

PENINGKATAN PENETRASI AMINOFILIN DARI SEDIAAN GEL ANTISELULIT DENGAN ENHANCER PROPILEN GLIKOL MELALUI MEMBRAN KULIT TIKUS JANTAN

INCREASING PENETRATION OF AMINOPHYLLINE FROM THE AVAILABLE GEL ANTICELULIT WITH PROPYLENE GLYCOL ENHANCER THROUGH MEMBRANE SKIN OF MALE RATS

Meta Safitri^{1*}, Tedjo Yuwono²

¹Sekolah Tinggi Farmasi Muhammadiyah Tangerang

²Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan

*Corresponding Author E-mail: metasafitri@yahoo.co.id

ABSTRACT

There are many kinds of anti cellulit products using aminophyllin ingredient with various topical dosage forms. Aminophylline penetration into the skin needs to be improved to increase with the addition of aminophylline penetration enhancer. The purpose of this study was to determine the influence of the concentration of propylene glycol as aminophylline to penetrate the membrane transport of rat skin. Four formulas were tested i.e control ; gels aminophylline with propylen glycol; 7%; 10%; 12% b/b. All formulas were evaluated its physical stability, including organoleptis, pH, power spread, and adhesion. The transport was tested using vertical diffusion test equipment, acceptor compartement (0.1 M pH 7,4 Phospat Buffer Saline), of compartement donor (aminophyllin gels). Temperature 35 ° C and \pm 300 rpm stirring speed. Determination of aminophyllin content in the donor compartment to compartment receptors on the hour to-0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 7; and 8 hours was determined using the method UV-Vis spectrophotometry. Data were analyzed to determine the flux transport and its efficiency. Can be concluded that the addition of propylene glycol can affect the spread and adhesion, but does not affect the pH of the preparation. The result, of this study were showed that propylen glykol as enhancer give the significant ($p < 0,05$). The best transport was 7% propylen glycol.

Keywords: penetration of aminophylline, gel anticeulit, membran skin

ABSTRAK

Banyak sediaan antiselulit yang beredar di pasaran menggunakan zat aktif aminofilin dalam berbagai bentuk sediaan topikal. Penetrasi aminofilin ke dalam kulit perlu ditingkatkan untuk meningkatkan penetrasi aminofilin dengan penambahan enhancer. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh konsentrasi *propilen glikol* sebagai *enhancer* terhadap transpor aminofilin menembus membran kulit tikus. Sediaan dibuat dalam empat formula, yaitu formula gel tanpa *propilen glikol* (kontrol), formula gel aminofilin dengan *propilen glikol*; 7%; 10%; 12% b/b. Semua formula dievaluasi sifat fisiknya, meliputi organoleptis, pH, daya sebar, dan daya lekat. Uji transpor dilakukan dengan menggunakan alat uji difusi tegak dengan medium reseptor (larutan Phospat Bufer Salin 0,1 M pH 7,4), medium donor (sediaan gel aminofilin), Suhu 35°C dan kecepatan pengadukan \pm 300 rpm. Kadar aminofilin dalam kompartemen donor yang tertranspor ke kompartemen reseptor pada jam ke- 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 7; dan 8 jam ditentukan dengan menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis. Data transpor dianalisis untuk ditentukan fluks dan efisiensinya. Dapat disimpulkan bahwa penambahan *propilen glikol* dapat mempengaruhi daya sebar dan daya lekat, akan tetapi tidak mempengaruhi pH sediaan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penambahan *enhancer propilen glikol* memberikan pengaruh yang signifikan ($p < 0,05$). Penggunaan *propilen glikol* sebagai *enhancer* gel aminofilin yang optimum adalah pada formula dengan konsentrasi *propilen glikol* 7%.

Kata kunci: penetrasi aminofilin, gel antiselulit, membran kulit.

