

**PERBANDINGAN FORMULASI SISTEM NANOEMULSI DAN
NANOEMULSI GEL HIDROKORTISON DENGAN VARIASI
KONSENTRASI FASE MINYAK *PALM OIL***

SKRIPSI

Oleh:
DELVI NOER KHOLIDA RAHMANIYAH
NIM. 13670001



**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2018**

**PERBANDINGAN FORMULASI SISTEM NANOEMULSI DAN
NANOEMULSI GEL HIDROKORTISON DENGAN VARIASI
KONSENTRASI FASE MINYAK *PALM OIL***

SKRIPSI

**Diajukan Kepada:
Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan
Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam Memperoleh Gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm)**

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2018**

**PERBANDINGAN FORMULASI SISTEM NANOEMULSI DAN
NANOEMULSI GEL HIDROKORTISON DENGAN VARIASI
KONSENTRASI FASE MINYAK *PALM OIL***

SKRIPSI

Oleh:

DELVI NOER KHOLIDA RAHMANIYAH

NIM. 13670001

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:

Tanggal : 29 Juni 2018

Pembimbing I

Pembimbing II

Rahmi Annisa, M. Farm., Apt
NIDT. 19890416 20170101 2 123

Dr. Roihatul Muti'ah, M. Kes., Apt
NIP. 19800203 200912 2 003

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi



Dr. Roihatul Muti'ah, M. Kes., Apt
NIP. 19800203 200912 2 003

**PERBANDINGAN FORMULASI SISTEM NANOEMULSI DAN
NANOEMULSI GEL HIDROKORTISON DENGAN VARIASI
KONSENTRASI FASE MINYAK *PALM OIL***


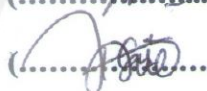
SKRIPSI

Oleh :
DELVI NOER KHOLIDA RAHMANIYAH
NIM. 13670001

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Sripsi
dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)
Tanggal : 29 Juni 2018

Ketua Penguji : Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt (.....) 
NIP. 19800203 200912 2 003

Anggota Penguji

1. Weka Sidha Bhagawan, M.Farm., Apt (.....) 
NIDT.19881124 20160801 1 085
2. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm., Apt (.....) 
NIP. 19761214 200912 1 002
3. Rahmi Annisa, M.Farm., Apt (.....) 
NIDT. 198904 20170101 2 123

Mengesahkan,
Ketua Jurusan Farmasi



Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt
NIP. 19800203 200912 2 003

**SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS
SKRIPSI DAN HASIL PENELITIAN**

Yang bertandatangan dibawah ini :

Nama : Delvi Noer Kholida Rahmaniyah
NIM : 13670001
Jurusan : Farmasi
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu- Ilmu Kesehatan
Judul Skripsi : Perbandingan Formulasi Sistem Nanoemulsi dan Nanoemulsi Gel Hidrokortison dengan Variasi Konsentrasi Fase Minyak *Palm Oil*.

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan data, tulisan, atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 20 Juli 2018

Yang membuat pernyataan,



DELVI NOER KHOLIDA RAHMANIYAH
NIM.13670001

“WITHOUT ALLAH I’M NOTHING”

﴿٥﴾ إِنَّمَا الْعُسْرُ بِسُرِّهِ ﴿٦﴾ فَإِنَّمَا الْعُسْرُ بِسُرِّهِ

05. Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan,

06. sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan

(Q.S. Al-Insyiraah : 5-6)

HALAMAN PERSEMBAHAN

Alhamdulillah, dengan menyebut nama Allah SWT Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, atas rahmat dan Anugerah-Nya sehingga dapat terselesaikan skripsi yang merupakan bagian dari perjalanan hidup ini. Selawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada junjungan Nabi Muhammad SAW yang telah membawa kita menuju jalan yang terang di muka bumi ini.

Dengan segala ketulusan dan kerendahan hati, saya persembahkan karya sederhana ini kepada orang-orang yang sangat saya cintai dan sayangi, yaitu :

1. Kedua orang tua saya, Ayah Abdul Rochman dan Ummi Holilah yang selalu senantiasa berjuang tanpa kenal lelah untuk kebahagiaan saya mulai dalam kandungan hingga sampai saat ini. Memberikan doa terbaik dan semangat kepada saya untuk terus menjadi manusia yang lebih baik dengan mengharap ridha-Nya.
2. Adik-adik yang saya sayangi, Fahmi Zainur Rahman dan Fanny Zaiunurrahman yang selalu mendukung dan mendoakan saya.
3. Keluarg besar H. Masduki, nenek saya tercinta Hj. Mardiyah, paman-paman, bibi-bibi dan saudara-saudara saya yang selalu mendoakan kesuksesan saya.
4. Guru-guruku, yang telah memberikan ilmu dan mendidikku dengan penuh kesabaran mulai dari TK hingga menjadi seorang sarjana. Alm. Drs. Sumoto, Alm. H. Mudaffar, Bapak Nur Budi S. Pd.I, terimakasih atas ilmu, dukungan, dan doa untuk saya.
5. Teruntuk teman-teman terbaik saya selama menempuh pendidikan di UIN Malang. Mariatik Cahyani, Siti Fatimah, Kenny Wan M, Wulan Maratul K, Sri Nur Atiqah, Dina Ainun, Nisa'in Kamala, Anggun Anjaswara, Neneng Fadiah I, Alfiyah Nur Rohmah O dan teman-teman yang lain yang tidak bisa

saya sebutkan satu per satu. Terimakasih atas doa, dukungan dan kasih sayang kalian sehingga saya bisa menyelesaikan skripsi ini.

6. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2013 (Golfy). Terimakasih telah mewarnai hari-hari saya selama menempuh pendidikan S1 Farmasi di UIN Malang. Semoga kita menjadi pribadi-pribadi yang sukses.
7. Teruntuk sahabat saya, Raodatul Jannah, S. Si. Terimakasih atas doa, dukungan, nasihat, dan perhatiannya selama ini. Terimakasih telah menjadi teman berbagi suka dan duka walau kita tak selalu bersama. Semoga persahabatan kita abadi hingga tua nanti.
8. Tete-tete perawat di Madinah Maternity and Children Hospital, Teh Nenden, Teh Fenti, Teh Kiki, Teh Rina, Teh Mia, Kak Fitri di Yanbu. Terimakasih atas doa dan dukungan yang diberikan dan telah menjadi kakak, bibi, dan keluarga bagi saya.

Teman-teman USA kamar 6, teman-teman PPBA, teman-teman KKM, dan seluruh pihak yang telah membantu saya dalam menyelesaikan skripsi saya ini yang tidak bisa saya sebutkan, terimakasih atas doa, dukungan, bantuan dan tak bosan-bosannya memberikan semangat kepada saya. Saya tidak bisa membalas kebaikan kalian, hanya bisa mendoakan yang terbaik untuk kalian. Budi baik kalian akan selalu terkenang dalam hati saya.

KATA PENGANTAR

Assalamualikum Wr. Wb

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat dan karunia-Nya yang tiada henti mengalir dalam tiap detik kehidupan. Shalawat serta salam kehadiran junjungan agung Nabi Muhammad SAW sebagai anugerah terindah bagi umat manusia, menjadi tuntunan menuju jalan yang lurus.

Selanjutnya penulis haturkan ucapan terimakasih seiring doa dan harapan jazakumullah ahsanal jaza' kepada semua pihak yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini. Ucapan terimakasih ini penulis sampaikan kepada :

1. Prof. Dr. H. Abd Haris, M.Ag selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Dr. Dr. Bambang Pardjianto, Sp.B, Sp. BP-RE (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt selaku Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Bapak Abdul Hakim, M.P.I, M.Farm, Apt selaku Sekretaris Jurusan Farmasi sekaligus dosen wali penulis dalam menjalani proses perkuliahan.
5. Ibu Rahmi Annisa, M.Farm, Apt dan Ibu Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes, Apt, Selaku dosen pembimbing skripsi yang senantiasa sabar membimbing penulis serta memberikan saran dan solusi terbaiknya selama penyusunan skripsi.

6. Bapak Abdul Hakim, M.P.I, M.Farm, Apt selaku dosen pembimbing agama yang telah memberikan arahan integrasi islam dalam ilmu kefarmasian.
7. Bapak Weka Sidha Bhagawan, M.Farm, Apt selaku penguji utama yang telah memberikan saran terbaiknya.
8. Bapak/Ibu dosen Jurusan Farmasi yang telah menyemaikan ilmu, wawasan, dan pengetahuan selama penulis berproses meraih gelar sarjana.
9. Kedua orang tua, Bapak Abdul Rochman dan Ibu Cholilah atas doa, kasih sayang serta dukungan yang tak terhingga sepanjang masa.
10. Teman–teman Farmasi Golfy angkatan 2013 atas kebersamaan dan perjuangan bersama untuk mencapai kesuksesan yang diimpikan.
11. Kepada seluruh pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan skripsi ini baik secara moril maupun materil.

Penulis menyadari penyusunan skripsi ini tidak luput dari kekurangan. Besar harapan penulis semoga skripsi ini memberikan manfaat dan menambah khazanah pengetahuan bagi pembaca.

Wassalamualikum Wr. Wb

Malang, 29 Juni 2018

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
HALAMAN PERNYATAAN	
MOTTO	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR GAMBAR.....	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR SINGKATAN.....	ix
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
ملخص البحث.....	xii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.4 Manfaat Penelitian	8
1.5 Batasan Masalah	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Dermatitis Atopik.....	9
2.2 Hidrokortison	15
2.3 Kulit	16
2.4 Penetrasi Obat Melalui Kulit.....	23
2.5 Nanoemulsi	25
2.6 Komponen Pembentuk Nanoemulsi.....	27
2.7 Kinetika Pelepasan Obat	29

2.8 Uji Pelepasan Menggunakan Sel Difusi Franz	30
2.9 Spektrofotometer UV-Vis	32
2.10 Monografi Bahan	38
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL	
3.1 Bagan Kerangka Konseptual.....	44
3.2 Uraian Kerangka Konseptual	45
3.3 Hipotesis Penelitian.....	46
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	47
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	48
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	48
4.4 Alat dan Bahan Penelitian.....	50
4.5 Tahapan Penelitian.....	51
4.6 Analisis Data.....	63
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	
5.1 Pembuatan Naoemulsi Hidrokortison	66
5.2 Pembuatan Nanoemulsi Gel Hidrokortison	72
5.3 Pembuatan Kurva Kalibrasi Hidrokortison dalam Larutan Dapar	
Fosfat pH 7,4.....	73
5.3.1 Pembuatan Dapar Fosfat pH 7,4	73
5.3.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Hidrokortison	
dalam Dapar Fosfat pH 7,4	73
5.4 Evaluasi Karakteristik Nanoemulsi dan Nanoemulsi Gel.....	75
5.4.1 Uji Organoleptis.....	75
5.4.2 Uji Pengukuran pH	77
5.4.3 Uji Tipe Emulsi	80
5.4.4 Uji Ukuran Partikel	81
5.4.5 Uji Efisiensi Penjebakan	87
5.4.6 Uji Stabilitas Fisik	91
5.4.7 Uji Pelepasan Hidrokortison	96

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan103

6.2 Saran104

DAFTAR PUSTAKA105

LAMPIRAN



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Hidrokortison	15
Gambar 2.2 Struktur Kulit	20
Gambar 2.3 Struktur Stratum Korneum	20
Gambar 2.4 Rute Penetrasi Folikel	25
Gambar 2.5 Difusi Franz	31
Gambar 2.6 Struktur Tween 80	39
Gambar 2.7 Struktur Etanol	39
Gambar 2.8 Struktur Propilen Glikol	40
Gambar 2.9 Struktur Nipagin	41
Gambar 2.10 Struktur Nipasol	42
Gambar 2.11 Struktur Hydroxy Propyl Methyl Cellulose	42
Gambar 2.12 Struktur Gliserin.....	43
Gambar 5.1 Hasil Serapan Standar Hidrokortison dalam Dapar Fosfat pH 7,4.....	74
Gambar 5.2 Kurva Baku Hidrokortison dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4	74
Gambar 5.3 Sediaan Blanko Nanoemulsi dan Nanoemulsi Hidrokortison.....	75
Gambar 5.4 Grafik Uji pH Nanoemulsi Hidrokortison	79
Gambar 5.5 Grafik Uji pH Nanoemulsi Gel Hidrokortison	79
Gambar 5.6 Hasil Uji Tipe Nanoemulsi Menggunakan Mikroskop Elektron	80
Gambar 5.7 Hasil Ukuran Distribusi Partikel Nanoemulsi Hidrokortison	82
Gambar 5.8 Grafik Hasil Pengukuran Partikel Nanoemulsi Hidrokortison.....	82
Gambar 5.9 Indeks Polidispersitas Nanoemulsi Hidrokortison	84
Gambar 5.10 Indeks Polidispersitas Nanoemulsi Gel Hidrokortison	84
Gambar 5.11 Hasil Ukuran Distribusi Partikel Nanoemulsi Gel Hidrokortison.....	86

Gambar 5.12 Grafik Hasil Uji Ukuran Partikel Nanoemulsi Gel Hidrokortison.....	86
Gambar 5.13 Grafik Efisiensi Penjerapan Nanoemulsi Hidrokortison.....	89
Gambar 5.14 Grafik Efisiensi Penjebakan Nanoemulsi Gel Hidrokortison	89
Gambar 5.15 Grafik Uji Stabilitas pH Nanoemulsi Hidrokortison pada Suhu Ruang (28°C).....	92
Gambar 5.16 Grafik Uji Stabilitas pH Nanoemulsi Gel Hidrokortison pada Suhu Ruang (28°C).....	92
Gambar 5.17 Grafik Uji Stabilitas pH Nanoemulsi Hidrokortison pada Suhu Tinggi (40°C).....	93
Gambar 5.18 Grafik Uji Stabilitas pH Nanoemulsi Gel Hidrokortison pada Suhu Tinggi (40°C).....	94
Gambar 5.19 Grafik Uji Stabilitas pH Nanoemulsi Hidrokortison pada Suhu Rendah (2°C)	95
Gambar 5.20 Grafik Uji Stabilitas pH Nanoemulsi Gel Hidrokortison pada Suhu Rendah (2°C)	95
Gambar 5.21 Profil Pelepasan Hidrokortison pada Sediaan Nanoemulsi terhadap Waktu.....	97
Gambar 5.22 Profil Pelepasan Hidrokortison pada Sediaan Nanoemulsi Gel terhadap Waktu.....	97
Gambar 5.23 Grafik Fluks Pelepasan Nanoemulsi Hidrokortison.....	101
Gambar 5.24 Grafik Fluks Pelepasan Nanoemulsi Gel Hidrokortison.....	101

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Deskripsi Lapisan-Lapisan Kulit	16
Tabel 4.1 Rancangan Formulasi Sistem Nanoemulsi dan Nanoemulsi Gel Hidrokortison.....	53
Tabel 4.2 Komponen Penyusun Gel	53
Tabel 4.3 Karakteristik Sistem Nanoemulsi dan Nanoemulsi Gel Hidrokortison.....	54
Tabel 5.1 Hasil Uji Organoleptis Nanoemulsi Hidrokortison.....	75
Tabel 5.2 Hasil Uji Organoleptis Nanoemulsi Gel Hidrokortison.....	77
Tabel 5.3 Hasil Pengukuran pH Nanoemulsi Hidrokortison	77
Tabel 5.4 Hasil Pengukuran pH Nanoemulsi Gel Hidrokortison.....	78
Tabel 5.5 Hasil Uji Efisiensi Penjebakan Nanoemulsi dan Nanoemulsi Gel	88
Tabel 5.6 Fluks Pelepasan Hidrokortison pada Sediaan Nanoemulsi dan Nanoemulsi Gel ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$)	98

DAFTAR SINGKATAN

APC : <i>Antigen Presenting Cell</i>	m ² : Meter persegi
BCS : <i>Biopharmaceutical Classification System</i>	mm : Mili meter
	nm : nano meter
C : Celcius	o/w : <i>Oil in Water</i>
CMC : <i>Critical Micelle Concentration</i>	pH : Potensial hidrogen
	PIT : <i>Phase Inversion Temperature</i>
DA : Dermatitis atopik	
DBPFCT : <i>Double Blind Placebo Food Challenge Test</i>	ppm : <i>Part per million</i>
DNA : <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>	RAST : <i>Radioallergosorbent Test</i>
EDTA : <i>Ethylenediaminetetra-acetic acid</i>	rpm : <i>Rotation per Minute</i>
g/mL : gram/mililiter	SAFT : <i>Soft Allergen Fast Test</i>
HLB : <i>Hydrophylic-Lipophylic Balance</i>	TNF : <i>Tumor Necrosis Factor</i>
	TNF- α : <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
HPMC : <i>Hydroxipropil Methyl Cellulose</i>	TTDS : <i>Transdermal Delivery System</i>
	UVA : Ultraviolet A
IgE : Immunoglobulin E	UVB : Ultraviolet B
IL-1 : Interleukin-1	UV-VIS : <i>Ultraviolet-visible</i>
IL-2 : Interleukin-2	v/v : Volume/volume
kg : Kilogram	w/o : <i>Water in Oil</i>

ABSTRAK

Rahmaniyah, Delvi N. K. 2018. Perbandingan Formulasi Nanoemulsi dan Nanoemulsi Gel Hidrokortison dengan Variasi Konsentrasi Fase Minyak *Palm Oil*. Skripsi. Jurusan Farmasi. Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing I: Rahmi Annisa, M. Farm., Apt; Pembimbing II: Abdul Hakim, M. P. I., M. Farm., Apt; Konsultan: Dr. Roihatul Muti'ah, M. Kes., Apt.

Pembimbing: (I) Rahmi Annisa, M. Farm., Apt
(II) Abdul Hakim, M.P.I., M. Farm., Apt

Hidrokortison merupakan obat golongan kortikosteroid yang digunakan dalam pengobatan dermatitis atopik secara topikal. Hidrokortison memiliki sifat kelarutan dalam air rendah serta bioavailabilitas yang rendah pula. Dengan demikian, dibuat dalam bentuk Nanoemulsi dan Nanoemulsi Gel. Pembuatan nanoemulsi hidrokortison menggunakan *Palm Oil* sebagai fase minyak dengan berbagai konsentrasi yaitu 10%, 12%, dan 14%. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui karakteristik fisik dan kimia formulasi, pengaruh konsentrasi *Palm Oil* sebagai fase minyak dan basis gel terhadap laju pelepasan hidrokortison dalam sediaan.

Nanoemulsi hidrokortison dibuat dengan metode emulsifikasi. Evaluasi sediaan yang dilakukan meliputi uji organoleptis, uji karakteristik pH, uji tipe emulsi, uji ukuran partikel, uji efisiensi pengebakan, uji stabilitas fisik, dan uji pelepasan hidrokortison.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison dengan variasi konsentrasi fase minyak menunjukkan hasil yang sesuai dengan spesifikasi yang telah ditentukan. Hasil uji ukuran partikel nanoemulsi formula 1, 2, dan 3 yakni 373,4 nm; 399,5 nm; dan 468,9 nm. Sedangkan nanoemulsi gel yakni 447,8 nm; 543,2 nm; dan 516,8 nm. Fluks uji pelepasan nanoemulsi formula 1, 2, dan 3 yakni $5,54 \pm 0,24$; $3,45 \pm 0,43$; dan $3,08 \pm 0,07$. Sedangkan untuk nanoemulsi gel yakni $2,96 \pm 0,06$; $2,61 \pm 0,21$; $2,39 \pm 0,32$. Konsentrasi *Palm Oil* yang optimal sebesar 10% dan basis gel pada nanoemulsi tidak mempengaruhi laju pelepasan hidrokortison.

Kata kunci: hidrokortison, nanoemulsi, nanoemulsi gel, *palm oil*, pelepasan

ABSTRACT

Rahmaniyah, Delvi N. K. 2018. Comparison of Nano-emulsion Formulation and Gel Nano-emulsion of Hydrocortisone with Variation Concentration Palm Oil as Oil Phase. Thesis. Pharmacy Department. Faculty of Medical and Health Sciences. Islamic State University of Maulana Malik Ibrahim Malang. Advisor I: Rahmi Annisa, M.Farm., Apt; Advisor II: Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm., Apt; Consultant: Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt.

Advisor (I) Rahmi Annisa, M. Farm., Apt.

(II) Abdul Hakim, M.P.I., M. Farm., Apt.

Hydrocortisone is a corticosteroid drugs that used for topical atopic dermatitis treatment. Hydrocortisone has solubility on low water and also has low bioavailability. Thus, is made in form of nano-emulsion and gel nano-emulsion. The production of hydrocortisone nano-emulsion used palm oil as an oil phase with various concentration from 10%, 12%, and 14%. The purpose of this research are to know the physical characteristic and chemical formulation, concentration effect of palm oil as an oil phase and gel basis towards the rate of hydrocortisone release on the form.

Hydrocortisone nano-emulsion made with emulsification method. Moreover, the form evaluation that was used in this research involve organoleptic test, pH characteristic test, emulsion type test, particle size test, trapibility test, physical stability test, and hydrocortisone release test.

The result shown that nano-emulsion and gel nano-emulsion of hydrocortisone with various oil phase concentration were suitable with the specified specs. Furthermore, Particle size test result of nano-emulsion formula 1, 2, and 3 were 373,4 nm; 399,5 nm; and 468,9 nm. Meanwhile, the result of gel nano-emulsion were 447,8 nm; 543,2 nm; and 516,8 nm. Next, flux of nano-emulsion release test result, formula 1, 2, and 3 were $5,54 \pm 0,24$; $3,45 \pm 0,43$; and $3,08 \pm 0,07$. Whereas the gel nano-emulsion result were $2,96 \pm 0,06$; $2,61 \pm 0,21$; and $2,39 \pm 0,32$. In short, the optimal concentration of palm oil was 10% and gel basis on nano-emulsion not affected the release of hydrocortisone.

Keywords: Hydrocortisone, nano-emulsion, gel nano-emulsion, palm oil, release

ملخص البحث

رحمانية، ديلفي ن. ك. ٢٠١٨. مقارنة بين صيغة نانويملسي و نانويملسي هلام هيدروكورتيسون بزيت النخلة المختلفة كثافته الدورية. البحث العلمي. قسم الصيدلية. كلية الطب والعلوم الصحية. جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية بمالانج.

المشرف الأول: رحمي أتيسا، الماجستير. المشرف الثاني: عبد الحكم، الماجستير.

الاستشاري: الدكتور رايحة المتيعه، الماجستير.

هيدروكورتيسون هو دواء من نوع كورتيكوستيرويد الذي يستعمل في معالجة إلتهاب الجلد الحساسي محليا. هيدروكورتيسون له صفات منها قابل للذوبان و بيوأفاييلية الخفيفة فهذه الحالة يصنع في نوع نانويملسي و نانويملسي هلام. صناعة نانويملسي هيدروكورتيسون بزيت النخلة كمرحلة الزيت باختلاف الكثافة و هي ١٠% و ١٢% و ١٤%. الهدف من هذا البحث هو لمعرفة الخصائص النفسية و التصيغ الكيميائي، و آثار كثافة زيت النخلة كمرحلة الزيت و أساس هلام على عجلة تجزئة هيدروكورتيسون في الذوبان.

نانويملسي هيدروكورتيسون يصنع بطريقة إستحلاب. تقييم الذوبان يحتوي على اختبار أورغانوليبتييس، واختبار خصائص درجة الحموضة، واختبار نوع المستحلب، واختبار حجم شذرة، واختبارفعالة الزخارف، واختبارالثبات النفسية، واختبارتجزئة هيدروكورتيسون.

الحصول من هذا البحث يدل على أن نانويملسي و نانويملسي هلام هيدروكورتيسون باختلاف كثافة مرحلة الزيت لهما النتيجة الموافقة بالمواصفات المستهدفة. الحصول من تجربة حجم نانويملسي بصيغة الأولى والثانية والثالثة هي ٤,٣٧٣ نانومتر؛ ٥,٣٩٩ نانومتر؛ و ٩,٤٦٨ نانومتر. أما نانويملسي هلام فنتيجته هي ٤٤٧,٨ نانومتر؛ ٥٤٣,٢ نانومتر؛ و ٨,٥١٦ نانومتر. صدفه تجربة تجزئة نانويملسي بصيغة الأولى والثانية والثالثة هي ٥,٥٤ ± ٠,٢٤؛ ٣,٤٥ ± ٠,٤٣؛ و ٣,٠٨ ± ٠,٠٧. و أما نانويملسي هلام هي ٢,٩٦ ± ٠,٠٦؛ و ٢,٦١ ± ٠,٢١؛ و ٢,٣٩ ± ٠,٣٢. كثافة زيت النخلة الأفضل هي ١٠% و أساس هلام في نانويملسي يتأثر إلى عجلة تجزئة هيدروكورتيسون.

الكلمات الرئيسية: هيدروكورتيسون، نانويملسي، نانويملسي هلام، زيت النخلة، تجزئة.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dermatitis atopik (DA) merupakan penyakit inflamasi atau radang pada kulit yang bersifat kronis, ditandai dengan rasa gatal dan sering terjadi eksaserbasi (kekambuhan), edema dan penebalan kulit (likenifikasi). Penyakit ini sering terjadi pada bayi dan anak-anak namun dapat pula pada dewasa. Dermatitis atopik dikenal juga dengan istilah eksema atopi, eksema konstisional, eksema fleksural, neuro-dermatitis disseminata dan purigo Besnier (Sularsito dan Djuanda, 2007). Belum diketahui secara jelas etiologi dan patogenesis dari dermatitis atopik ini, namun berbagai faktor dapat mempengaruhi timbulnya penyakit ini. Faktor penyebab DA merupakan kombinasi faktor genetik dan lingkungan seperti infeksi, kerusakan fungsi kulit, stress, alergen hirup (tungau debu rumah, serbuk sari, spora jamur, serpihan kulit hewan peliharaan) dan makanan, dimana alergen hirup dan makanan masih kontroversial (Muhandari, 2004).

Faktor lingkungan dapat mempengaruhi kerusakan fungsi sawar kulit dan mempengaruhi timbulnya penyakit DA. Mekanisme alergen yang dapat masuk dalam tubuh dan memperberat DA masih kontroversi. Faktor lingkungan yang merusak fungsi sawar kulit dapat mendukung invasi alergen kedalam epidermis. Selain itu, sensitasi alergen inhalan dapat melalui transkutan. Alergen tungau yang terikat sel Langerhans melalui IgE serta terdapatnya tungau debu rumah pada kulit

dapat menyebabkan DA (Dahbiet *et al.*, 2008). Oleh karena itu, penting bagi kita menjaga kebersihan diri maupun lingkungan.

Hal ini sesuai dengan firman Allah dalam Al-qur'an surah Al-A'laa ayat 14-15 yang berbunyi:

﴿ ١٤ ﴾ وَقَدْ أَنْزَلْنَا مِنْ تَنْزِيلِنَا وَذَكَرَ اسْمَ رَبِّهِ فَصَلَّى ﴿ ١٥ ﴾

Artinya: “*Sesungguhnya beruntunglah orang-orang yang membersihkan diri dan ia ingat nama Tuhannya lalu ia sembahyang*” (Q.S. Al-A'laa: 14-15)

Allah juga berfirman dalam surah At-Taubah ayat 108 yang berbunyi:

لَا تَقُمْ فِيهِ أَبَدًا لَمَسْجِدٍ أُسِّسَ عَلَى التَّقْوَى مِنْ أَوَّلِ يَوْمٍ أَحَقُّ أَنْ تَقُومَ فِيهِ فِيهِ رِجَالٌ مُجْتَبُونَ أَنْ يَنْتَهَكُوا وَابْنُ

مُحِبُّ الْمُطَهَّرِينَ ﴿ ١٠٨ ﴾

Artinya: “*Janganlah kamu bersembahyang dalam mesjid itu selama-lamanya. Sesungguhnya mesjid yang didirikan atas dasar takwa (mesjid Quba), sejak hari pertama adalah lebih patut kamu bersembahyang di dalamnya. Di dalamnya ada orang-orang yang ingin membersihkan diri. Dan Allah menyukai orang-orang yang bersih.*”

Pencegahan terhadap dermatitis atopik dapat dilakukan dengan menghindari faktor penyebab terjadinya DA pada pasien. Beberapa jenis dermatitis memiliki penanganan terapeutik berbeda, namun memiliki prinsip pengobatan yang sama dan pengobatan DA secara topikal utamanya menggunakan golongan kortikosteroid (Sularsito dan Djuanda, 2007). Salah satu obat golongan kortikosteroid yang digunakan dalam pengobatan DA yakni hidrokortison. Hidrokortison (C₂₁H₃₀O₅) merupakan obat golongan kortikosteroid yang memiliki daya kerja antialergi dan anti radang. Obat ini memiliki potensi yang rendah dan biasanya digunakan untuk mengobati DA (Da Costa *et al.*,

2014). Didalam sistem BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) dijelaskan bahwa hidrokortison termasuk dalam kelas kedua dengan permeabilitas tinggi dan laju disolusi rendah, terutama pada dosis yang tinggi (FDA, 2003).

Pemberian obat topikal yang mengandung obat golongan kortikosteroid dapat digunakan untuk mengurangi penyakit DA yang merupakan penyakit kulit kronik. Pemberian obat secara topikal dimaksudkan agar obat bekerja pada lapisan kulit yang lebih dalam dari permukaan kulit (Sartono, 1996). Hidrokortison secara topikal baik digunakan untuk inflamasi kulit karena memiliki potensi antiinflamasi yang tidak terlalu kuat dan efek samping kecil (PIONAS, 2015).

Saat ini telah banyak dikembangkan sistem penghantaran obat melalui transdermal atau yang disebut dengan *Transdermal Drug Delivery System* (TTDS). TTDS merupakan penghantaran obat yang paling efektif untuk obat yang bersifat hidrofobik. TTDS ini diketahui dapat meningkatkan bioavailabilitas obat, dan mempertahankan kadar obat dalam plasma lebih lama (Shakeel and Ramadan, 2010). Selain itu, TTDS dapat mengurangi efek samping obat yang timbul melalui rute pemberian obat secara sistemik. Disamping itu, dengan pemberian obat secara topikal dapat dihentikan sesegera mungkin jika ditemui ketidakcocokan terhadap obat yang digunakan. TTDS ini juga mudah digunakan terutama bagi pasien yang tidak dapat menelan obat sehingga pasien merasa nyaman dan administrasi obat lebih mudah.

