

Optimasi Formula Emulgel Serbuk Kasar Papain (Optimization of Emulgel Formula of Papain Crude Powder)

MOCH FUTUCHUL ARIFIN*, SYARMALINA, DIANA SERLAHWATY,
SHAFANA NABILAH, DIDA MAULIDA HASANAH, HIFZIEL AZHAR

Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Srengseng Sawah, Jagakarsa, Jakarta 12640.

Diterima 22 Agustus 2014, Disetujui 15 Maret 2015

Abstrak: Serbuk kasar papain sangat iritatif dan tidak stabil, untuk itu diformulasi dalam sediaan emulgel menggunakan rancangan faktorial 2^3 . Tujuan penelitian adalah mengkaji efek *gelling agent* (HPMC 2,5%, Carbomer 940 1%), fase minyak (parafin cair 5 – 7,5%), emulgator (Tween 80-Span 80 1,5 – 2,5%) dan menentukan formula optimum. Viskositas, kemudahan sebar, aktivitas proteolitik dan aktivitas antimikroba papain sediaan emulgel digunakan sebagai parameter optimasi formula. Masing-masing parameter mempunyai *contour plot* dan dengan *superimposed contour plot* dapat ditentukan daerah arsiran yang merupakan daerah formula optimum. Hasil analisis efek faktor dan interaksinya adalah *gelling agent* berpengaruh secara signifikan ($P < 0,05$) dan dominan pada peningkatan viskositas sediaan emulgel, dan aktivitas proteolitik papain, namun menyebabkan penurunan daya sebar dan diameter daerah hambat (DDH). Peningkatan konsentrasi parafin cair berefek secara dominan dan signifikan terhadap peningkatan daya sebar sediaan emulgel dan aktivitas proteolitik papain. Peningkatan kombinasi emulgator Tween 80-Span 80, berpengaruh secara dominan dan signifikan terhadap peningkatan viskositas, namun menurunkan daya sebar, aktivitas proteolitik dan DDH. Dari analisis *superimposed contour plot* dan *response optimizer*, diperoleh susunan formula optimum : *gelling agent* HPMC 2,5%; parafin cair 6,5% dan kombinasi emulgator Tween 80– Span 80 (1:1,5) 2,4%.

Kata kunci: emulgel papain, rancangan faktorial, formula optimum.

Abstract: Crude powder of papain is very irritative and unstable, thus it should be formulated in emulgel using factorial design 2. The purpose of the study was to assess the effect of gelling agent (2.5% HPMC, 1 % Carbomer 940), oil phase (liquid paraffin 5% to 7.5 %), emulsifier (1.5% -2% Tween 80 - Span 80) and determine the optimum formula. Viscosity, ease of spread, proteolytic activity and antimicrobial activity of papain emulgel were used as the parameters in formula optimization. Each parameter had a contour plot. With the use of superimposed contour plot, the shaded area could be determined as the optimum formula. The results of the factor effect analysis and its interactions were that gelling agent gave significant effect ($p < 0.05$) and dominant in increasing the viscosity of emulgel and the activity of papain proteolytic enzyme. However, it decreased the diameter of the dispersing area and the inhibition zone diameter. The increase in the concentration liquid paraffin concentration had a dominant and significant effect towards the improvement of the emulgel's dispersive power and the proteolytic activity of papain. The increase in the combination of Tween 80-Span 80 emulgator had a dominant and significant effect towards the improvement of viscosity and the decrease in the dispersive power, the proteolytic activity, and the inhibition zone diameter. From the superimposed contour plots analysis and response optimizer, the optimum formula was achieved by 2.5% of HPMC gelling agent, 5.6% of liquid paraffin, and 2.4% of emulsifier combination.

Keywords: papain emulgel, factorial design, optimum formula.

* Penulis korespondensi, Hp. 08128807008
e-mail: fuar77@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

PAPAIN digunakan dalam industri kosmetik sebagai sediaan pembersih wajah, dengan melisis sel-sel mati yang melekat pada kulit wajah, noda atau flek, sehingga kulit menjadi halus dan bersih⁽¹⁾. Telah dilakukan penelitian menggunakan getah pepaya sebagai sumber papain tanpa proses pengeringan, yang diformulasi dalam bentuk krim emulsi tipe minyak dalam air (m/a). Dari penelitian tersebut diperoleh informasi terjadinya penurunan aktivitas papain selama penyimpanan, sehingga dapat disimpulkan bahwa aktivitas papain dari getah pepaya tanpa pengeringan adalah rendah dan tidak stabil^(2,3,4). Hasil penelitian lainnya menyimpulkan bahwa papain lebih baik diformulasi dalam krim tipe a/m dibandingkan dengan tipe m/a⁽⁵⁾. Dari segi kenyamanan pemakaian di kulit wajah, tipe a/m kurang nyaman karena berminyak dan sulit dibersihkan.

Dalam penelitian ini, getah pepaya dikeringkan dengan semprot kering yang hanya membutuhkan waktu kontak dengan panas dalam waktu beberapa detik⁽⁶⁾, kemudian diformulasi dalam krim tipe m/a yang mudah dibersihkan. Selanjutnya ditambahkan gel sehingga terbentuk sediaan emulgel yang dapat memperpanjang waktu kontak papain di kulit wajah dan meningkatkan stabilitas papain karena sebagian besar papain terperangkap dalam jaringan tiga dimensi gel. Selain itu, pemakaian bentuk sediaan gel memberi sensasi dingin di kulit wajah. Ada tiga faktor yang diteliti efeknya, yaitu: tipe pembentuk gel, konsentrasi fase minyak (parafin cair) dan emulgator (Span 80, Tween 80), yang diduga berpengaruh terhadap sifat fisika, pelepasan papain dan aktivitas enzimatis papain. Untuk itu digunakan rancangan faktorial 2³ guna mengkaji pengaruh ketiga faktor tersebut.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Getah pepaya (*Carica papaya* L.) diperoleh dari kebun pepaya di daerah Pondok Cabe, Pamulang, HPMC 4000 cps (Shin-Etsu, Japan), carbomer 934 (SHADHONG, Cina), parafin cair, span 80 (Croda, Singapore), tween 80 (Croda, Singapore), propil paraben, metil paraben, natrium metabisulfit, triethanolamin (TEA), tirosin (Nacalai, Japan), kasein (Sigma-Aldrich), asam sitrat, natrium fosfat, sistein HCl monohidrat (Sigma-Aldrich), HCl, NaOH, dinatrium edetat, trikloroasetat (TCA), suspensi bakteri *Propionibacterium acne* dan *Staphylococcus aureus*, larutan dapar pepton, agar tripton soya, agar Vogel Johnson, cetirimide agar, potato dextro broth (PDB), chromogenic agar, dan air suling.