PENDAHULUAN

Selulit adalah salah satu masalah pada kulit yang cukup mengganggu bagi sebagian orang dan dapat menurunkan rasa percaya diri. Selulit merupakan parutan-parutan tidak rata pada kulit yang nampak seperti kulit jeruk, paling sering muncul pada bagian paha dan pantat. Penampilan yang kurang indah dipandang dari kondisi kulit ini sering mendorong mereka melakukan perawatan khusus untuk mengembalikan kondisi kulit menjadi mulus dan rata seperti semula. Salah satunya adalah dengan menggunakan produk-produk topikal krim, gel, atau salep yang mengandung bahan aktif dari golongan metilxantin. Aminofilin berasal dari golongan metilxantin merupakan salah satu bahan aktif yang dapat mengatasi selulit melalui mekanisme kerjanya sebagai inhibitor fosfodiesterase sehingga dapat menginduksi terjadinya lipolisis (pemecahan lemak) (Baumann, Cit. Djajadisastra dkk, 2008^b). Pemijatan, terapi topikal, dan terapi herbal dapat mengurangi tanda-tanda selulit dengan cara memperlancar sirkulasi limfatik dan memindahkan cairan interstitial. Sediaan topikal dapat bekerja secara efektif jika zat aktif yang terkandung dalam sediaan tersebut dapat berpenetrasi ke lapisan bawah kulit melalui rute transepidermal maupun transapendageal. Terdapat banyak faktor yang mempengaruhi penetrasi obat melalui bawah kulit, salah satunya adalah ketebalan stratum korneum, penetrasi obat pada stratum korneum yang tipis akan lebih cepat dibandingkan dengan yang tebal (Orkin dkk, Cit. Djajadisastra dkk, 2008^b).

Obat yang digunakan secara topikal akan dilepaskan dari pembawanya berdifusi ke permukaan jaringan kulit untuk selanjutnya berpenetrasi melewati lapisan kulit. Aminofilin yang bekerja sebagai antiselulit biasanya dibuat dalam bentuk sediaan krim, gel, atau salep (Djajadisastra dkk, 2008). Namun belum diketahui daya penetrasinya, karena tidak semua obat bisa menembus kulit dengan mudah, sebab struktur kulit yang sangat kompleks menghambat absorpsi transdermal.

Salah satu metode untuk meningkatkan transpor obat secara transdermal adalah penambahan senyawa kimia yang berperan sebagai *enhancer*. Penelitian yang pernah dilakukan menunjukkan bahwa senyawa-senyawa seperti azon, terpen, minyak lemak, alkohol-alkohol, serta berbagai surfaktan dan kosolven dapat meningkatkan transpor transdermal secara signifikan (Barry, 1983).

Enhancer adalah zat yang dapat meningkatkan permeabilitas obat menembus kulit tanpa menyebabkan iritasi atau kerusakan permanen struktur permukaan kulit. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *propilen glikol* mampu meningkatkan penetrasi obat seperti teofilin dan kofein (Nugroho dkk, 1999). Penelitian ini akan dibuat sediaan gel aminofilin dengan penambahan *enhancer* propilen glikol, oleh karena itu untuk mengetahui bagaimana daya penetrasi aminofilin dalam sediaan gel antiselulit dengan penambahan *enhancer* melewati kulit, dilakukan uji penetrasi secara *in vitro* menggunakan sel difusi Franz yang dimodifikasi dan kulit tikus sebagai membran (Djajadisastra dkk, 2008).

METODE PENELITIAN

Alat

Alat-alat yang digunakan pada pembuatan gel aminofilin adalah mortir, stamper, sudip dan alat-alat gelas. Alat-alat yang digunakan pada uji transpor perkutan adalah *vertical type diffusion cell* (dari UGM Yogyakarta), alat bedah, alat gelas, *thermoline*, Magnetic Bar dan Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1700).

Bahan

Bahan yang digunakan pada pembuatan gel adalah aminofilin, basis gel (carbopol 940, trietanolamin). Bahan-bahan digunakan pada uji transpor transdermal adalah gel aminofilin, *enhancer* propilen glikol, kloroform, fosfat bufer salin (Na₂HPO₄ p.a, KH₂PO₄ p.a, NaCl p.a), NaOH 0,1M, HCL 0,1M, kulit tikus jantan galur Wistar.