Beberapa peneliti telah melaporkan keberhasilan obat-obatan mencapai sirkulasi sistemik pada penggunaan melalui kulit (TTDS) dengan menerapkan

teknologi peningkat penetrasi (penggunaan bahan yang membantu penetrasi obat melintasi barrier kulit), teknologi gelembung (vesikel) seperti liposom, niosom, ethosom, dan transferosom (penggunaan matriks dengan penyusun yang serupa dengan penyusun membran sel kulit dan sel-sel tubuh lainnya), teknologi plaster (patch) dengan matriks atau reservoir, serta mikroemulsi dan nanoemulsi (Shakeel and Ramadan, 2010).

Nanoemulsi merupakan salah satu contoh TTDS yang paling mutakhir digunakan saat ini. Ukuran partikel yang kecil, sekitar 10-500 nm sehingga memiliki luas permukaan yang besar dan tegangan antar muka yang rendah serta mampu menembus kulit dengan mudah. Komponen yang sangat berpengaruh terhadap formulasi nanoemulsi antara lain fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan. Sedangkan gel merupakan sistem semipadat yang terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel organik atau anorganik yang terpenetrasi oleh suatu cairan (Bouchemal, 2004). Gel memiliki sifat melembabkan dan dapat meningkatkan toleransi lokal. Da Costa *et al.* pada tahun 2014 telah melakukan penelitian formulasi nanoemulsi hidrokortison dengan menggunakan *palm oil* sebagai fase minyak, tween dan span sebagai surfaktan, dan variasi konsentrasi *Phytosphingosine* sebagai kosurfaktan. Kosurfaktan digunakan untuk membantu surfaktan dalam menurunkan tegangan permukaan agar dapat membentuk nanoemulsi. Hasil yang diperoleh dari penelitian tersebut yakni *Phytosphingosine* dengan konsentrasi 1,6% dalam formulasi memberikan nilai terbaik pada zeta potensial dan ukuran partikel. Hasil pada zeta potensial untuk *Phytosphingosine* 1,6% yakni +25,9; sedangkan untuk ukuran partikel menggunakan *particle*

morphology TEM menunjukkan bahwa formulasi dengan *Phytosphingosine* 1,6% menunjukkan bentuk partikel yang bulat dan ukuran partikelnya konsisten dengan ukuran yang didapat menggunakan spektroskopi korelasi foton. Kelebihan dari penelitian ini yakni dapat mengetahui konsentrasi *Phytosphingosine* sebagai kosurfaktan untuk membantu menurunkan tegangan permukaan agar dapat membentuk nanoemulsi. Sehingga diharapkan diperoleh sistem nanoemulsi dengan ukuran partikel yang sesuai, dengan demikian dapat memudahkan obat untuk penetrasi ke dalam jaringan kulit. Kekurangan penelitian ini yaitu hanya memformulasikan sistem nanoemulsi yang merupakan produk antara, dimana nanoemulsi memiliki bentuk sediaan yang cair dan perlu kemasan khusus untuk memudahkan penggunaannya. Sehingga diperlukan inovasi baru pada hasil penelitian ini agar memudahkan penggunaannya, seperti membuat sistem nanoemulsi gel. Namun perlu diketahui pula bahwa pembuatan nanoemulsi gel dapat mempengaruhi laju penetrasi obat. Selain itu, pada penelitian ini tidak dilakukan optimasi pada konsentrasi fase minyak *palm oil*, dimana fase minyak ini juga berperan penting dalam formulasi nanoemulsi terutama pada kelarutan bahan aktif dan penetrasi ke dalam jaringan kulit.

Dengan demikian dilakukanlah penelitian ini untuk membuat dan membandingkan penetrasi nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison dengan variasi konsentrasi fase minyak *palm oil*. Dalam penelitian ini juga dilakukan optimasi dalam pembuatan sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel sehingga diperoleh kadar atau konsentrasi bahan penyusun sediaan nanoemulsi dan

nanoemulsi gel yang baik dan stabil. Seperti yang telah dijelaskan dalam firman Allah dalam Al-qur'an surah Al-Furqan (25):2 yang berbunyi:

الَّذِي لَهُ مُلْكُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ وَمَآ يَتَّخِذُ وِلْدَانًا وَمَآ يَكُن لَّهُ شَرِيكٌ فِي الْمُلْكِ وَخَلَقَ كُلَّ شَيْءٍ

فَقَدَرَهُ وَتَفْصِيْرًا ﴿٢﴾

Artinya: “Yang kepunyaan-Nya-lah kerajaan langit dan bumi, dan Dia tidak mempunyai anak, dan tidak ada sekutu bagi-Nya dalam kekuasaan(Nya), dan dia telah menciptakan segala sesuatu, dan Dia menetapkan ukuran-ukurannya dengan serapih-rapihnya”.

Kelebihan penelitian ini dari penelitian yang telah dilakukan sebelumnya yakni dapat mengetahui konsentrasi fase minyak yang optimal dalam formulasi nanoemulsi hidrokortison. Variasi fase minyak sangat berpengaruh terhadap kelarutan hidrokortison dalam formulasi ini karena hidrokortison bersifat lipofolik atau sukar larut dalam air. Selain itu, dengan penelitian ini dapat mengetahui pengaruh penambahan basis gel terhadap laju penetrasi obat dalam formulasi nanoemulsi hidrokortison.

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah pada penelitian ini antara lain:

1. Apakah terdapat perbedaan karakteristik fisik dan kimia (organoleptik, pH, stabilitas fisik, tipe emulsi, ukuran partikel, dan efisiensi penjerapan) sistem nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison menggunakan fase minyak *palm oil*?
2. Apakah variasi fase minyak berpengaruh terhadap laju pelepasan hidrokortison dalam sistem nanoemulsi dan nanoemulsi gel?

3. Apakah nanoemulsi dalam basis gel berpengaruh terhadap pelepasan hidrokortison dalam sistem nanoemulsi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui perbedaan karakteristik fisik dan kimia sistem nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison.
2. Mengetahui pengaruh fase minyak terhadap laju pelepasan hidrokortison dalam sistem nanoemulsi dan nanoemulsi gel.
3. Mengetahui pengaruh basis gel terhadap laju pelepasan hidrokortison dalam sistem nanoemulsi.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh penggunaan *palm oil* sebagai fase minyak dan HPMC 4000 sebagai basis gel dalam sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel terhadap laju pelepasan hidrokortison menggunakan membran *selofan* dengan metode sel difusi *franz*.

1.4 Manfaat Penelitian

penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat baik secara akademik maupun praktis.

1.4.1 Manfaat Akademik

Dengan adanya penelitian ini, diharapkan mahasiswa dapat mengembangkan ilmu pengetahuan dan berkontribusi dalam teknologi farmasi dan formulasi khususnya nanoemulsi sebagai *drug delivery system* yang saat ini banyak dikembangkan. Selain itu untuk memberikan pengetahuan mengenai penggunaan variasi *palm oil* sebagai fase minyak terhadap pelepasan kadar hidrokortison melalui membran *selofan* menggunakan sel difusi *franz*.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat dijadikan inovasi sediaan topikal hidrokortison sebagai terapi dermatitis atopik yang memiliki aktivitas pelepasan lebih besar dan efisien.

1.5 Batasan Masalah

1. Penelitian ini membahas tentang formulasi nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison.
2. Uji karakteristik meliputi uji organoleptik, uji stabilitas fisik, uji karakteristik pH, uji tipe emulsi, uji ukuran partikel, dan uji efisiensi penyerapan.
3. Uji pelepasan dilakukan menggunakan sel difusi *franz* untuk mengukur jumlah obat yang terlepas dari sediaan.
4. Jumlah obat yang terlepas diukur menggunakan spektrofotometer UV-VIS.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Dermatitis Atopik

2.1.1 Definisi

Dermatitis atopik adalah kondisi kambuhan yang dimulai pada masa anak-anak dan kadang terus berlanjut sampai manula. Atopik adalah kecenderungan untuk terjadinya suatu perubahan status reaktifitas imun yang diturunkan (reaksi hipersensitivitas tipe I dan tipe lain)(Patrick and Davey, 2002).

2.1.2 Epidemiologi

Dermatitis atopik (DA) merupakan masalah kesehatan masyarakat utama di seluruh dunia dengan prevalensi pada anak-anak 10-20%, dan prevalensi pada orang dewasa 1-3% (Williams *et al.*, 1999). Dermatitis atopik lebih sering terjadi pada wanita daripada laki-laki dengan ratio kira-kira 1,5:1 (Kuster *et al.*, 1990 dalam Abramovits, 2005).

2.1.3 Patogenesis Dermatitis Atopik

Berbagai faktor ikut berinteraksi dalam patogenesis dermatitis atopik, misalnya faktor genetik, lingkungan, sawar kulit, farmakologik, dan imunologik. Konsep dasar terjadinya dermatitis atopik adalah melalui reaksi imunologik, yang diperantarai oleh sel-sel yang berasal dari sum-sum tulang.

Kadar IgE dalam serum penderita dermatitis atopik dan jumlah eosinofil dalam darah perifer umumnya meningkat. Terbukti bahwa ada hubungan secara sistemik antara dermatitis atopik dan alergi saluran nafas, karena 80% anak

dengan dermatitis atopik mengalami asma bronkial atau rhinitis alergik. Dari percobaan pada tikus yang disensitisasi secara epikutan dengan antigen, akan terjadi dermatitis alergik, IgE dalam serum meningkat, eosinofilia saluran nafas, dan respon berlebihan terhadap metakolin. Hal tersebut menguatkan dugaan bahwa paparan alergen pada dermatitis atopik akan mempermudah timbulnya asma bronkial.

2.1.4 Faktor Penyebab

Ada beberapa faktor penyebab yang erat hubungannya dengan dermatitis atopik yaitu (Boediardja, 2006):

a. Alergen

Penderita dermatitis atopik mudah mengalami alergi terutama terhadap beberapa alergen, antara lain:

1. Alergen Hirup

Alergen hirup berupa debu rumah dan tungau debu rumah. Hal tersebut dibuktikan dengan peningkatan kadar IgE RAST (IgE spesifik). Paparan terhadap alergen hirup seperti serbuk sari, jamur, tungau, dan bulu binatang berhubungan dalam perjalanan pada beberapa kasus DA. Pertama kali dilaporkan oleh Walker (1918), alergen hirup nampaknya sering pada anak-anak yang lebih tua dan orang dewasa yang mengakibatkan rasa gatal dan lesi atopik setelah individu tersebut tersensitasi secara inhalasi bronkial. Perbaikan klinis dapat terjadi bila individu tersebut tidak terkena atau berada pada lingkungan yang kurang alergen. Kadar IgE meningkat pada individu yang sering tersensitasi dengan tungau, serbuk sari,

dan bulu binatang, serta berhubungan erat dengan tingkat keparahan penyakit (Dahbi *et al.*, 2008).

2. Alergen Makanan

Khususnya pada bayi dan anak usia kurang dari 1 tahun (mungkin karena sawar usus belum bekerja sempurna). Diperkirakan 30-40% bayi dan anak usia muda menderita DA sedang sampai berat dengan alergi makanan sebagai faktor penyebab. Prevalensi tertinggi alergi makanan dijumpai pada bayi, menurun pada usia anak, dan makin berkurang pada dewasa. Makanan yang paling sering sebagai faktor penyebab ialah telur, susu, gandum, kedelai, dan kacang tanah (Leung DYM, 2005; Leung DYM and Bieber T, 2003). Konfirmasi alergi dibuktikan dengan uji kulit *soft allergen fast test* (SAFT) atau *double blind placebo food challenge test* (DBPFCT).

b. Iritan

Kulit penderita dermatitis atopik ternyata lebih rentan terhadap bahan iritan, antara lain sabun alkalis, bahan kimia yang terkandung pada berbagai obat gosok untuk bayi dan anak, sinar matahari, dan pakaian wol.

c. Infeksi

Infeksi *Staphylococcus aureus* ditemukan pada >90% lesi dermatitis atopik dan hanya pada 5% populasi normal. Hal tersebut mempengaruhi derajat keparahan dermatitis atopik, pada kulit yang mengalami inflamasi ditemukan 10^7 unit koloni setiap sentimeter persegi. Salah satu cara *S. aureus* menyebabkan eksaserbasi atau mempertahankan inflamasi ialah dengan mensekresi sejumlah toksin (*Staphylococcal enterotoxin A, B, C, D* – SEA-SEB-SEC-SED) yang

berperan sebagai superantigen, menyebabkan rangsangan pada sel T dan makrofag. Superantigen *S. aureus* yang disekresi permukaan kulit dapat berpenetrasi di daerah inflamasi Langerhans untuk memproduksi IL-1, TNF dan IL-2. Semua mekanisme tersebut meningkatkan kolonisasi *S. aureus*. Demikian pula jenis toksin atau protein *S. aureus* yang lain dapat menginduksi inflamasi kulit melalui sekresi TNF- α oleh keratinosit atau efek sitotoksik langsung pada keratinosit.

d. Lingkungan

Faktor lingkungan yang kurang bersih berpengaruh pada kekambuhan dermatitis atopik, misalnya asap rokok, polusi udara (nitrogen dioksida, sulfur dioksida), walaupun secara pasti belum terbukti. Suhu yang panas, kelembaban, dan keringan yang berlebih akan memicu rasa gatal dan kekambuhan dermatitis atopik. Di negara 4 musim, musim dingin memperberat lesi dermatitis atopik, mungkin karena penggunaan *heater*(pemanas ruangan). Pada beberapa kasus dermatitis atopik terjadi eksaserbasi akibat reaksi fotosensitivitas terhadap sinar UVA dan UVB.

Menjaga kebersihan, baik kebersihan badan, makanan, dan lingkungan sesungguhnya telah diatur sedemikian rupa dalam Islam. Seperti wudhu yang mengandung arti kebersihan, wajib hukumnya untuk dilaksanakan. Shalat tidak sah hukumnya kecuali dengan wudhu. Anjuran dan larangan dalam aspek kebersihan bukan hanya nasihat umum, namun merupakan kewajiban yang benar-benar harus terwujud dalam pelaksanaan (Raqith, 2007).

Salah satu hadist yang menunjukkan agar seorang muslim untuk menjaga kebersihan lingkungan dan rumah adalah:

عَنْ سَعْدِ بْنِ أَبِي وَقَّاصٍ عَنِ النَّبِيِّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ قَالَ: إِنَّ اللَّهَ طَيِّبٌ يُحِبُّ الطَّيِّبَ نَظِيفٌ يُحِبُّ

النَّظَافَةَ كَرِيمٌ يُحِبُّ الْكَرَمَ جَوَادٌ يُحِبُّ الْجُودَ فَتَظَهَّرُوا أَفَنِيَّتِكُمْ وَلَا تَشَبَّهُوا بِالْيَهُودِ

Artinya: “*Diriwayatkan dari Sa’ad bin Abi Waqos dari Rasulullah SAW, Beliau bersabda: “Sesungguhnya Allah itu baik dan Dia mencintai kebaikan, Allah itu bersih dan mencintai kebersihan, Allah itu mulia dan mencintai sifat mulia, Allah itu dermawan dan mencintai kedermawanan, maka bersihkanlah halaman kalian dan janganlah menyerupai orang Yahudi”* (Hadist Riwayat At-Tirmidzi).

Maksud dari hadist tersebut yaitu anjuran Nabi untuk menjaga kebersihan. Baik kebersihan secara *dzahir* yakni dengan membersihkan dan menyucikannya dari hadas dan barang yang kotor.

2.1.5 Terapi Dermatitis Atopik

Terapi dermatitis atopik membutuhkan pendekatan sistematis dan multifaktorial yang merupakan kombinasi dari beberapa hal dibawah ini (J. Indon Med Assoc, 2011):

1. Hidrasi kulit.
2. Terapi farmakologis, dapat menggunakan kortikosteroid sebagai antiinflamasi.
3. Identifikasi dan eliminasi faktor penyebab seperti iritan, alergen, agen infeksi, dan stres emosional yang bersifat individual.
4. Edukasi perawatan kulit.
5. Hindari penyebab.
6. Agen topikal.
7. Agen sistemik.

2.1.6 Pengobatan Dermatitis Atopik dengan Kortikosteroid

Kortikosteroid merupakan hormon steroid yang dihasilkan oleh korteks adrenal yang pembuatan bahan sintetik analognya telah berkembang dengan pesat. Penggunaan preparat kortikosteroid ini dimulai pertama kali di Amerika, kurang lebih 50 tahun yang lalu berupa hidrokortison. Sejak itu, berbagai spektrum produk dihasilkan dan berbagai upaya dilakukan agar efek terapeutiknya meningkat tetapi efek sampingnya berkurang (Giannotti B and Haneke E, 1995).

Efek utama penggunaan kortikosteroid secara topikal pada epidermis dan dermis ialah efek vasokonstriksi, efek antiinflamasi, dan efek antimitosis (Akdis CA, 1997).

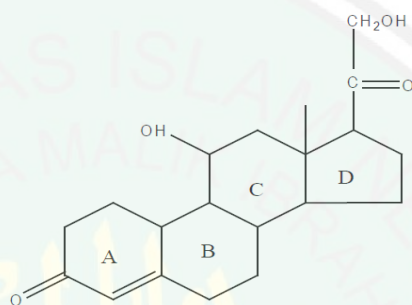
Adanya efek vasokonstriksi akan mengakibatkan berkurangnya eritema pada berbagai dermatoses. Adanya efek antiinflamasi yang terutama terhadap leukosit akan efektif terhadap berbagai dermatoses yang didasari oleh proses inflamasi seperti dermatitis. Bahkan kortikosteroid telah menjadi upaya utama dalam penanganan dermatitis (Djuanda S dan Sularsito SA, 2010).

Sedangkan adanya efek antimitosis terjadi karena kortikosteroid bersifat menghambat sintesis DNA berbagai jenis sel. Oleh karena itu, kortikosteroid juga efektif untuk berbagai dermatoses yang ditandai dengan hiperpoliferasi sel seperti pada psoriasis (Akdis CA, 1997).

Meskipun efek fisiologis, farmakologis dan klinis telah terbukti, tetapi mekanisme pastinya belum sepenuhnya diketahui. Absorpsi percutan dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain jenis dan konsentrasi bahan aktif, vehikulum, integritas sawar epidermal dan oklusi.

2.2 Hidrokortison

Hidrokortison adalah golongan kortikosteroid yang mempunyai daya kerja antialergi dan antiradang. Kortikosteroid bekerja dengan cara mencegah reaksi alergi, mengurangi peradangan, dan menghambat sel epidermis.



Gambar 2.1 Struktur Hidrokortison

Hidrokortison merupakan golongan kortikosteroid dengan nama kimia 11β , 17α , 21-trihidroksil-4-pregnene-3,20-dione. Rumus molekul $C_{21}H_{30}O_5$ dengan berat molekul 362,47. Pemerian serbuk hablur/kristalin, putih, tidak berbau dan rasa pahit. Kelarutan sukar larut dalam air, dalam eter, agak sukar larut dalam aseton dan dalam etanol, sukar larut dalam kloroform (DEPKES RI, 1995).

Krim hidrokortison 1% dapat digunakan dalam waktu tidak lebih dari 7 hari untuk mengatasi lesi radang yang tidak terinfeksi pada bibir dan kulit di sekitar mulut. Salep atau krim hidrokortison dan mikonazol bermanfaat pada inflamasi yang disertai infeksi oleh organisme yang peka, terutama pada awal pengobatan (sampai sekitar 7 hari) misalnya pada keilitis angular (PIONAS BPOM, 2015).

2.3 Kulit

Kulit merupakan penutup yang menyelimuti permukaan tubuh dan memiliki fungsi utama sebagai pelindung dari berbagai macam gangguan dan rangsangan luar. Kulit manusia memiliki luas rata-rata sekitar 2m² dengan berat 10 kg jika ditimbang dengan lemaknya atau 4 kg jika tanpa lemak, atau memiliki berat 16% dari berat badan seseorang (Tranggono dan Latifah, 2007). Kulit merupakan organ yang pertama kali bersentuhan dengan lingkungan luar yakni berupa polusi, jasad renik (mikroba yang tumbuh dan hidup di lingkungan kita). Kulit memiliki struktur yang kompleks, elastis dan sensitif karena terdapat saraf. Kulit juga bervariasi tergantung pada keadaan iklim, umur, jenis kelamin, ras dan lokasi kulit pada tubuh.

2.3.1 Anatomi Kulit

Secara histologis kulit terdiri dari tiga lapisan utama, yaitu lapisan epidermis atau kutikel, lapisan dermis (korium, kutis vera, *true skin*), dan lapisan sub kutis (hipodermis) (Tranggono dan Latifah, 2007).

Tidak ada garis tegas yang memisahkan antara dermis dan subkutis. Subkutis ditandai dengan adanya jaringan ikat longgar dan sel-sel yang membentuk jaringan lemak. Lapisan epidermis dan dermis dibatasi oleh laut dermoepidermal (*dermoepidermal junction*) yang berbeda, *irregular*, dengan *cones*, *ridges*, dan *cord* (Kusantati dkk, 2008).

Tabel 2.1 Deskripsi lapisan-lapisan kulit (Brodell, 2008)

Lapisan Kulit	Deskripsi
Epidermis	Lapisan paling luar yang tersusun atas lapisan keratinosit, melanosit, sel langerhans, dan sel merkel

Dermis	Daerah jaringan ikat yang menghubungkan antara dermis dan subkutan yang tersusun atas kelenjar keringat, akar rambut, sel-sel saraf dan serabut otot, pembuluh darah dan getah bening
Subkutan	Lapisan jaringan ikat longgar dan lemak dibawah dermis

1. Epidermis

Epidermis merupakan jaringan epitel pipih berlapis, dengan sel pitel yang mempunyai lapisan tertentu. Lapisan ini terdiri dari 5 lapisan yaitu stratum basal atau stratum germinativum, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lusidum, dan stratum korneum. Ketebalan epidermis berbeda-beda pada berbagai tubuh, yang paling tebal berukuran 1 mm (pada telapak kaki dan telapak tangan) dan yang paling tipis berukuran 0,1 mm (pada kelopak mata, pipi, dahi, perut).

a. Stratum basal

Lapisan terdalam epidermis yang terletak berdekatan dengan dermis terdiri dari keratinosit, yang dilekatkan oleh *hemidesmosom* pada membran basalis. Sebagian keratinosit bergerak dari lapisan dalam ke permukaan. Sebagian keratinosit bergerak dari lapisan dalam ke permukaan, sebagian kecil sel basal yaitu pigmen (melanin) yang memproduksi melanosit. Sel-sel ini ditandai dengan proses dendritik, yang berada di antara sel tetangga keratinosit. Melanin terakumulasi dalam melanosom yang ditransfer ke keratinosit yang berdekatan yang berbentuk. Pigmen melanin memberikan perlindungan terhadap radiasi ultra violet (UV); paparan kronis sinar meningkatkan rasio melanosit ke keratinosit, sehingga lebih banyak ditemukan di kulit wajah dibandingkan dengan punggung bawah dan lebih banyak di lengan luar dibandingkan dengan lengan bagian dalam.

Penuaan dari intrinsik juga mengurangi jumlah melanosit. Sel merkel juga ditemukan pada lapisan basal dengan jumlah besar pada bagian yang sensitif seperti ujung jari dan bibir. Sel ini berkaitan dengan saraf kulit dan tampaknya akan berperan dalam rangsangan sentuhan ringan (Igarashi *et al.*, 2007).

b. Stratun spinosum

Seperti sel-sel basal yang membelah dan mengalami maturasi, sel bergerak menuju lapisan luar kulit yang awalnya mambentuk stratun spinosum. Desmosom, yang berbentuk seperti duri pada tingkat mikroskopis, berfungsi menghubungkan sel. Sel langerhans yang merupakan dendritik, sel imunologis aktif yang berasal dari sumsum tulang dan ditemukan pada semua permukaan epidermis tetapi terutama berlokasi dibagian tengah di lapisan ini. Sel tersebut berperan dalam reaksi kekebalan kulit secara signifikan, bertindak sebagai APC (*Antigen Presenting Cell*)(Igarashi, *et al.*, 2007).

c. Stratum granulosum

Merupakan lanjutan transisi sel ke permukaan dan sel dimampatkan, sel kehilangan inti di sitoplasmanya sehingga sel tampak seperti granular pada lapisan ini (Igarashi, *et al.*, 2007).

d. Stratum korneum

Hasil akhir dari pematangan keratinosit ditemukan dalam stratum korneum, yang terdiri dari lapisan, sel berbentuk heksagonal dikenal sebagai korneosit. Disebagian besar bagian kulit, ada 10 ± 30 lapisan korneosit, telapak tagna dan kaki memiliki lapisan korneosit yang paling tebal. Setiap korneosit ini dikelilingi oleh *envelope protein* dan diisi dengan protein keratin untuk menahan

air. Bentuk seluler dan orientasi protein keratin menambah kekuatan stratum korneum. Di sekitar sel-sel didalam ruang ekstraseluler terbentuk dari lapisan *lipid bilayer*. Lapisan korneosit dapat menyerap tiga kali berat air tetapi jika kadar air turun dibawah 10% lapisan tidak lagi lentur tetapi retak. Pergerakan sel epidermis hingga stratum korneum biasanya memakan waktu sekitar 28 hari dan dikenal sebagai waktu epidermal transit (Igarashi, *et al.*, 2007).

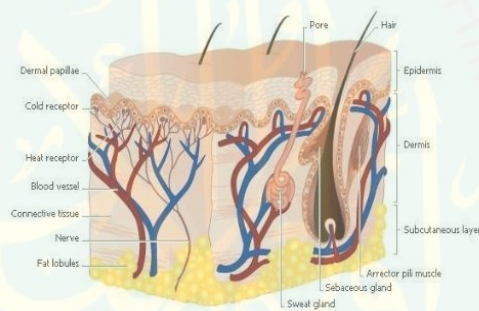
2. Dermis

Dermis adalah lapisan kedua dari kulit, dibawah lapisan epidermis. Lapisan ini lebih tebal daripada epidermis (biasanya 1-4 mm). Komponen utama dari dermis adalah serat kolagen dan elastin. Dibandingkan dengan epidermis, terdapat lebih sedikit sel dan serat lebih banyak dalam dermis. Dermis memiliki dua lapisan penyusun berikut (Iragashi, *et al.*, 2007).

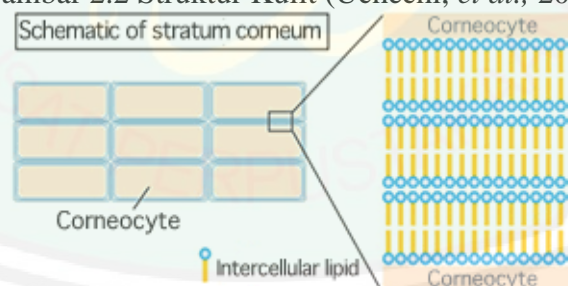
- a. Lapisan papiler adalah *sublayer* atas dari dermis yang jelas batas-batasnya dari epidermis. *Sublayer* ini merupakan jaringan terhubung longgar dan termasuk sejumlah besar serabut saraf, kapiler, air dan sel (misalnya fibroblas). Dalam *sublayer* ini, serat kolagen membentuk jaringan halus dibandingkan retikular.
- b. Lapisan retikular merupakan bagina bawah dermis dan merupakan transisi ke subkutis. *Sublayer* ini memiliki jaringan lebih padat dan lebih tebal dari lapisan papiler dan terdapat sedikit serabut saraf dan pembuluh kapiler. Dalam *sublayer* ini, serat kolagen dikumpulkan kedalam bundel tebal yang sebagian besar sejajar dengan permukaan kulit.

3. Subkutis

Subkutis atau hipodermis dalam histologi, adalah lapisan ketiga dibawah dermis. Hal ini penting untuk dicatat bahwa tidak dikategorikan sebagai lapisan kulit lain. Subkutis ini lapisan elastis dan termsuk sejumlah besar lemak sel yang bekerja sebagi perdam kejut untuk pembuluh darah dan ujung saraf. Ketebalan lapisan ini dilaporkan 4-9 mm rata-rata. Namun, ketebalan yang sebenarnya berbeda dari orang ke orang dan juga tergantung pada bagian tubuh (Igarashi, *et al.*, 2007).



Gambar 2.2 Struktur Kulit (Uchechi, *et al.*, 2014)



Gambar 2.3 Struktur Stratum Korneum (Uchechi, *et al.*, 2014)

2.3.2 Fisiologi Kulit

Kulit memiliki beberapa fungsi, yaitu:

1. Fungsi Proteksi

Epidermis berfungsi untuk menutupi jaringan-jaringan tubuh dari lingkungan luar. Lapisan paling luar kulit diselubungi dengan lapisan tipis lemak

yang menjadikan kulit dapat menahan suhu tubuh, menahan luka-luka kecil, mencegah zat kimia dan bakteri masuk serta menghalau rangsang fisik seperti sinar ultraviolet dari matahari (Kusantati dkk, 2008).

2. Fungsi Absorpsi

Kulit yang sehat tidak mudah menyerap air, larutan maupun benda padat. Tetapi cairan yang mudah menguap lebih mungkin mudah meresap kulit, begitu pula zat yang larut dalam minyak. Kemampuan absorpsi kulit dipengaruhi oleh tebal tipisnya kulit, hidrasi, kelembaban udara, metabolisme dan jenis pembawa zat yang menempel di kulit. Penyerapan dapat melalui celah antar sel, saluran kelenjar atau saluran keluar rambut (Langey and Lenny, 1958).

3. Fungsi Ekskresi

Kelenjar-kelenjar pada kulit mengeluarkan zat-zat yang tidak berguna atau sisa metabolisme dalam tubuh misalnya NaCl, urea, asam urat, ammonia, dan sedikit lemak. Sebum yang diproduksi kelenjar palit kulit melindungi kulit dan menahan penguapan yang berlebihan sehingga kulit tidak menjadi kering (Tranggono dan Latifah, 2007).

4. Fungsi Pengindra (Sensori)

Kulit mengandung ujung-ujung saraf sensorik di dermis dan subkutis. Badan Ruffini yang terletak di dermis, menerima rangsangan panas dan rangsangan dingin diterima oleh badan Krause. Badan taktil Meissner yang terletak di papil dermis menerima rangsang rabaan, demikian pula badan Merkel-Renvier yang terletak di epidermis (Tranggono dan Latifah, 2007).

