Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi, Vol. 8, No. 2, 2003, 65-70
Akreditasi Dikti Depdiknas RI No. 69/DIKTI/Kep/2000

ISSN No. 1410-0177

Pengaruh Kadar Air Di dalam Dasar Salep Vaselin-Lemak Bulu Domba Terhadap Profil Liberasi Asam Salisilat dan Asam Benzoat

Vinny Hosiana, Henny Lucida dan Irta Sumarni
Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Andalas Padang

Diterima : 22 Agustus 2003, Disetujui : 23 September 2003

ABSTRACT

The influence of water content in vaselin-adepslanae ointment base on the liberation profile of salicylic and benzoic acid has been investigated. The water content of the ointment base was 10, 25 and 40%. A simple diffusion cell with a cellulose membrane (Whatman®) as a semi permeable membrane was used. The absorbances of salicylic and benzoic acid liberated were measured at predetermined time interval by UV-visible spectrophotometer at 227 nm and 229 nm and the concentration of each was then calculated by using spectrophotometric multicomponent method. The results indicated that the ointment base containing 25% of water showed maximum liberation of sacylic and benzoic acid. Statistical analysis showed that the water content of vaselin-adeps lanae ointment base influenced the liberation profile of salicylic and benzoic acid significantly at $p < 0.01$.

Keywords : dasar salep vaselin-lemak bulu domba, profil liberasi

PENDAHULUAN

Campuran asam salisilat 3% dan asam benzoat 6% adalah obat anti jamur yang diformulasikan dalam bentuk salep. Asam salisilat selain bersifat fungisida pada konsentrasi 3-6% juga bekerja sebagai keratolitik pada konsentrasi 5-10%, sedangkan asam benzoat pada konsentrasi 6-12% bekerja sebagai fungistatika. Penggabungan kedua anti jamur ini memperkuat aktifitas dan dapat digunakan untuk mengobati dermatofitosis seperti tinea pedis (kutu air), tinea korporis (kadas dan kurap) dan tinea kapitis (Ansel, 1989; Mulja, 1983; Tjai dan Kirana, 1987).

Sebelum timbulnya efek, pada pemakaian topikal zat aktif dilepas dulu dari pembawanya, kemudian sampai ke permukaan kulit. Proses liberasi zat aktif dari pembawanya terjadi secara diffusi pasif. Diffusi pasif adalah proses perpindahan materi dari tempat yang berkonsentrasi tinggi ke tempat yang berkonsentrasi rendah melalui suatu membran. Diffusi pasif mengikuti hukum Fick's yang menyatakan bahwa laju diffusi atau transport obat melewati membran sebanding dengan perbedaan konsentrasi pada kedua sisi membran tersebut (Ansel, 1989; Depkes RI, 1978; Lachman, *et al.*, 1994).

Proses liberasi zat aktif dari pembawanya dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain konsentrasi zat aktif, koefisien partisi dan affinitas zat aktif terhadap bahan pembawa. Koefisien partisi (Kp) adalah nilai yang menunjukkan perbandingan jumlah zat yang larut dalam pelarut non polar (lemak) dengan jumlah zat yang larut dalam pelarut polar (air). Jika nilai Kp suatu zat tinggi, maka zat tersebut lebih banyak larut dalam pelarut lemak, berarti zat tersebut sedikit terlepas dari dasar salep, dan begitu juga sebaliknya. Zat yang mempunyai affinitas kecil terhadap bahan pembawanya akan lebih banyak mengalami liberasi dibandingkan dengan zat yang mem-punyai affinitas lebih besar (Martin, *et al.*, 1989; Abdou, 1989).

Di dalam sediaan topikal seperti salep dan krim, senyawa aktif tersuspensi merata di dalam basisnya. Banyaknya bahan aktif di liberasi dari basis serta laju liberasi dapat dihubungkan secara matematis terhadap waktu. Higuchi menyatakan bahwa kecepatan lepasnya senyawa obat dalam suspensi bahan pembawa lokal seperti salep dan krim dapat digambarkan dengan persamaan berikut (Aulton, 1988) :

$$Q = \{(2Co - Cs)\,(Cs.Dv.t)\}^{1/2}$$

dimana :

Q = Jumlah senyawa obat yang dilepaskan (mg)
Co = Konsentrasi awal senyawa obat dalam pembawa (mg)
Cs = Konsentrasi senyawa obat yang terlarut dalam pembawa (mg)
Dv = Koefisien diffusi
t = Waktu yang diperlukan untuk berpenetrasi (menit)