Pembuatan Larutan PBS (Phosfat Buffer Salin) 0,1 M pH 7,4 sebagai larutan Reseptor

Sebanyak 8,6596 gram Na_2HPO_4 dilarutkan dalam 400 ml aquades bebas CO_2 sehingga diperoleh larutan Na_2HPO_4 . Sejumlah 5,3075 gram KH_2PO_4 juga dilarutkan dalam 400 ml aquades bebas CO_2 . Larutan KH_2PO_4 yang telah dibuat, dimasukkan ke dalam gelas beker dan kemudian batang *magnetic stirrer* dimasukkan ke dalam gelas beker tersebut dan gelas beker diletakkan di atas *thermoline* dan kecepatan pengadukan diatur. Larutan Na_2HPO_4 ditambahkan pada larutan KH_2PO_4 , kemudian di cek pH, jika kurang dari 7,4 di tambah NaOH 0,1M dan jika lebih dari 7,4 di tambah HCL 0,1M. Setelah pH 7,4 dilakukan penambahan 2,0454 gram NaCl. Setelah didapat pH yang diinginkan ditambah aquadest bebas CO_2 sampai tanda tera 1 L.

Pembuatan Larutan Stok Aminofilin dalam PBS 0,1 M pH 7,4

Menimbang secara seksama kurang lebih 100 mg Aminofilin, dimasukkan ke dalam labu takar 100 ml. Kemudian dilarutkan dalam sedikit larutan PBS 0,1 M pH 7,4, digojog sampai larut. Larutan PBS 0,1 M pH 7,4 ditambahkan hingga tanda tera.

Penentuan Kurva Baku

Kadar aminofilin dibuat dalam pelarut PBS 0,1 M pH 7,4 dengan cara mengambil sejumlah volume tertentu larutan stok aminofilin kemudian diencerkan dengan larutan PBS 0,1 M pH 7,4 hingga diperoleh beberapa seri konsentrasi aminofilin yaitu: 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 2,1; 4,2; 6,3; 8,4; 10,5; 11,55; 13,65; 15,75; 17,85 ($\mu\text{g/ml}$). Masing-masing larutan aminofilin dibaca absorbansinya pada λ maksimalnya, kemudian dibuat kurva regresi linear hubungan antara konsentrasi dengan absorbansinya, yang dinyatakan dengan persamaan kurva baku.

Pembuatan Gel Aminofilin

Tabel I. Formulasi Gel Basis Carbopol 940 (mengacu pada Gozali dkk, 2006) Yang masing – masing mengandung 7% aminofilin dan mengandung PG : F1 (0%), F2 (7%), F3 (10%), F4 (12%)

Bahan	Konsentrasi bahan (% b/b)			
	F1	F2	F3	F4
Aminofilin	7	7	7	7
Carbopol 940	2	2	2	2
Trietanolamin	0,5	0,5	0,5	0,5
PG	-	7	10	12
Metil paraben	0,5	0,5	0,5	0,5
Propil paraben	0,05	0,05	0,05	0,05
Aqua ad	100	100	100	100

Evaluasi Sifat Fisik Gel Aminofilin

1. Pengamatan Organoleptis Gel Aminofilin

Gel Aminofilin diuji organoleptisnya dengan mengamati perubahan Gel Aminofilin selama penyimpanan yaitu pada minggu ke-1, 2, 3, 4.

2. Pengukuran pH Gel Aminofilin

Gel Aminofilin diuji pHnya dengan menggunakan kertas pH.

3. Evaluasi Daya Sebar Gel Aminofilin

Gel Aminofilin diuji daya sebar dengan cara menimbang 0,5 g gel, kemudian diletakkan di tengah alat (kaca bulat). Ditimbang terlebih dahulu kaca penutup, diletakkan kaca tersebut di atas massa gel dan dibiarkan selama 1 menit. Diukur berapa diameter gel yang menyebar (dengan mengambil panjang rata-rata dari beberapa sisi). Kemudian ditambahkan 50 g beban tambahan, diamkan selama 1 menit dan dicatat diameter gel yang menyebar seperti sebelumnya. Kemudian diteruskan penambahan 50 g beban seperti sebelumnya.