5. Fungsi Pengaturan Suhu Tubuh (Termoregulasi)

Kulit mengatur suhu tubuh melalui dilatasi dan konstruksi pembuluh darah serta melalui respirasi yang dipengaruhi oleh saraf otonom (Kustanti dkk, 2008). Kulit melakukan peran ini dengan cara mengeluarkan keringat dan mengerutkan otot dinding pembuluh darah kulit ketika terjadi peningkatan suhu. Dengan dikeluarkannya keringat, maka terbuang pula panas tubuh. Mekanisme termoregulasi ini diatur oleh sistem saraf simpatis yang mengeluarkan zat perantara asetikolin.

6. Fungsi Pembentukan Pigmen (Melanogenesis)

Sel pembentuk pigmen kulit (melanosit) terletak di lapisan basal epidermis. Sel ini berasal dari rigi saraf, jumlahnya 1:10 dari sel basal. Jumlah melanosit serta jumlah dan besarnya melanin yang terbentuk menentukan warna kulit. Paparan sinar matahari dapat mempengaruhi produksi melanin. Bila paparan bertambah maka produksi melanin akan meningkat.

7. Fungsi Keratinisasi

Keratinisasi dimulai dari sel basal yang kuboid, bermitosis ke atas berubah bentuk lebih poligonal yaitu sel spinosum, terangkat ke atas menjadi lebih gepeng, dan bergranula menjadi sel granulosum. Kemudian sel tersebut terangkat ke atas lebih gepeng, dan granula serta intinya hilang menjadi sel spinosum dan akhirnya sampai di permukaan kulit menjadi sel yang mati, protoplasmanya mengering menjadi keras, gepeng, tanpa inti yang disebut tanduk. Proses ini berlangsung terus-menerus dan berguna untuk fungsi rehabilitasi kulit agar dapat melaksanakan fungsinya secara baik.

8. Fungsi Produksi Vitamin D

Kulit juga dapat membuat vitamin D dari bahan baku 7-dihidroksikolesterol dengan bantuan sinar matahari. Namun produksi ini masih lebih rendah dari kebutuhan tubuh akan vitamin D dari luar makanan.

2.4 Penetrasi Obat Melalui Kulit

Permeasi obat melalui kulit melibatkan difusi epidermis melalui aksesoris kulit (folikel rambut dan kelenjar keringat). Aksesoris tersebut hanya 0,1% dari keseluruhan bagian kulit manusia. Diketahui bahwa permeasi obat melalui kulit biasanya dibatasi oleh stratum korneum (Uchechi *et al.*, 2014).

a. Absorpsi Transepidermal

Jalur absorpsi transepidermal merupakan jalur difusi melalui stratum korneum yang terjadi melalui dua jalur, yaitu jalur transelular yang berarti jalur melalui protein di dalam sel dan melewati daerah yang kaya akan lipid, dan jalur paraselular yang berarti jalur melalui ruang antar sel. Penetrasi transepidermal berlangsung melalui dua tahap. Pertama, pelepasan obat dari pembawa ke stratum korneum, tergantung koefisien partisi obat dalam pembawa dan stratum korneum. Kedua, difusi melalui epidermis dan dermis dibantu oleh aliran pembuluh darah dalam lapisan dermis.

b. Absorpsi Transappendageal

Jalur absorpsi transappendageal merupakan jalur masuknya obat melalui folikel rambut dan kelenjar keringat disebabkan karena adanya pori-pori di antaranya, sehingga memungkinkan obat berpenetrasi. Penetrasi obat melalui jalur

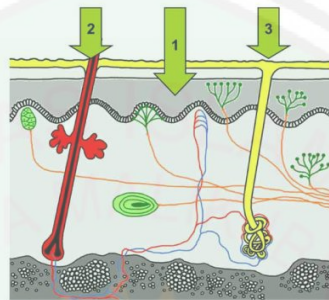
transepidermal lebih baik daripada jalur transappendageal, karena luas permukaan pada jalur transappendageal lebih kecil.

Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi perkutan antara lain (Ansel, 1989):

1. Harga koefisien partisi obat yang tergantung dari kelarutannya dalam minyak dan air.
2. Kondisi pH akan mempengaruhi tingkat disosiasi serta kelarutan obat yang lipofil.
3. Konsentrasi obat.
4. Profil pelepasan obat dari pembawanya, bergantung pada afinitas zat aktif terhadap pembawa, kelarutan zat aktif dalam pembawa, dan pH pembawa.
5. Komposisi sitem tempat pemberian obat, yang ditentukan dari permeabilitas stratum korneum yang disebabkan hidrasi dan perubahan struktur lipid.
6. Peningkatan suhu kulit dapat menyebabkan perubahan difusi yang disebabkan oleh peningkatan kelarutan obat.
7. Pembawa yang dapat meningkatkan kelembaban kulit akan mendorong terjadi absorpsi obat melalui kulit.
8. Waktu kontak obat dengan kulit.
9. Ketebalan kulit. Absorpsi perkutan lebih besar jika obat digunakan pada kulit dengan stratum korneum yang tipis daripada yang tebal.
10. Bahan-bahan peningkat penetrasi (*enhancer*) dapat meningkatkan permeabilitas kulit dengan cara mengubah sifat fisikokimia stratum korneum

sehingga mengurangi daya tahan difusi. Contohnya: Dimetil sulfoksida, alkohol, surfaktan, urea, dan lain-lain.

11. Adanya sirkulasi darah *in situ* pada kulit akan meningkatkan absorpsi obat.



Gambar 2.4 Rute Penetrasi Folikel (Uchechi *et al.*, 2014)

2.5 Nanoemulsi

Nanoemulsi adalah sistem penghantaran obat terdiri dari sistem emulsi minyak dan air dengan rata-rata diameter droplet mulai dari 50 sampai 1000 nm, ukuran droplet rata-rata nanoemulsi adalah antara 100 dan 500 nm dan terdapat sebagai bentuk minyak dalam air (o/w) atau air dalam minyak (w/o), dimana inti partikel masing-masing adalah minyak atau air. Nanoemulsi yang dibuat dari bahan surfaktan yang umumnya dianggap aman (Chime, S. A *et al.*, 2014).

Nanoemulsi terdiri dari dispersi minyak dalam air. Dibandingkan dengan mikroemulsi, nanoemulsi berada dalam keadaan metastabil karena dengan ukuran yang lebih kecil maka stabilitas droplet lebih baik. Nanoemulsi adalah proses lain dalam penggunaan kosmetik pada kulit. Emulsi berarti mencampur dua cairan yang tidak tercampur dimana salah satu cairan ditangguhkan yang lain. Pada penelitian beberapa perusahaan, nanoemulsi dapat mengangkut senyawa yang bermanfaat ke dermis dan dalam konsentrasi tinggi (Sharma, B *et al.*, 2012).

Semakin kecil droplet pada nanoemulsi cenderung memiliki stabilitas yang lebih tinggi, flokulasi, dan *coalescence* daripada konvensional emulsi. Intensitas hamburan cahaya droplet minyak berkurang dengan menurunnya ukuran droplet, dan nanoemulsi lebih tidak keruh dibandingkan emulsi konvensional dengan isi minyak yang sama. Sehingga, bioavailabilitas senyawa telah dilaporkan meningkat dengan ukuran partikel yang berkurang (Kim, H. E., and Cho, G.W., 2013).

Nanoemulsi dapat dibuat dengan menggunakan sejumlah pendekatan yang berbeda, yang biasanya dikategorikan sebagai energi tinggi atau metode energi rendah. Metode energi tinggi memanfaatkan perangkat mekanik yang mampu mengganggu dan membaurkan minyak dan fasa air menjadi droplet minyak kecil yang tersebar dalam air. Saat ini metode energi tinggi paling banyak digunakan untuk pembentukan mikroemulsi dan nanoemulsi dalam industri makanan, dan termasuk perangkat seperti katup tekanan tinggi *homogenizer*, *microfluidizer*, dan sonikator. Metode rendah energi terutama mengandalkan kontrol fenomena antarmuka dibatas antara fase minyak dan air yang sangat bergantung pada sifat permukaan apapun molekul aktif ini, misalnya kelarutannya dengan dan geometri molekul. Metode ini tidak banyak digunakan dalam industri makana, dan yang digunakan masih pemahaman yang relatif kurang mempengaruhi kinerja mereka. Namun, penelitian telah menunjukkan bahwa metode energi rendah sering lebih efisien dalam memproduksi ukuran droplet kecil dari yang berenergi tinggi. Metode energi rendah juga memiliki beberapa keuntungan dalam hal pemanfaatan industri karena tidak ada peralatan

mahal diperlukan. Sejumlah pendekatan energi rendah yang berbeda telah dikembangkan untuk membentuk nanoemulsi, termasuk emulsifikasi spontan, fase suhu inversi (PIT), dan metode PIC. Metode ini hanya melibatkan titrasi suatu fasa air ke fasa organik yang mengandung minyak dan surfaktan hidrofilik dengan pengadukan konstan (Kim, H.E., and Cho, G.W., 2013).

Keuntungan dari pembuatan nanoemulsi sebagai pembawa obat meliputi ukuran globul yang sangat kecil menyebabkan penurunan gaya gravitasi dan gaya gerak Brown sehingga dapat mencegah sedimentasi atau *creaming*, ukuran globul yang kecil dapat mencegah terjadinya flokulasi, nanoemulsi memiliki luas permukaan yang besar dari sistem emulsi memungkinkan penetrasi yang cepat dari bahan aktif, tidak merusak sel normal dari manusia dan hewan sehingga baik untuk tujuan terapeutik pada manusia dan hewan (Bhatt, 2011).

2.6 Komponen Pembentuk Nanoemulsi

2.6.1 Fase Minyak

Komponen minyak yang digunakan memiliki kemampuan berpenetrasi berbeda dari lapisan surfaktan sehingga mempengaruhi pengaruh HLB. Minyak rantai pendek dapat berpenetrasi pada area grup ekor lebih baik daripada rantai panjang alkana sehingga dapat menurunkan HLB. Asam lemak jenuh seperti asam laurat, miristat, dan kaprat dan asam lemak tidak jenuh seperti asam oleat, linoleat, dan linolenat telah banyak dipelajari sejak lama dan ditemukan memiliki sifat peningkat penetrasi masing-masing. Ester asam lemak seperti ester dari etil atau metil asam laurat, miristat, dan oleat pun dapat digunakan sebagai fase minyak. Jika fase minyak akan ditambahkan obat, disarankan menggunakan obat

yang lipofilik atau yang memiliki kelarutan tinggi dalam fase minyak tersebut agar dapat meminimalkan volume dalam formulasi (Talegaonkar *et al.*, 2008).

2.6.2 Kosurfaktan

Penggunaan surfaktan rantai tunggal pada kebanyakan kasus tidak cukup dapat menurunkan tegangan permukaan agar dapat membentuk nanoemulsi. Keberadaan kosurfaktan dapat meningkatkan fleksibilitas dari film. Penambahan alkohol rantai pendek hingga sedang (C₃-C₈) biasa dijadikan kosurfaktan yang nantinya dapat menurunkan tegangan permukaan dan meningkatkan fluiditas permukaan (Talegaonkar *et al.*, 2008).

2.6.3 Surfaktan

Surfaktan merupakan senyawa yang memiliki gugus lipofil dan hidrofil didalam molekulnya yang dapat menurunkan tegangan permukaan. Surfaktan dapat menurunkan tegangan permukaan antara fase minyak dan air, menghasilkan jumlah energi yang dibutuhkan untuk merusak globul, dan menghasilkan ukuran globul yang lebih kecil. Jika surfaktan dimasukkan kedalam air, maka semua molekulnya akan berkumpul pada permukaan cairan yang berorientasi sedemikian rupa sehingga bagian hidrofilnya masuk kedalam cairan dan bagian hidrofobnya terbalik terhadap fase batasnya (udara atau dinding wadah). Adanya penambahan minyak pada air yang telah mengandung surfaktan akan membuat surfaktan berorientasi sedemikian rupa sehingga gugus lipofil mengarah ke fase minyak sehingga terbentuk lapisan tipis yang menyaluti batas antar permukaan secara total. Pada penambahan surfaktan, tegangan permukaan mula-mula akan turun sangat cepat mencapai harga tertentu yang selanjutnya tidak akan berkurang

meskipun dilakukan penambahan surfaktan. Harga tertentu ini dikenal dengan CMC (*Critical Micelle Concentration*) (Voight, 1995).

2.7 Kinetika Pelepasan Obat

2.7.1 Orde Nol

Pelepasan kinetika orde nol menunjukkan proses obat lepas secara konstan dari sistem penghantaran obat seperti tablet osmotik, system transdermal, tablet matrix dengan kelarutan obat yang rendah dan sistem penghantaran obat lainnya. Pelepasan orde nol dapat diasjikan sebagai

$$Q = Q_0 + K_0 t$$

Dimana Q adalah jumlah obat yang lepas atau difusi, Q_0 adalah jumlah awal obat dalam larutan, dan K_0 adalah orde nol yang pelepasannya konstan (Singhvi dan Singh, 2011).

2.7.2 Orde Satu

Pelepasan orde satu akan mengikuti persamaan:

$$\log C = \log C_0 - kt/2,303$$

Dimana C_0 adalah konsentrasi awal obat, k adalah tingkat urutan pertama yang konstan, dan t adalah waktu (Singhvi dan Singh, 2011).

2.7.3 Higuchi

Banyak produk obat lepas lambat yang didesain pada prinsip menempelkan obat pada matriks. Higuchi mencoba untuk menghubungkan laju pelepasan obat berdasarkan hukum difusi sederhana. Higuchi adalah persamaan untuk menggambarkan pelepasan pelepasan obat dari mariks yang tidak larut

sebagai akar kuadrat dari proses tergantung waktu berdasarkan difusi Fickian (Singhvi and Singh, 2011).

$$Q_t = kH (t)^{0,5}$$

Dimana, Q_t adalah jumlah obat yang lepas dalam waktu, kH adalah pelepasan obat yang konstan untuk model Higuchi (Singhvi and Singh, 2011).

2.7.4 Kosmoyer-Peppas

Kosmeyer dapat mendeskripsikan pelepasan obat dari sistem polimer. Untuk mencari mekanisme pelepasan obat, dibutuhkan 60% data pelepasan obat. Data dimasukkan dalam persamaan 2.4 (Singhvi and Singh, 2011).

$$M_t/M^\infty = Kt^n$$

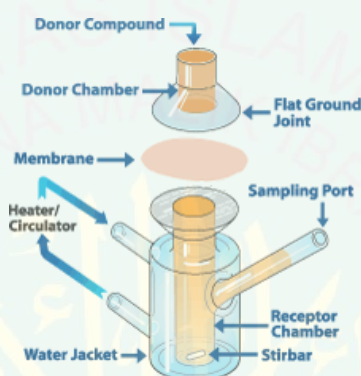
Dimana M_t/M^∞ adalah fraksi obat yang lepas pada waktu (t), k adalah laju konstan, dan n adalah pelepasan eksponen. Jika $n = 0,45$, mekanisme difusi disebut difusi Fickian, dan jika $0,45 < n < 0,89$ mekanismenya disebut difusi non-Fickian. Jika $n = 0,89$ maka mekanismenya disebut *Case-II transport*, dan jika $n > 0,89$ maka mekanismenya disebut *Super case II transport* (Singhvi and Singh, 2011).

2.8 Uji Pelepasan Menggunakan Sel Difusi Franz

Pengembangan sediaan topikal dan transdermal membutuhkan penelitian tentang daya dan laju pelepasan serta penetrasi obat melintasi kulit yang mudah dan hemat, namun dengan hasil yang cukup akurat. Penelitian laju pelepasan obat melalui kulit dapat dilakukan secara *in vitro* dengan berbagai macam aparatus.

Sel difusi Franz, salah satu alat untuk menguji permeasi obat melalui kulit secara *in vitro*, merupakan sistem permeasi tipe vertikal. Perangkat ini

terdiri atas kompartemen reseptor, tempat pengambilan sampel, dan water jacket. Membran kulit diletakkan diantara kompartemen donor dan reseptor yang telah diisi dengan larutan penerima terdapat pengaduk magnetik yang diatur pada kecepatan 600 rpm untuk larutan dengan viskositas rendah dan water jacket untuk menjaga suhu sistem (Thakkeret *al.*, 2003).



Gambar 2.5 Sel Difusi Franz (PermeGear Franz Cell, 2005)

Sediaan yang akan di uji diaplikasikan pada membran kulit. Setelah beberapa waktu diambil sejumlah tertentu cairan dari larutan penerima dan diganti dengan larutan penerima yang baru dengan volume yang sama dengan yang diambil. Sampel ini diambil pada interval waktu tertentu. Kadar obat yang ada dalam masing-masing sampel dihitung dengan metode analisis yang ada kemudian digunakan untuk perhitungan laju pelepasan obat.

Secara umum laju difusi obat melewati kulit mengikuti hukum Ficks I karena pada dasarnya obat melalui kulit dengan cara difusi pasif (Shargelet *al.*,2004).

$$dQdt = DAKh (C_d - C_r)$$

Dimana:

$$dQdt = \text{laju difusi}$$

D = Koefisien difusi

A = Luas area difusi

K = Koefisien partisi obat

H = Tebal membran difusi

C_d = konsentrasi obat dalam kompartemen donor

C_r = Konsentrasi obat dalam kompartemen reseptor

Sedangkan laju penetrasi obat atau fluks (J) dapat dihitung dengan menggunakan persamaan:

$$J = QA \times T = kp \cdot Cv$$

Dimana:

Q = jumlah obat yang terpenetrasi

K_p = koefisien permeabilitas stratum korneum

A = luas area pemberian obat

C_v = konsentrasi obat dalam sediaan

t = lama pemaparan terhadap obat

2.9 Spektrofotometri UV-Vis

2.9.1 Definisi Spektrofotometri UV-Vis

Pada awalnya, spektroskopi adalah ilmu yang mempelajari tentang radiasi sinar tampak yang berinteraksi dengan molekul pada panjang gelombang tertentu dan menghasilkan suatu spektra, yang merupakan hasil interaksi antara energi radian dengan panjang gelombang atau frekuensi. Kemudian pengertian ini dikembangkan tidak hanya untuk radiasi sinar tampak, tetapi juga jenis radiasi elektromagnetik yang lain seperti sinar X, ultraviolet, inframerah, gelombang

mikro, dan radiasi frekuensi radio. Ilmu yang berhubungan dengan pengukuran spektra tersebut dinamakan spektrofotometer. Spektrofotometri UV-Vis adalah alat yang digunakan untuk mengukur serapan yang menghasilkan dari interaksi kimia antara radiasi elektromagnetik dengan molekul atau atom dari suatu zat kimia pada daerah UV-Vis (FI edisi IV, 1995).

Jangkauan panjang gelombang yang tersedia untuk pengukuran membentang dari panjang gelombang pendek ultraviolet sampai ke garis inframerah.

Untuk kemudahan pengacuan, daerah spektrum secara garis besarnya dibagi dalam:

1. Daerah ultraviolet jauh : 100 nm – 190 nm
2. Daerah ultraviolet dekat : 190 nm – 380 nm
3. Daerah cahaya tampak : 380 nm – 780 nm
4. Daerah inframerah dekat : 780 nm – 3000 nm
5. Daerah inframerah : 2,5 μm – 40 μm atau 4000 cm^{-1} – 250 cm^{-1}

Spektrofotometer UV-Vis adalah teknis analisis spektroskopik yang memakai sumber radiasi elektromagnetik ultraviolet (190-380 nm) dan sinar tampak (380-780 nm) dengan memakai instrumen spektrofotometer.

Spektrofotometer UV-Vis merupakan metoda analisa yang penggunaannya cukup luas, baik untuk analisa kualitatif maupun kuantitatif. Untuk analisa kualitatif yang diperhatikan adalah:

- a. Membandingkan λ maksimum
- b. Membandingkan serapan (A), daya serap (a), $E_{1\text{cm}}^{1\%}$

c. Membandingkan spektrum serapannya

Prinsip dari spektrofotometri UV-Vis adalah mengukur jumlah cahaya yang diabsorpsi atau ditransmisikan oleh molekul-molekul di dalam larutan. Ketika panjang gelombang cahaya ditransmisikan melalui larutan, sebagian energi cahaya tersebut akan diserap (diabsorpsi). Besarnya kemampuan molekul-molekul zat terlarut untuk mengabsorpsi cahaya pada panjang gelombang tertentu dikenal dengan istilah absorbansi (A), yang setara dengan nilai konsentrasi larutan tersebut dan panjang berkas cahaya yang dilalui (biasanya 1 cm dalam spektrofotometri) ke satu point dimana presentase jumlah cahaya yang ditransmisikan atau diabsorpsi diukur dengan phototube.

Spektrofotometri sederhana terdiri dari:

1. Sumber radiasi

Sumber radiasi monokromator kuvet detektor amplifier rekorder 21. Sumber cahaya berasal dari lampu Deutrium (H₀) untuk UV dengan panjang gelombang 180 – 400 nm dan lampu Tungsten (wolfram) untuk Vis dengan panjang gelombang 400 – 800 nm.

2. Monokromator

Monokromator merupakan alat yang berfungsi sebagai penyeleksi cahaya dengan panjang gelombang tertentu. Monokromator akan memisahkan radiasi cahaya putih yang polikromatis menjadi cahaya mnokromatis (mendekati monokromatis).

3. Kuvet

Pada umumnya spektrofotometri melibatkan larutan, dengan demikian diperlukan wadah /*cell* untuk menempatkan larutan.

4. Detektor

Fungsinya mengubah energi radiasi yang jatuh mengenainya menjadi suatu besaran yang dapat diukur.

5. Amplifier

Berfungsi untuk memperkuat sinyal listrik.

6. Rekorder

Alat untuk mencatat, dapat berupa gambar/angka-angka.

2.9.2 Tipe instrumentasi dari spektrofotometri UV-Vis

1. Single Beam

Pada spektrofotometri UV-Vis tipe single beam absorpsi berdasarkan pada sinar tunggal dimana sampel akan ditentukan jumlahnya pada satu panjang gelombang atau fix wave length. Hasil biasanya dibandingkan dengan blanko (biasanya pelarut).

2. Double Beam

Pada spektrofotometri UV-Vis tipe double beam absorpsi biasanya mempunyai variabel panjang gelombang atau “multi wave length”. Hasilnya bisa langsung dibandingkan dengan blanko.

Persyaratan suatu sampel dapat dianalisa menggunakan Spektrofotometri UV-Vis adalah:

1. Bahan mempunyai gugus kromofor

2. Bahan tidak mempunyai gugus kromofor tapi berwarna
3. Bahan tidak mempunyai gugus kromofor dan tidak berwarna, maka ditambahkan pereaksi warna (Vis)
4. Bahan tidak mempunyai gugus kromofor dibuat turunannya yang mempunyai gugus kromofor (UV) (Harmita, 2006).

Dasar dari metoda ini karena adanya perubahan sifat fisikokimia dari bahan yang diperiksa dengan jalan mengamati sifat serapannya terhadap energi cahaya atau radiasi elektromagnetik. Spektrum UV-Vis merupakan hasil interaksi antara radiasi elektromagnetik (REM) dengan molekul. REM merupakan bentyk energi radiasi yang mempunyai sifat gelombang dan partikel (foton). Karena bersifat sebagai gelombang maka beberapa parameter perlu diketahui, misalnya panjang gelombang (λ), frakuensi, bilangan gelombang, dan serapan (A).

REM mempunyai vektor listrik dan vektor magnet yang bergetar dalam bidang-bidang yang tegak lurus satu sama lain dan masing-masing tegak lurus pada arah perambatan radiasi.

Bila suatu cahaya monokromatis atau bukan monokromatis jatuh pada medium homogen, maka sebagian dari cahaya ini akan dipantulkan, sebagian aka diabsorbsi dan sisanya akan diteruskan, sehingga dalam hal ini dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$I_0 = I_r + I_a + I_t$$

Dimana:

I_0 : intensitas cahaya yang datang

I_r : intensias cahaya yang dipantulkan

I_a : intensitas cahaya yang diserap

I_t : intensitas cahaya yang diteruskan

Pengaruh I_r dapat dihilangkan dengan menggunakan blanko/kontrol, sehingga:

$$I_o = I_a + I_t$$

Dua hukum empiris telah merumuskan tentang intensitas serapan. Hukum Lambert telah menyatakan bahwa fraksi penyerapan sinar tidak bergantung dari intensitas sumber cahaya. Hukum Beer mengatakan bahwa penyerapan sebanding dengan jumlah molekul yang menyerap (Sudjaji, 1983).

Gabungan dari hukum Lambert-Beer menurunkan secara empiris hubungan antara intensitas cahaya yang ditransmisikan dengan tebalnya larutan dan hubungan antara intensitas tadi dengan konsentrasi zat (DEPKES RI, 1995).

Rumus:

$$A = \log (I_o/I_t) = \epsilon \cdot b \cdot c = a \cdot b \cdot c$$

Dimana: A = Serapan

I_o = Intensitas sinar yang datang

I_t = Intensitas sinar yang diteruskan

ϵ = Absorptivitas molekuler ($L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$) = $a \times BM$

a = Daya serap ($L \cdot g^{-1} \cdot cm^{-1}$)

b = Tebal larutan / kuvet (cm)

c = Konsentrasi zat (g/L, mg/mL)

Ruang lingkup spektroskopi serapan dapat diperluas dengan menggunakan reaksi warna, yang seringkali diiringi dengan peningkatan sensitivitas atau

selektivitas. Reaksi warna yang digunakan untuk memodifikasi spektrum dari molekul pengabsorpsi sehingga dapat dideteksi pada daerah *visible*, dan terpisah dari senyawa pengganggu lain yang memiliki serapan di daerah UV. Selain itu, modifikasi kimia ini dapat digunakan untuk mengubah molekul yang tidak mengabsorpsi menjadi senyawa turunan yang stabil yang memiliki serapan yang bermakna.

Panjang gelombang dimana absorpsi spektrum maksimum disebut panjang gelombang maksimum (λ maks). Pengukuran ditunjukkan untuk menghitung jumlah senyawa dalam sampel. Jika konsentrasi senyawa semakin tinggi maka lebih banyak cahaya yang diabsorpsi oleh sampel.

2.10 Monografi Bahan

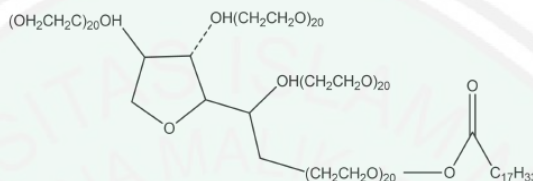
2.10.1 Palm oil (*Palm Oil*)

Palm oil diperoleh dari pengolahan buah kelapa sawit. Secara garis besar buah kelapa sawit terdiri dari serabut buah (pericarp) dan inti (kernel). Serabut buah kelapa sawit terdiri dari tiga lapis yaitu lapisan luar atau kulit buah yang disebut pericarp, lapisan sebelah dalam disebut mesocarp atau pulp dan lapisan paling dalam disebut endocarp. Inti kelapa sawit terdiri dari lapisan kulit biji (testa), endosperm dan embrio. Mesocarp mengandung kadar minyak rata-rata sebanyak 56%, inti (kernel) mengandung minyak sebesar 44%, dan endocarp tidak mengandung minyak.

Palm oil seperti umumnya minyak nabati lainnya adalah merupakan senyawa yang tidak larut dalam air, sedangkan komponen penyusunnya yang utama adalah trigliserida dan nontrigliserida (Pasaribu, 2004). Berdasarkan

penelitian dikatakan bahwa *palm oil* memiliki waktu pecah emulsi yang besar sehingga dapat disimpulkan penggunaan *palm oil* membuat emulsi lebih stabil daripada penggunaan minyak yang lain (Utami, 2012).

2.10.2 Tween 80



Gambar 2.6 Struktur Tween 80 (Rowe, *et al.*, 2009)

Tween 80 memiliki nama kimia Polyoxyethylene 80 sorbitan monolaurate dengan rumus molekul $\text{C}_{64}\text{H}_{124}\text{O}_{26}$. Memiliki berat molekul 1310 gram/mol, larut dalam air, etanol, tidak larut dalam minyak mineral dan minyak sayur. Tween 80 merupakan salah satu surfaktan non ionik yang pemerriannya berupa larutan minyak berwarna kuning, memiliki nilai HLB 15. Polisorbat stabil pada elektrolit, asam lemah dan basa. Reaksi penyabunan bertahap dapat terjadi dalam lingkungan pH asam kuat dan basa. Polisorbat dapat digunakan dalam kosmetik, produk makanan, formulasi oral, parenteral dan topikal dan umumnya dianggap sebagai material yang tidak toksik dan mengiritasi (American Pharmaceutical Association, 1994).

2.10.3 Etanol

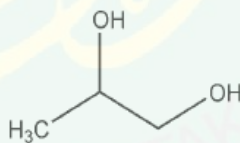


Gambar 2.7 Struktur Etanol (Rowe, *et al.*, 2009)

Etanol memiliki rumus molekul $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ dengan berat molekul 46,07 g/mol. Berupa cairan bening, tidak berwarna, dan mudah menguap dengansedikit,

berbau khas dan rasa terbakar. Nilai titik didih 78,15°C; larut dalam kloroform, eter, gliserin, dan air(dengan kenaikan suhu dan kontraksi volume). Dalam kondisi asam, larutan etanol dapat bereaksi keras dengan bahan pengoksidasi. Campuran dengan alkali dapat menggelapkan warna karena reaksi dengan jumlah sisa aldehida. Garam organik atau akasia dapat diendapkan dari larutan berair atau dispersi. solusi etanol juga tidak sesuai dengan wadah aluminium dan dapat berinteraksi dengan beberapa obat. larutan etanol dan etanol cair banyak digunakan dalam berbagai formulasi farmasi dan kosmetik. Hal ini juga dikonsumsi dalam minuman beralkohol. Etanol dengan cepat diserap dari saluran pencernaan dan uap dapat diserap melalui paru-paru; etanol dimetabolisme didalam hati menjadi asetaldehida yang selanjutnya teroksidasi menjadi asetat (Rowe, *et al.*, 2009).