Menurut persamaan di atas grafik antara jumlah senyawa obat yang di liberasi (Q) versus akar waktu ($t^{1/2}$) memperlihatkan suatu garis lurus. Laju lepasnya senyawa obat dari

Penulis untuk korespondensi : Tel 62-751-71682,Faks: 62-751-73118.
E-mail : farmasi_unand@telkom.net

basisnya dapat ditingkatkan melalui pengaturan konsentrasi obat, koefisien diffusi dan kelarutan obat (Abdou, 1989). Penelitian terdahulu tentang pengaruh kadar air di dalam dasar salep vaselin-lemak bulu domba terhadap diameter daerah hambatan zat anti jamur asam salisilat 3% dan asam benzoat 6% menunjukkan bahwa zat aktif di dalam basis salep dengan kadar air yang berbeda memberikan diameter daerah hambatan yang berbeda terhadap pertumbuhan mikroorganisme (Fachri, 1998). Diduga hal ini disebabkan karena perbedaan kadar air di dalam dasar salep vaselin-lemak bulu domba dapat mempengaruhi jumlah zat aktif yang terlepas dari basisnya.

Berdasarkan hal di atas maka pada penelitian ini, dicoba menentukan pengaruh kadar air di dalam dasar salep vaselin-lemak bulu domba terhadap profil liberasi asam salisilat dan asam benzoat, menggunakan membran selulosa Whatman® sebagai membran semipermiabelnya. Kadar zat aktif yang dilepaskan ditentukan secara multi komponen menggunakan spektrofotometer UV-visible.

METODOLOGI PENELITIAN

Alat dan bahan

Alat yang digunakan adalah lumpang dan alu, cawan penguap, spatel, sudip, klem dan standar, stop watch, timbangan analitik, beaker glas, kertas perkamen, pot salep, membran selulosa Whatman® (Membrane filters, Cellulose nitrate, 0,45µm, 100 circles-47 mm Ø), gelas ukur, labu ukur, pinset, botol semprot, Spektrofotometer UV-visible (Shimadzu, type 1601 UV) dan termometer.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah asam salisilat dan asam benzoat (Brataco), vaselin, lemak bulu domba, air suling, alkohol 96%. Semua bahan baku telah diperiksa kemurniannya dan memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia III dan IV.

Formulasi Salep Asam Salisilat dan Asam Benzoat

Enam formula salep dibuat dengan komposisi seperti terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Formulasi salep asam salisilat 3% dan asam benzoat 6%* (Pearce, 1982; Fachri, 1998)

No	Nama Bahan	F1	F2	F3	F4	F5
1	Asam salisilat (g)	3	3	3	3	3
2	Asam benzoat (g)	6	6	6	6	6
3	Lemak bulu domba (g)	-	91	30	30	30
4	Vaselin (g)	91	-	51	36	21
5	Air suling (ml)	-	-	10	25	40

Keterangan :
* F = formula

Cara pembuatannya adalah sebagai berikut :

a. Pembuatan Dasar Salep
   1. Vaselin dan lemak bulu domba ditimbang sejumlah yang dibutuhkan pada masing-masing formula.
   2. Lemak bulu domba dimasukkan ke dalam lumpang. Air suling ditambahkan sejumlah yang diperlukan dan diaduk sampai air suling terserap sempurna oleh lemak bulu domba. Vaselin ditambahkan sejumlah yang diperlukan lalu dicampurkan sampai homogen, sehingga didapatkan dasar salep yang diinginkan.

b. Pembuatan Salep
   Asam salisilat dan asam benzoat ditimbang sejumlah yang dibutuhkan, dimasukkan ke dalam lumpang, lalu ditambahkan 1 ml alkohol 96%, digerus homogen sampai semua alkohol menguap. Dasar salep ditambahkan sedikit demi sedikit dan diaduk sampai homogen. Salep yang telah jadi disimpan dalam wadah tertutup rapat di tempat yang sejuk. Salep asam salisilat dan asam benzoat yang telah jadi dievaluasi, meliputi pemeriksaan organoleptis, homogenitas, uji iritasi kulit, pemeriksaan pH dan pemeriksaan distribusi ukuran partikel.