4. Evaluasi Daya Lengket Gel Aminofilin

Gel Aminofilin diuji daya lengketnya dengan cara menimbang 0,2 g gel, kemudian diletakkan di atas objek glass yang telah ditentukan luasnya 3 cm. Diletakkan objek glass yang lain di atas gel tersebut,

kemudian ditekan dengan beban 1 kg selama 5 menit. Kemudian dilepaskan beban seberat 80 g dan dicatat waktunya hingga kedua objek glass tersebut terlepas.

5. Evaluasi Kemampuan Proteksi Gel Aminofilin

Gel Aminofilin diuji kemampuan proteksinya dengan cara membasahi kertas saring yang telah dipotong (10 x 10 cm) (kertas A) dengan larutan fenolptalein untuk indikator. Setelah itu kertas saring dikeringkan. Kemudian kertas tersebut diolesi dengan gel aminofilin (pada salah satu muka) seperti lazimnya orang menggunakan gel. Sementara itu pada kertas saring yang lain, dibuat satu area (3 x 3 cm) (kertas B), olesi dengan paraffin padat yang dilelehkan. Setelah kering didinginkan sehingga didapatkan area yang dibatasi dengan paraffin padat. Kemudian letakkan kertas B diatas kertas A, selanjutnya diteteskan larutan KOH 0,1 N ke area yang dibatasi paraffin dan tidak dibatasi oleh paraffin padat (kertas B). Untuk selanjutnya diamati dan dibandingkan ada tidaknya noda merah pada kedua area yang ditetesi KOH pada 15; 30; 45; 60 detik; 3 dan 5 menit. Jika tidak segera timbul noda merah, hal ini menunjukkan bahwa gel mempunyai daya proteksi yang tidak absolut, tetapi jika tidak timbul noda merah pada kedua area, maka daya proteksinya semakin kuat.

Penyiapan Kulit Tikus

Tikus yang digunakan merupakan tikus jantan galur Wistar umur kurang lebih 2 bulan. Tikus dikorbankan menggunakan kloroform. Tikus yang telah mati, diambil kulit punggung untuk dijadikan model membran. Lemak-lemak pada lapisan kulit dihilangkan. Kulit dipotong berbentuk bulat dengan diameter sesuai dengan diameter sel difusi yaitu 1,5 cm.

Uji Difusi *In Vitro* Aminofilin

Uji *in Vitro* dilakukan dengan alat sel difusi vertikal. Potongan kulit dipasang diantara

kompartemen donor dan reseptor, dengan bagian stratum korneum menghadap ke sel donor. Kompartemen reseptor diisi dengan larutan PBS 0,1 M pH 7,4 sebanyak 23,1 ml dan kompartemen donor diisi sebanyak 2 gram gel aminofilin. Stirer dengan kecepatan posisi 5 (kecepatan pengadukan \pm 300 rpm) dengan suhu dipertahankan pada 35°C. Pengamatan dilakukan selama 8 jam, dengan pengambilan sampel masing-masing 2 ml setiap 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 7; dan 8 jam. Setiap pengambilan sampel, pengurangan volume reseptor harus diganti sesuai dengan yang diambil. Kadar aminofilin ditentukan dengan menggunakan spektrofotometer

Analisis Data

Data yang diperoleh yaitu fluks dan efisiensi diuji statistik diawali dengan uji Kolmogorof-Smirnov yang bertujuan untuk mengetahui apakah data tersebut terdistribusi normal atau tidak, kemudian dilanjutkan dengan uji Levene yang bertujuan untuk menentukan apakah varian homogen atau tidak. Jika data terdistribusi normal dan varian homogen, maka dilanjutkan uji Parametrik dengan ANOVA satu jalan dan dilanjutkan dengan uji Tukey's HSD. Jika data tidak normal dan varian tidak homogen, maka diuji dengan Non Parametrik menggunakan uji Kruskal-Wallis, dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney dengan taraf kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji Kesetabilan Fisik Gel Aminofilin

Data hasil pengamatan organoleptis selama 4 minggu penyimpanan menunjukkan bahwa sediaan gel dengan variasi konsentrasi *propilen glikol* (PG) 0%, 7%, 10%, dan 12% merupakan sediaan yang stabil karena tidak mengalami perubahan warna, bau dan tekstur.