2.10.4 Propilen Glikol



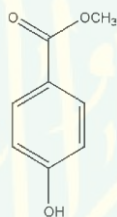
Gambar 2.8 Struktur Propilen Glikol (Rowe, *et al.*, 2009)

Propilen glikol memiliki nama ilmiah 1,2-Dihydroxypropane dengan rumus molekul $C_3H_8O_2$ dan berat molekul 76.09. Propilen glikol berfungsi sebagai *antimicrobial preservative*, disinfektan, humektan, pelarut, *stabilizing agent*, dan kosolven. Propilen glikol merupakan pelarut yang lebih baik dibandingkan gliserin dan dapat melarutkan berbagai materi seperti kortikosteroid, fenol, sulfa, barbiturat, vitamin A dan D, alkaloid, obat-obat anastesi lokal. Aktivitas antiseptiknya setara dengan etanol dan dapat

menghambat pertumbuhan jamur. Propilen glikol biasa digunakan dalam formulasi farmasetika dan secara umum dianggap sebagai material yang nontoksik. Konsentrasi propilen glikol sebagai pelarut dan kosolven pada penggunaan topikal adalah 5-80% (Rowe, *et al.*, 2009).

Propilen glikol juga dapat digunakan untuk meningkatkan efikasi dari paraben sebagai bahan pengawet. Konsentrasi penggunaannya sekitar antara 2-5% (American Pharmaceutical Association, 1994).

2.10.5 Nipagin

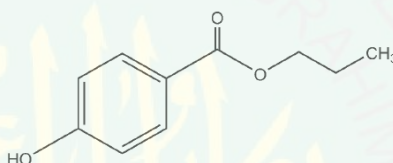


Gambar 2.9 Struktur Nipagin (Rowe, *et al.*, 2009)

Nipagin memiliki nama kimia methyl-4-hydroxybenzoate dengan rumus molekul $C_8H_8O_3$ dan berat molekul 152,15 g/mol. Berbentuk kristal berwarna atau bubuk kristal putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau dan memiliki rasa terbakar sedikit. Nipagin banyak digunakan sebagai pengawet antimikroba dalam kosmetik, produk makanan, dan formulasi farmasi. Untuk sediaan topikal dapat digunakan dalam rentang konsentrasi 0,02-0,3%. Nipagin dapat digunakan baik sendiri atau dalam kombinasi dengan lainnya. Nipagin efektif pada rentang pH yang luas dan memiliki spektrum yang luas dari aktivitas antimikroba, meskipun paling efektif terhadap ragi dan jamur. Aktivitas antimikroba meningkat sepanjang rantai dari bagian alkil meningkat, tetapi kelarutan air menurun. Oleh karena itu campuran nipagin sering digunakan untuk memberikan pelestarian

efektif. Khasiat pengawet juga ditingkatkan dengan penambahan propilen glikol (2-5%), atau dengan menggunakan paraben dalam kombinasi dengan agen antimikroba lain seperti imidurea. Nipagin bersifat non-mutagenic, non-teratogenic, dan non-karsinogenik. Sensitisasi terhadap paraben jarang, dan senyawa ini tidak menunjukkan tingkat sensitisasi photocontact atau fototoksitas yang signifikan (Rowe, *et al.*, 2009).

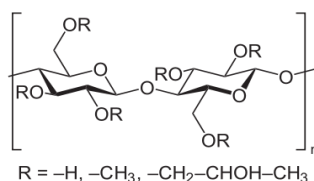
2.10.6 Nipasol



Gambar 2.10 Struktur Nipasol (Rowe, *et al.*, 2009)

Nipasol atau juga dapat disebut dengan Propil paraben biasa digunakan sebagai bahan pengawet dalam kosmetik, produk makanan, dan formulasi farmasetika. Digunakan dalam menghambat pertumbuhan mikroba dalam pH antara 4-8. Aktivitasnya dapat diimprovisasi dengan penggunaan paraben lainnya. Konsentrasinya dalam sediaan topikal ialah 0,01-0,6%. Sangat larut dalam aseton, larut 1:1,1 dalam setanol, 1:2500 dalam air, 1:3,9 dalam propilen glikol (Rowe, *et al.*, 2009).

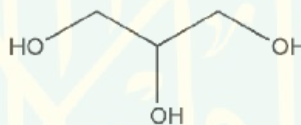
2.10.7 HPMC 4000



Gambar 2.11 Struktur Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (Rowe *et al.*, 2009)

Hydroxipropil methyl cellulose berfungsi sebagai bioadhesive materil, coating agent, controlled release agent, release-modifying agent, solubilizing agent dan stabilizing agent. Pemerian HPMC berupa serbuk fibrous atau granul berwarna putih atau putih *creamy*, tidak berasa dan tidak berbau. HPMC memiliki pH sebesar 5,0-8,0. Titik lebur dari HPMC adalah 170-180°C. Kelarutan dari HPMC adalah larut dalam air dingin, tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol 95% dan eter, tapi larut dalam campuran etanol dan diklorometana. Viskositas dari HPMC adalah dengan menggunakan pelarut organik akan meningkatkan viskositasnya (Rowe *et al.*, 2009).

2.10.8 Gliserin

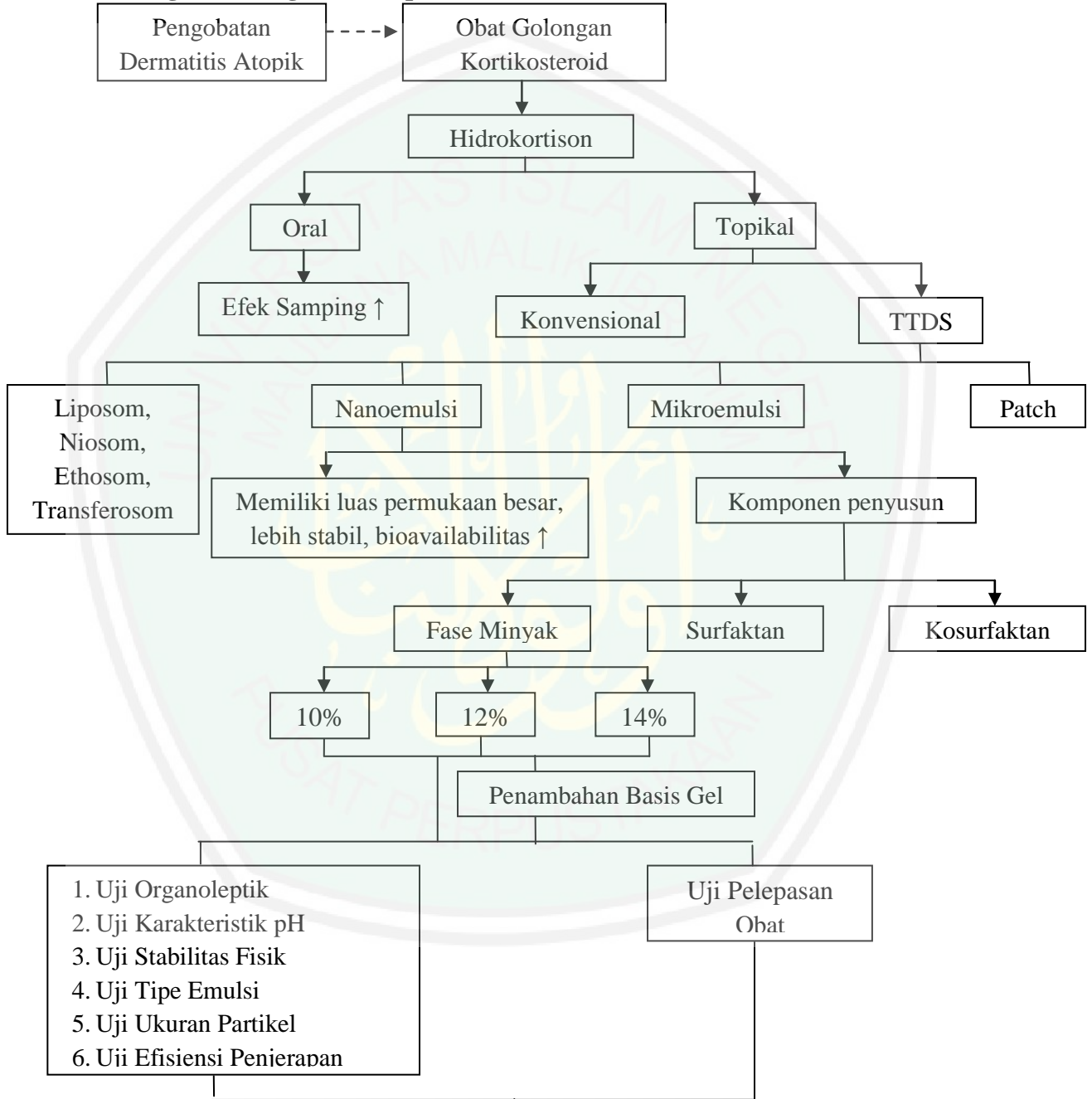


Gambar 2.12 Struktur Gliserin (Rowe, *et al.*, 2009)

Gliserin memiliki nama ilmiah Propane-1,2,3-triol dengan rumus molekul $C_3H_8O_3$ dan berat molekul 92.09. Gliserin memiliki fungsi sebagai anti mikroba, kosolven, *emollient*, humektan, *plasticizer*, *sweetening agent*, dan agen tonisitas. Gliserin dapat digunakan pada formulasi sediaan oral, optalmik, topical, dan parenteral. Pada bentuk sediaan topikal dan kosmetik, umumnya gliserin digunakan sebagai humektan dan emolien. Gliserin digunakan sebagai pelarut atau kosolven pada sediaan krim dan emulsi. Konsentrasi yang digunakan sebagai humektan yaitu $\leq 30\%$ (Rowe, *et al.*, 2009).

BAB III
KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Bagan Kerangka Konseptual



Hipotesis:

1. Terdapat perbedaan karakteristik fisik dan kimia antara sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison dengan variasi konsentrasi fase minyak *palm oil*.
2. Variasi konsentrasi fase minyak memiliki pengaruh terhadap uji pelepasan obat formulasi nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison.
3. Nanoemulsi dalam basis gel memiliki pengaruh terhadap pelepasan hidrokortison dalam sistem nanoemulsi.

3.2 Uraian Kerangka Konseptual

Dermatitis atopik (DA) dipengaruhi oleh beberapa faktor penyebab diantaranya faktor genetik dan faktor lingkungan. DA dapat diatasi dengan pemberian obat secara topikal. Obat golongan kortikosteroid dapat digunakan sebagai obat topikal untuk DA, salah satunya menggunakan hidrokortison. Hidrokortison bekerja sebagai antialergi dan antiradang serta memiliki potensi yang rendah sehingga efek samping pun rendah. Pemberian hidrokortison secara topikal dapat dilakukan dengan sediaan yang konvensional maupun TTDS (*Transdermal Drugs Delivery System*) berupa niosom, liposom, ethosom, transferosom, mikroemulsi, patch, dan nanoemulsi. Nanoemulsi memiliki ukuran partikel yang sangat kecil sehingga memiliki luas permukaan yang besar, lebih stabil dan bioavailabilitas tinggi sehingga kemungkinan untuk menembus kulit juga besar. Nanoemulsi diformulasikan menggunakan *Palm oil* sebagai fase minyak, Tween 80 dan etanol sebagai surfaktan dan kosurfaktan (Costa, *et al.*, 2014) propilen glikol sebagai kosolven dan dapar fosfat pH 6 sebagai pelarut. Formulasi nanoemulsi hidrokortison terdiri dari tiga variasi fase minyak yakni sebesar 10%, 12%, dan 14%. Selain formulasi nanoemulsi, pada penelitian ini juga dilakukan formulasi nanoemulsi gel dengan komposisi yang sama dan variasi fase minyak yang sama dengan penambahan *gelling agent* berupa HPMC 4000, gliserin sebagai humektan, nipasin dan nipasol sebagai pengawet, dan aquades bebas CO₂ sebagai pelarut. Dari masing-masing sediaan dilakukan uji karakteristik yang meliputi uji organoleptik, uji karakteristik pH, uji stabilitas fisik, uji tipe emulsi, uji ukuran partikel, dan uji efisiensi penjerapan. Selain uji

karakteristik dilakukan uji pelepasan obat dengan metode *sel difusi franz*. Hasil yang diperoleh dari masing-masing uji dilakukan analisis data.

3.3 Hipotesis Penelitian

Adapun hipotesis dalam penelitian ini yaitu:

1. Terdapat perbedaan karakteristik fisik dan kimia antara nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison dengan variasi konsentrasi fase minyak *palm oil*.
2. Variasi konsentrasi fase minyak pada formulasi nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison memiliki pengaruh terhadap uji pelepasan obat formulasi nanoemulsi dan nanoemulsi gel.
3. Nanoemulsi hidrokortison dalam basis gel memiliki pengaruh terhadap pelepasan hidrokortison dalam sistem nanoemulsi.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian *pra eksperimental laboratory*. Rancangan *pra eksperimental laboratory* berupaya untuk mengungkapkan hubungan sebab akibat hanya dengan cara melibatkan suatu kelompok subyek, sehingga tidak ada kontrol yang ketat terhadap variabel ekstra (Sukardi, 2003). Jenis penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh atau sebab akibat antara variabel bebas dan variabel terikat dimana terapat keterlibatan penelitian secara langsung dalam melakukan manipulasi terhadap variabel bebas. Pada penelitian ini dibuat 2 formulasi yakni nanoemulsi dan nanoemulsi gel dengan bahan aktif hidrokortison 1% dengan menggunakan variasi fase minyak *palm oil* 10%, 12%, 14%, dan formulasi nanoemulsi dan nanoemulsi gel tanpa hidrokortison sebagai kontrol negatif, masing-masing formula dibuat 3 kali replikasi.

Rancangan penelitian yang dilakukan antara lain:

1. Formulasi dan pembuatan nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison.
2. Uji karakteristik sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel.
3. Uji pelepasan obat pada sediaan menggunakan metode sel difusi *franz*.
4. Analisis data statistik.

4.2 Waktu dan Tempat Penelitian

4.2.1 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan kurang lebih mulai bulan Juni 2017 hingga September 2017.

4.2.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Kimia Farmasi Kuantitatif Jurusan Farmasi Fakultas Sains dan Teknologi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.

4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.3.1 Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini terdiri dari:

1. Variabel bebas, yaitu formulasi sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison dengan variasi konsentrasi *Palm Oil* 10%, 12%, dan 14% sebagai fase minyak, serta basis gel HPMC 4000 untuk membentuk nanoemulsi gel.
2. Variabel terikat, yaitu hasil uji karakteristik fisik dan kimia yang meliputi uji organoleptik, karakteristik pH, stabilitas fisik, uji tipe emulsi, uji ukuran partikel, dan uji efisiensi penjerapan, serta uji pelepasan obat sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison.
3. Variabel kontrol meliputi suhu, kecepatan pengadukan, surfaktan, dosis hidrokortison, dapar fosfat, membran *selofan*, dan metode pembuatan nanoemulsi dan nanoemulsi gel.

4.3.2 Definisi Operasional

1. Hidrokortison merupakan obat golongan kortikosteroid yang memiliki efek antialergi dan antiradang, memiliki potensi rendah dan digunakan sebagai pengobatan DA. Sukar larut dalam air, dalam eter; agak sukar larut dalam aseton dan etanol; sukar larut dalam kloroform (Farmakope Indonesia IV, 1995).
2. Nanoemulsi adalah sebuah sistem emulsi dengan ukuran tetesan antara 10 nm sampai 500 nm, ditandai dengan cairan transparan yang tergantung pada ukuran partikel (Shah, 2010).
3. Nanoemulsi gel merupakan sediaan sistem nanoemulsi dengan penambahan basis gel untuk mengurangi konsistensi nanoemulsi yang terlalu encer. Penambahan basis gel digunakan sebagai *thickening agent* untuk memperbaiki sifat alirnya sehingga lebih nyaman pada saat diaplikasikan (Hendradi *et al.*, 2012).
4. Karakteristik merupakan proses identifikasi sifat-sifat utama dalam hal ini sediaan seperti stabilitas fisik, pH, viskositas, homogenitas, efisiensi penyerapan dan ukuran globul sediaan yang relevan dimiliki oleh subjek yang diteliti. Proses ini juga melibatkan proses penentuan dan pengamatan yang seringkali memerlukan pengukuran atau perhitungan yang cermat.
5. Uji pelepasan obat merupakan uji penetrasi secara *in vitro* untuk mengetahui kadar obat yang lepas dari sediaan dan dapat terdifusi melalui membran. Salah satu metode untuk mengukur jumlah zat aktif yang terpenetrasi melalui kulit yaitu dengan menggunakan sel difusi *Franz*.

6. Laju pelepasan hidrokortison merupakan harga *slope* dari persamaan regresi linear yang diperoleh dari kurva hubungan antara jumlah kumulatif hidrokortison yang dilepas dan terdifusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) versus waktu (menit).

4.4 Alat dan Bahan Penelitian

4.4.1 Alat Penelitian

Alat- alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: neraca analitik tipe 210-LC (ADAM), *Magnetic Strirer* (IKA), Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1601), pH meter tipe 510 (Eutech Instrument), Penangas air, *Zeta Analyzer* (DelsaTM Nano C Beckman Coulter Inc), Oven (Mettler), Lemari Pendingin (LG), sel difusi *franz* dengan diameter 1,54 cm dan volume kompartemen reseptor 13 ml (Bengkel Gelas ITB), spuit 1 mL dan 5 mL (Terumo Corp), silet Goal (The Gillette Company), mikropipet, dan alat-alat gelas.

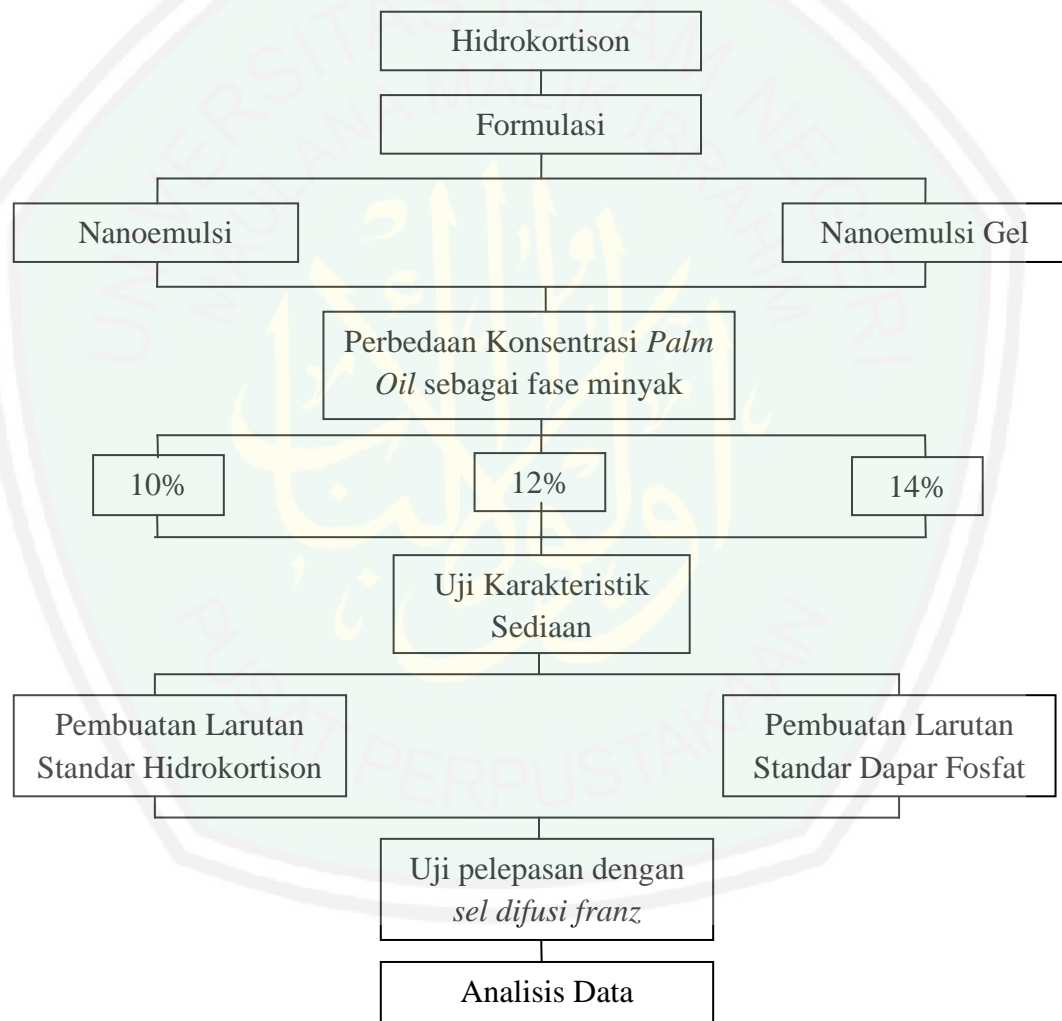
4.4.2 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah: Hidrokortison, *Palm oil*, Tween 80, propilen glikol, etanol 96% (Bratachem), nipagin, nipasol, gliserin, HPMC 4000, Kalium hidroksi fosfat, natrium hidroksida (Sigma Aldrich), metanol, aquadest.

4.5 Tahapan Penelitian

4.5.1 Alur Penelitian

alur penelitian perbandingan formulasi nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison dengan variasi konsentrasi fase minyak *palm oil* dapat dilihat pada gambar berikut:



4.5.1.1 Dosis Hidrokortison

Dosis Hidrokortison dalam ketiga bentuk sediaan ini menggunakan dosis lazim sebesar 1% untuk sediaan topikal, dimana dosis ini mengacu pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Costa, *et al.* yakni mengenai stabilitas dari

formulasi nanoemulsi dengan energi positif yang mengandung obat steroid untuk aplikasi transdermal yang efektif. Penelitian ini dilakukan pada tahun 2014.

4.5.1.2 Penentuan Panjang Gelombang Hidrokortison dalam Larutan Dapar

Fosfat pH $7,4 \pm 0,05$

Penentuan panjang gelombang hidrokortison dalam larutan dapat fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ dilakukan dengan menggunakan larutan baku hidrokortison 10 ppm. Diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-500 nm. Blanko yang digunakan yakni larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$. Panjang gelombang maksimum hidrokortison yakni panjang gelombang dengan absorbansi maksimum.

4.5.2 Rancangan Formulasi

Formulasi yang dibuat dalam penelitian ini yaitu nanoemulsi dan nanoemulsi gel yang berisi hidrokortison 1% sebagai bahan aktif, serta nanoemulsi dan nanoemulsi gel tanpa hidrokortison sebagai blanko atau kontrol negatif. Masing-masing memiliki variasi konsentrasi fase minyak sebesar 10%, 12%, dan 14%. Nanoemulsi dibuat sebanyak 30 gram dan nanoemulsi gel dibuat sebanyak 30 gram dan direplikasi sebanyak 3 kali.

Formulasi nanoemulsi dan nanoemulsi gel dapat dilihat pada tabel berikut ini:

Tabel 4.1 Rancangan formulasi sistem nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison

No	Bahan	Fungsi	Formula % (<i>b/b</i>)					
			Nanoemulsi %			Nanoemulsi (blanko) %		
			F ₁	F ₂	F ₃	F ₁	F ₂	F ₃
1.	Hidrokortison	Bahan aktif	1	1	1	-	-	-
2.	<i>Palm oil</i>	Fase minyak	10	12	14	10	12	14
3.	Tween 80	Surfaktan	45	45	45	45	45	45
4.	Etanol	Kosurfaktan	10	10	10	10	10	10
5.	Propilen Glikol	Kosolven	10	10	10	10	10	10
6.	Dapar Fosfat pH 6	Pelarut				Add 100		

Keterangan:

F1 : Nanoemulsi dengan konsentrasi *Palm Oil* 10% (replikasi 3 kali)

F2 : Nanoemulsi dengan konsentrasi *Palm Oil* 12% (replikasi 3 kali)

F3 : Nanoemulsi dengan konsentrasi *Palm Oil* 14% (replikasi 3 kali)

Tabel 4.2 Komponen penyusun gel

No	Bahan	Fungsi	Konsentrasi % (<i>b/b</i>)
1.	HPMC 4000	<i>Gelling agent</i>	10
2.	Gliserin	Humektan	5
3.	Nipagin	Pengawet	0,1
4.	Nipasol	Pengawet	0,01
5.	Aquades bebas CO ₂	Pelarut	Add 100%

Karakteristik nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison ini meliputi uji organoleptik, yakni memiliki tidak berwarna, jernih, tidak berbau dan cair (Shankar, *et al.*, 2015). Uji pH yang diharapkan yakni sediaan memiliki nilai pH antara 4,5-6,5 (Handayani, *et al.*, 2010) sedangkan pH yang dapat ditoleransi oleh kulit yakni pH 9,2 (Yati, *et al.*, 2011). Uji stabilitas fisik diharapkan sediaan dapat stabil selama 2 minggu dengan suhu yang berbeda yakni suhu rendah, suhu ruang, dan suhu tinggi dengan berubah secara fisik, organoleptis, dan pH (Suesti, 2012). Uji tipe emulsi yang diharapkan membentuk tipe o/w atau minyak dalam air (Jaiswal, *et al.*, 2015). Uji ukuran partikel menggunakan alat DelsaTM nano

diharapkan memberikan distribusi ukuran partikel yang sesuai yang berkisar 10-500 nm (Shah, 2010). Uji efisiensi penjerapan yang diharapkan yakni memberikan nilai efisiensi penjerapan yang besar (80% - 100%) yang menunjukkan sistem nanoemulsi semakin baik jika efisiensi penjerapan semakin besar. Uji pelepasan yang diharapkan pada formulasi nanoemulsi dan nanoemulsi gel memberikan hasil pelepasan dari membran lebih besar dan lebih cepat.

spesifikasi karakteristik sistem nanoemulsi dan nanoemulsi hidrokortison dapat dilihat pada tabel berikut ini:

Tabel 4.3 Karakteristik Sistem Nanoemulsi dan Nanoemulsi Gel Hidrokortison

Uji Sediaan`	Spesifikasi
Organoleptik	tidak berwarna, jernih, tidak berbau, cair
Karakteristik pH	4,5-6,5
Stabilitas	Stabil selama 2 minggu meliputi stabilitas fisik, organileptik, dan pH
Tipe emulsi	o/w (minyak dalam air)
Ukuran partikel	10-500 nm
Efisiensi penjerapan	80% - 100%

4.5.3 Pembuatan Sediaan

1. Pembuatan Sistem Nanoemulsi

Pembuatan formulasi nanoemulsi hidrokortison dilakukan dengan formula yang terdiri dari hidrokortison sebagai bahan aktif, *Palm oil* sebagai fase minyak, Tween 80 sebagai surfaktan dan etanol sebagai kosurfaktan, propilen glikol sebagai kosolven dan larutan natrium fosfat pH 6 sebagai pelarut. Kedua fase yakni fase air dan fase minyak dipreparasi secara terpisah. Hidrokortison yang telah ditimbang dicampur dengan *Palm oil* dan propilen glikol kemudian dihomogenkan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 1000 rpm pada suhu ruang selama 30 menit. Campuran ini merupakan fase minyak. Tween 80,

etanol dan larutan dapar fosfat pH 6 dicampurkan selama 30 menit menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 1000 rpm dengan pemanasan 45°C. Campuran ini merupakan fase air. Kemudian setelah fase air suhunya menurun kurang lebih 35°C, fase minyak dimasukkan kedalam fase air dengan metode titrasi dan dihomogenkan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 1000 rpm selama 60 menit.

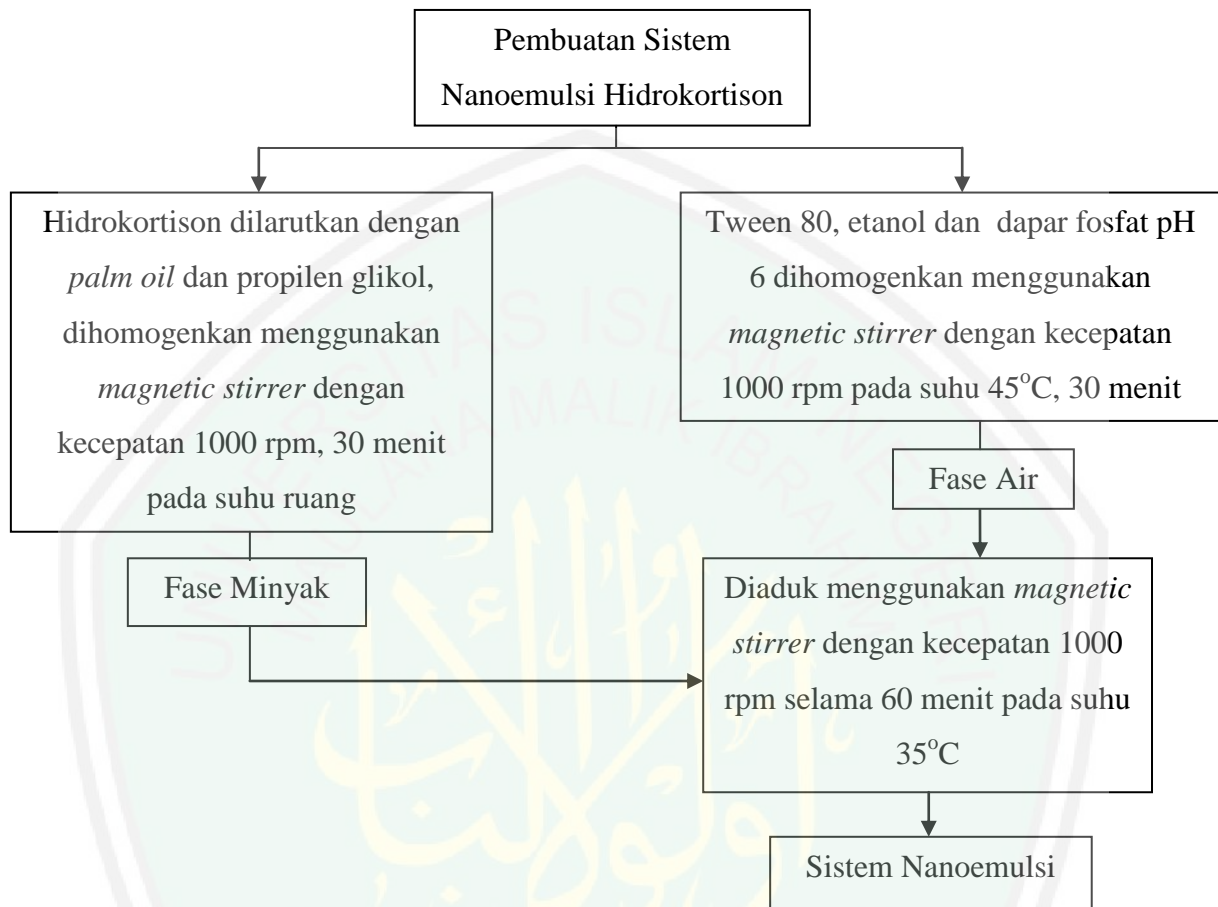
2. Pembuatan Basis Gel

Bahan basis gel yang digunakan yaitu HMPC 4000 dan aquades bebas CO₂ sebagai pelarut. Cara pembuatannya yaitu dengan didispersikan HMPC 4000 didalam aquades bebas CO₂ dengan perbandingan HMPC dan aquades bebas CO₂ yaitu 1 : 8,5 didalam mortir. Didiamkan selama satu jam dan digerus sampai terbentuk masa gel. Setelah terbentuk massa gel dilakukan penambahan nipagin, nipasol, dan gliserin kemudian diaduk sampai homogen.