Alat. Peralatan penyadap getah pepaya, timbangan

analitik (AND tipe GR200), inkubator, desikator, alat pengering semprot (Buchi Mini *Spray Dryer* tipe B-290), timbangan *microbalance*, viskometer (Brookfield tipe RV), *moisturemeter* (Karl Fischer), alat uji disolusi (Erweka DT-60); pH meter (MeterLab PHM201), mikroskop (Olympus tipe CH-2), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu tipe UV 1601), *homogenizer*, LAF (Laminar Air Flow). Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi, Kimia Analisis, Mikrobiologi dan Biokimia Fakultas Farmasi Universitas Pancasila.

METODE. Penyadapan Buah Pepaya dan Pembuatan Serbuk Kasar Papain. Buah pepaya berumur 2,5 - 3 bulan, disadap pada pagi hari (05.30 - 08.00 WIB) atau sore hari (17.30 - 18.30 WIB) menggunakan pisau sadap dengan kedalaman 1-2 mm, paling banyak 5 garis torehan pada setiap buahnya dari pangkal hingga ujung buah, jarak antara torehan 1-2 cm^(7,8). Getah ditampung pada nampan yang dilapisi plastik, ditambahkan 0,07% larutan natrium metabisulfit dengan perbandingan 2 kali jumlah getah (1:2), diaduk merata sehingga terbentuk suspensi getah berwarna putih susu yang agak kental. Suspensi getah dikeringkan dengan alat semprot kering (*spray dryer*) pada suhu inlet 170°C dan suhu outlet 60-70°C sehingga diperoleh serbuk kasar papain.

Karakterisasi Serbuk Kasar Papain. Serbuk kasar papain hasil pengeringan semprot dikarakterisasi meliputi bentuk, warna, rasa, bau, kadar air, rata-rata diameter serbuk, rendemen dan kadar abu. Distribusi ukuran partikel ditentukan dengan metode mikroskop optik, serbuk disuspensikan dalam parafin cair, ditempatkan pada kaca objek dan diperiksa di mikroskop. Kadar air ditetapkan dengan alat *moisturemeter* Karl Fischer dengan menimbang seksama 3-5 mg menggunakan timbangan *microbalance*. Kadar abu ditetapkan dengan menimbang seksama ± 2-3 g serbuk kasar papain, digerus, dimasukkan ke dalam krus silikat yang telah ditara, dipijarkan perlahan-lahan hingga arang habis, didinginkan, dan ditimbang. Dihitung % kadar abu dengan rumus: $((\text{krus} + \text{abu}) - (\text{krus kosong})) / (\text{bobot sampel}) \times 100\%$.

Pengukuran Aktivitas Serbuk Kasar Papain. Aktivitas proteolitik serbuk kasar papain ditetapkan menggunakan metode spektrofotometri menurut metode AOAC⁽⁹⁾. Satu gram kasein didispersikan dalam 50 mL natrium fosfat 0,05 M, dipanaskan 30 menit, didinginkan, ditambahkan asam sitrat 0,05 M sampai pH 6,0 ± 0,1, lalu diencerkan sampai 100 mL (Larutan A). Sejumlah 3,55 g dinatrium fosfat anhidrat P dilarutkan dalam 400 mL air, ditambahkan 7 g dinatrium edetat P dan 3,05 g sistein HCl monohidrat

P, dibuat pH $6,0 \pm 0,1$ dan diencerkan sampai 500 mL (larutan B). Ditimbang seksama ± 100 mg serbuk kasar papain, dilarutkan dalam larutan B hingga 100 mL. Sejumlah 2 mL larutan dipipet ke dalam labu ukur 50 mL, diencerkan dengan larutan B hingga 50 mL (larutan C). Disiapkan 3 tabung reaksi, diberi tanda S1, S2, dan B. Sebanyak masing-masing 5 mL larutan A dimasukkan dalam tabung S1 dan S2, dipanaskan pada suhu 40°C selama 10 menit, kemudian ditambahkan 1 mL larutan C dan 1 mL larutan B, dipanaskan selama 1 jam, ditambahkan 3 mL larutan TCA. Pada tabung B (blanko) dilakukan proses seperti di atas. Seluruh tabung (S1, S2, B) dipanaskan pada suhu 40°C selama 30 menit, disaring dengan kertas *Whatmann* No.40. Filtrat diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang maksimum (λ maks) 275 nm. Serapan hasil pengukuran diinterpolasikan pada kurva baku yang dibuat dari suatu seri tirosin dengan kadar 25 – 85 ppm, sehingga diperoleh nilai aktivitas dalam satuan *tyrosine unit* (TU/mg).