Hasil pengujian pH, Daya Lekat dan Kemampuan Proteksi Gel Aminofilin

Tabel II. Hasil pengukuran pH, daya lekat dan daya kemampuan proteksi gel aminofilin

Formula	pH Sediaan	Daya Lengket Waktu (menit)	Kemampuan Proteksi (15 detik-5 menit)
F1	5	12,37	Mampu memproteksi
F2	5	10,24	Mampu memproteksi
F3	5	6,11	Mampu memproteksi
F4	5	5,34	Mampu memproteksi

Hasil uji daya lekat menunjukkan waktu paling lama adalah pada formula tanpa PG diikuti dengan Formula PG 7%; 10%; dan 12%. Hal tersebut dikarenakan konsistensi dari sediaan gel tersebut, semakin tinggi konsentrasi PG semakin lembut dan basah konsistensinya sehingga lebih mudah terlepas. Hasil dari uji waktu proteksi adalah semua formula memberikan proteksi terhadap air sampai waktu 5 menit.

Hasil dari uji pH ini menunjukkan bahwa semua formula dengan berbagai konsentrasi PG memiliki pH sebesar 5 yang artinya bahwa sediaan tersebut aman untuk digunakan, karena masih memenuhi persyaratan pH mantel kulit (4,5 – 6,5), jika pH di luar rentang pH mantel

kulit dikhawatirkan akan terjadi iritasi (Djajadisastra dkk, 2008^b).

Hasil Evaluasi Daya Sebar Gel Aminofilin

Tabel III. Hasil evaluasi daya sebar gel aminofilin

Formula	Beban	A (πr^2) (cm)
F1	Penutup	6,15
	50 g	8,55
F2	Penutup	9,62
	50g	13,19
F3	Penutup	11,33
	50g	15,89
F4	Penutup	15,89
	50g	19,63

Daya sebar menggambarkan kemampuan sediaan gel untuk menyebar di atas permukaan kulit pada saat digunakan. Pada tabel hasil evaluasi daya sebar gel aminofilin. Luas penyebaran yang paling besar adalah pada formula dengan PG 12% diikuti formula dengan PG 10%; 7%; dan tanpa PG. Hal tersebut dikarenakan konsistensi dari sediaan gel tersebut, semakin tinggi konsentrasi PG semakin lembut dan basah konsistensinya sehingga lebih mudah menyebar. Absorpsi obat nampaknya ditingkatkan dari pembawa yang dapat dengan mudah menyebar di permukaan kulit (Ansel, 1989).

Penentuan Jumlah Aminofilin yang Tertransport dengan Berbagai Konsentrasi *Enhancer* PG

Tabel 4. Jumlah aminofilin yang tertransport rata-rata pada waktu tertentu pada semua formula (n=5)

Waktu (jam)	Jumlah aminofilin tertransport kumulatif rata-rata (μg) dengan variasi konsentrasi <i>enhancer</i> PG (n=5) \pm SD			
	0 %	7 %	10 %	12 %
0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
0,5	10,14 \pm 1,09	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
1	42,08 \pm 0,56	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
1,5	52,18 \pm 0,51	121,69 \pm 1,63	84,68 \pm 0,54	0 \pm 0
2	63,76 \pm 0,52	147,13 \pm 0,85	128,60 \pm 0,95	105,16 \pm 1,31
3	74,35 \pm 0,40	195,35 \pm 1,57	156,80 \pm 3,03	134,44 \pm 1,90
4	84,53 \pm 0,76	221,07 \pm 1,04	186,10 \pm 2,23	178,55 \pm 3,13
5	101,4 \pm 0,87	267,69 \pm 2,66	225,20 \pm 3,41	206,47 \pm 2,76
6	115,5 \pm 0,80	337,35 \pm 4,72	282,10 \pm 3,94	232,78 \pm 1,65
7	117,6 \pm 0,87	414,78 \pm 7,65	277,40 \pm 3,19	217,70 \pm 2,68
8	115,9 \pm 1,93	387,95 \pm 8,62	269,50 \pm 1,71	205,72 \pm 2,48