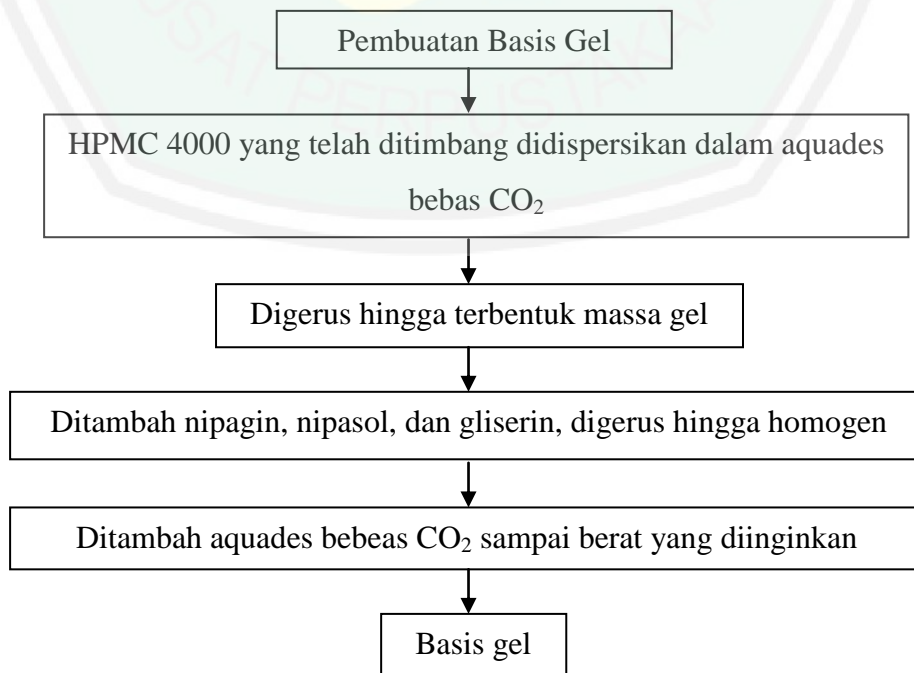
3. Pembuatan Sistem Nanoemulsi Gel Hidrokortison

Nanoemulsi hidrokortison yang telah dibuat dengan variasi konsentrasi fase minyak dimasukkan kedalam basis gel sebanyak 1% dari 30 gram sediaan nanoemulsi gel. Campuran nanoemulsi dan nanoemulsi gel ini kemudian diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 500 rpm selama 15 menit.

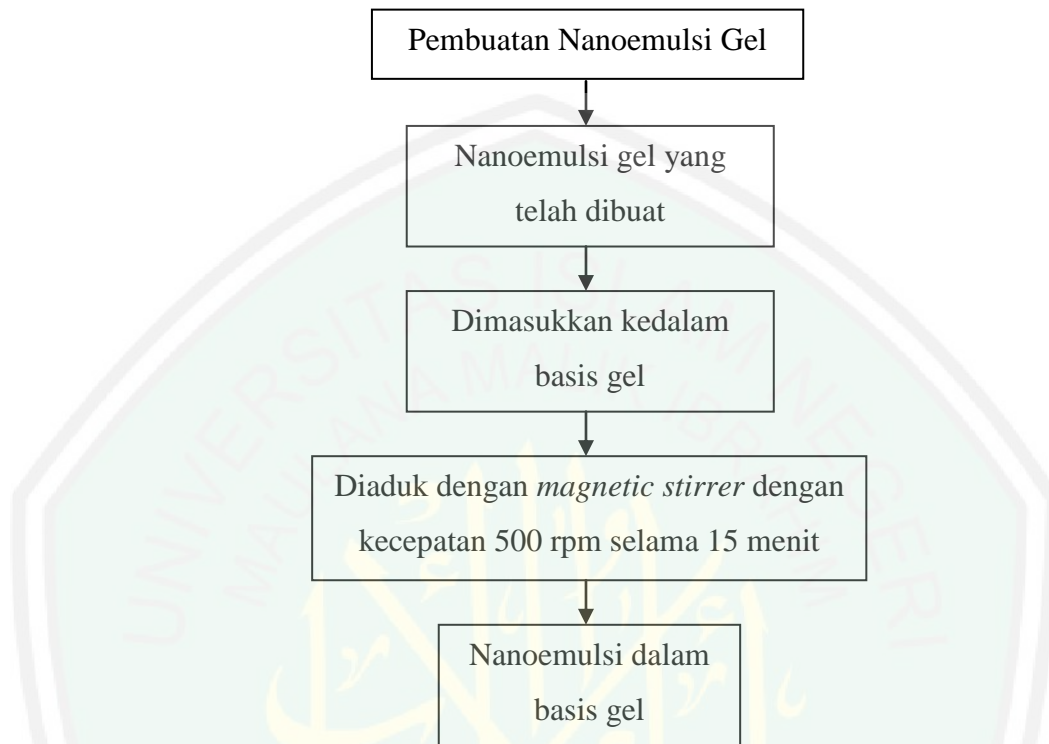
4.5.4 Skema Kerja Pembuatan Nanoemulsi



4.5.5 Skema Kerja Pembuatan Basis Gel



4.5.6 Skema Pembuatan Nanoemulsi Gel



4.5.7 Evaluasi Sediaan

4.5.7.1 Uji Organoleptik

Uji organoleptik dilakukan untuk mengetahui dan mengidentifikasi karakteristik sediaan berupa kejernihan, sedimentasi, perubahan warna serta bau. Uji organoleptik dilakukan dengan cara mengamati kejernihan, sedimentasi, perubahan warna serta bau secara deskriptif. Hasil yang diharapkan yakni sediaan sistem yang jernih, tidak berbau, dan larutan yang sesuai dengan spesifikasi nanoemulsi.

3.5.4.2 Uji Karakteristik pH

Uji karakteristik pH bertujuan untuk mengetahui nilai pH sistem, apakah masuk kedalam rentang pH yang dapat diterima oleh kulit. Pengukuran pH

dilakukan dengan menggunakan pH meter (Schott) elektroda pada pH meter digital dicelupkan kedalam nanoemulsi hingga pH meter menunjukkan angka pada suhu $25^{\circ}\text{C} \pm 2$. Nilai pH yang dipersyaratkan untuk sediaan topikal dan sesuai untuk kulit yaitu 4,5-6,5 (Handayani, *et al.*, 2012) sedangkan pH yang dapat ditoleransi oleh kulit yakni pH 9,2 (Yati, *et al.*, 2011).

4.5.4.3 Uji Stabilitas Fisik

Uji ini bertujuan untuk mengetahui stabilitas sediaan sistem nanoemulsi hidrokortison. Uji stabilitas fisik ini dilakukan dengan menempatkan sediaan di kondisi yang berbeda suhunya.

a. Pada suhu kamar ($28^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$)

Sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi geldiuji stabilitasnya dengan cara disimpan pada suhu kamar ($28^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$). Stabilitas sediaan yang diamati meliputi pengamatan organoleptis (perubahan warna, bau, pemisahan fase, kejernihan) dan pengukuran pH yang dievaluasi selama 2 minggu (Suesti, 2012).

b. Pada suhu tinggi ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$)

Sediaan nanoemulsidan nanoemulsi geldiuji stabilitasnya dengan cara disimpan pada suhu tinggi ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$). Stabilitas sediaan yang diamati meliputi pengamatan organoleptis (perubahan warna, bau, pemisahan fase, kejernihan) dan pengukuran pH yang dievaluasi selama 2 minggu (Suesti, 2012).

c. Pada suhu rendah ($4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$)

Sediaan nanoemulsidan nanoemulsi geldiuji stabilitasnya dengan cara disimpan pada suhu rendah ($4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$). Stabilitas sediaan yang diamati meliputi

pengamatan organoleptis (perubahan warna, bau, pemisahan fase, kejernihan) dan pengukuran pH yang dievaluasi selama 2 minggu (Suesti, 2012).

4.5.4.4 Uji Tipe Emulsi

Pemeriksaan tipe emulsi dan nanoemulsi dilakukan dengan menaburkan zat warna larut air, yaitu metilen biru pada permukaan sediaan di atas kaca objek dan diamati di bawah mikroskop optik. Jika sediaan merupakan tipe minyak dalam air (o/w) maka zat warna metilen biru akan melarut di dalamnya dan berdifusi merata ke seluruh bagian dari air. Jika sediaan merupakan tipe air dalam minyak (w/o) maka partikel-partikel zat warna metilen biru akan bergerombol pada permukaannya (Martin,*et al.*,1993).

4.5.4.5 Uji Ukuran Partikel

Uji ukuran partikel bertujuan untuk menentukan intensitas distribusi spasial dari cahaya terhambur yang diakibatkan oleh sinar laser. Pengukuran partikel nanoemulsi diukur menggunakan alat DelsaTM nano Distribusi ukuran partikel dapat diketahui dari intensitas distribusi parsial dari cahaya terhambur tersebut. (Hendradi *et al.*, 2012).

Sampel nanoemulsi sebanyak 1 gram dilarutkan dalam 100 gram *ultra pure water* di dalam beaker glass atau labu ukur. Sebanyak 10 mL larutan tersebut diambil dan dimasukkan dalam kuvet dalam keadaan bersih. Kuvet yang telah diisi sampel dimasukkan dalam sampel holder. Alat dinyalakan dan dipilih menu *particle size*. Alat akan mengukur sampel selama 15 menit. Data yang dihasilkan merupakan ukuran partikel yang dihitung dari fluktuasi rata-rata intensitas

hamburan cahaya. Kuvet harus dibersihkan kembali. Ukuran partikel yang memenuhi syarat untuk sediaan nanoemulsi adalah 10-500 nm.

4.5.4.6 Uji Efisiensi Penjerapan

Uji efisiensi penjerapan dilakukan untuk mengetahui jumlah hidrokortison yang terjerap dalam formula nanoemulsi. Penentuan efisiensi penjerapan setiap formula nanoemulsi dilakukan dengan spektrofotometri UV-VIS. 1 gram sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison ditambahkan dapar fosfat pH 7,4 ± 0,05 hingga 10 mL. Kemudian sampel disentrifugasi dengan kecepatan 2500 rpm selama 45 menit. Jumlah hidrokortison yang tidak terjebak akan terdispersi kedalam dapar fosfat pH 7,4 ± 0,05 pada supernatan. Supernatan hasil sentrifugasi ditetapkankadarnya menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Pham, *et al.*, 2012). Interpretasi hasil uji efisiensi penjebakan yaitu efisiensi penjebakan yang dihasilkan antara 85%-115% untuk nahan aktif obat. Semakin besar nilai efisiensi penjebakan maka sistem nanoemulsi semakin baik. Adapun interpretasi hasil presentase jerapan dihitung dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

$$\% \text{ efisiensi penjerapan} = \frac{Q_t - Q_s}{Q_t} \times 100\%$$

Keterangan:

Qt : Jumlah senyawa yang terdapat dalam formula

Qs : Jumlah senyawa yang tidak terjerap

4.5.4.7 Uji Pelepasan Hidrokortison dari Sistem Nanoemulsi dan Nanoemulsi

Gel

a. Pembuatan Dapar Fosfat pH 7,4

Kalium hidrogen fosfat 0,2 M sebanyak 50 mL dimasukkan kedalam labu ukur 200 mL kemudian ditambahkan 39,1 mL natrium hidroksida 0,2 N dan di ad

aquades bebas CO₂ lalu dilihat pH dapar menggunakan pH-meter pada nilai 7,4 (DEPKES RI, 1995).

b. Pembuatan Kurva Kalibrasi Hidrokortison dalam Dapar Fosfat pH 7,4

Hidrokortison standar ditimbang sebanyak 50 mg dilarutkan dengan sedikit etanol kemudian dimasukkan kedalam labu ukur 100 mL, ditambahkan larutan dapar fosfat pH 7,4 hingga tanda batas. Didapatkan larutan dengan konsentrasi 500 ppm. Selanjutnya dibuat larutan baku kerja hidrokortison dengan cara mengencerkan larutan baku induk dengan dapar fosfat pH 7,4 sehingga diperoleh larutan baku kerja dengan konsentrasi 0,5; 1; 2; 5; 10; 15; dan 20 ppm. Masing-masing konsentrasi diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum. Setelah didapat serapan pada masing-masing konsentrasi kemudian dihitung persamaan regresi liniernya.

c. Penyiapan Membran Uji Pelepasan (membran selofan)

Membran yang digunakan dalam proses uji pelepasan hidrokortison dalam sistem nanoemulsi dan nanoemulsi gel menggunakan membran selofan. Membran selofan digunting sesuai dengan ukuran *disk* kemudian direndam menggunakan aqua pro injection selama satu malam (\pm 12 jam). Sebelum digunakan, membran ditiriskan hingga tidak ada air yang menetes pada membran (Sherly *et al.*, 2012).

d. Uji Pelepasan

Uji pelepasan hidrokortison dalam sistem nanoemulsi dan nanoemulsi gel ini menggunakan difusi *franz* dengan membran selofan. Sel difusi *franz* merupakan salah satu alat untuk menguji permeasi obat melalui kulit secara *in*

vitro, merupakan sistem permeasi tipe vertikal. Perangkat ini terdiri atas kompartemen reseptor, tempat pengambilan sampel, dan *water jacket*. Kompartemen reseptor diisi dengan larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ sekitar 13 mL yang dijaga suhunya sekitar $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ serta diaduk menggunakan *magnetic stirrer* pada kecepatan minimal 300 rpm. Memberan selofan diletakkan diantara kompartemen donor dan kompartemen reseptor. Sampel ditimbang sebanyak ± 1 gram yang akan diaplikasikan pada membran selofan. Kemudian ambil sampel pada menit ke- 0, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 360 sebanyak 3 mL dari kompartemen reseptor dengan menggunakan *syinge*. Cuplikan tersebut diamati absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang maksimum. Percobaan dilakukan sebanyak tiga kali.

Jumlah kumulatif hidrokortison yang terpenetrasi per luas area difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dapat dihitung dengan rumus Wurster (Sherly, *et al.*, 2012). Adapun rumus Wuster adalah sebagai berikut:

$$Q = \frac{C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i S}{A}$$

Keterangan:

Q : Jumlah kumulatif hidrokortison per luas area difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

C_n : Konsentrasi kortison ($\mu\text{g}/\text{mL}$) pada sampling menit ke-n

$\sum_{i=1}^{n-1} C_i$: Jumlah konsentrasi hidrokortison ($\mu\text{g}/\text{mL}$) pada sampling pertama (menit ke-(n-q) hingga sebelum menit ke-n)

V : Volume sel difusi *franz* (mL)

S : Volume sampling (mL)

A : Luas area membran (cm^2)

Hasil untuk perhitungan berupa regresi yaitu $y=bx+a$ yang mana nilai pelepasan didapat dari nilai *slope* pada regresi. Kemudian dilakukan perhitungan fluks (kecepatan pelepasan tiap satuan waktu) obat berdasarkan hukum Fick I:

$$J = \frac{M}{sxt}$$

Dimana :

- J : Fluks atau kecepatan pelepasan hidrokortison ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{jam}^{-1}$)
- M : Jumlah hidrokortison yang terlepas (μg)
- s : Luas membran (cm^2)
- t : Waktu (jam)

4.6 Analisis Data

Analisa data pada penelitian ini dilakukan secara deskriptif, dimana data yang diperoleh dideskripsikan dan dibandingkan dengan persyaratan spesifikasi yang telah ditentukan berupa data pengamatan organoleptik. Data hasil evaluasi sistem nanoemulsi dan nanoemulsi gel seperti pengukuran pH, ukuran partikel, efisiensi penjebakan, dan fluks pelepasan dilakukan terlebih dahulu uji normalitas untuk mengetahui apakah data hasil penelitian berasal dari populasi yang sebarannya normal. Uji normalitas data numerik dengan menggunakan *Kolmogorov-Smirnov Test*, jika *p-value* > 0.05 maka hipotesis nol (H_0) diterima yang berarti data terdistribusi normal. Setelah itu dilanjutkan dengan melakukan uji homogenitas yang merupakan salah satu syarat dapat dilakukannya metode uji parametrik. Uji homogenitas yang digunakan yakni *One Way ANOVA*, jika *p-value* > 0.05 maka hipotesis nol (H_0) diterima atau data yang diperoleh homogen. Sedangkan untuk uji stabilitas dilakukan uji *Paired t-test* untuk membandingkan hasil penelitian yang dilakukan, yaitu nilai pH sebelum dan setelah uji stabilitas.

Uji parametrik yang dilakukan selanjutnya adalah analisis *One Way* ANOVA yaitu untuk mengetahui apakah ada perbedaan bermakna pada sediaan nanoemulsi maupun nanoemulsi terhadap formula 1, formula 2, dan formula 3. Apabila $p\text{-value} < 0.05$ maka terdapat perbedaan yang bermakna antar formula pada masing-masing sediaan. Untuk mengetahui formula mana yang berbeda maka dilakukan uji *Post Hoc* menggunakan *Tukey Test*. Pada uji stabilitas sediaan dilakukan uji *Paired t-test* untuk mengetahui perbedaan yang bermakna dari pH sediaan sebelum dan sesudah dilakukannya uji stabilitas. Jika $p\text{-value} < 0.05$ maka terdapat perbedaan yang signifikan pada nilai pH sebelum dan sesudah uji stabilitas.

Untuk mengetahui apakah ada perbedaan yang bermakna dari sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel dengan variasi konsentrasi fase minyak yang sama, maka dilakukan uji *Paired t-test*. Jika $p\text{-value} > 0.05$ maka tidak ada perbedaan yang signifikan antara nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison.

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

Nanoemulsi adalah sistem penghantaran obat yang terdiri dari sistem emulsi minyak dan air dengan rata-rata diameter droplet mulai dari 50 sampai 1000 nm, ukuran droplet rata-rata nanoemulsi adalah antara 100 dan 500 nm dan terdapat sebagai bentuk minyak dalam air (m/a) atau air dalam minyak (a/m), dimana inti dari masing-masing partikel adalah minyak atau air (Chime *et al.*, 2014). Nanoemulsi memiliki bentuk fisik yang transparan atau *translucent*. Meskipun penampilan dari nanoemulsi serupa dengan mikroemulsi, dimana keduanya transparan atau *translucent* dan memiliki viskositas yang rendah, namun terdapat perbedaan yang mendasar diantara keduanya. Nanoemulsi stabil secara kinetik, sedangkan mikroemulsi stabil secara termodinamik. Sebagai konsekuensi, nanoemulsi seringkali dilaporkan tidak stabil pada jangka waktu yang panjang, namun memiliki kestabilan yang lebih tinggi untuk mencegah terjadinya sedimentasi atau *creaming* dibandingkan dengan emulsi (Harwansh, 2011).

Keuntungan dari nanoemulsi sebagai pembawa obat yakni sedimentasi atau *creaming* yang lebih rendah dibandingkan dengan emulsi. Hal ini disebabkan karena nanoemulsi memiliki ukuran globul yang sangat kecil sehingga menyebabkan penurunan gaya gravitasi dan gaya gerak Brown. Hal ini dapat mencegah sedimentasi atau *creaming*, ukuran globul yang kecil dapat mencegah terjadinya flokulasi, memiliki luas permukaan yang besar dari sistem emulsi memungkinkan penetrasi yang cepat dari bahan aktif, tidak merusak sel normal

dari manusia dan hewan sehingga baik untuk tujuan terapeutik pada manusia dan hewan (Bhatt, 2001).

Semakin kecil droplet nanoemulsi, maka semakin cenderung memiliki stabilitas yang lebih tinggi, flokulasi, dan *coalescence* daripada konvensional emulsi. Intensitas hamburan cahaya droplet minyak berkurang dengan menurunnya ukuran droplet, dan nanoemulsi lebih tidak keruh dibandingkan emulsi konvensional dengan isi minyak yang sama. Sehingga bioavailabilitas senyawa dapat meningkat dengan ukuran partikel yang berkurang (Cho *et al.*, 2013).

Dari berbagai bentuk sediaan obat hingga berbagai sistem sistem penghantaran obat yang salah satunya adalah nanoemulsi merupakan salah satu bukti kebesaran Allah SWT. Allah memberikan berbagai macam bentuk dan cara pengobatan untuk menyembuhkan suatu penyakit. Nabi SAW bersabda:

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

“Tidaklah Allah menurunkan suatu penyakit, melainkan Dia turunkan pula obat untuk penyakit tersebut” (HR. Bukhari).

5.1 Pembuatan Nanoemulsi Hidrokortison

Nanoemulsi merupakan sistem penghantaran obat yang terdiri dari sistem emulsi minyak dan air dengan rata-rata diameter droplet mulai dari 10-500 nm (Shah, 2010). Nanoemulsi terdiri dari fase minyak, fase air, surfaktan, dan kosurfaktan. Pembuatan nanoemulsi pada penelitian ini menggunakan metode energi rendah (Bouchemal, *et al.*, 2004). Bahan aktif yang digunakan pada penelitian ini yaitu hidrokortison. Sedangkan komponen penyusun sediaan

nanoemulsi yaitu *palm oil*, tween 80, propilen glikol, etanol, dan larutan dapar fosfat pH 6 sebagai pelarut. Bahan-bahan pembuat nanoemulsi terlebih dahulu dilakukan optimasi untuk menentukan konsentrasi yang tepat sehingga diperoleh sediaan nanoemulsi yang stabil.

Dilakukannya optimasi juga bertujuan untuk mendapatkan konsentrasi atau kadar yang tepat sehingga diperoleh sediaan yang baik dan stabil. Hal ini juga dijelaskan dalam Al-qur'an bagaimana Allah menciptakan segala sesuatu sesuai dengan ukuran masing-masing, tidak kurang dan tidak lebih. Allah berfirman dalam surah Al-Furqon (25):2 yang berbunyi:

الَّذِي لَهُ مُلْكُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ وَمَآ يَتَّخِذُ وِلْدَانًا وَمَآ يَكُنْ لَهُ وَشَرِيكٌ فِي الْمُلْكِ وَخَلَقَ كُلَّ شَيْءٍ

فَقَدَرَهُ وَتَقْدِيرًا ﴿٢﴾

Artinya: “Yang kepunyaan-Nya-lah kerajaan langit dan bumi, dan Dia tidak mempunyai anak, dan tidak ada sekutu bagi-Nya dalam kekuasaan(Nya), dan dia telah menciptakan segala sesuatu, dan Dia menetapkan ukuran-ukurannya dengan serapih-rapihnya”.

Ayat tersebut menerangkan bahwa Allah menciptakan manusia dengan bentuk, ukuran, dan perawakan yang sempurna. Tidak ada keburukan ataupun kekurangan dalam penciptaan, perbuatan, hukum, dan syari'at-Nya (Muyassar, 2007). Allah juga telah menciptakan segala sesuatu yang ada di dunia dan di akhirat atas kehendak-Nya. Dia mempersiapkan manusia untuk dapat memahami, memikirkan urusan dunia dan akhirat, dan memanfaatkan apa yang terdapat di permukaan serta perut bumi (al-Maroghi jilid 18). Hal ini menunjukkan bahwa kaitannya dengan penelitian ini adalah variasi konsentrasi fase minyak serta

konsentrasi dari bahan-bahan penyusun sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel dibuat untuk mendapatkan kadar yang tepat sehingga diperoleh sediaan yang baik dan stabil. Selain itu, optimasi yang dilakukan pada penelitian ini merupakan suatu usaha atau bentuk pengamalan dari firman Allah pada surah Al-Insyiqaaq ayat 6 yang berbunyi:

يَا أَيُّهَا الْإِنْسَانُ إِنَّكَ كَادِحٌ إِلَىٰ رَبِّكَ كَدْحًا فَمُلَاقِيهِ ﴿٦﴾

Artinya: “Wahai manusia, sesungguhnya kamu telah bekerja dengan sungguh-sungguh menuju Tuhanmu, maka pasti kamu akan menemuinya”

Ayat tersebut menerangkan bahwa manusia yang bekerja, berbuat, dan bertindak dengan sungguh-sungguh di dunia ini, maka kelak akan mendapatkan balasanya dari sisi Tuhanmu. Apabila hasil kerja kita baik maka akan mendapatkan balasan yang baik. Adapun bila hasil kita buruk maka balasan yang akan kita terima pun buruk (Muyassar, 2007). Allah telah menetapkan segala sesuatu di muka bumi sesuai dengan ukurannya dan serapih-rapihnya, akan tetapi kita sebagai manusia haruslah tetap berusaha untuk mendapatkan kadar atau ukuran yang telah ditetapkan oleh Allah tersebut dengan niat yang ikhlas serta ikhtiar dengan bekerja atau berbuat dengan sungguh-sungguh sehingga Allah akan memberikan balasan yang sesuai dengan yang kita harapkan.

Pada pembuatan sediaan nanoemulsi hidrokortison ini, digunakan *palm oil* sebagai fase minyak. Pada penelitian yang dilakukan oleh Fitriani, dkk pada tahun 2014 tentang karakterisasi dan stabilitas fisik mikroemulsi dengan berbagai fase minyak menunjukkan bahwa sediaan mikroemulsi dengan *palm oil* sebagai fase minyak memiliki karakteristik dan stabilitas fisik yang baik daripada minyak

zaitun. Selain itu, pada penelitian yang dilakukan oleh Da Costa, *et al.*, pada tahun 2014 mengenai *Stability of Positively Charged Nanoemulsion Formulation Containing Steroidal Drug* menunjukkan bahwa hidrokortison memiliki kelarutan yang cukup tinggi dalam *palm oil* dibandingkan dengan berbagai macam pelarut yang lain seperti air, tween 20, tween 40, etil asetat, dan etanol. Dengan demikian pada penelitian ini dipilihlah *palm oil* sebagai fase minyak karena *palm oil* tersebut dapat melarutkan hidrokortison dengan baik.

Tween 80 digunakan sebagai surfaktan. Tween 80 dipilih sebagai surfaktan karena tween 80 merupakan senyawa non ionik yang tidak mengiritasi kulit dibandingkan dengan surfaktan ionik. Surfaktan non ionik membentuk membran melalui gugus hidrofilik dan hidrofobik yang dimilikinya (Williams and Barry, 2004). Selain itu, penggunaan tween 80 sebagai surfaktan karena memiliki nilai HLB 15 dimana nilai HLB ini mendekati nilai HLB *palm oil*. Untuk menentukan konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan yang tepat, dilakukan optimasi terlebih dahulu. Variasi konsentrasi surfaktan yang digunakan yaitu 15%, 30%, dan 45%. Konsentrasi surfaktan 15% dan 30% menghasilkan nanoemulsi yang keruh dan stabil, namun setelah disimpan selama satu malam terbentuk pemisahan fase. Sedangkan pada konsentrasi surfaktan 45% diperoleh nanoemulsi yang jernih dan stabil, tidak terjadi pemisahan fase setelah disimpan selama satu malam. Hal ini dikarenakan surfaktan dengan konsentrasi 45% cukup untuk membentuk lapisan pelindung yang menghalangi penggabungan tetesan-tetesan fase dalam sediaan (Purnamasari, 2012).

Pada pembuatan nanoemulsi dibutuhkan juga kosurfaktan sebagai pembantu surfaktan dalam menurunkan tegangan permukaan sehingga nanoemulsi yang terbentuk stabil. Kosurfaktan yang digunakan pada penelitian ini yaitu etanol 96%. Etanol merupakan salah satu kosurfaktan yang sering digunakan dalam pembuatan nanoemulsi maupun mikroemulsi (Shah, 2010). Penggunaan etanol sebagai kosurfaktan juga dilakukan variasi konsentrasi yaitu 3%, 5%, dan 10%. Pada penggunaan etanol 3% dan 5% diperoleh nanoemulsi yang keruh. Sedangkan penggunaan etanol 10% menghasilkan nanoemulsi yang jernih dan stabil. Semakin tinggi konsentrasi kosurfaktan yang digunakan maka semakin membantu surfaktan dalam menurunkan tegangan antarmuka fase minyak-air sehingga membantu pembentukan nanoemulsi (Purnamasari, 2012).

Penggunaan propilen glikol dalam sediaan digunakan sebagai kosolven. Propilen glikol merupakan pelarut yang lebih baik dibandingkan gliserin dan dapat melarutkan berbagai materi seperti kortikosteroid, fenol, sulfa, barbiturat, vitamin A dan D, alkaloid, obat-obat anasteti lokal. Oleh karena itu digunakan propilen glikol sebagai kosolven karena dapat dengan mudah meningkatkan kelarutan hidrokortison sebagai bahan aktif. Selain itu, penggunaan propilen glikol dengan etanol dapat memberikan fungsi antiseptik dan menghambat pertumbuhan jamur (Utami, 2012).

Pembuatan sediaan nanoemulsi dilakukan dengan menyiapkan fase minyak dan fase air secara terpisah. Fase minyak terdiri dari hidrokortison, *palm oil* dan propilen glikol. Sedangkan fase air terdiri dari tween 80, etanol, dan dapar fosfat pH 6. Pembuatan nanoemulsi hidrokortison diawali dengan pengadukan

bahan-bahan yakni fase minyak dan fase air. Menurut Lachman (1994) kecepatan pengadukan akan mempengaruhi ukuran partikel sediaan. Jika pengadukan terlalu cepat, globul didalam sediaan akan semakin mudah berbenturan sehingga ukuran globul yang dihasilkan lebih besar dan sediaan akan menjadi lebih keruh. Pengadukan yang terlalu cepat juga akan menghasilkan lebih banyak busa karena banyak udara yang terperangkap didalamnya. Sedangkan pengadukan yang terlalu lambat akan mengakibatkan bahan-bahan yang dicampurkan sulit homogen.