Penentuan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) Serbuk Kasar Papain. Uji KHM untuk mengetahui dosis terendah serbuk kasar papain (1, 5 dan 10% b/b) yang masih mampu menghambat pertumbuhan mikroba uji yang digunakan. Uji KHM dilakukan dengan metode pengenceran seri kaldu pepton menggunakan 12 enceran konsentrasi papain hasil semprot kering. Sebagai kontrol positif digunakan sediaan antijerawat komersial yang telah beredar di pasaran, dan tween 80 – span 80 sebagai kontrol negatif. Mikroba uji yang digunakan adalah *Streptococcus aureus* dan *Propionic acne* yang telah diremajakan (umur 24 jam) dengan kerapatan 25% transmitan yang kemudian diencerkan (1:1000), kemudian dilakukan pra inkubasi selama 2 jam pada suhu kamar. Setelah diinkubasi pada suhu 35°C selama 18-24 jam, akan terlihat konsentrasi terendah serbuk kasar papain yang masih berpotensi menghambat pertumbuhan mikroba uji. Nilai KHM dijadikan dasar dosis papain sediaan emulgel, yaitu 4 sampai 10 KHM^(10, 11).

Formula Emulgel Serbuk Kasar Papain. Dengan rancangan faktorial 2^3 maka ada delapan formula emulgel papain seperti terlihat pada Tabel 1, hasil dari 3 faktor pada level rendah dan tinggi. Ketiga faktor tersebut adalah bahan pembentuk gel (Carbomer 934 dan HMPC), emulgator (Span 80 dan Tween 80) dan parafin cair.

Pembuatan Emulgel Papain. Formula F1-F4, dibuat dengan mengembangkan HPMC dalam air panas (80°C), didinginkan dan dibiarkan selama 24 jam. Formula F5 s.d. F8 dibuat dengan mengembangkan carbomer 934 dalam air murni, dihomogenkan dengan *stirrer* pada kecepatan

sedang (300 rpm), dan pH gel dibuat menjadi 6-6,5 menggunakan trietanolamin (TEA). Emulsi (krim tipe m/a) dibuat dengan mencampur Span 80 dengan parafin cair (fase minyak), sedang tween 80 ditambah air (1:1) sebagai fase air. Propil dan metil paraben dilarutkan dalam propilen glikol, ditambahkan dalam fase air. Kedua fase (minyak dan air) dipanaskan pada suhu $70-80^\circ\text{C}$, dicampur dengan stirer pada kecepatan 300 rpm sampai terbentuk krim, setelah suhunya mendekati suhu kamar ($28-30^\circ\text{C}$), ditambahkan serbuk kasar papain. Emulgel dibuat dengan mencampurkan emulsi (krim m/a) dengan gel (HPMC, Carbomer 934) pada kecepatan 300 rpm, pH sediaan emulgel diatur antara 6,3-6,5 untuk menghindari iritasi kulit^(12, 13).

Evaluasi Sifat Fisika Emulgel. Evaluasi sifat fisika dilakukan terhadap emulgel yang disimpan pada suhu kamar selama 3 bulan, meliputi uji organoleptik, uji daya sebar, uji viskositas, dan reologi. Emulgel dioleskan di atas kaca objek kemudian dikatupkan dengan kaca objek yang lain, lalu diamati homogenitas krim tersebut. Tipe emulgel diperiksa menggunakan zat warna yang larut dalam air (biru metilen) dan zat warna yang larut dalam minyak (sudan III). Uji daya sebar, dilakukan dengan mengoleskan emulgel pada cincin teflon berdiameter luar 55 mm, tebal 3 mm, dan diameter dalam 15 mm dengan beralaskan kaca, sampai didapat olesan krim dengan diameter 14 mm dan ketebalan 13 mm. Olesan krim ditutup dengan lempeng kaca berdiameter 8 cm, bobot 20 gram, ditekan dengan beban 200 gram, didiamkan selama 3 menit, diukur diameter permukaan krim yang melebar dengan jangka sorong, dihitung dengan rumus $S=(M \times L)/T$ dalam satuan gram.cm/detik (S = kemudahan sebar, M = bobot beban, L = panjang sebaran emulgel, dan T = waktu dalam detik)⁽¹⁴⁾. Uji ukuran partikel fase dalam dilakukan dengan menggunakan mikroskop elektron, tiap sampel diukur sebanyak 300-500 buah partikel. Uji viskositas dan reologi, ditentukan menggunakan viskometer Brookfield tipe RV, viskositas semua formula ditentukan viskositasnya pada suhu kamar ($25-28^\circ\text{C}$) dari rpm 0,3 sampai dengan rpm tertinggi menggunakan spindle yang sesuai. Skala yang terbaca harus lebih dari 10 dan kurang dari 100 dengan interval pengukuran 10 menit. Dibuat reogram dengan memplot antara rpm (sumbu Y) dengan F (sumbu X). F merupakan hasil kali skala yang terbaca dikalikan dengan Kv, tetapan alat Brookfield. Dari grafik dapat ditentukan reologi emulgel dan viskositasnya pada nilai rpm tertentu.

Evaluasi Kimia Emulgel. Evaluasi mutu emulgel secara kimia dilakukan dengan menentukan pH sediaan emulgel menggunakan pH meter dan uji pelepasan papain menggunakan alat sel difusi

Franz. pH meter dikalibrasi dengan larutan dapar fosfat ekimolal dan kalium biftalat lalu digunakan untuk menentukan pH 1% emulgel masing-masing formula. Uji pelepasan papain dari sediaan emulgel dilakukan dengan menimbang 1 gram emulgel, kemudian dimasukkan dalam sel difusi Franz (pada kompartemen donor), setelah alat dijalankan 30 menit dilakukan pengambilan cuplikan pada kompartemen akseptor, dianalisis menggunakan spektrofotometer UV/VIS pada panjang gelombang serapan maksimum (λ_{maks}) 255 nm, dan kadar per aktivitas papain dapat ditentukan menggunakan kurva baku tirosin atau melalui persamaan regresi liniernya. Uji pelepasan dan penetapan aktivitas papain merupakan gambaran kemampuannya dalam melisis sel-sel mati.

