat disimpulkan bahwa basis mempengaruhi serapan kafein, sehingga akan diperhitungkan dalam perhitungan kadar kafein hasil penetrasi.

- b. Hasil penentuan laju penetrasi kafein
 Pengujian laju penetrasi bertujuan untuk mengetahui jumlah kafein yang tertransport melalui kulit tikus tiap satuan luas dan tiap satuan waktu. Nilai fluks merupakan slope dari hasil regresi antara massa tertransport tiap satuan luas terhadap waktu. Hasil fluks pada penelitian ini merupakan slope hasil regresi antara massa tertransport persatuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap waktu (menit).

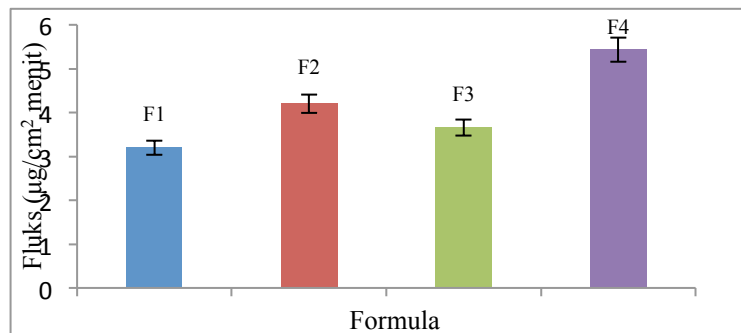
Hasil pengujian laju penetrasi berupa nilai fluks kafein pada berbagai formula dapat dilihat pada Gambar 6.



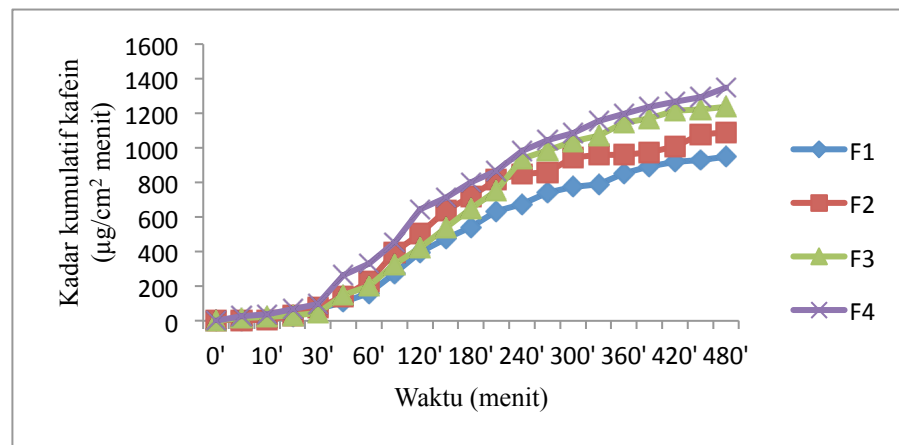
Gambar 5. Kurva baku kafein dalam dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05

Tabel 5. Hasil perhitungan kadar kafein dalam setiap formula

Replikasi	% Recovery			
	F1	F2	F3	F4
1	99,00%	98,73%	98,98%	98,19%
2	99,88%	98,35%	100,00%	98,66%
3	100,43%	99,35%	99,29%	98,79%
Mean ± SD	99,77% ± 0,72	99,14% ± 0,71	99,42% ± 0,53	98,55% ± 0,32
CV	0,72%	0,71%	0,53%	0,32%



Gambar 6. Nilai Fluks penetrasi kafein pada berbagai formula gel



Gambar 7. Profil penetrasi kafein dari keempat formula gel

Profil penetrasi kafein pada gambar 6 menunjukkan bahwa dengan bertambahnya waktu maka jumlah kafein yang tertransportasi pada formula F1, F2, F3, dan F4 dalam membran per satuan luas semakin meningkat. Nilai fluks penetrasi kafein yang tertinggi terdapat pada F4 yaitu sebesar $5,43 \pm 0,30$ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) per menit, yaitu pada penambahan asam laktat 6%.

Tahapan perjalanan obat menembus kulit, meliputi: (a) disolusi suatu obat dalam pembawanya, (b) difusi obat terlarut (solut) dari pembawa ke permukaan kulit, dan (c) penetrasi obat ke dalam kulit. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kecepatan penetrasi obat ke dalam kulit meliputi konsentrasi obat, koefisien partisi, pH tempat absorpsi dan pKa bahan obat, dan variasi biologis kulit¹.

Seperti yang telah dijelaskan di atas, salah satu tahap penetrasi obat menembus kulit adalah bahan obat harus dapat lepas dari pembawanya dan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap kecepatan penetrasi obat menembus kulit adalah konsentrasi obat. Konsentrasi obat umumnya merupakan faktor yang penting, jumlah obat yang diabsorpsi secara perkutan per unit luas permukaan setiap periode waktu, bertambah sebanding dengan bertambahnya konsentrasi obat di tempat absorpsi. Jadi, semakin banyak bahan obat yang dapat lepas dari pembawanya maka akan semakin banyak bahan obat yang berada di tempat absorpsi dan semakin banyak pula bahan obat yang diabsorpsi¹⁷.