c. Analisa Kuantitatif
   1. Asam salisilat
      Dari larutan induk asam salisilat dengan konsentrasi 0,2 mg/ml, dipipet berturut-turut sebanyak 5, 6, 7, 8 dan 9 ml, ditambahkan dengan air suling di dalam labu ukur 100 ml sampai volume batas ukur sehingga didapatkan konsentrasi masing-masing 10, 12, 14, 16 dan 18 µg/ml. Serapan masing-masing larutan diukur pada panjang gelombang serapan maksimum 296 nm. Kurva hubungan konsentrasi dengan serapan asam salisilat dibuat dan persamaan regresinya ditentukan.
   2. Asam benzoat
      Dari larutan induk asam benzoat dengan konsentrasi 0,2 mg/ml, dipipet berturut-turut 2, 3, 4, 5 dan 6 ml, ditambahkan dengan air suling di dalam labu ukur 100 ml sampai volume batas ukur sehingga didapatkan konsentrasi masing-masing 4, 6, 8, 10 dan 12 µg/ml. Serapan masing-masing larutan diukur pada panjang gelombang serapan maksimum 227 nm. Kurva hubungan konsentrasi dengan serapan asam benzoat dibuat dan persamaan regresinya ditentukan.
   3. Penentuan $E^{1\%}_{1cm}$ asam salisilat pada panjang gelombang serapan maksimum asam benzoat (227 nm)
      Seri larutan pada pembuatan kurva kalibrasi asam salisilat pada prosedur diatas diukur serapannya

pada panjang gelombang serapan maksimum asam benzoat.

4. Uji pengaruh kadar air terhadap profil liberasi
   a. Penyiapan sel diffusi
      Sel diffusi terdiri dari pot salep dan membran sellulosa Whatman® sebagai membran semipermeabel. Pot salep diisi dengan salep seberat 15 gram dan ditutup dengan membran sellulosa Whatman® (yang sebelumnya telah dicelupkan ke dalam air suling). Selanjutnya pot salep diikat kuat dengan hati-hati untuk mencegah terbentuknya kerutan-kerutan pada permukaan pot salep dan timbulnya gelembung udara pada waktu dicelupkan ke dalam cawan penguap yang berisi air suling.
   b. Uji pengaruh kadar air terhadap profil liberasi asam salisilat dan asam benzoat dari dasar salep vaselin-lemak bulu domba
      Dengan menggunakan klem dan standar, sel diffusi yang telah disiapkan tadi dicelupkan ke dalam cawan penguap yang berisi air suling 150 ml dengan posisi permukaan pot salep menghadap ke bawah. Jika sel diffusi telah siap pada posisinya, pengaduk magnetik dihidupkan dengan kecepatan yang paling rendah dan suhu diatur $37^0C \pm 1^0$. Pada waktu tertentu (5, 10, 15 dan 30 menit) larutan yang ada dalam cawan penguap diambil sebanyak 5 ml, dimasukkan ke dalam labu ukur 25 ml, ditambah dengan air suling sampai volume batas ukur dan selanjutnya serapannya diukur pada panjang gelombang serapan maksimum 227 dan 296 nm. Setiap larutan yang diambil, diganti dengan air suling sebanyak 5 ml. Data berupa jumlah zat aktif yang di liberasi ke dalam cairan penerima untuk setiap formula diuji secara statistik (Student t) pada taraf kepercayaan 0,01 dan derajat bebas (n-2).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Formula salep yang diracik sesuai dengan formula pada Tabel 1. Formula 1 dan 2 adalah formula salep yang tidak mengandung air. Formula ini dijadikan pembanding bagi formula 3, 4 dan 5 yang mengandung air. Sediaan salep kemudian dievaluasi dan hasilnya memenuhi persyaratan (Tabel 2).