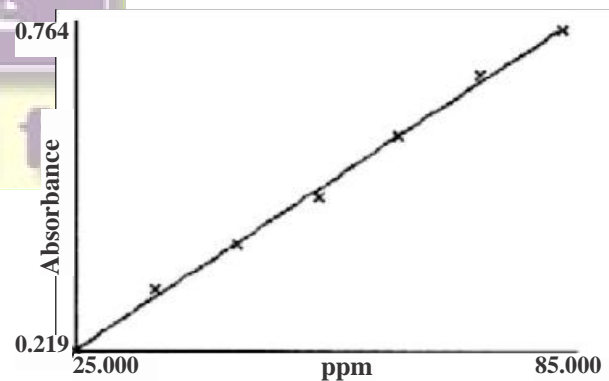
Evaluasi Mikrobiologi Emulgel. Uji Aktivitas antibakteri (antijerawat) dilakukan menggunakan metode difusi agar. Cuplikan emulgel yang mengandung papain akan berdifusi dari pencadang ke medium agar. Emulgel adalah sediaan setengah padat sehingga digunakan kertas cakram untuk memudahkan proses difusi tersebut. Biakan bakteri *Staphylococcus epidermidis* dan *Propionic acne* disuspensikan dengan larutan fisiologis NaCl. Medium Glukosa Nutrien Agar (NGA) sebanyak 15 mL dituang dalam cawan Petri dan dibiarkan memadat, disebar 0,1 mL suspensi bakteri dan diratakan. Kertas cakram (diameter = 6 mm) direndam dalam emulgel selama 15 menit, dikeringkan pada suhu 40°C. Kertas cakram diletakkan di atas medium agar, dibiarkan sekita 2 jam agar terjadi difusi, diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam, kemudian diukur diameter daerah hambatnya (DDH)^(15, 16).

Analisis Data dan Optimasi Formula. Data hasil pengukuran dalam rancangan faktorial merupakan respon untuk uji sifat fisika sediaan emulgel, responnya adalah viskositas dan reologi emulgel, kemudahan sebar; respon uji kimia adalah pH dan aktivitas papain serta respon uji mikrobiologi adalah nilai DDH. Masing-masing respon mempunyai persamaan polinomial. Dari persamaan tersebut dapat

dilihat pengaruh utama serta interaksi ketiga faktor terhadap sifat fisika, kimia dan mikrobiologi sediaan emulgel. Analisis rancangan faktorial berikutnya adalah membuat plot kontur dari masing-masing respon kemudian ditumpangtindihkan (*superimposed contour plot*)^(16,17). Daerah arsiran hasil tumpang tindih plot kontur adalah daerah komposisi optimum formula emulgel papain.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakterisasi Serbuk Kasar Papain. Hasil karakterisasi serbuk kasar papain semprot kering adalah kadar air 9,603%, kadar abu 15,54% ± 0,328, dan rata-rata diameter 21,53 µm. Aktivitas proteolitik serbuk kasar papain hasil semprot kering menggunakan aktivator sistein dan kasein sebagai substratnya. Hasil reaksi enzimatik terhadap substrat kasein adalah tirosin, diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada λ_{maks} 275 nm. Kurva baku tirosin (Gambar 1) dibuat dengan konsentrasi 25 – 85 ppm dan dihasilkan persamaan regresi linier $y = -0,0050 + 0,0091x$. Persamaan ini digunakan untuk menghitung aktivitas proteolitik serbuk kasar papain. Diperoleh aktivitas proteolitik serbuk kasar papain sebesar 19,26 TU/mg ± 0,49.



Gambar 1. Kurva baku hubungan antara serapan larutan tirosin sebagai fungsi konsentrasi.

Tabel 1. Formula emulgel serbuk kasar papain dengan rancangan faktorial 2³.

Bahan	Formula(%)							
	FI	FII	FIII	FIV	FV	FVI	FVII	FVIII
Serbuk kasar papain	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
HPMC	2,5	2,5	2,5	2,5	-	-	-	-
Carbomer 934	-	-	-	-	1	1	1	1
Paraffin cair	5	7,5	5	7,5	5	7,5	5	7,5
Span 80	0,9	0,9	1,5	1,5	0,9	0,9	1,5	1,5
Tween 80	0,6	0,6	1	1	0,6	0,6	1	1
Propilen glikol	5	5	5	5	5	5	5	5
Propil paraben	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Metil paraben	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Air murni	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabel 2. Hasil pengukuran KHM serbuk kasar papain dengan bakteri uji *Propionibacterium acne*.

Konsentrasi serbuk kasar papain(%)	Pertumbuhan	Konsentrasi serbuk kasar papain(%)	Pertumbuhan
0,1	+	0,7	-
0,2	+	0,8	-
0,3	+	0,9	-
0,4	-	1,0	-
0,5	-	1,1	-
0,6	-	1,2	-

Tabel 3. Hasil pengukuran KHM serbuk kasar papain dengan bakteri uji *Staphylococcus aureus*.

Konsentrasi serbuk kasar papain(%)	Pertumbuhan	Konsentrasi serbuk kasar papain(%)	Pertumbuhan
0,1	+	0,7	-
0,2	+	0,8	-
0,3	+	0,9	-
0,4	+	1,0	-
0,5	+	1,1	-
0,6	-	1,2	-

Penentuan Dosis Serbuk Kasar Papain dalam Emulgel. Dosis papain dalam sediaan emulgel ditetapkan berdasar uji KHM dengan mikroba uji *Streptococcus aureus* dan *Propionic acne* yang telah diremajakan (umur 24 jam), dengan kerapatan 25% transmittan. Dalam uji ini digunakan kadar serbuk kasar papain 1%, 5%, dan 10% b/b. Uji KHM dilakukan dengan metode pengenceran seri kaldu pepton menggunakan 12 enceran konsentrasi papain hasil semprot kering. Sebagai kontrol positif digunakan sediaan antijerawat komersial yang telah beredar di pasaran, dan tween 80 – span 80 sebagai kontrol negatif. Hasil pengukuran KHM dapat dilihat pada Tabel 2 dan Tabel 3. Dapat disimpulkan bahwa serbuk kasar papain pada konsentrasasi 0,4% dan 0,6%, masing-masing dapat menghambat bakteri *Propionibacterium acne* dan *Staphylococcus aureus*. Selanjutnya untuk penentuan dosis ditentukan 2x KHM, dari konsentrasi serbuk kasar papain tertinggi yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri. Jadi dosis untuk sediaan emulgel yang akan dibuat yaitu $2 \times 0,6\% = 1,2\%$.