Mula-mula fase minyak dan fase air masing-masing diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 1500 rpm dalam suhu ruang selama 30 menit, namun tidak terbentuk nanoemulsi. Kemudian kecepatan pengadukan diturunkan menjadi 1000 rpm dalam suhu ruang selama 30 menit, namun nanoemulsi masih belum terbentuk karena fase air tidak dapat larut sempurna sehingga fase minyak tidak dapat menyatu dengan fase air. Kemudian pada pengadukan fase air, suhu ditingkatkan menjadi 45°C dengan kecepatan pengadukan 1000 rpm selama 30 menit. Diperoleh fase air yang homogen. Setelah suhu fase air menurun kurang lebih 35°C kemudian fase minyak dicampurkan kedalam fase air menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 1000 rpm selama 60 menit. Diperoleh nanoemulsi yang jernih dan homogen. Berdasarkan percobaan tersebut, suhu dapat mempengaruhi pembentukan nanoemulsi yakni dengan menurunkan tegangan antarmuka minyak-air. Setelah nanoemulsi dapat terbentuk maka dilanjutkan dengan pembuatan nanoemulsi gel.

5.2 Pembuatan Nanoemulsi Gel Hidrokortison

Proses pembuatan nanoemulsi gel sedikit berbeda dari nanoemulsi hidrokortison. Formulasi nanoemulsi gel ditambahkan *gelling agent* yaitu HPMC 4000 dan formula nanoemulsi tetap digunakan seperti formulasi nanoemulsi hidrokortison sebelumnya. Proses pembuatan yang pertama yaitu membuat basis gel dengan mengembangkan HPMC 4000 dengan aquades bebas CO². Penggunaan HPMC sebagai basis gel dikarenakan bahan tersebut bersifat inert dengan pembuatan yang mudah serta memiliki pH yang aman untuk kulit yaitu 5-8 (Rowe *et al.*, 2009). Setelah HPMC mengembang kemudian ditambahkan gliserin sebagai humektan yang akan menjaga kestabilan sediaan dengan cara menyerap kelembaban dari lingkungan dan mengurangi penguapan air dari sediaan. Selain itu, humektan juga menjaga kelembaban kulit sehingga kulit tidak menjadi kering. Kemudian ditambahkan pengawet nipagin dan nipasol. Pengawet diperlukan dalam formulasi gel karena pada sediaan gel memiliki kandungan air yang tinggi yang dapat menjadi pemicu kontaminasi mikroba. Efektifitas antimikroba paraben akan menurun dengan adanya tween 80 pada sediaan nanoemulsi karena terbentuknya misel. Oleh karena itu digunakan kombinasi pengawet 2 atau lebih paraben agar efektifitas antimikroba tidak menurun (American Pharmaceutical Association, 1994). Campuran tersebut kemudian digerus hingga diperoleh basis gel yang kental dan homogen.

Pembuatan nanoemulsi gel dilakukan dengan mencampurkan nanoemulsi hidrokortison 1% dengan basis gel HPMC. Nanoemulsi yang diambil yaitu sebesar 1% untuk dijadikan nanoemulsi gel sebanyak 30 gram. Sehingga

nanoemulsi yang diambil sebanyak 0,3 gram. Nanoemulsi dan basis gel dicampurkan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan pengadukan 500 rpm selama 15 menit. Hasil nanoemulsi gel yang diperoleh yaitu larutan kental berwarna putih dan tidak berbau.

5.3 Pembuatan Kurva Kalibrasi Hidrokortison dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4

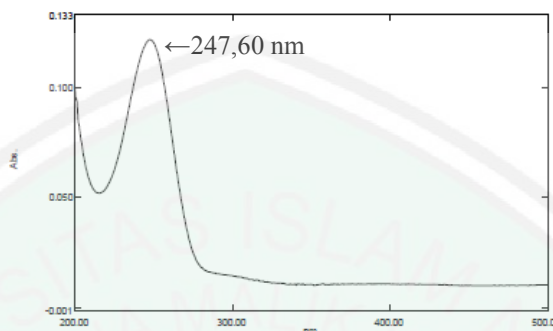
5.3.1 Pembuatan Dapar Fosfat pH 7,4

Dapar fosfat terbuat dari asam lemah dan basa kuat. Asam lemah yang digunakan yaitu kalium dihidrofosfat, sedangkan basa kuat yang digunakan yaitu natrium hidroksida. Pembuatan larutan dapar fosfat 7,4 dilakukan dengan dengan menimbang 0,2 M KH_2PO_4 sebanyak 6,804 gram kemudian KH_2PO_4 tersebut dilarutkan dengan aquades dalam labu ukur 250 mL hingga homogen. 0,2 M NaOH ditimbang sebanyak 2 gram kemudian dilarutkan dengan aquades dalam labu ukur 250 mL hingga homogen. Larutan KH_2PO_4 250 mL dan larutan NaOH sebanyak 195,5 mL dimasukkan kedalam labu ukur 1000 mL dan ditambah aquades sampai tanda batas. Setelah larutan tersebut homogen, larutan tersebut diukur pH nya menggunakan pH meter hingga diperoleh pH 7,4.

5.3.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Hidrokortison dalam Dapar Fosfat pH 7,4

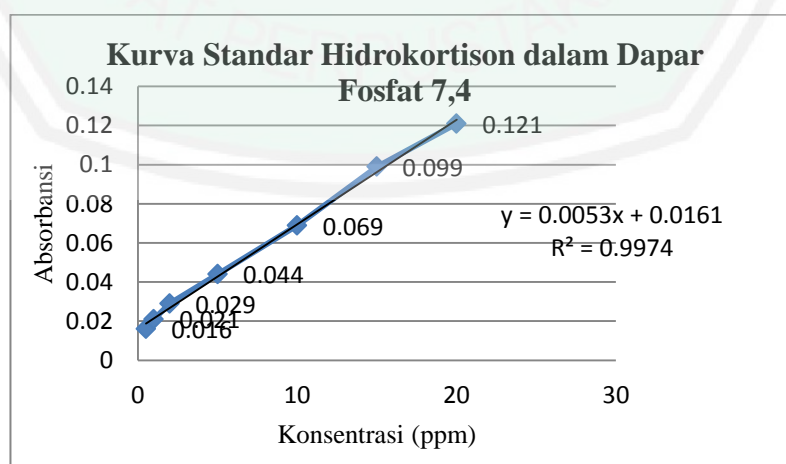
Panjang gelombang maksimum hidrokortison dalam dapar fosfat pH 7,4 ditentukan dengan mencari serapan standar hidrokortison 10 ppm pada panjang gelombang 200-500 nm. Diperoleh hasil serapan standar hidrokortison dalam dapar fosfat menunjukkan dua puncak, namun yang paling awal dan tertinggi

dianggap sebagai panjang gelombang maksimum dari standar hidrokortison yakni pada panjang gelombang 247,60 nm.



Gambar 5.1 Hasil Serapan Standar Hidrokortison dalam Dapar Fosfat pH 7,4

Hasil serapan tersebut kemudian dimasukkan kedalam persamaan regresi linier dan diperoleh nilai $r = 0,997$ dengan persamaan $y = 0,005x + 0,016$. Penggunaan larutan dapar fosfat sebagai pelarut dalam menentukan kadar hidrokortison dalam sediaan dikarenakan dapar fosfat juga digunakan sebagai pelarut pada saat proses sentrifugasi. Selain itu, dapar fosfat pH 7,4 digunakan dalam proses uji pelepasan hidrokortison dalam sediaan karena memiliki nilai pH yang sama dengan pH darah yakni 7,4.



Gambar 5.2 Kurva baku hidrokortison dalam larutan dapar fosfat pH 7,4

5.4 Evaluasi Karakteristik Nanoemulsi dan Nanoemulsi Gel Hidrokortison

Evaluasi sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel perlu dilakukan untuk mengetahui kondisi sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel sebelum dan sesudah dilakukan uji kestabilan menggunakan parameter-parameter fisik, sehingga dapat diketahui kestabilan fisik dari sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel.

5.4.1 Uji Organoleptis

Uji organoleptis sediaan dilakukan dengan cara mengamati warna, bau, fase dan kejernihan. Hasil uji organoleptis pada nanoemulsi hidrokortison dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 5.1 Hasil Uji Organoleptis Nanoemulsi Hidrokortison

Formula	Pemeriksaan	Nanoemulsi Blanko	Nanoemulsi Hidrokortison
F1	Warna	Kuning	Putih
	Bau	Khas	Khas
	Fase pemisahan	Tidak memisah	Tidak memisah
	Kejernihan	Jernih	Keruh
F2	Warna	Kuning	Putih
	Bau	Khas	Khas
	Fase pemisahan	Tidak memisah	Tidak memisah
	Kejernihan	Jernih	Keruh
F3	Warna	Kuning	Putih
	Bau	Khas	Khas
	Fase pemisahan	Tidak memisah	Tidak memisah
	Kejernihan	Jernih	Keruh



(a)



(b)

Gambar 5.3(a) Sediaan Blanko Nanoemulsi dan (b) Nanoemulsi Hidrokortison

Uji organoleptis nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison dilakukan pada minggu ke-0. Sediaan blanko nanoemulsi berwarna kuning jernih, berbau khas tween 80 karena mengandung tween 80 yang cukup tinggi, cair, dan tidak ada pemisahan fase. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Da Costa (2014) yang menyatakan bahwa “sediaan nanoemulsi dikatakan baik dan stabil apabila memiliki penampakan jernih dan tidak terjadi pemisahan fase”. Sediaan nanoemulsi hidrokortison berwarna putih, berbau khas, cair, dan tidak ada pemisahan fase. Nanoemulsi hidrokortison berwarna putih disebabkan oleh bahan aktif hidrokortison yang berwarna putih, namun sediaan ini tetap stabil.

Pengujian organoleptis pada basis gel HPMC 4000 memiliki warna transparan, tidak berbau, dan homogen. Hal ini menunjukkan bahwa basis gel HPMC yang akan digunakan telah sesuai dengan standar sehingga dapat dicampurkan dengan nanoemulsi untuk menghasilkan nanoemulsi gel. Pengujian organoleptis pada sediaan blanko nanoemulsi gel berwarna transparan, tidak berbau, dan homogen. Sedangkan pengujian organoleptis pada nanoemulsi gel hidrokortison berwarna putih, tidak berbau, dan tidak ada pemisahan fase. Hasil pengujian organoleptis pada sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel dengan variasi konsentrasi minyak antara formula 1, 2 dan 3 memberikan hasil organoleptis yang sama.

Tabel 5.2 Hasil Uji Organoleptis Nanoemulsi Gel Hidrokortison

Formula	Pemeriksaan	Nanoemulsi Gel Blanko	Nanoemulsi Hidrokortison
F1	Warna	Transparan	Putih
	Bau	Tidak berbau	Tidak berbau
	Fase pemisahan	Tidak memisah	Tidak memisah
F2	Warna	Transparan	Putih
	Bau	Tidak berbau	Tidak berbau
	Fase pemisahan	Tidak memisah	Tidak memisah
F3	Warna	Transparan	Putih
	Bau	Tidak berbau	Tidak berbau
	Fase pemisahan	Tidak memisah	Tidak memisah

5.4.2 Uji Pengukuran pH

Nilai pH sediaan topikal harus sesuai dengan rentang pH kulit, yakni 4,5-6,5. Bila pH sediaan terlalu asam dapat menyebabkan iritasi kulit dan bila pH sediaan terlalu basa dapat menyebabkan kulit bersisik, hal ini dapat disebabkan karena adanya kerusakan mantel asam pada stratum korneum. Nilai pH dapat diukur dengan menggunakan pH meter. Nilai pH pada sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel pada minggu ke-0 dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 5.3 Hasil pengukuran pH nanoemulsi Hidrokortison

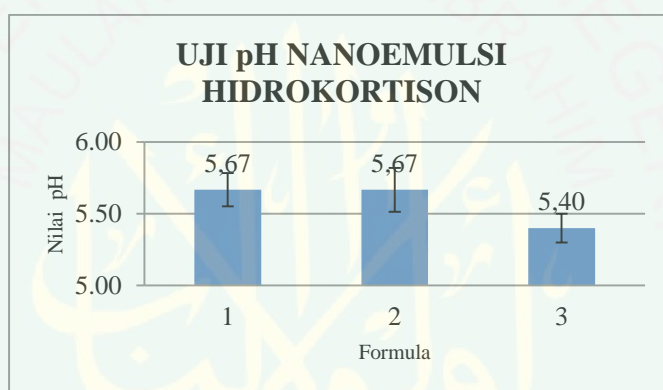
pH Nanoemulsi Hidrokortison			
	F1	F2	F3
R1	5,80	5,50	5,50
R2	5,60	5,80	5,30
R3	5,60	5,70	5,40
Rerata ± SD	5,67 ± 0,11	5,67 ± 0,15	5,40 ± 0,10

Tabel 5.4 Hasil pengukuran pH nanoemulsi gel hidrokortison

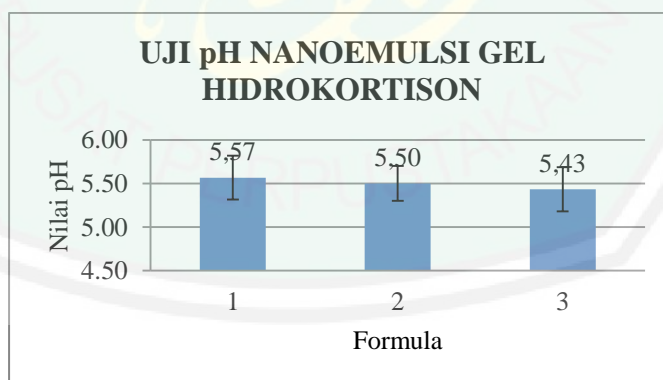
pH Nanoemulsi Gel Hidrokortison			
	F1	F2	F3
R1	5,60	5,50	5,70
R2	5,30	5,70	5,40
R3	5,80	5,30	5,20
Rerata ± SD	5,57 ± 0,25	5,50 ± 0,2	5,43 ± 0,25

Dari hasil pengukuran pH tersebut menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang terlalu jauh dari ketiga formula, baik formula nanoemulsi maupun nanoemulsi gel. Nilai pH yang diperoleh masih dalam rentang pH kulit yaitu antara 4,5-6,5. Selanjutnya masing-masing data pH tersebut dianalisis menggunakan uji normalitas, uji homogenitas dan uji ANOVA menggunakan software SPSS 16.0. Uji normalitas menggunakan *One Sample Kolmogorov-Smirnov Test* dimana memperoleh hasil nilai signifikan sebesar 0.999 untuk nanoemulsi gel dan 0.975 untuk nanoemulsi gel. Uji normalitas nilai pH dari nanoemulsi dan nanoemulsi gel tersebut disebut signifikan karena nilai *p-value* > 0,05. Langkah selanjutnya yaitu dilakukan uji homogenitas menggunakan *One Way ANOVA*. Nilai signifikan yang didapat untuk nanoemulsi yaitu 0.651 sedangkan untuk nanoemulsi gel yaitu 0.880. Baik nanoemulsi maupun nanoemulsi gel memiliki *p-value* > 0.05 sehingga nilai pH tersebut dinyatakan homogen. Kemudian dilakukan uji *One Way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan dari tiap formula. Hasil uji *One Way ANOVA* pada ketiga formula nanoemulsi memiliki nilai 0.062 sedangkan pada formula nanoemulsi gel memiliki nilai 0.794. Masing-masing nilai tersebut memiliki *p-value* > 0.05 sehingga dapat disebutkan bahwa variasi konsentrasi fase minyak tidak memberikan perbedaan pH yang signifikan.

Kemudian untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang signifikan antara pengukuran pH pada sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison maka dilakukan uji analisis menggunakan *Paired t-test* antara sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel. Berdasarkan hasil yang diperoleh nilai *p-value* pada uji *Paired t-test* ini yaitu 0.305 dimana *p-value* > 0.05 sehingga dapat dikatakan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dari pengukuran pH antara sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison.



Gambar 5.4 Grafik Uji pH Nanoemulsi Hidrokortison



Gambar 5.5 Grafik Uji pH Nanoemulsi Gel Hidrokortison

Dari kedua grafik diatas menunjukkan bahwa pada formulasi nanoemulsi maupun nanoemulsi gel hidrokortison semakin tinggi konsentrasi *palm oil* sebagai fase minyak maka semakin turun pula nilai pH. Hal ini disebabkan oleh

kandungan asam lemak yang terdapat dalam *palm oil* yang dapat menyebabkan ion H^+ pada asam lemak terdisosiasi. Semakin tinggi konsentrasi *palm oil* maka semakin banyak ion H^+ yang terdisosiasi sehingga semakin rendah pula pH yang dihasilkan (Ulfah dkk., 2014).

5.4.3 Uji Tipe Emulsi

Uji tipe nanoemulsi dilakukan untuk mengetahui tipe nanoemulsi yang terbentuk. Uji tipe nanoemulsi dilakukan dengan meneteskan *metilen blue* pada sediaan diatas kaca objek kemudian diamati menggunakan mikroskop elektron dengan perbesaran 400x. Penggunaan *metilen blue* dikarenakan *metilen blue* merupakan zat larut air. Jika *metilen blue* terdispersi merata ke seluruh sediaan, maka pengujian ini menunjukkan bahwa sediaan tersebut merupakan tipe nanoemulsi minyak dalam air (m/a). Namun jika *metilen blue* tidak terdispersi merata atau bergerombol, maka pengujian tersebut menunjukkan bahwa sediaan tersebut memiliki tipe nanoemulsi air dalam minyak (a/m) (Purnamasari, 2012). Hasil pengamatan uji tipe nanoemulsi menunjukkan bahwa *metilen blue* terdispersi merata ke seluruh sediaan. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan nanoemulsi hidrokortison pada penelitian ini memiliki tipe minyak dalam air (m/a). Hasil uji tipe nanoemulsi dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 5.6 Hasil uji tipe nanoemulsi menggunakan mikroskop elektron

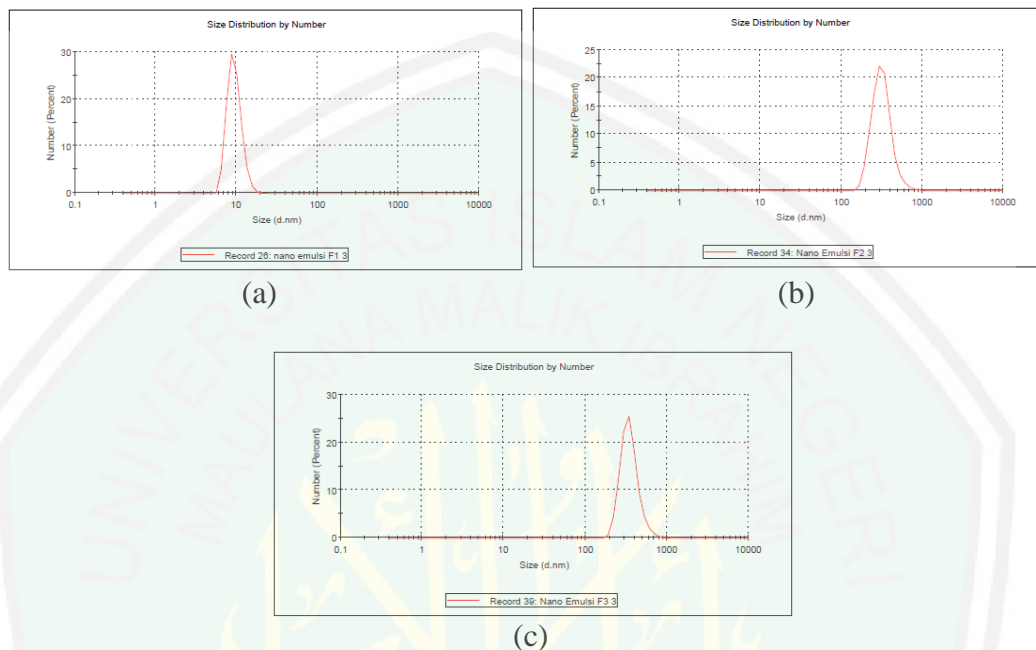
Tipe nanoemulsi bergantung pada konsentrasi dan sifat kimia surfaktan, minyak, dan bahan yang terlarut di dalamnya. Surfaktan yang memiliki gugus polar cenderung lebih kuat untuk membentuk tipe minyak dalam air (Martin *et al.*, 1993). Pada formula sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel digunakan surfaktan tween 80 yang bersifat hidrofilik dan konsentrasi minyak dalam formulasi sediaan lebih rendah dibandingkan dengan air sehingga tipe emulsi yang dihasilkan bersifat minyak dalam air. Selain itu, penggunaan etanol yang bersifat polar sebagai kosurfaktan dapat meningkatkan tipe emulsi sediaan berupa minyak dalam air (m/a).

5.4.4 Uji Ukuran Partikel

Uji ukuran partikel ini dilakukan untuk mengetahui ukuran partikel sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison. Pengukuran ukuran partikel ini menggunakan *Particle Size Analyzer (PSA)* seri *Zetasizer* (Malvern). Alat ini mampu mengukur ukuran partikel dan molekul yang berada dalam rentang 0,15 nm-10 μ m (Malvern, 2017).

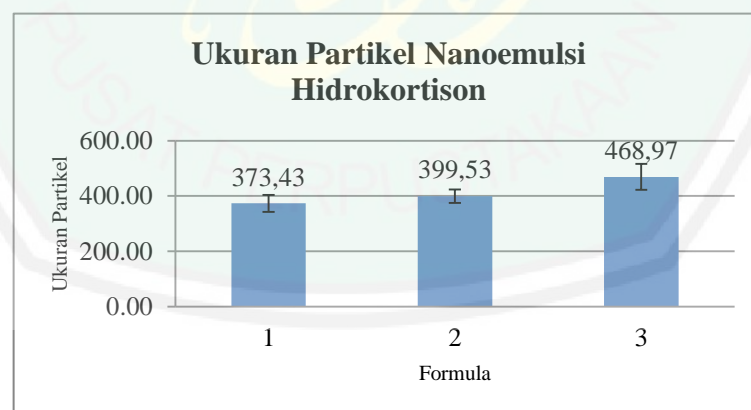
Prinsip kerja dari alat ini adalah hamburan cahaya dinamis atau *Dynamic Light Scattering (DLS)*. Dengan teknik DLS, PSA dapat diaplikasikan untuk mengukur ukuran dan distribusi ukuran dari partikel dan molekul yang terdispersi atau terlarut dalam sebuah larutan (Malvern, 2017). Hamburan cahaya yang terjadi akibat penembakan sinar laser yang mengenai partikel dalam sampel kemudian akan dibaca oleh detektor foton pada sudut tertentu sehingga dapat menentukan ukuran partikel. Kisaran ukuran partikel nanoemulsi yakni 10-500

nm (Shah, 2010). Gambar dan grafik hasil pengukuran partikel nanoemulsi dapat dilihat pada gambar berikut ini:



Keterangan: (a) Nanoemulsi F1 R3; (b) Nanoemulsi F2 R3; (c) Nanoemulsi F3 R3

Gambar 5.7 Hasil Ukuran Distribusi Partikel Nanoemulsi Hidrokortison



Gambar 5.8 Grafik Hasil Pengukuran Partikel Nanoemulsi Hidrokortison

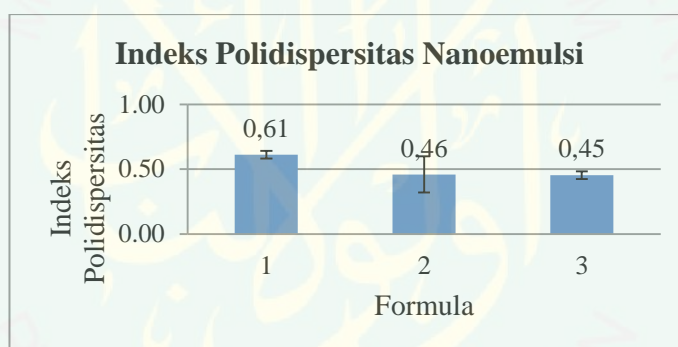
Data hasil pengujian partikel kemudian dianalisis menggunakan SPSS 16.0. Uji yang pertama yaitu uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov*. Diperoleh hasil uji normalitas dengan nilai signifikan

sebesar 0.952. hal ini menunjukkan bahwa data tersebut normal karena $p\text{-value} > 0.05$. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas menggunakan *One Way* ANOVA. Nilai yang didapat yaitu 0.416 dimana nilai $p\text{-value} > 0.05$, maka data tersebut dinyatakan homogen. Kemudian dilanjutkan dengan uji *One Way* ANOVA untuk mengetahui perbedaan pada setiap formula. Hasil uji *One Way* ANOVA menunjukkan bahwa nilai signifikan 0.038 ($p\text{-value} < 0.05$) sehingga dapat dikatakan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada masing-masing formula. Kemudian dilakukan uji *Post Hoc (Tukey)* untuk mengetahui apakah semua formula memiliki perbedaan yang signifikan. Dari hasil pengujian diperoleh bahwa formula 1, formula 2, dan formula 3 memiliki perbedaan yang signifikan ($p\text{-value} < 0.05$). Hal ini menunjukkan bahwa variasi konsentrasi minyak memiliki pengaruh yang signifikan terhadap ukuran partikel.

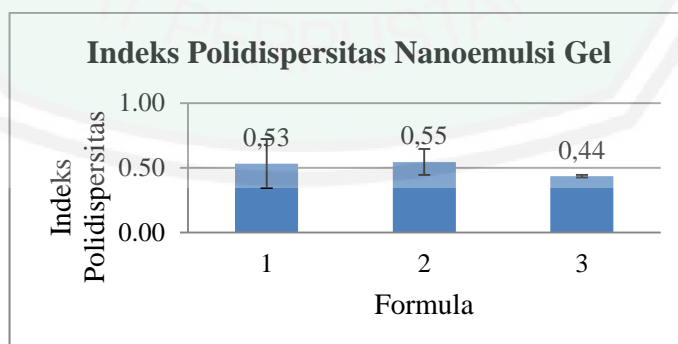
Ukuran partikel nanoemulsi hidrokortison baik formula 1, formula 2, dan formula 3 memiliki nilai ukuran partikel yang sesuai dengan kisaran ukuran nanoemulsi. Partikel dengan ukuran lebih kecil (ukuran nano) memiliki kelebihan dibandingkan dengan partikel yang berukuran besar (makro) sebagai sistem penghantaran obat. Umumnya nanopartikel memiliki serapan yang lebih luas dibandingkan dengan makropartikel, karena semakin kecil ukuran partikel maka semakin besar luas permukaan partikel, sehingga penyerapannya pun semakin luas (Jahanshahi and Babei, 2008).

Dari grafik tersebut dapat diketahui bahwa mulai dari formula 1, formula 2 dan formula 3 mengalami peningkatan ukuran partikel. Peningkatan ukuran partikel ini terjadi karena semakin tinggi konsentrasi fase minyak dari formulasi 1

hingga formulasi 3. Ukuran partikel semakin besar seiring dengan semakin banyaknya konsentrasi fase minyak disebabkan karena konsentrasi minyak bertambah namun *emulsifier* tidak bertambah, akibatnya kemampuan fase minyak untuk terdispersi semakin berkurang, sehingga ukuran partikel juga semakin besar (Ben *et al.*, 2013). Pada hasil ukuran partikel nanoemulsi ini, formulasi 1 dengan konsentrasi fase minyak 10% memiliki ukuran partikel paling kecil sehingga formula 1 merupakan formula nanoemulsi yang paling stabil. Akan tetapi formula 2 dan formula 3 tetap dikatakan stabil karena ukuran partikel masih dalam rentang ukuran partikel nanoemulsi.



Gambar 5.9 Indeks polidispersitas nanoemulsi hidrokortison

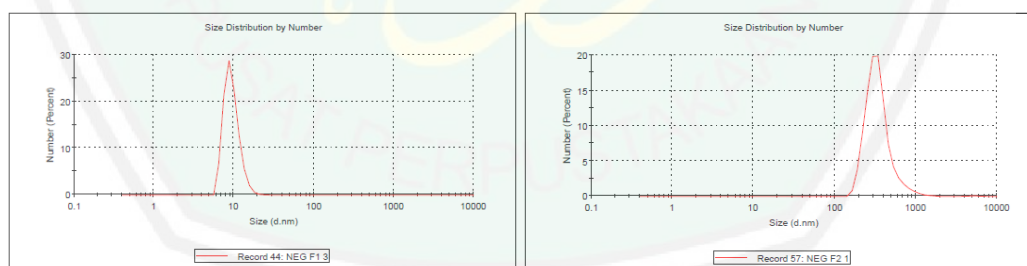


Gambar 5.10 Indeks polidispersitas nanoemulsi gel hidrokortison

Indeks polidispersitas merupakan ukuran dari distribusi massa molekul dalam sampel tertentu. Nilai indeks polidispersitas kurang dari 1,0 menunjukkan

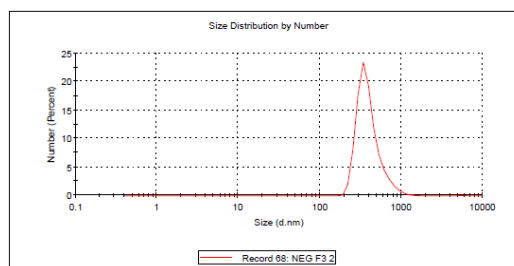
bahwa sediaan tersebut memiliki ukuran partikel yang lebih homogen. Sedangkan nilai indeks polidispersitas lebih dari 1,0 menunjukkan bahwa ukuran partikel cenderung tidak seragam (Nengsih, dkk., 2013). Berdasarkan hasil nilai indeks polidispersitas tersebut, formula 2 dan formula 3 memiliki indeks polidispersitas yang lebih bagus dibandingkan dengan indeks polidispersitas formula 1. Namun formula 1, 2 dan 3 memiliki nilai indeks polidispersitas kurang dari 1,0 sehingga ketiga formula tersebut masih memiliki ukuran partikel yang homogen.