Kurva kalibrasi asam salisilat dan asam benzoat memberikan garis lurus dengan koefisien korelasi > 0,9999 yang menunjukkan linieritas metoda analisa. Kadar asam salisilat dan asam benzoat yang terliberasi ke dalam cairan penerima ditentukan secara spektrofotometri multikomponen pada panjang gelombang maksimum (λ max) asam benzoat dan asam salisilat masing-masing 227 nm dan 296 nm. Hal ini disebabkan spektrum asam salisilat dan asam benzoat bertumpang tindih sehingga serapan asam salisilat ikut terbaca pada saat penentuan serapan asam benzoat pada panjang gelombang 227 nm, sementara serapan asam benzoat tidak mengganggu pembacaan nilai serapan pada panjang gelombang 296. Oleh karena itu nilai koefisien absorptivitas molar ($E^{1\%}_{1cm}$) asam salisilat pada λmax 227 perlu ditentukan. Nilai koefisien ekstingsi molar ($E^{1\%}_{1cm}$) rata-rata asam salisilat yang diperoleh adalah 562,08 ± 28,38 (Tabel 3). Dengan diketahuinya nilai koefisien ini, serapan asam salisilat yang ikut terbaca pada λ max asam benzoat dapat dikoreksi.

Tabel 2. Hasil evaluasi salep asam salisilat 3% dan asam benzoat 6%

No	Evaluasi	F1	F2	F3	F4	F5
1	Pemerian - Konsistensi - Warna - Bau	 sp p bk	 sp k bk	 sp1 km bk	 sp2 km bk	 sp3 km bk
2	Homogenitas	h	h	h	h	h
3	Uji iritasi kulit	tm	tm	tm	tm	tm
4	pH	5	5	5	5	5

Keterangan :
sp = setengah padat
p = putih
sp1 = setengah padat agak lunak
k = kuning
sp2 = setengah padat lunak
km = kuning muda
sp3 = setengah padat lebih lunak
tm = tidak mengiritasi
bk = bau khas

Tabel 3. Hasil penentuan $E^{1\%}_{1\,cm}$ asam salisilat pada λ 227 nm

No.	Konsentrasi asam salisilat (g/100ml)	Serapan pada λ 227 nm	$E^{1\%}_{1cm}$ pada λ 227 nm
1.	1,0 x 10-3	0,3903	590,30
2.	1,2 x 10-3	0,7138	594,93
3.	1,4 x 10-3	0,7681	548.64
4.	1,6 x 10-3	0,8674	542,13
5.	1,8 x 10-3	0,9619	534,39
Rata-rata			562,08 ± 28,38

Uji pengaruh kadar air terhadap profil liberasi asam salisilat dan asam benzoat dari dasar salep vaselin-lemak bulu domba dilakukan dengan menggunakan modifikasi metoda penentuan profil liberasi *in-vitro* yang ada di literatur (Florence & Attwood, 1988). Data pada Tabel 4

dan 5 menunjukkan bahwa kadar asam salisilat dan asam benzoat yang terlepas dari dasar salep formula 2 lebih besar dari formula 1, disebabkan lemak bulu domba lebih hidrofil dari vaselin menghasilkan lebih banyak asam benzoat dan asam salisilat yang di liberasi ke dalam cairan penerima.

Hasil uji pengaruh kadar air terhadap profil liberasi asam salisilat dan asam benzoat dari dasar salep vaselin-lemak bulu domba menunjukkan bahwa basis dengan kadar air 25% (formula 4) memberikan jumlah asam salisilat dan asam benzoat terlepas paling besar di dalam cairan penerima, kemudian berturut-turut basis dengan kadar air 40% dan 10% seperti terlihat pada Tabel 4 dan 5. Hal ini menunjukkan bahwa basis salep dengan kadar air 25% dalam salep vaselin-lemak bulu domba memberikan laju liberasi zat aktif asam salisilat dan asam benzoat yang lebih baik ($p < 0,01$). Hal ini dapat terjadi karena di dalam basis dengan kadar air 25% terbentuk suatu emulsi yang cukup baik dan stabil dari dasar salep vaselin-lemak bulu domba dengan air menghasilkan salep dengan konsistensi yang tidak begitu keras dan tidak begitu lunak, akibatnya zat aktif dapat terdispersi lebih baik dan distribusi partikel lebih merata. Dari tabel tersebut juga terlihat bahwa konsentrasi asam salisilat yang lepas dari dasar salep vaselin-lemak bulu domba lebih banyak dari pada konsentrasi asam benzoat. Hal ini disebabkan oleh sifat asam benzoat yang lebih mudah larut dalam lemak dari pada asam salisilat sehingga afinitas asam benzoat terhadap dasar salep vaselin-lemak bulu domba lebih besar daripada afinitas asam salisilat terhadap basis sehingga asam benzoat lebih banyak berada di dalam dasar atau lebih sedikit yang mengalami liberasi (Devissaguet and Aiache, 1983). Jumlah air yang lebih banyak (40%) di dalam basis ternyata tidak meningkatkan jumlah zat aktif yang di liberasi, hal ini diduga terjadi karena jumlah air yang demikian banyak menyebabkan terganggunya stabilitas fisik basis salep karena terbatasnya daya serap air dari lemak bulu domba. Akibatnya penyebaran zat aktif di dalam basis salep tidak merata. Basis dengan kadar air 15% juga tidak menunjukkan profil liberasi yang lebih baik dari basis dengan kadar air 25%. Hasil ini menun-jukkan bahwa kadar air optimal didalam basis salep vaselin-lemak bulu domba untuk asam salisilat dan asam benzoat adalah 25%.