Optimasi Kecepatan dan Waktu Pembuatan Emulgel. Untuk menjamin reproduibilitas dan stabilitas sediaan maka dilakukan optimasi kecepatan dan waktu pengadukan untuk memformulasi sediaan emulgel. Formula I–IV menggunakan *gelling agent* 2,5% HPMC dan Formula V–VIII menggunakan 1% carbomer 934. Perbedaan jenis dan konsentrasinya berpengaruh terhadap homogenitas dan kekentalan. Waktu dan kecepatan pengadukan optimum emulgel untuk formula FI-IV adalah 15 menit, 100 rpm, sedangkan untuk FV-VIII adalah 10 menit dengan kecepatan pengadukan 150 rpm.

Hasil Uji Sifat Fisika Sediaan Emulgel. Sediaan emulgel serbuk kasar papain dievaluasi setelah didiamkan selama 3 hari berkesetimbangan

pada suhu kamar (25°C) setelah proses pembuatan. Evaluasi sediaan emulgel serbuk kasar papain meliputi organoleptik, homogenitas, uji tipe emulsi, viskositas dan sifat alir, kemudahan sebar, dan ukuran diameter fase dalam. Formula I - VIII, merupakan sediaan emulgel berwarna putih, homogen, berbau khas papain, tipe m/a, diameter rata-rata fase dalam 159,24 – 214,48 µm, viskositas pada rpm 2,5 adalah 160 – 1900 dPa.S, sifat alir plastis, dan daya sebar 4,740 – 7,500 g.cm/det.

Hasil Uji Sifat Kimia Sediaan Emulgel. Evaluasi kimia dari sediaan emulgel serbuk kasar papain meliputi uji pH dan uji aktivitas papain melalui uji pelepasan. Evaluasi dilakukan setelah sediaan berkesetimbangan 3 x 24 jam pada suhu 25°C. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa nilai pH FI – FIV (basis HPMC) mempunyai pH lebih tinggi dibandingkan dengan basis carbomer 934. Nilai pH FI-FIV pada suhu kamar antara pH 6,18-6,45, sedangkan FV-FVIII memiliki pH antara 5,35-5,48. Aktivitas proteolitik serbuk kasar papain ditentukan dengan mengukur kemampuan papain menghidrolisis kasein sehingga dihasilkan tirosin. Dalam penelitian ini, papain diformulasikan dalam sediaan emulgel dengan *gelling agent* bersifat hidrofilik, yaitu HPMC dan carbomer 934 sehingga laju penentu besarnya aktivitas papain ini adalah lepasnya serbuk kasar papain dari sediaan emulgel.

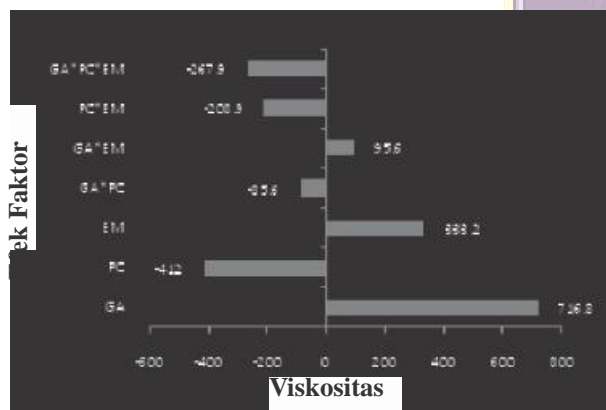
Uji Cemarkan dan Diameter Daerah Hambat. Sesuai keputusan Dirjen POM No. 2894/1994 tentang persyaratan cemarkan mikroba pada kosmetik, sediaan losio anti jerawat harus bebas dari *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Candida albicans*, serta memiliki jumlah koloni bakteri tiap gramnya $\leq 1,0 \times 10^5$ koloni/gram. Hasil pengujian terhadap sampel sediaan emulgel serbuk kasar papain menunjukkan bahwa sediaan yang diuji bebas dari

Tabel 4. Hasil pemeriksaan viskositas, kemampuan sebar, aktivitas proteolitik serbuk kasar papain dan uji diameter daya hambat.

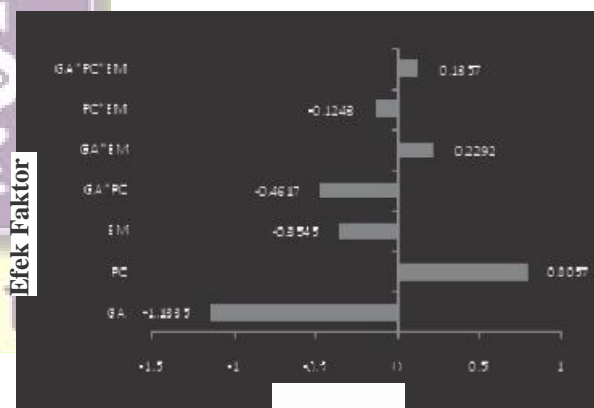
Formula	Viskositas (dPa.S)	Kemampuan sebar (g.cm/det)	Aktivitas proteolitik (TU/mg)	Diameter daya hambat (mm)
I	548,80 ± 2,36	5,65 ± 0,03	0,61 ± 0,00	14,97 ± 0,05
II	163,47 ± 0,38	7,18 ± 0,05	17,68 ± 0,00	15,23 ± 0,46
III	727,47 ± 0,75	5,33 ± 0,00	0,41 ± 0,00	13,50 ± 0,41
IV	460,00 ± 3,26	6,34 ± 0,00	0,71 ± 0,00	15,20 ± 0,78
V	987,73 ± 9,45	4,89 ± 0,00	6,52 ± 0,01	11,57 ± 0,66
VI	966,93 ± 1,51	5,22 ± 0,00	9,66 ± 0,01	12,43 ± 0,42
VII	1893,33 ± 9,43	4,75 ± 0,00	2,70 ± 0,04	11,40 ± 0,14
VIII	918,93 ± 1,51	5,11 ± 0,00	2,69 ± 0,01	12,47 ± 0,05