Uji ukuran partikel pada sediaan nanoemulsi gel hidrokortison memiliki hasil yang berbeda dengan sediaan nanoemulsi. Ukuran partikel nanoemulsi gel lebih besar dibandingkan nanoemulsi. Walaupun demikian, ukuran partikel pada nanoemulsi gel masih dalam rentang ukuran nanopartikel yang sesuai. Gambar dan grafik hasil pengukuran partikel pada nanoemulsi gel dapat dilihat pada gambar berikut:



(a)

(b)

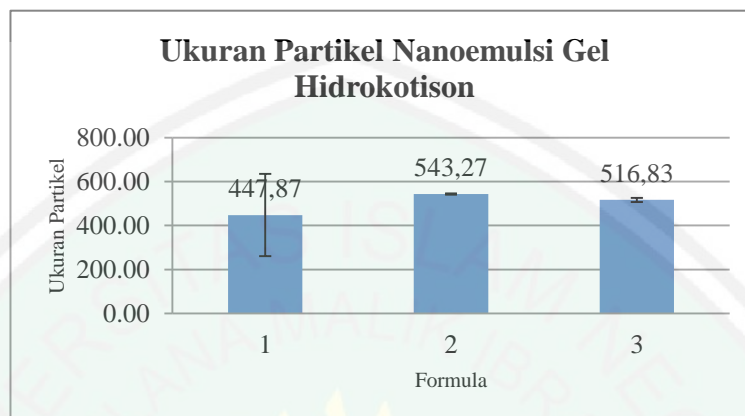


(c)

Keterangan: (a) Nanoemulsi gel F1 R3; (b) Nanoemulsi Gel F2 R3;

(c) Nanoemulsi gel F3 R3

Gambar 5.11 Hasil Ukuran Distribusi Partikel Nanoemulsi Gel Hidrokortison



Gambar 5.12 Grafik Hasil Uji Ukuran Partikel Nanoemulsi Gel Hidrokortison

Data hasil pengujian ukuran partikel nanoemulsi gel hidrokortison kemudian dianalisis dengan metode yang sama pada nanoemulsi hidrokortison, yakni uji normalitas, uji homogenitas, dan uji *One Way ANOVA*. Uji normalitas dilakukan menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov Test* dan menghasilkan nilai 0.434 dimana $p\text{-value} > 0.05$ sehingga dapat dikatakan bahwa data tersebut normal. Uji homogenitas dilakukan menggunakan *One Way ANOVA*. Hasil yang diperoleh yaitu 0.005 dimana nilai $p\text{-value} < 0.05$ sehingga data tersebut dinyatakan tidak homogen. Selanjutnya dilakukan uji *non-parametric test* menggunakan *Kruskal-Wallis* untuk mengetahui homogenitas data, dan diperoleh nilai 0.061 dimana nilai $p\text{-value} > 0.05$ sehingga data tersebut dapat dikatakan homogen.

Berdasarkan grafik tersebut formula 1 memiliki ukuran partikel paling kecil daripada formula 2 dan formula 3. Hal ini disebabkan karena pada formula 2 dan formula 3 konsentrasi fase minyak semakin meningkat, namun konsentrasi

emulsifier tetap sehingga fase minyak yang terdispersi kedalam fase air juga semakin berkurang. Akibatnya ukuran partikel semakin besar pula. Semakin kecil ukuran partikel obat, maka semakin besar pula luas permukaan partikel obat tersebut. Sehingga penyerapan obat dalam tubuh lebih tinggi dan sasaran biologis lebih luas dibandingkan dengan obat yang memiliki ukuran partikel makro (Jahanshahi and Babaei, 2008). Ukuran partikel pada nanoemulsi gel juga lebih besar dibandingkan dengan nanoemulsi. Hal ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti lamanya pengadukan, maupun kecepatan pengadukan (Utami, 2012). Berdasarkan hasil uji pengukuran pada sediaan nanoemulsi gel, hanya formula 1 yang memiliki ukuran partikel yang sesuai yaitu masih dalam rentang 10-500 nm. Sedangkan formula 2 dan 3 tidak termasuk dalam rentang ukuran nanoemulsi karena memiliki ukuran partikel lebih dari 500 nm. Formula 1, 2, dan 3 juga memiliki nilai indeks polidispersitas yang kurang dari 1,0 sehingga ketiga formula tersebut memiliki ukuran partikel yang homogen.

Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang signifikan pada pengujian ukuran partikel antara nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison, maka dilakukan analisis statistik menggunakan metode *Paired t-test*. Hasil yang diperoleh yaitu 0.090 dimana $p\text{-value} > 0.05$ sehingga dapat dikatakan bahwa nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison tidak memiliki perbedaan yang signifikan dalam pengujian ukuran partikel.

5.4.5 Uji Efisiensi Penjebakan

Tujuan dilakukannya efisiensi penjebakan ini yaitu untuk mengetahui jumlah hidrokortison yang terjerap dalam sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi

gel. Uji efisiensi pengebakan ini dilakukan menggunakan alat sentrifugasi. Hasil dari uji efisiensi pengebakan dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 5.5 Hasil uji efisiensi pengebakan nanoemulsi dan nanoemulsi gel

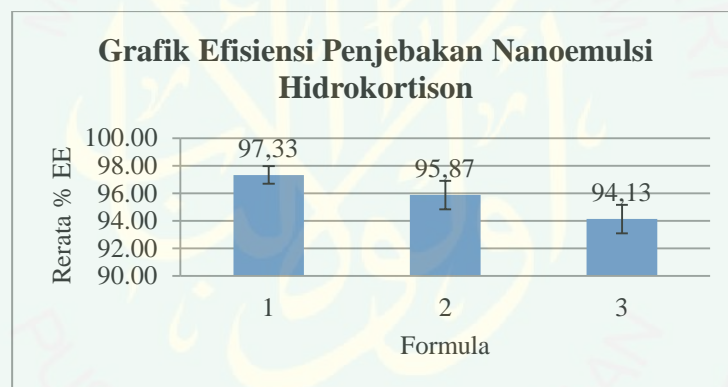
Formula	EE %*	
	Nanoemulsi	Nanoemulsi Gel
I (10%)	97,33 ± 0,64	95,93 ± 0,61
II (12%)	95,87 ± 1,03	93,87 ± 0,50
III (14%)	94,13 ± 1,03	92,53 ± 0,90

*) Data disajikan sebagai rerata±SD dari 3 replikasi

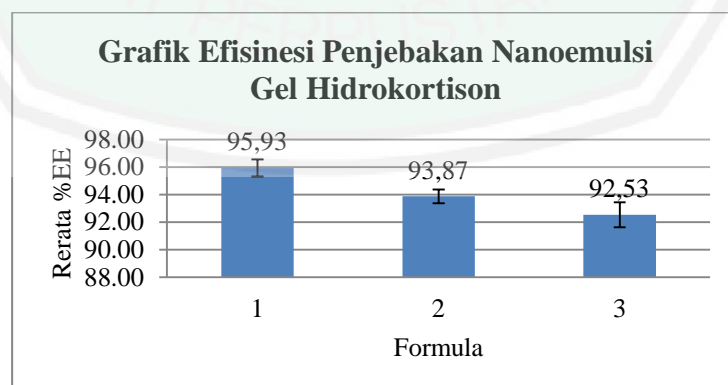
Data hasil uji efisiensi pengebakan selanjutnya dianalisis menggunakan SPSS 16.0. Uji yang pertama yaitu uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov Smirnov Test*. Hasil uji normalitas untuk sediaan nanoemulsi diperoleh nilai 0.994 sedangkan untuk sediaan nanoemulsi gel diperoleh nilai 0.997. Hasil uji normalitas dari kedua sediaan tersebut dinyatakan normal karena nilai *p-value* > 0.05. Kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan *One Way ANOVA*. Hasil uji homogenitas untuk sediaan nanoemulsi diperoleh nilai 0.643 sedangkan untuk sediaan nanoemulsi gel diperoleh nilai 0.661. Kedua hasil uji homogenitas tersebut memiliki nilai *p-value* > 0.05 sehingga data tersebut dinyatakan homogen. Selanjutnya dilakukan uji *One Way ANOVA* untuk mengetahui apakah ada perbedaan pada tiap formula baik dari sediaan nanoemulsi maupun sediaan nanoemulsi gel. Hasil uji *One Way ANOVA* pada sediaan nanoemulsi memiliki nilai 0.015 dan nanoemulsi gel memiliki nilai 0.003 dimana nilai tersebut memiliki nilai *p-value* < 0.05 sehingga terdapat perbedaan yang signifikan pada masing-masing formula. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc (Tukey)* untuk mengetahui semua formula memiliki perbedaan yang signifikan.

Dari hasil pengujian tersebut, nanoemulsi memiliki nilai 0.363 dan nanoemulsi gel diperoleh nilai 0.110 ($p\text{-value} > 0.05$) sehingga menyatakan bahwa formula 1, formula 2, dan formula 3 memiliki perbedaan yang signifikan.

Selanjutnya dilakukan uji *Paired t-test* antara nanoemulsi dan nanoemulsi gel untuk mengetahui apakah ada perbedaan yang signifikan diantara kedua sediaan tersebut. Hasilnya menunjukkan bahwa nanoemulsi dan nanoemulsi gel tidak memiliki perbedaan yang signifikan dalam pengujian efisiensi penjabakan karena memiliki $p\text{-value} > 0.05$ yaitu 0.111. Perbedaan hasil penyerapan dapat dilihat pada gambar dibawah ini:



Gambar 5.13 Grafik Efisiensi Penjerapan Nanoemulsi Hidrokortison



Gambar 5.14 Grafik Efisiensi Penjabakan Nanoemulsi Gel Hidrokortison

Menurut USP 32-NF tahun 2009, suatu sediaan transdermal dikatakan memenuhi persyaratan kadar apabila kadar bahan aktif dalam sediaan adalah 85%-115% sedangkan untuk bahan aktif berasal dari bahan alam persyaratan kadar adalah 50%-100%. Berdasarkan hasil perhitungan dari penentuan efisiensi penjebakan pada sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel pada tabel 5.5, maka ketiga sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison telah memenuhi persyaratan kadar yang telah ditetapkan.

Dari gambar 5.13 dan 5.14 menunjukkan bahwa $F1 > F2 > F3$ baik pada sediaan nanoemulsi maupun sediaan nanoemulsi gel. Formula F1 memiliki nilai EE (%) tertinggi dengan konsentrasi fase minyak 10%. Berdasarkan hasil tersebut dapat dilihat pula bahwa semakin kecil ukuran partikel maka semakin besar pula presentase efisiensi penjebakan. Hal ini dapat dikarenakan ukuran partikel yang semakin kecil maka luas permukaannya akan semakin besar sehingga partikel-partikel nanoemulsi hidrokortison mudah terdispersi dalam larutan dapar fosfat pH 7,4. Dengan demikian efisiensi penjebakan juga akan semakin meningkat (Saputro, 2013). Selain itu, absorpsi transdermal terjadi melalui proses difusi yang ditentukan oleh gradien konsentrasi obat, dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah. Semakin banyak hidrokortison yang terjebak dalam sediaan, maka aktivitas penetrasinya juga semakin cepat. Obat-obat yang lebih larut lemak lebih mudah melewati membran sel daripada obat yang kurang larut dalam lemak (Shargel, 1988).

5.4.6 Uji Stabilitas Fisik

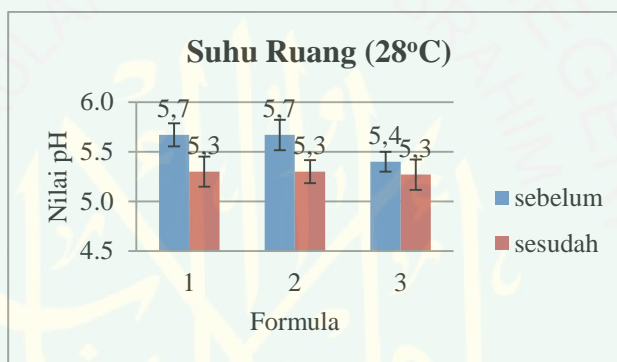
Pengujian stabilitas fisik dilakukan dengan menyimpan sampel formula nanoemulsi dan nanoemulsi gel pada ketiga suhu yang berbeda, yaitu suhu ruang ($28\pm 2^{\circ}\text{C}$), suhu rendah ($4\pm 2^{\circ}\text{C}$), dan suhu tinggi ($40\pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 2 minggu. Selama periode waktu penyimpanan tersebut dilakukan pengamatan organoleptis dan pemeriksaan pH. Pengujian ini bertujuan untuk mengetahui organoleptis sediaan dan nilai pH setelah penyimpanan dengan suhu yang berbeda apakah masih sesuai dengan spesifikasi yang diharapkan atau tidak. Rentang pH yang diharapkan yakni antara 4,5-6,5 (Handayani dkk., 2012). Data nilai pH yang diperoleh sebelum dan sesudah penyimpanan kemudian dilakukan analisis statistik dengan membandingkan nilai pH sediaan sebelum uji stabilitas dan sesudah uji stabilitas pada semua formula untuk mengetahui adanya perbedaan yang signifikan. Analisis statistik yang digunakan yaitu uji *paired t-test* menggunakan program SPSS 16.0. berdasarkan analisis statistik tersebut ketiga formula sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison untuk semua suhu tidak memiliki perubahan yang signifikan karena semua formula memiliki nilai *p-value* > 0.05 . hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 6 dan 7.

1. Suhu Ruang ($28\pm 2^{\circ}\text{C}$)

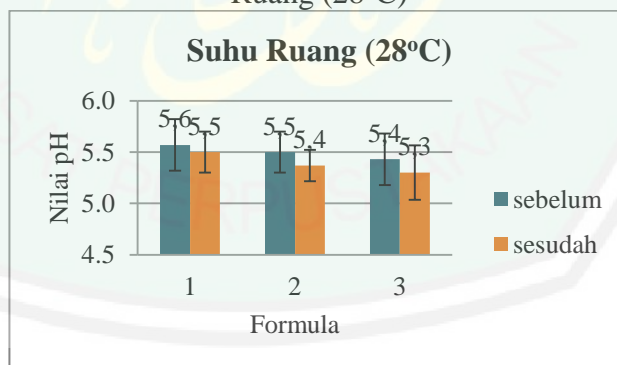
Penyimpanan nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison selama dua minggu pada suhu ruang tidak mengalami perubahan. Nanoemulsi berwarna putih yang berasal dari bahan aktif, tidak mengalami perubahan bau maupun fase. Sedangkan nanoemulsi gel berwarna putih, tidak berbau dan tidak ada

pemisahan fase. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison stabil pada suhu ruang.

Pengukuran pH yang dilakukan pada minggu ke-2 menunjukkan perbedaan terhadap hasil pengukuran pH pada minggu ke-0. Akan tetapi nilai pH pada minggu ke-2 masih menunjukkan kestabilan pH jika diaplikasikan melalui kulit karena masih masuk rentang pH kulit. Hasil pengukuran pH pada minggu ke-0 sampai minggu ke-2 dapat dilihat pada gambar berikut ini:



Gambar 5.15 Grafik Uji Stabilitas pH Nanoemulsi Hidrokortison pada Suhu Ruang (28°C)



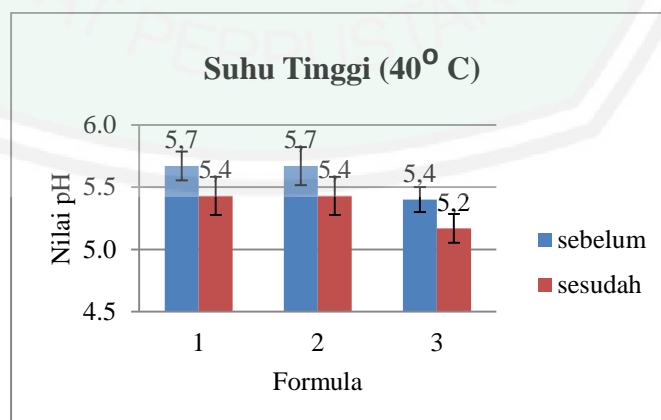
Gambar 5.16 Grafik Uji Stabilitas pH Nanoemulsi Gel Hidrokortison pada Suhu Ruang (28°C)

Berdasarkan gambar grafik tersebut, nilai pH sediaan nanoemulsi maupun nanoemulsi gel hidrokortison mengalami penurunan, namun demikian nilai pH masih dalam rentang nilai pH kulit sehingga formula tersebut masih

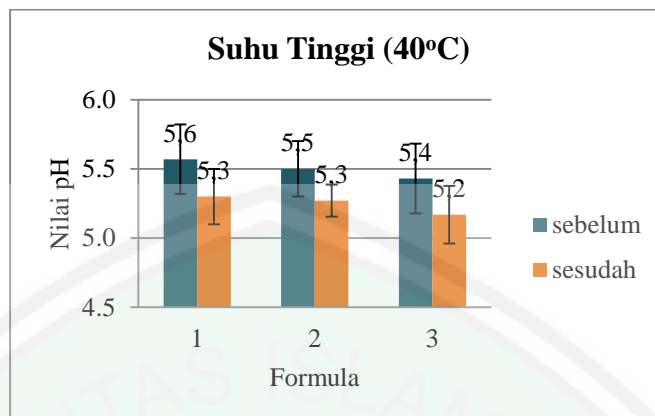
stabil. Formula nanoemulsi dan nanoemulsi gel juga masih stabil secara kimia karena tidak terjadi reaksi atau interaksi kimia antara bahan-bahan yang terkandung dalam sediaan (Jufri, dkk., 2006).

2. Suhu Tinggi (40°C)

Formulasi nanoemulsi dan nanoemulsi gel disimpan selama 2 minggu di dalam oven. Hasil pengujian organoleptis sediaan nanoemulsi pada suhu tinggi tidak mengalami perubahan. Nanoemulsi hidrokortison berwarna putih, tidak mengalami perubahan bau dan tidak ada pemisahan fase. Sedangkan pada sediaan nanoemulsi gel hidrokortison, organoleptis nanoemulsi gel hidrokortison berwarna putih, tidak berbau dan terbentuk pemisahan fase. Hal ini menunjukkan bahwa organoleptis sediaan nanoemulsi stabil pada suhu tinggi sedangkan nanoemulsi gel tidak stabil pada suhu tinggi. Selanjutnya diukur pH nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison setelah diuji stabilitas pada suhu tinggi. Hasil uji pengukuran pH dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 5.17 Grafik Uji Stabilitas pH Nanoemulsi Hidrokortison pada Suhu Tinggi (40°C)



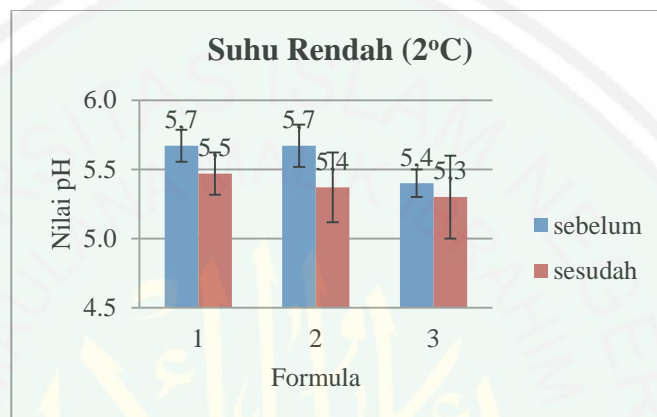
Gambar 5.18 Grafik Uji Stabilitas pH Nanoemulsi Gel Hidrokortison pada Suhu Tinggi (40°C)

Berdasarkan gambar grafik dapat diketahui bahwa formula nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison mengalami penurunan nilai pH. Akan tetapi, nilai pH tersebut masih dalam rentang nilai pH yang sesuai dengan pH kulit, sehingga sediaan tersebut masih bisa digunakan. Menurut Martin (1993), penurunan pH pada sediaan dapat disebabkan oleh penguraian minyak akibat hidrolisis.

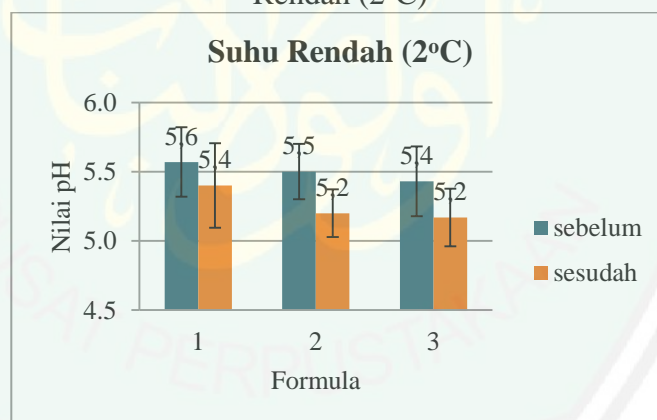
3. Suhu Rendah (2°C)

Selain uji stabilitas pada suhu ruang dan suhu tinggi, dilakukan pula uji stabilitas pada suhu rendah yakni pada suhu 2°C. Hasil organoleptis nanoemulsi hidrokortison pada setelah uji stabilitas pada suhu rendah menjadi keruh, tidak berbau dan berbentuk padat atau membeku. Begitu pula dengan organoleptis pada sediaan nanoemulsi gel hidrokortison berwarna putih, tidak berbau dan membeku. Hal ini menunjukkan bahwa nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison tidak stabil pada suhu rendah. Hal ini dikarenakan komponen dalam *palm oil* mengandung asam lemak jenuh yang tinggi. Semakin banyak komponen asam lemak jenuh maka semakin tinggi

titik beku atau titik cair tersebut (Pasaribu, 2004). Kemudian dilakukan pengukuran pH pada ketiga sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison setelah uji stabilitas pada suhu rendah. Hasil pengukuran pH dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 5.19 Grafik Uji Stabilitas pH Nanoemulsi Hidrokortison pada Suhu Rendah (2°C)



Gambar 5.20 Grafik Uji Stabilitas pH Nanoemulsi Gel Hidrokortison pada Suhu Rendah (2°C)

Berdasarkan hasil uji stabilitas pada suhu rendah, nilai pH nanomeulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison mengalami penurunan. Namun demikian, perubahan pH pada masing-masing formula terjadi secara tidak signifikan dan pH masih masuk dalam rentang pH kulit.

5.4.7 Uji Pelepasan Hidrokortison

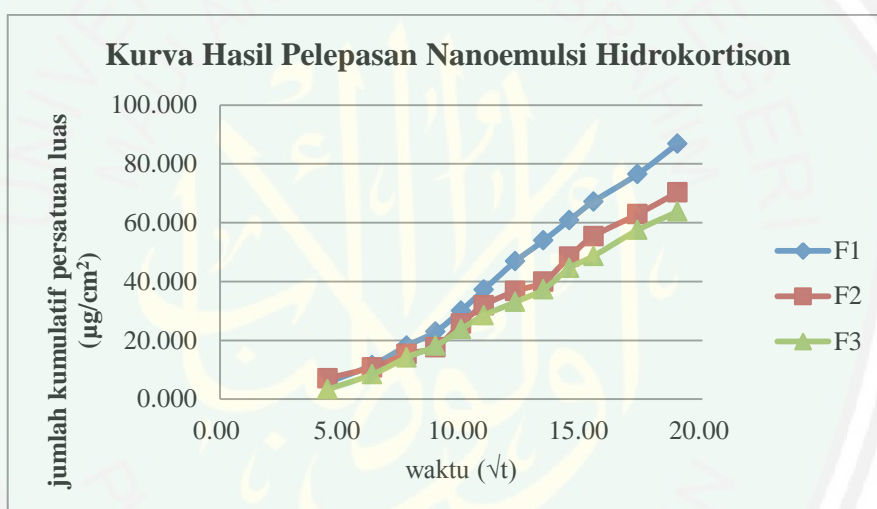
Dalam penelitian ini, uji pelepasan hidrokortison dilakukan secara *in vitro* dengan menggunakan sel difusi Franz. Uji pelepasan bertujuan untuk mengetahui jumlah hidrokortison yang terlepas melalui membran *cellophane* tiap satuan luas dan tiap satuan waktu. Hidrokortison yang terlepas dari basis akan menuju kompartemen reseptor melalui membran *cellophane*.

Kompartemen reseptor diisi dengan larutan dapar fosfat pH 7,4. Dapar fosfat pH 7,4 dipilih sebagai cairan reseptor karena simulasi kondisi pH cairan biologis manusia yaitu pH 7,4. Membran *cellophane* diletakkan diantara kompartemen donor dan kompartemen reseptor. Sediaan (nanoemulsi dan nanoemulsi gel) sebanyak 1 gram diaplikasikan pada permukaan membran. Membran harus kontak dengan cairan reseptor agar sediaan yang diaplikasikan pada membran dapat berpenetrasi menembus membran dan masuk dalam cairan reseptor. Ketika membran diletakkan diatas kompartemen reseptor, pengambilan sampel atau penambahan cairan reseptor diusahakan tidak ada gelembung udara agar membran dapat kontak dengan cairan reseptor.

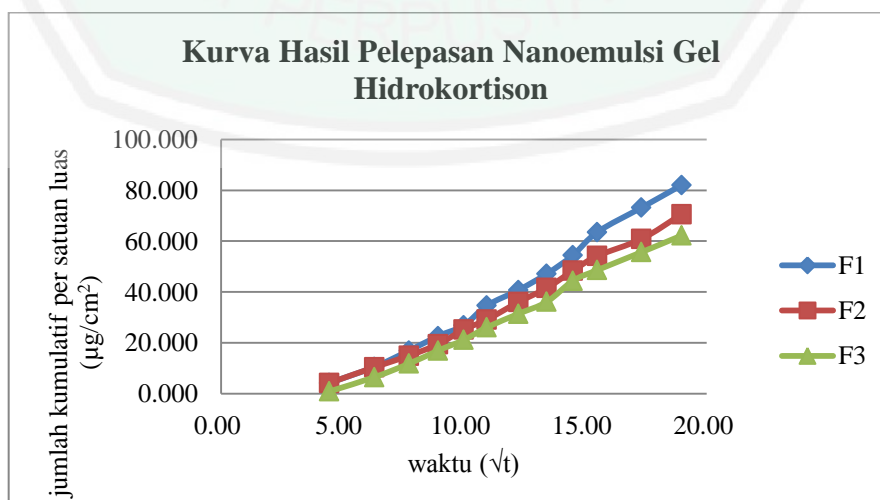
Pengadukan pada kompartemen reseptor berfungsi untuk menghomogenkan bahan aktif yang terpenetrasi dalam cairan reseptor. Pengadukan dilakukan dengan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 150 rpm. Selama proses berlangsung, suhu dijaga menggunakan *water bath* pada 37°C menggunakan termometer, dimana suhu ini menggambarkan suhu tubuh manusia. Pengujian dilakukan selama 6 jam dan pengambilan sampel dilakukan

sebanyak 13 kali yaitu pada menit ke-0, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150, 180, 210, 240, 300, dan 360. sampel setiap kali diambil sebanyak ± 3 mL.

Hidrokortison yang terlepas dari hasil pengujian kemudian diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis melalui pengukuran absorbansi hidrokortison pada panjang gelombang 427,60 nm. Hasil pengujian pelepasan nanoemulsi hidrokortison dapat dilihat pada gambar 5.16 dan 5.17 hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 8 dan 9.



Gambar 5.21 Profil Pelepasan Hidrokortison pada Sediaan Nanoemulsi terhadap Waktu



Gambar 5.22 Profil Pelepasan Hidrokortison pada Sediaan Nanoemulsi Gel terhadap Waktu

Berdasarkan gambar profil pelepasan hidrokortison tersebut dapat diketahui bahwa pelepasan hidrokortison semakin meningkat seiring bertambahnya waktu. Dengan demikian dapat ditentukan nilai fluks pelepasan hidrokortison pada sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel yaitu:

Tabel 5.6 Fluks Pelepasan Hidrokortison pada Sediaan Nanoemulsi dan Nanoemulsi Gel ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$)

Sediaan	Formula	Fluks Pelepasan Hidrokortison ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$)
Nanoemulsi	I	$5,54 \pm 0,24$
	II	$3,45 \pm 0,43$
	III	$3,08 \pm 0,07$
Nanoemulsi Gel	I	$2,96 \pm 0,06$
	II	$2,61 \pm 0,21$
	III	$2,39 \pm 0,32$

*) Data disajikan sebagai rerata \pm SD dari 3 replikasi

Nilai fluks tersebut diperoleh dari nilai slope dari hasil regresi antara jumlah kumulatif per satuan luas terhadap akar waktu pada konsisi *steady state*. Kondisi *steady dtate* ditunjukkan pada gambaran kurva yang linier. Kurva linier memiliki nilai koefisien korelasi (r) sama dengan atau mendekati 1, jadi untuk menghitung fluks digunakan kurva yang memiliki nilai koefisien korelasi (r) mendekati 1 (Handayani dkk., 2012).

Nilai absorbansi yang diperoleh terlebih dahulu dilakukan perhitungan koreksi Wuster untuk mengurangi kesalahan dari resiko kehilangan kadar, akibat terlalu sedikitnya sampel yang diambil. Setelah dikoreksi Wuster dihitung kadar sebenarnya yaitu dengan menjumlahkan kadar (ppm) dengan hasil koreksi Wuster. Kemudian dibuat kurva hubungan antara kadar hidrokortison yang

terlepas dalam media reseptor terhadap akar waktu (lapiran 8 dan 9). Waktu pelepasan diambil selama 6 jam karena setelah 6 jam kadar hidrokortison yang terlepas mengalami ketidakstabilan sehingga tidak didapatkan kondisi *steady state* seperti pada gambar 5.21 dan 5.22.

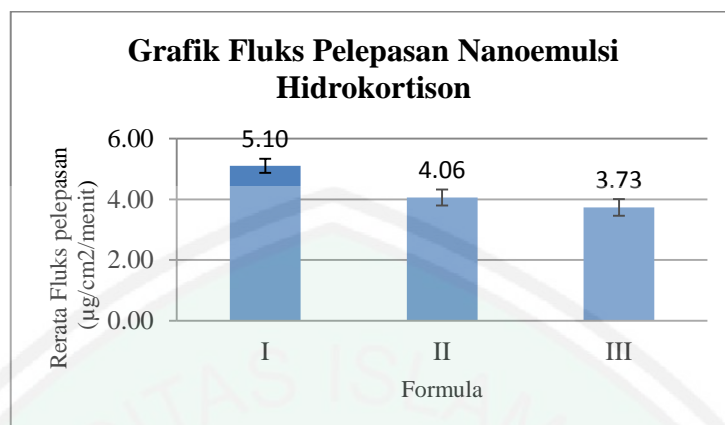
Berdasarkan hasil pelepasan nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison menunjukkan bahwa sediaan nanoemulsi memiliki nilai pelepasan lebih tinggi daripada nanoemulsi gel. Hal ini dapat dipengaruhi oleh tiga faktor utama yang menentukan efikasi obat transdermal, yaitu pergerakan obat dalam pembawanya, pelepasan obat pada pembawanya, dan pelepasan obat dalam kulit (Williams and Barry, 2011). Pergerakan obat dalam pembawa dipengaruhi oleh viskositas sediaan. Viskositas sediaan nanoemulsi lebih rendah dibandingkan dengan viskositas nanoemulsi gel. Hal ini menyebabkan pergerakan hidrokortison dalam nanoemulsi lebih besar dibandingkan dengan nanoemulsi gel sehingga hidrokortison mudah terlepas. Hal ini menunjukkan bahwa viskositas memiliki pengaruh terhadap pelepasan hidrokortison dari sediaan.