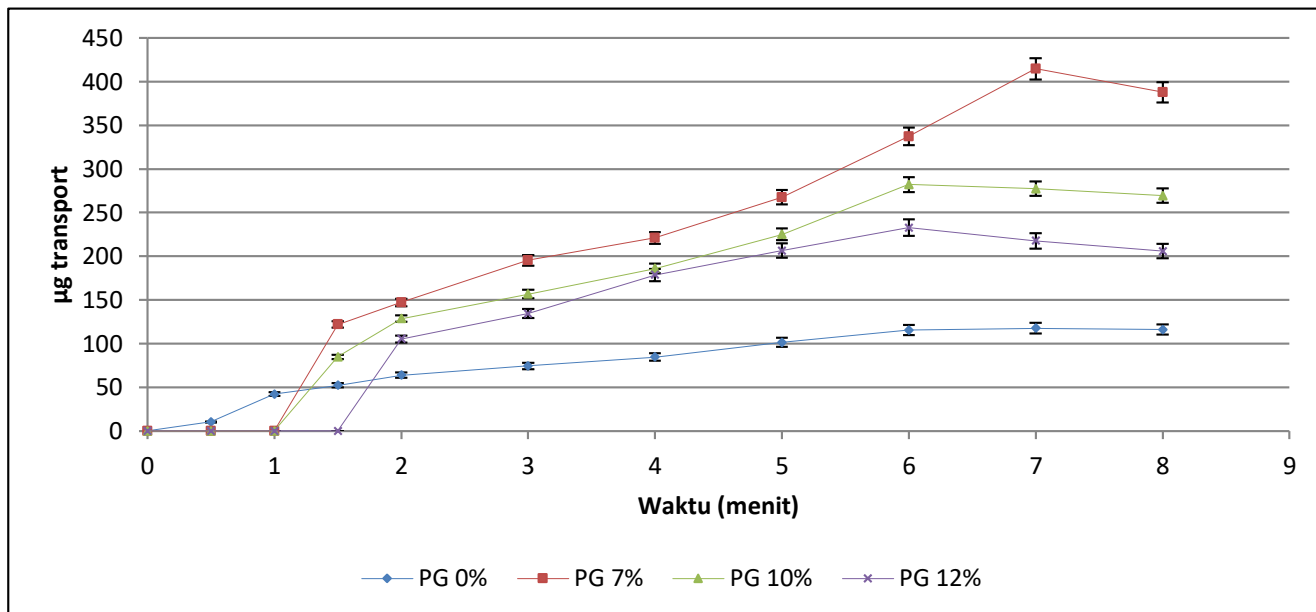


Fig 1. Profil transpor kumulatif rata-rata aminofilin dengan *enhancer* PG variasi konsentrasi melewati kulit tikus secara *in-vitro*

Dari Fig. 1 menunjukkan perbandingan profil transpor aminofilin pada berbagai konsentrasi *enhancer*. Adanya *enhancer* PG dalam sediaan gel tersebut berpengaruh terhadap profil transpor aminofilin. Fenomena ini kemungkinan disebabkan oleh mekanisme PG dan adanya kadar air yang mendominasi dalam sediaan gel dapat menghidrasi kulit.

Efek hidrasi ini akan meningkatkan kadar air, di mana air akan membuka struktur lapisan tanduk yang kompak dan juga benang-benang keratin dari stratum korneum akan mengembang sehingga kulit menjadi lebih permeabel (Djajadisastra dkk, 2008^a),

sehingga obat yang tertranspor akan lebih besar pada formula yang mengandung *enhancer* PG daripada yang tidak mengandung PG.

Nilai Fluks dan Efisiensi Transpor

Nilai fluks dan efisiensi merupakan parameter untuk mengetahui kecepatan dan jumlah obat yang tertranspor. Nilai fluks dan efisiensi transpor aminofilin dengan variasi konsentrasi *propilen glikol* (PG) dapat dilihat pada tabel V.