Tabel 5. Hasil analisis efek faktor dan interaksinya terhadap respon.

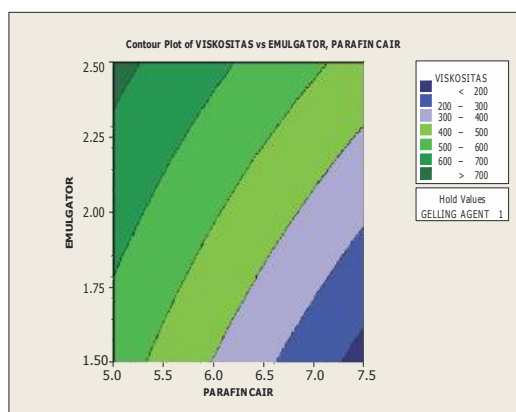
Faktor dan interaksi faktor	Efek faktor dan interaksinya terhadap respon				
	Viskositas	Daya sebar	Aktivitas proteolitik	DDH	pH
Gelling agent	716,8	-1,1335	0,540	-2,792	-0,9100
Parafin cair	-412,0	0,8057	5,131	0,942	0,1050
Emulgator	333,2	-0,3545	-6,991	-0,442	0,0825
Gelling agent*parafin cair	-85,6	-0,4617	-3,566	-0,042	-0,0800
Gelling agent*emulgator	95,6	0,2292	1,596	0,308	-0,0075
Parafin cair*emulgator	-208,9	-0,1243	-4,984	0,375	0,0275
Gelling agent*parafin cair*emulgator	-267,9	0,1357	3,403	-0,342	0,0225



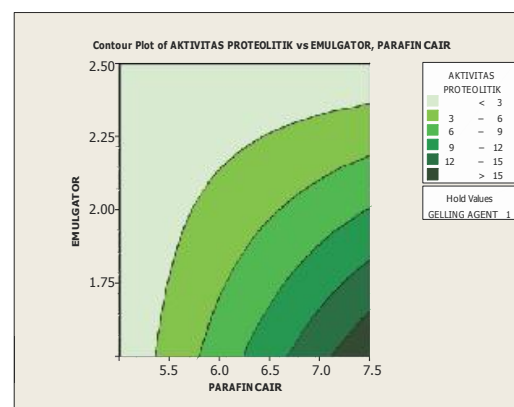
Gambar 2. Grafik efek faktor dan interaksinya terhadap viskositas. GA= gelling agent, PC= parafin cair, EM=emulgator.



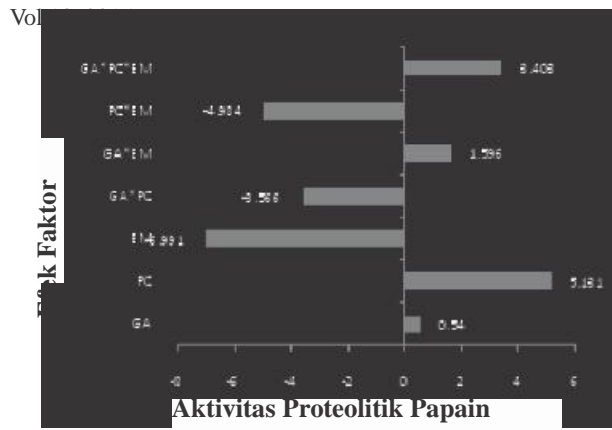
Gambar 4. Efek faktor parafin cair dan interaksinya terhadap daya sebar. GA= gelling agent, PC= parafin cair, EM=emulgator.



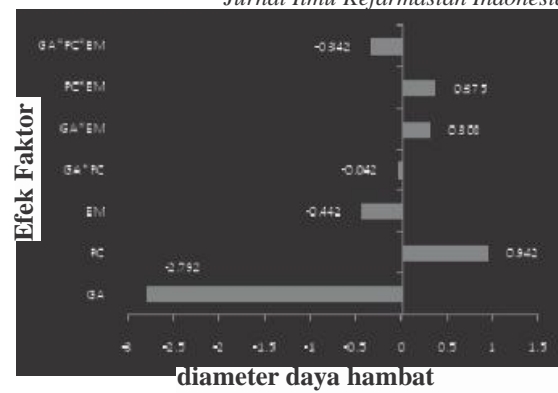
Gambar 3. Plot Kontur viskositas sediaan emulgel.



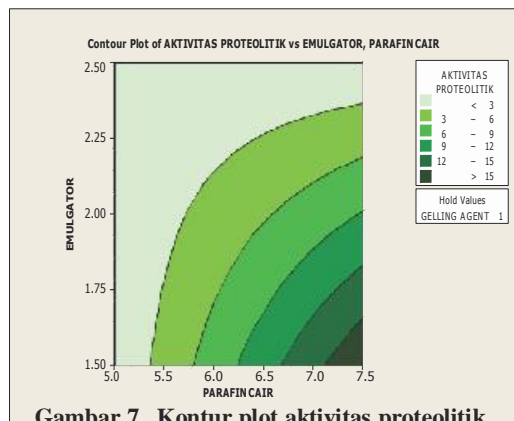
Gambar 5. Kontur plot daya sebar.