Hasil yang diperoleh ini mendukung hasil penelitian sebelumnya (Fachri, 1998), bahwa diameter daerah hambatan pertumbuhan jamur terbesar pada salep asam salisilat 3% dan asam benzoat 6% diperoleh pada formula dengan kadar air 25% di dalam basis salepnya. Dengan lebih besarnya zat aktif yang mengalami liberasi dari bahan pembawanya makin besar pula jumlah zat aktif yang tersedia untuk menimbulkan efek farmakologinya.

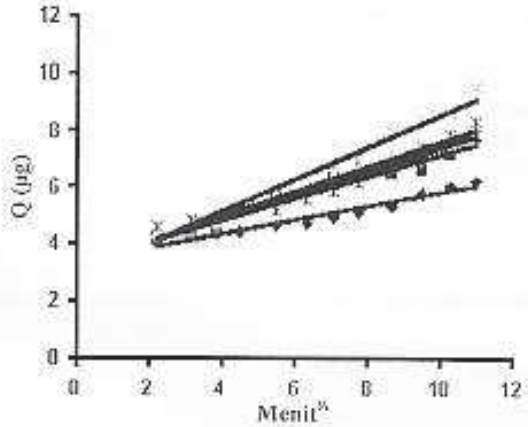
Data pada Tabel 4 dan 5 kemudian diolah menurut persamaan Higuchi untuk menentukan apakah profil liberasi senyawa aktif dari bahan pembawanya menggunakan metoda yang dimodifikasi dalam penelitian ini mengikuti persamaan tersebut. Grafik hubungan antara jumlah zat aktif yang di liberasi (Q) terhadap akar waktu (Gambar 1 dan 2) memberikan garis lurus untuk semua formula dengan harga koefisien korelasi (r) lebih besar dari 0,95 kecuali untuk Formula 1 asam benzoat ($r = 0,9328$). Trend data pada grafik untuk semua formula menguatkan bahwa profil liberasi zat aktif dengan metoda ini mengikuti persamaan Higuchi.

Tabel 4. Konsentrasi asam salisilat (µg/ml) yang mengalami liberasi dari dasar salep vaselin-lemak bulu domba.

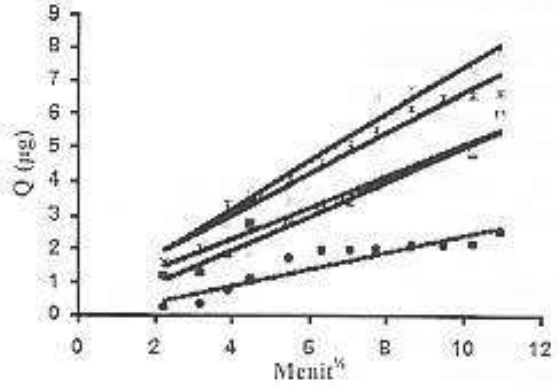
No	Waktu (menit)	Konsentrasi asam salisilat (µg/ml)				
		F1	F2	F3	F4	F5
1	5	4.0039	4.1518	4.3374	4.5525	4.5370
2	10	4.1957	4.3251	4.6231	4.8560	4.7893
3	15	4.2991	4.5449	4.7494	5.1229	4.9456
4	20	4.3807	4.8751	4.8898	5.3108	5.0247
5	30	4.5857	5.6255	5.6453	5.5428	5.0896
6	40	4.6625	5.7711	5.7873	6.0097	5.5198
7	50	4.8701	6.2857	6.3336	6.6867	5.7714
8	60	5.0405	6.369	6.826	6.8921	6.1028
9	75	5.3003	6.4458	7.0991	7.9807	6.3863
10	90	5.7486	6.5767	7.365	8.3866	7.3995
11	105	6.0048	7.1569	7.5295	8.6210	7.8575
12	120	6.1768	7.7716	8.0213	9.5324	8.3008

Tabel 5. Konsentrasi asam benzoat (µg/ml) yang mengalami liberasi dari dasar salep vaselin-lemak bulu domba.