Nilai fluks formula F2 lebih besar daripada formula F3. Hal ini dikarenakan pelepasan kafein dari sediaan gel juga dipengaruhi oleh viskositas gel. Formula F2 memiliki viskositas yang lebih rendah daripada formula F3. Viskositas yang rendah menunjukkan bahwa polimer yang menyusun gel tidak berikatan terlalu kuat sehingga ada cukup banyak ruang untuk difusi bergerak. Semakin besar viskositas suatu zat, maka koefisien difusi semakin kecil, dan penetrasi

akan semakin lambat. Hal ini mengakibatkan kecepatan penetrasi kafein melalui kulit juga akan menurun¹³.

Senyawa peningkat penetrasi yakni asam laktat juga dapat mempengaruhi kecepatan penetrasi kafein. Asam laktat bekerja dengan cara berinteraksi dengan lipid pada *stratum corneum* menggunakan konfigurasi *cis*⁸, sehingga dapat meningkatkan laju penetrasi kafein. Berdasarkan hasil pengujian penetrasi dalam setiap formula ternyata F4 yang mengandung jumlah asam laktat terbanyak mempunyai nilai fluks terbesar yakni $5,43 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.menit, sehingga dapat disimpulkan bahwa asam laktat dapat meningkatkan penetrasi kafein dalam gel basis CMC Na. Profil pelepasan kafein pada berbagai formula dapat dilihat pada gambar 7.

Analisis hasil pada pengujian nilai fluks dilakukan dengan uji One Way ANOVA karena telah memenuhi persyaratan, yaitu sebaran data normal dan varians data sama sehingga untuk mengetahui formula mana yang berbeda signifikan dilanjutkan dengan uji LSD. Uji LSD menunjukkan nilai fluks $F4 > F2 > F3 > F1$.

KESIMPULAN

1. Penambahan asam laktat dapat meningkatkan pH dan viskositas sediaan gel kafein dengan basis CMC Na, tapi tidak mempengaruhi daya sebar gel.
2. Gel kafein yang mengandung asam laktat 6% memiliki kecepatan penetrasi kafein melalui kulit tikus paling tinggi yaitu sebesar $5,43 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.menit.

DAFTAR PUSTAKA

1. A.O. Barrel, Anticellulite Product and Treatments, Dalam A.O. Barrel, M. Paye, H.I. Mailbach, Handbook of Cosmetic Science and Technology, 3rd Edition, New York: Informa Healthcare USA, Inc. 2009

2. Hessel, Prado, Rao, Goldman, Topical Management of Cellulite, Dalam Goldman, Bacci, Leibaschoff, dan Angelini. Cellulite Pathophysiology and Treatment, New York: Taylor & Francis Group, LLC, 2006
3. L. Lachman, H.A. Lieberman, and J.L. Kanig, Teori dan Praktek Industri Farmasi Edisi II, Jakarta: UI Press, 1994
4. R. Voight, Buku Pelajaran Teknologi Farmasi, Yogyakarta: Gadjah Mada University Press, 1995
5. J. Djajadisastra, Sutriyo., Haniefah, Effect of Cream, Gel, and Ointment Dossage Forms on In Vitro Skin Penetration of Caffeine as an Anti Cellulite Using Franz Diffusion Cell, Depok: Departement of Pharmacy Faculty of Mathematic and Science Universitas Indonesia, 2008
6. M.S. Roberts, and K.A. Walters, Dermal Absorption and Toxicity Assesment, New York: Marcel Dekker, Inc.1998
7. W.O. David, J. Henke, Skin Penetration Enhancer Cited in the Technical Literature, Texas: Research Forest Drive, 1997
8. B.W. Barry, dan A.C. William, Chemical Permeation Enhancement, Dalam B.W. Barry dan E. Touitou., Enhancement in Drug Delivery, New York: Taylor & Francis Group, LLC, 2007
9. J. Djajadisastra, Iskandarsyah., R. Novitasari, Effect of AHA (Lactic Acid) on In Vitro Caffeine Skin Penetration as Anti Cellulite Agent in Cream, Gel and Ointment, Depok: Departement of Pharmacy Faculty of Mathematic and Science Universitas Indonesia, 2008
10. G. Yosipovitch, and J. Hu, The Importance of Skin pH. Skin & Aging, New York: HMP Communication. 11(3), 2003
11. Langenbucher dan Lange, Reologi Farmasetik, Dalam L. Lachman, H.A., Lieberman, dan J.L. Kanig, Teori dan Praktek Farmasi Industri II. Edisi Ketiga. No 1 Jakarta: Universitas Indonesia Press, 2007
12. S.H. Yuliani, Formulasi Gel Repelan Minyak Atsiri Tanaman Akar Wangi (Vetivera zizanioidesi (L) Nogh): Optimasi Komposisi Carbopol 3%.b/v-Propilenglikol, Majalah Farmasi Indonesia, 16(4), 197 - 203, 2005
13. A. Martin, J. Swarbrick, A. Cammarata, Farmasi Fisik, Edisi Ketiga, Jilid 2, Jakarta: UI-Press, 1993
14. A.W. Johnson, Hydroxyacid in J.J. Leyden, and A.V. Rawlings, Skin Moisturization. New York: Marcel Dekker Inc., 2002
15. E. Berardesca, M. Carrera, G. Primavera, Alpha Hydroxy Acids, in M. Paye, A.O. Barrel, H.I. Mailbach., Handbook of Cosmetic Science and Technology, 2nd Edition. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2006.
16. H.A. Lieberman, M.M. Rieger, G.S. Banker, 1996. Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems Second Edition, Revised and Expanded. New York: Marcell Dekker, Inc, 1996.
17. B. Barry, Transdermal Delivery System, in M.E. Aulton, Pharmaceuitics, The Science Of Dosage Form Design. Second Edition. Churchill: Livingstone, 2005.