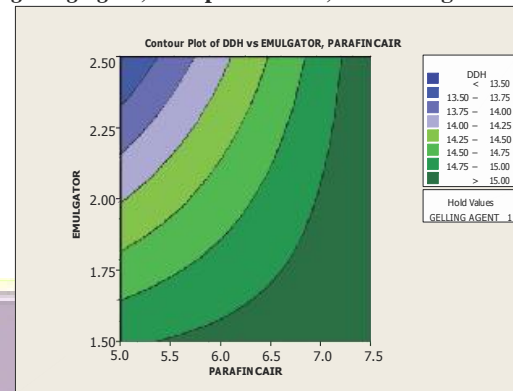
Gambar 6. Efek faktor parafin cair dan interaksinya terhadap aktivitas proteolitik papain. GA= gelling agent, PC= parafin cair, EM=emulgator.



Gambar 8. Efek faktor parafin cair dan interaksinya terhadap diameter daerah hambat (DDH). GA= gelling agent, PC= parafin cair, EM=emulgator.



Gambar 7. Kontur plot aktivitas proteolitik.



Gambar 9. Plot kontur diameter daerah hambat (DDH).

ke-3 bakteri yang dipersyaratkan, serta memiliki jumlah kandungan mikroba antara 27-240 koloni/gram. Dapat disimpulkan bahwa emulgel serbuk kasar papain memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan. Formula I - IV memiliki diameter daya hambat yang lebih besar dibandingkan dengan formula V - VIII. Hal ini dikarenakan selain afinitas, pelepasan zat aktif dari bentuk sediaannya dipengaruhi oleh viskositas, berdasarkan persamaan Stokes-Einstein:

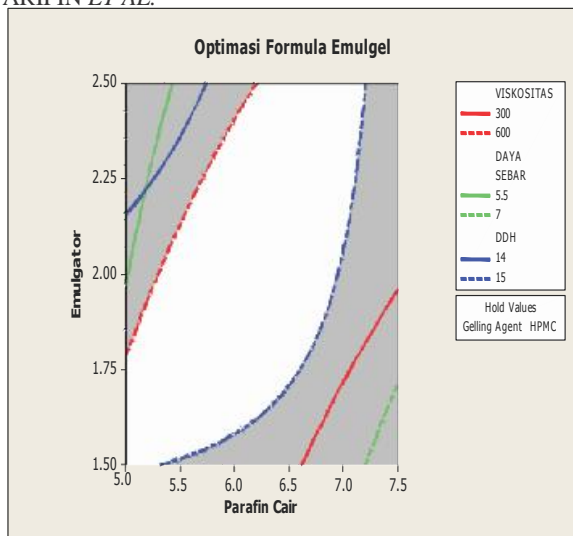
$$D = (RT)/(6 \pi \eta r N)$$

artinya semakin tinggi viskositas (η) maka tahanan semakin besar dan koefisien difusi (D) semakin kecil. Menurunnya koefisien difusi diikuti dengan penurunan kecepatan pelepasan zat aktif sehingga pelepasannya lebih lambat. Formula I - IV memiliki viskositas yang lebih rendah dibandingkan formula V-VIII, sehingga papain lebih mudah dilepaskan dari sediaannya dan diperoleh DDH yang lebih besar.

Analisis Efek Faktor dan Interaksinya Terhadap Respon Uji. Dilakukan analisis data respon uji meliputi viskositas, daya sebar, aktivitas proteolitik, diameter daerah hambat (DDH), dan pH sediaan emulgel, menggunakan desain faktorial 2³ program Minitab 16 (Tabel 4). Digunakan carbomer

940 dan HPMC sebagai gelling agent. Formula FI, FIII, FV dan FVII digunakan carbomer 940 dan HPMC pada FII, FIV, FVI dan FVIII. Carbomer 940 1% memberikan nilai viskositas yang lebih tinggi (552,00-1900,00 dPa.S) dibandingkan bila digunakan HPMC 2,5% (163,20 - 964,80 dPa.S). Gelling agent berpengaruh secara signifikan ($p < 0,05$) dan dominan pada peningkatan viskositas sediaan emulgel dan aktivitas proteolitik papain, namun menyebabkan penurunan daya sebar sebesar -1,1335 dan DDH sebesar -2,792.

Peningkatan konsentrasi parafin cair berefek dominan dan signifikan terhadap peningkatan daya sebar emulgel dan aktivitas proteolitik papain. Sediaan menjadi kurang viskus sehingga memperbesar daya sebar dan memudahkan difusi enzim papain dari sediaan sehingga memperbesar diameter daerah hambat pada uji aktivitas terhadap mikroba penyebab jerawat. Pada penelitian ini, formulasi sediaan emulgel menggunakan kombinasi emulgator tween 80 dan span 80. Peningkatan kombinasi emulgator tersebut berpengaruh secara dominan dan signifikan terhadap peningkatan viskositas dan penurunan daya sebar, aktivitas proteolitik dan diameter daerah hambat.



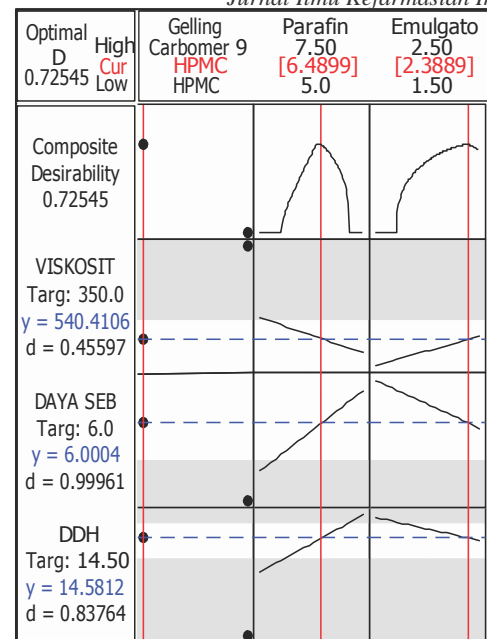
Gambar 10. Daerah formula optimum emulgel serbuk kasar papain.