No	Waktu (menit)	Konsentrasi asam benzoat (µg/ml)				
		F1	F2	F3	F4	F5
1	5	0,2269	1,2103	1,5313	1,6180	1,6070
2	10	0,3359	1,2819	1,8628	2,6941	2,0424
3	15	0,7454	1,8379	2,7741	3,3241	3,3392
4	20	1,1022	2,7420	1,8820	3,5997	3,3954
5	30	1,7230	2,8109	3,4650	4,2324	4,0651
6	40	1,9485	3,2115	3,5306	4,7387	4,5351
7	50	1,9763	3,4022	3,5419	5,2095	5,0931
8	60	1,9916	3,7573	3,7711	6,4890	5,5369
9	75	2,0753	4,2156	4,2456	6,7495	6,1660
10	90	2,1299	4,7253	4,7632	7,0367	6,4840
11	105	2,1689	4,8161	4,9815	7,3322	6,5724
12	120	2,5371	5,9446	5,9962	7,9012	6,6415



Gambar 1. Profil liberasi asam salisilat dari sediaan salep Formula 1 – 5 (F1 = •, F2 =■, F3 = ▲, F4 = x, F5 = .)



Gambar 2. Profil liberasi asam benzoat dari sediaan salep Formula 1 – 5 (F1 = •, F2 =■, F3 = ▲, F4 = x, F5 = .)

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa liberasi asam salisilat dan asam benzoat dari dasar salep vaselin-lemak bulu domba meningkat pada basis dengan kadar air 10%, 25% dan menurun pada basis dengan kadar air 40%. Liberasi maksimum terjadi pada basis salep yang mengandung kadar air 25%. Analisa statistik menunjukkan bahwa kadar air yang berbeda di dalam dasar salep vaselin – lemak bulu domba berpengaruh terhadap liberasi asam salisilat dan asam benzoat pada ($p < 0,01$).

DAFTAR PUSTAKA

Abdou, H.M., 1989, Dissolution Bioavailability and Bioeqivalence, Mack Publishing Company, Easton, Pensylvania.

Ansel, H.C., 1989, Introduction to Pharmaceutical Dosage Form, Judul terjemahan Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, edisi IV, diterjemahkan oleh Farida Ibrahim, Universitas Indonesia, Jakarta.

Aulton, ME, 1988, Pharmaceutics : The Science of Dosage Form Design, Churchill Livingstone, New York

Budi Mulja, 1983, Penyakit Jamur : Klinis, Epidemiologi, Diagnosis dan Terapi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Depkes RI, 1978, Formularium Nasional, edisi II, Departemen Kesehatan RI, Jakarta

Devissaguet, J. and J.M. Aiache, 1993, Farmacetica 2 – Biopharmacie, 2nd Ed., Judul terjemahan Farmasetika 2 – Biofarmasi, diterjemahkan oleh Widji Soeratri, Airlangga University Press, Surabaya.

Fachri, Z., 1998, Pengaruh Kadar Air dalam dasar Salep vaselin-Lemak Bulu Domba Terhadap Diameter Daerah Hambatan Zat Antijamur Asam Salisilat 3% dan Asam Benzoat 6%, Skripsi Sarjana Farmasi, FMIPA Universitas Andalas, Padang.

Florence, A.T. and D. Attwood, 1988, Physicochemical Principles of Pharmacy, MacMillan,, London

Lachman, L., H.A. Lieberman and J.L. Kanig, 1994, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 2nd, Judul terjemahan, Teori dan Praktek Industri Farmasi I, edisi III, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, Universitas Indonesia, Jakarta.

Martin A.N., J. Swarbrick and A. Camarata, 1989, Physical Pharmacy, 4th ed., Lea and Febiger, Philadelphia.

Pearce, E., 1982, Anatomi dan Fisiologi untuk Para Medis, PT. Gramedia, Jakarta.

Tjai, T.H. dan Kirana Rahardja, 1987, Obat-obat Penting, Khasiat Penggunaan dan Efek-efek Sampingnya, edisi IV, Ditjen POM Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.