Tabel 5. Hasil perhitungan nilai fluks dan efisiensi transpor aminofilin dalam berbagai konsentrasi

Konsentrasi	Fluks (µg/cm ² /jam)±SD	Efisiensi (%) / 1,54 cm ² ±SD
0%	9,51 ± 2,14	4,20 x 10 ⁻³ ± 6 x 10 ⁻⁶
7%	46,11 ± 8,65	13,81 x 10 ⁻³ ± 3,1 x 10 ⁻⁵
10%	25,55 ± 4,72	9,59 x 10 ⁻³ ± 6 x 10 ⁻⁶
12%	14,29 ± 1,49	7,32 x 10 ⁻³ ± 8 x 10 ⁻⁶

Berdasarkan tabel diatas dapat terlihat bahwa efisiensi lebih besar pada formula yang mengandung propilen glikol sebanyak 7%, jika dibandingkan dengan formula yang mengandung konsentrasi PG 10% dan 12%. kemungkinan hal tersebut disebabkan oleh

beberapa faktor, salah satunya adalah keberadaan PG yang berfungsi sebagai kosolven akan meningkatkan jumlah aminofilin yang terlarut dalam medium donor. Namun apabila jumlah PG yang digunakan terlalu banyak maka pengaruh PG sebagai kosolven

akan menaikkan konsentrasi obat dalam kompartemen donor tetapi di sisi lain akan menurunkan koefisien partisi, sehingga penetrasi obat akan berjalan lebih lambat. Berdasarkan penelitian (Djajadisastra dkk, 2008) diasumsikan aminofilin dapat berfungsi sebagai antiselulit jika mempunyai nilai fluks dan efisiensi sebesar $472,44 \pm 3,24 \mu\text{gcm}^{-2}\text{jam}^{-1}$, dan $3779,51 \pm 25,96 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Tetapi pada penelitian ini diperoleh nilai fluks dan efisiensi yang lebih kecil, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut lagi mengenai formula dan penetrasi aminofilin agar dapat berfungsi optimal sebagai antiselulit.

KESIMPULAN

1. Penggunaan PG sebagai *enhancer* memberikan pengaruh yang signifikan terhadap transpor aminofilin dari sediaan gel melewati membran kulit tikus secara *in vitro* ($p < 0,05$).
2. Peningkatan konsentrasi PG sebagai *enhancer* pada gel aminofilin tidak memberikan pengaruh yang signifikan, penggunaan PG sebagai *enhancer* gel aminofilin yang optimum adalah pada konsentrasi 7%, karena memiliki nilai fluks dan efisiensi yang terbaik dibandingkan dengan formula yang lain.
3. Penambahan *enhancer* PG dapat mempengaruhi daya sebar dan daya lekat, akan tetapi tidak mempengaruhi pH sediaan.

DAFTAR PUSTAKA

- Anggraeni, C.A., 2008, Pengaruh Bentuk Sediaan Krim, Gel dan Salep Terhadap Penetrasi Aminofilin Melalui Kulit Secara *In Vitro* Menggunakan Sel Difusi Franz, Jakarta.
- Anief, M., 1994, *Farmasetika*, Fakultas Farmasi, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.

Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, hal 254. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, hal 254.

Anonim, 2000, *Informatorium Obat Nasional Indonesia 2000*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Direktorat Jendral Pengawasan Obat Dan Makanan, Jakarta, 96.

Anonim, 2011, www.anekadownload.com/download/./anatomi-fisiologi-tubuh-manusia-.pdf, diakses pada bulan Juni 2011.

Anonim, 2012, <http://www.google.co.id/strukturaminofilin>, diakses tanggal 21 Maret 2012

Anonim, 2012, Skema Kulit Manusia, <http://www.google.co.id/imgres?q=skema+kulit+manusia>, Mei 2012

Ansel, H. C., 1989, *Pengaruh Bentuk Sediaan Farmasi*, Edisi IV, (Hal: 112-114). Universitas Indonesia, Jakarta. (Hal: 112-114).

Barry, B.W., 1983, *Dermatological Formulations: Percutaneous Absorption*, hal 32,95-98, Marcel Dekker Inc., New York.