Optimasi Formula. Optimasi formula emulgel serbuk kasar papain dilakukan dengan menumpangtindihkan plot kontur semua respon (Tabel 5, Gambar 2-9). Sebagai batasan masing-masing respon dalam penelitian ini adalah nilai viskositas sediaan berdasarkan viskositas sediaan emulgel di pasaran (dari 2 pabrik) yaitu 300 – 600 dPa.S, daya sebar antara 5,5 – 7,0 mm, diameter daerah hambat antara 14 – 15 mm dan aktivitas proteolitik lebih besar dari 20 TU/mg.

Dari analisis menggunakan tumpang tindih plot kontur (*contour plots superimposed*) (Gambar 10) dan *response optimizer* (Gambar 11), diperoleh susunan formula yang optimum adalah *gelling agent* HPMC 2,5%, parafin cair 6,5% dan kombinasi emulgator tween 80–span 80 (1:1,5) 2,4%.

SIMPULAN

Gelling agent berpengaruh secara signifikan ($p < 0,05$) dan dominan pada peningkatan viskositas sediaan emulgel dan aktivitas proteolitik papain, namun menyebabkan penurunan daya sebar dan DDH. Peningkatan konsentrasi parafin cair berefek secara dominan dan signifikan terhadap peningkatan daya sebar sediaan emulgel dan aktivitas proteolitik papain. Peningkatan kombinasi emulgator (tween80–span80) berpengaruh secara dominan dan signifikan terhadap peningkatan viskositas dan penurunan daya sebar, aktivitas proteolitik dan diameter daerah hambat. Formula optimum adalah: *gelling agent* HPMC 2,5%, parafin cair 6,5%, dan kombinasi emulgator tween 80 – span 80 (1:1,5) 2,4%.



Gambar 11. Response optimizer sediaan emulgel serbuk kasar papain.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami ucapkan kepada Kopertis Wilayah III atas bantuan dan terlaksananya penelitian tahun pertama ini dengan dana dari Program Desentralisasi Penelitian Hibah Bersaing melalui DIPA Kopertis Wilayah III nomor: 023.04.2.189705/2013.

DAFTAR PUSTAKA

- Baumann L. Cosmetic dermatology, principles, and practice. China: The McGraw-Hill Companies; Medical Publishing Division; 2009. 3-27.
- Arifin MF, Sari NW. Optimasi krim pembersih wajah getah pepaya (*Carica papaya* L.) dengan rancangan faktorial 22 (pengaruh tween 80 dan span 80). Jakarta: Perpustakaan FFUP; 2009.
- Arifin MF, Suyono AH. Optimasi sediaan krim pembersih wajah getah pepaya (*Carica papaya* L.) dengan rancangan faktorial 22 (pengaruh trietanolamin- asam stearat). Jakarta: Perpustakaan FFUP; 2008.
- Arifin MF, Nurhidayati L. Formulasi gel pasta gigi serbuk kasar papain hasil pengeringan semprot getah pepaya (*Carica papaya* L) (Optimasi komposisi pembentuk gel iota karaginan –larutan sorbitol 70% v/v menggunakan desain faktorial 22). Jakarta: Perpustakaan FFUP; 2008.
- Salman. Pengembangan formulasi krim papain dari *Carica papaya* L. sebagai keratoderm alamiah [abstrak]. Portal Penelitian Universitas Andalas. 2009.
- Oleivera WP, Souza CRF, Kurazawa LE, Park KJ. Spray drying technology of food and herbal product. In: Woo MY, Mujumdar AS, Daud WRW, editors.

- Spray drying technology. e-book series. Singapore; 2010. 113-56.
7. Anonim. Badan penelitian dan pengembangan pertanian pusat penelitian dan pengembangan hortikultura. *Jurnal Hortikultura*. 2001. 2(3):182-205.
 8. Muhidin D. *Agroindustri papain dan pektin*. Jakarta: Penebar Swadaya; 1999. 13-35.
 9. National Academy of Sciences. Papain proteolytic activity spectrophotometric method. In: *Pharmaceutical Manufacturers Association. Food Chemicals Codex*. 4th Ed. Washington DC: National Academy of Sciences-National Research Council Publ.; 1984. 397-8.
 10. Ardina Y. Pengembangan formulasi sediaan gel Antijerawat serta penentuan konsentrasi hambat minimum ekstrak daun pepaya (*Carica papaya L.*) [Abstrak]. Perpustakaan Pusat ITB. 2007.
 11. Harmita, Radji M. *Buku ajar analisis hayati*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2008. 1-10.
 12. Lucero MJ, Vigo J, Leon MJ. A study of shear and compression deformations on hydrophilic gels of tretinoin. *Int J Pharm*. 1994. 106-133.
 13. Jain A, Gautam SP, Gupta Y, Khambete H, Jain S. Development and characterization of ketoconazole emulgel for topical drug delivery. *Pelagia Research Library Der Pharmacia Sinica*. 2010. 1(3):221-31.
 14. Bolton S. *Pharmaceutical statistics practical and clinical applications*. 4th Ed. New York: Marcel Dekker; 2004. 506-8.
 15. Lennette E. *Manual of Clinical Microbiology*. 2nd Ed. Washington DC: ASM Press; 1974. 410-1.
 16. Pakky E, Kasim S, Rewa M, Karang S. Uji aktivitas enzim papain dalam sediaan krim terhadap *Staphylococcus aureus*. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 2009. 1(13):1-5.
 17. Armstrong NA. *Pharmaceutical experimental design and interpretation*. 2nd Ed. New York: Taylor and Francis Group; 2006. 91-5.