Djajadisastra, J., Iskandarsyah dan Novitasari, R., 2008^a, Pengaruh AHA (Asam Laktat) terhadap Penetrasi Kafein sebagai Antiselulit dalam Sediaan Krim, Gel, dan Salep secara *In Vitro*, *Prosiding Kongres Ilmiah ISFI XVI*, Yogyakarta.

Djajadisastra, J., Sutriyo dan Anggraeni, C, A., 2008^b, Pengaruh Bentuk Sediaan Krim, Gel dan Salep Terhadap Penetrasi *in vitro* Aminofilin sebagai Antiselulit Menggunakan Sel Difusi Franz, *Prosiding Kongres Ilmiah ISFI XVI*, Yogyakarta.

Gozali, D., Herdiana, Y., dan Pertiwi, D. R., 2006. Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Etanol Temu Putih (*Curcuma zedoaria*, (Berg.) Roscoe) dengan

- Pengujiannya sebagai Antiinflamasi, *Jurnal Farmaka*, 4 (2) 1-3.
- Lachman L., Lieberman, H.A dan Kanig, J.L., 1994, *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, Edisi II, hal: 1091-1119, Universitas Indonesia.
- Maitani, Y., Coutes-Egros, A, Obata, Y, Nagai, T., 1993, Prediction of skin Permeabilities of Diclofenak and Proponolol from Theoretical Partition Coeficient Determined from Cohession Parameters, *J. Pharm. Sci.*, **82**, 416-420.
- Martin, A., Bustamante, P., and Chun, A.H.C., 1993, *Physical Pharmacy: Physical and Chemical Principles In The Pharmaceutical Sciences*, Edisi IV Hal 326, Philadelphia, London
- Miller, J.C., and Miller, J.N., 1991, *Statistika untuk Kimia Analitik*, Edisi II, ITB, Bandung.
- Mulja, M dan Suharman, 1995, *Analisis Instrumental*, Airlangga University Press, Surabaya, hal: 19, 26.
- Mycek, M.J., Richard, A.H dan Pamela, C.C., 2001, *Farmakologi Ulasan Bergambar*, Edisi II, hal: 4, .Widya Madika, Jakarta.
- Nugroho, A.K, Martodihardjo S., dan Yuwono, T., 1999, Pengaruh PG Sebagai *Enhancer* Terhadap Permeabilitas Teofilin Melalui Membran Lipid Buatan, *Majalah Farmasi Indonesia*, 3 (1) 1-7.
- Nugroho, A.K., 2000, Aspek Termodinamika dan Pengaruh Propilen Glikol sebagai *Enhancer* terhadap Difusi Teofilin dan Kofein Melewati Membran Lipid Buatan, *Tesis*, hal: 22, Fakultas Farmasi, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.
- Nugroho, A.K., 2005. *Transdermal Iontophoretic Delivery Of Dopamine Agonists: in Vitro-in Vivo Correlation Based on Novel Compartmental Modelling*, *Ph.D Thesis*, Leiden Universiteit, Leiden.
- Phillips, C and Michniak, B.B., 1995, Transdermal Delivery of Drugs with Differing Lipophilicities Using Azone Analogs as Dermal Penetration Enhancer, *J. Pharm. Sci*, 84, 1427-1433
- Rona, C., Carrera, M and Berardeska, E., 2006. Testing anticellulite products. *Int. J. of Cosmet. Sci.* 28: 169-173.
- Roberts, M.S., and Walters, K.A., 1998 The Relationship Between Structure and Barrier Function of Skin dalam Roberts, M.S., & Walters, K.A., *Dermal Absorption and Toxicological Assessment*, 1-10, Marcel Dekker, New York.
- Schunack, W., Mayer, K., Haake, M., 1990, *Senyawa Obat Buku Pelajaran Kimia Farmasi*, diterjemahkan oleh Soebito, S., Wattimena, J., Edisi II, 236, 367-368, Gajah Mada trtUniversity Press, Yogyakarta.
- Trommer, H., R.H.H. and Neubert, 2005, *Overcoming the Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration*, hal: 106-107, Karger.
- Wasitaatmadja, S.M., 2006, *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin*, Edisi IV, hal: 3-6, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.