Ukuran partikel dapat mempengaruhi jumlah obat yang dapat terpenetrasi kedalam kulit. Semakin kecil ukuran partikel maka jumlah obat yang berada pada area stratum korneum semakin meningkat, sehingga jumlah obat yang terlepas semakin tinggi (Pathak, 2009). Berdasarkan hasil pengujian yang diperoleh, formula 1 pada sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel yang memiliki ukuran partikel lebih kecil memiliki nilai fluks yang lebih tinggi. Hal ini sejalan dengan yang dinyatakan penelitian sebelumnya bahwa nanoemulsi memiliki ukuran

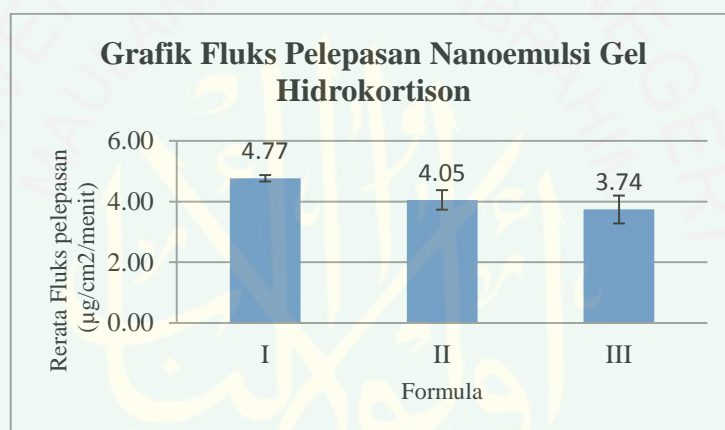
globul yang sangat kecil sehingga dapat berpenetrasi lebih mudah ke dalam stratum korneum (Abolmaali, *et al.*, 2011).

Data hasil uji pelepasan kemudian dianalisis menggunakan SPSS 16.0. Uji pertama yaitu uji normalitas menggunakan *Kolmogorov-Smirnov Test*. Untuk sediaan nanoemulsi diperoleh nilai 0.938 sedangkan nanoemulsi gel 0.940. Kedua nilai tersebut memiliki nilai *p-value* > 0.05 sehingga kedua data tersebut normal. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas menggunakan *One Way ANOVA*. Sediaan nanoemulsi memiliki nilai 0.932 sedangkan nanoemulsi gel memiliki nilai 0.314. Kedua nilai tersebut memiliki *p-value* > 0.05 sehingga dapat dikatakan bahwa kedua formulasi tersebut memiliki data yang homogen. Kemudian dilakukan uji *One Way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan yang signifikan antar formula. Sediaan nanoemulsi memiliki nilai 0.002 dan nanoemulsi gel memiliki nilai 0.022. Kedua nilai tersebut memiliki *p-value* < 0.05 sehingga masing-masing formula tersebut memiliki perbedaan yang signifikan antar formula. Berdasarkan uji *Post Hoc (Tukey)*, pada formula nanoemulsi formula 1, 2, dan 3 terdapat perbedaan yang signifikan. Sedangkan untuk sediaan nanoemulsi gel, formula 1 dan formula 3 terdapat perbedaan yang signifikan terhadap formula 2.

Selanjutnya dilakukan uji *Paired t-test* antara sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel. Hal ini dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan nilai fluks pelepasan hidrokortison antara nanoemulsi dan nanoemulsi gel. Hasil yang diperoleh yakni 0.423 dimana *p-value* > 0.05 yang menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan mengenai nilai fluks pelepasan hidrokortison antara sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel.



Gambar 5.23 Grafik Fluks Pelepasan Nanoemulsi Hidrokortison



Gambar 5.24 Grafik Fluks Pelepasan Nanoemulsi Gel Hidrokortison

Berdasarkan gambar kedua grafik diatas, dapat diketahui bahwa semakin banyak penggunaan *palm oil* maka fluks pelepasan yang diperoleh semakin menurun baik pada sediaan nanoemulsi maupun nanoemulsi gel. Formula 3 memiliki nilai fluks pelepasan yang paling rendah daripada formula 1 dan formula 2. Hidrokortison yang terjebak dalam sistem nanoemulsi harus keluar terlebih dahulu dari misel atau vesikel yang terbentuk kemudian terlepas. Sedangkan untuk sediaan nanoemulsi gel, hidrokortison yang terlepas dari vesikel terlebih dahulu terdispersi dalam basis gel kemudian baru dapat terlepas. Oleh karena itu,

fluks pelepasan nanoemulsi gel lebih rendah dibandingkan dengan nanoemulsi biasa.

Formula 1 mengandung *palm oil* sebesar 10%, dimana pada beberapa penelitian menyebutkan bahwa konsentrasi *palm oil* yang baik secara organoleptis dan uji parameter lainnya yakni 10%. Sedangkan untuk fase minyak kombinasi, konsentrasi *palm oil* dapat dikurangi hingga 5% atau dengan perbandingan 1:1. Disamping itu, formula 1 pada nanoemulsi dan nanoemulsi gel memiliki ukuran partikel yang paling kecil dibandingkan dengan formula lainnya sehingga hidrokortison mampu terlepas lebih baik dibandingkan dengan formula 2 dan 3. Hal ini menunjukkan bahwa ukuran partikel dapat memberikan pengaruh yang signifikan terhadap pelepasan hidrokortison dalam sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel. Semakin kecil ukuran partikel, semakin mudah sistem sediaan memberikan efisiensi absorpsi yang tinggi pada berbagai rute pemberian (Handayani dkk., 2012).

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa:

1. Terdapat perbedaan karakteristik antara nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison dengan variasi konsentrasi fase minyak *palm oil*. Nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison memiliki karakteristik fisik dan kimia yang stabil dari organoleptis, karakteristik pH, tipe emulsi, ukuran partikel, dan efisiensi pengebakan yang ditetapkan. Namun untuk uji stabilitas fisik, nanoemulsi gel hidrokortison tidak stabil dalam suhu tinggi. Nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison membeku dalam suhu rendah. Ukuran partikel nanoemulsi gel formula 2 dan 3 tidak masuk dalam rentang ukuran partikel yang sesuai yakni lebih dari 500 nm.
2. Variasi konsentrasi fase minyak mempengaruhi laju pelepasan (fluks) nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison. Laju pelepasan hidrokortison pada nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison tertinggi yaitu pada formula 1 (konsentrasi *Palm Oil* 10%). Fluks nanoemulsi sebesar $5,54 \pm 0,24 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$ fluks nanoemulsi gel sebesar $2,96 \pm 0,06 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$.
3. Nanoemulsi dalam basis gel tidak mempengaruhi pelepasan hidrokortison dalam sistem nanoemulsi karena hasil uji statistik menunjukkan nilai 0.423

(*p-value* > 0.05) sehingga tidak ada perbedaan yang signifikan dari nilai laju pelepasan (fluks) hidrokortison dalam nanoemulsi maupun nanoemulsi gel.

6.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian, dapat diambil saran:

1. Dilakukan formulasi nanoemulsi hidrokortison menggunakan kombinasi fase minyak untuk mendapatkan formula yang stabil dalam suhu ruang, suhu rendah, dan suhu tinggi.
2. Diperlukan optimasi basis gel dan metode pembuatan nanoemulsi gel untuk mendapatkan nanoemulsi gel yang lebih stabil.

DAFTAR PUSTAKA

- Abolmaali, S. S., Tamaddon, A. M., Farvadi, F. S., Daneshamuz, S., dan Moghimi, H. 2011. Pharmaceutical Nanoemulsion and Their Potential Topical and Transdermal Application. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 2 No. 3:142-143.
- Al-Maraghi, Ahmad Musthafa (1993) *Tafsir Al-Maraghi*, (Terjemah) juz 18. Jilid 18 hal: 72. Semarang: Toha Putra
- American Pharmaceutical Association. 1994. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2nd ed). London: The Pharmaceutical Press.
- Ansel, H. C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi Edisi ke-4*. Jakarta : Universitas Indonesia Press.
- Akdis, CA. 1997. *Glucocorticosteroids*. In: Burg G, Dummer RG, ed. *Strategies for Immunointerventions in Dermatology*. Germany: Springer-Verlag Berlin, Heidelberg: New York
- Bhatt, Ami Y. 2011. A Detailed Reviewed on Nanoemulsion Drug Delivery System. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. Vol. 2 No. 4:2482-2489.
- Bieber T. 2008. Mechanisms of Disease Atopic Dermatitis. *English Journal Medical*. Vol. 4 No:94:358:1483
- Bouchmal, K., Briancon, S., Perrier, F. dan H. Fessi. 2014. Nanoemulsion Formulation Using Spontaneous Emulsification: Solvent, Oil and Surfactant Optimisation. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 280. No. 1-2.
- Brodell, L. 2008. Skin Structur and Function. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. Vol. 3 No.27:54-117.
- Chime, S.A., Kenechukwu, F.C., dan Attama A.A. 2014. *Nanoemulsions – Advances in Formulation, Characterization and Application on Nanotechnology in Drug Delivery*. Nigeria: Licensee in Tech.
- Cho, Y.H., Kim, S., Bae. E.K., dan Mok, C.K. 2008. Formulation of a Cosurfactant-Free O/W Microemulsion Using Nonionic Surfactant Mixture. *Int J Food Science*. Vol. 73 No.1: 115.
- Da Costa, Stephanie., Basri, Mahiran., Shamsudin, Norashhikin., dan Basri, Hamidon.2014. Stability of Positively Charged Nanoemulsion Formulation Containing Steroidal Drug for Effective Transdermal Application. *Journal of Chemistry*. Vol. 14 No. 10.

- Dahbi SM, Renz H.2008. *Role of Inhalant Allergens in Atopic Dermatitis*. In: Reitamo S, Luger TA, Steinhoff M, editors. Text book of Atopic Dermatitis. London: Informa UK Ltd.
- [DEPKES RI] Departemen Kesehatan RI. 1995. *Farmakope Indonesia*, Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan RI
- Djuanda, S dan Sularsito, SA. 2010. *Ilmu pneyakit Kulit dan Kelamin*. Edisi 6. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- [FDA] Food and Drug Administration. 2003. *Guidance for Industry Q1A(R2) Stability testing of New Drug Substances and Products*. USA
- Giannotti B, Haneke E. 1995. *Eczema-A Partical Guide to Differential Diagnosis and Tehrapeutic Management*. Chester: Adis International Limited
- Handayani, Hana., Sriheryna, Feronika H., dan Yunianta. 2012. Ekstraksi Antioksidan daun Sirsak Metode *Ultrasonic Bath* (Kajian Rasio Bahan: Pelarut dan Ekstraksi). *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. Vol. 4. No. 1:262-272.
- Harmita. 2006. *Analisa Fisikokimia*. Jakarta: UI Press.
- Harwansh, R.K; Rahman, M.A dan Dangi, J.S. 2010 Microemulsion System For Transdermal Delivery Of Diclofenac Sodium For Bioavailability Enhancement. *Journal Of Pharmacy Research*. Vol. 3 No.9:2183-2185.
- Hanifia, Istiqomah. 2014. Optimasi Propilen Glikol dan Isopropil Miristat Terhadap Laju Pelepasan Ibuprofen dalam Sediaan Gel [Skripsi]. Jember : Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Hendradi, E., Purwanti, T., Suryanto, A.A. 2012. Karakterisasi Sediaan dan Uji Pelepasan Natrium Diklofenak Dengan Sistem Mikroemulsi Dalam Basis Gel HPMC. *PharmaScientia*. Vol. 1 No.2.
- Igarashi, T., Nishino, K., dan Nayar, S.K. 2007. The Appearance of Human Skin: A Survey. *Foundations and Trends® in Computer Graphics and Vision*, Vol.3 No. 1:1-95
- Jaiswal, M., Dudhe, R., Sharma, P. K. 2015. Nanoemulsion: An Advanced Mode Of Drug Delivery System. *Biotech*. Vol. 5 No. 3:123-127.
- Jahanshahi, M., dan Babaei. 2008. Review : Protein Nanoparticle: A Unique System as Drug Delivery Vehicles. *African Journal of Biotechnology*. Vol. 7 No. 3:4926-4934.
- Jufri, M., Anwar, E., dan Utami, P. M. 2006. Uji Stabilitas Sediaan Mikroemulsi Menggunakan Hidrolisat Pati (DE 35-40) Sebagai Stabilizer. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. Vol. 1 No.3:08-21.

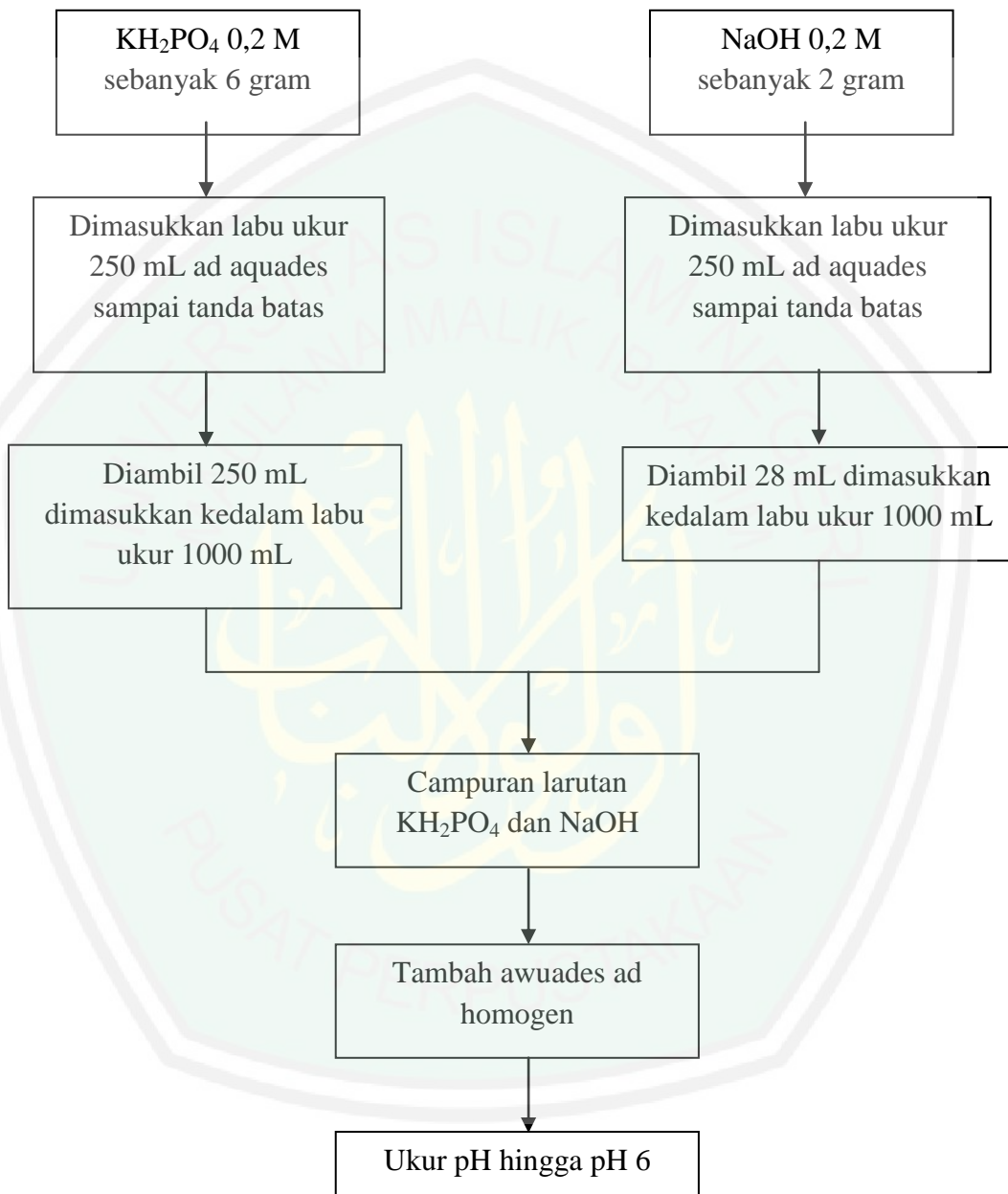
- Kim, H.E., dan Cho, G.W. 2013. Nanoemulsions Containing Vitamin E Acetate Prepared by PIC (Phase Inversion Compositon) Methods: Factor Affecting droplet Sizes. *Journal of Korean Oil Chemist Sociation*. Korea
- Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, Edisi ke-3. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia.
- Langey and Lenny Lester. 1958. *Dynamic Anatomy and Physiology*. USA: Mc Graww Hill.
- Leung DYM., Eichenfield, Boguniewicz. 2012. *Atopic Dermatitis*. In: Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed. New York: McGraw Hill.
- Leung, D.Y.M., Bieber, T., 2003. Atopic Dermatitis. *The Lancet*. Vol.4 No. 361:151-160.
- Makadia, H. A., Bhatt, Ami Y., Parmar, R. B., Paun, J. S., Tank, H.M.2013. Self-nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Future Aspects. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*. Vol. 3 No. 1:21-27.
- Martin, A., Swarbrick, J., Commarata, A. 1993. *Farmasi Fisik Edisi ke-3*. (Terjemahan oleh Yoshita dan Iis Aisyah B. Jakarta : Universitas Indonesia Press.
- Muhandari, Ari Ardhie. 2004. *Dermatitis dan Peran steroid dalam Penanganannya*. Jakarta: Dexa Media.
- Muyassar. 2007. *Tafsir Muyassar/Aidh al-Qarni*. Terjemahan. Jakarta: Qisthi Press
- Nengsih, Neng Yulia, dkk. 2013. Biofungisida Nanopartikel Perak dari Lactobasillus delbrueckii subs. Bulgaricus. *Laporan Akhir*. ITB
- Nanotech. 2012. Jasa Karakterisasi PSA (Particle Size Analyzer) dan Zeta Potensial. *Balai Inkubator Teknologi Serpong-Tangerang*.
- Pasaribu, Nurhida. 2004. *Minyak Buah Kelapa Sawit*. Sumatra Utara: Departemen Kimia FMIPA Universitas Sumatera Utara.
- Pathak, Y dan Thassu, D. 2009. *Drug Delivery Nanoparticle Formulation and Characterization*. New York: Informa Helathcare.
- Patrick, Davey. 2002. *At a Glance Medicine*. Alih Bahasa, Annisa Rahmalia, Cut Novianti. Editor, Amalia Safitri. Jakarta: Erlangga 2006
- PermeGear Franz Cell. 2005. Diakses pada tanggal 20 Agustus 2017. <http://www.pearmegear.com/franz.htm>

- Pham, Thi Thuy., Maalej, Chiraz Jaafar., Catherine, Charcosset., Fessi. Hatem. 2012. Colloids and Surfaces b: Biointerface Liposome and Nisosome Preparation Using a Membrane Contractor for Scale-up. *Elsevier*. Vol 94, 15-21.
- Pathak, Y, dan Thassu, D. 2009. *Drug Delivery Nanoparticles Formulation and Characterization*. New York: Informa Healthcare
- Purnamasari, S.D. 2012. Formulasi Dan Uji Penetrasi Natrium Diklofenak dalam Emulsi dan Mikroemulsi Menggunakan Virgin Coconut Oil (VCO) sebagai Fase Minyak [Skripsi]. Jakarta: Jurusan Farmasi Universitas Indonesia.
- Rowe, R.C., Sheckey, P.J., dan Quinn, M.E., 2009, *Handbook of Pharmaceutical excipients, Sixth Edition*. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association.
- Shah P, Bhalodia D, Shelat P. 2010. *Nanoemulsion: A Pharmaceutical Review*. India: Sys Rev Pharm.
- Shakeel, F dan Ramadan, W. 2010. Transdermal Delivery of Anticancer Drug Caffeine from Water-in-Oil Nanoemulsion. *Journal of Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. Vol.75 No. 1:356-362
- Shankar, R., et al. 2015. Formulation and Evaluation of Nanoemulsion for Solubility Enhancement of Ketokonazole. *International Journal of Research in pharmaceutical and nano Sciences*; India.
- Shargel, Leon, et al. 2004. Physiologic Factors Related to Drug Absorption. In: *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics 5th ed*.
- Sharma, A., dan C.P. Jain. 2012. Solid dispersion: A promising technique to enhance solubility of poorly water soluble drug. *International Journal of Drug Delivery*. Vol.3. No. 5:149-170.
- Sharma, B., et al. 2012. *Future Project of Nanotechnology in Development of Anti-Aging Formulations*. Rajpura: Chitkara College of Pharmacy, Chitkara University.
- Sharma, N., Bansal, M., Visht, S., Sharma, P., dan Kulkarni, G. 2010. Nanoemulsion: A New Concept of Delivery System. *Chronicles of Young Scientist*. Vol.1 No.2:2-6.
- Simpson E, Hanifin M. 2005. Atopic Dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Vol. 53:115-28.
- Singhvi, G dan Singh, M. 2011. In-Vitro Drug Release Characterization of Models. *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research*. Vol. 2 No.1:77-84.

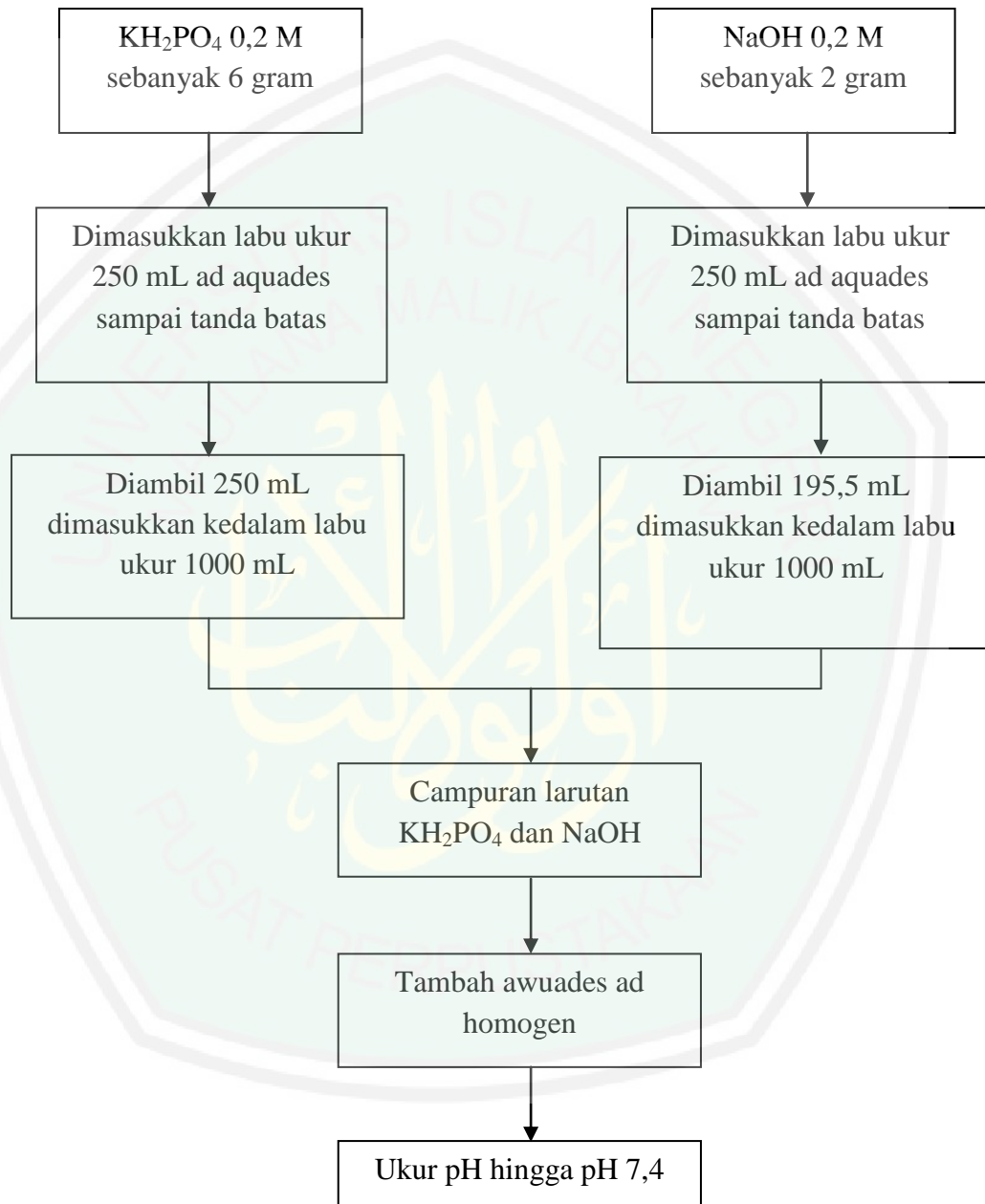
- Sinko, Patrick J. 2006. *Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika Martin* Ed V. Jakarta : EGC.
- Sularsito, S.A., Subaryo, R.W.R. 1994. *Dermatitis Kontak Alergi* dalam: Soebono H, Rikyanto, eds. *Kumpulan Makalah Seminar Dermatitis Kontak*. Yogyakarta: FK UGM.
- Talegaonkar, S., et al. 2008. Microemulsion: A Novel Approach to Enhanced Drug Delivery. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. Vol.2:238-257
- Tranggono, R.I dan Latifah, F. 2007. *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama.
- Thakker, Kailas D. dan Wendy H. Chern. 2003. Development and Validation of In Vitro Release Tests for Semisolid Dosage Forms Case Study. *In: Dissolution Technologies*.
- Uchechi, O., Ogbonna, J., D.N., dan Attama, A., 2014. Nanoparticels for Dermal and Transdermal Drug Delivery. *Application of Nanotechnology in Drug Delivery*. Vol. 2 No. 4:193-235.
- Ulfah, Mu'awanah., Isnin, Aulia., Bambang, Setiaji., dan Syoufian, Akhmad. 2014. *Pengaruh Konsentrasi Virgin Coconut Oil (VCO) Terhadap Stabilitas Emulsi Kosmetik dan Nilai Sun Protection Factor (SPE)*. Berkala MIPA (24) 1. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada.
- Utami, Suci Syafitri. 2012. *Formulasi dan Uji Penetrasi In Vitro Nanoemulsi, Nanoemulsi Gel, dan Gel Kurkumin [Skripsi]*. Depok : Program Studi Farmasi Universitas Indonesia.
- Van Der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Eggink HF, Coenraads PJ, for the Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group. 1999. The Management of Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Adults with Topical Fluticasone Propionate. *British Journal of Dermatology*. Vol. 140: 1114-21
- Voight. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Diterjemahkan oleh Soendani N. S. Yogyakarta: UGM Press.
- Williams, H.C. 2005. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. Vol. 4 No. 352:2314-32124.
- Williams, A.C dan Barry, B.W. 2004. Penetration Enhancer. *Advanced Drug Delivery Review*. Vol. 26 No.5: 02-16.
- Yati, K. Lucida, H., Ben, E.S. 2011. Evaluasi Stabilitas Fisik Mikroemulsi Natrium Askorbil Fosfat Berbasis Minyak Kelapa Murni (*Virgin Coconut Oil*). *Farmasains*. Vol. 1 No.3: 107-111



LAMPIRAN

Lampiran 1: Skema Kerja**A. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6**

B. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4



Perhitungan Bahan yang Dibutuhkan dalam Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6 dan pH 7,4

➤ KH_2PO_4

$$M = \frac{\text{gram}}{Mr} \times \frac{1000}{V}$$

$$0,2 = \frac{\text{gram}}{136,08} \times \frac{1000}{250}$$

$$0,2 = \frac{1000 \times \text{gram}}{34020}$$

$$\text{Gram} = 6,804 \text{ gram}$$

➤ NaOH

$$M = \frac{\text{gram}}{Mr} \times \frac{1000}{V}$$

$$0,2 = \frac{\text{gram}}{40} \times \frac{1000}{250}$$

$$0,2 = \frac{1000 \times \text{gram}}{10000}$$

$$\text{Gram} = 2 \text{ gram}$$

C. Pembuatan Kurva Kalibrasi Hidrokortison

- Pembuatan Larutan Baku Induk Hidrokortison 500 ppm

Ditimbang hidrokortison sebanyak 50 mg

Dilarutkan dengan etanol secukupnya
hingga larut

Ditambahkan larutan dapar fosfat pH 7,4
dalam labu ukur 100 mL

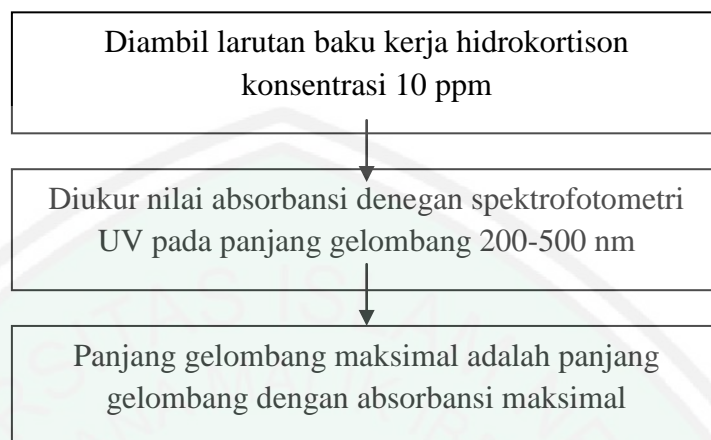
Dihomogenkan

- Pembuatan Larutan Baku Kerja Hidrokortison

Dibuat larutan baku kerja dari pengenceran larutan
baku induk Hidrokortison

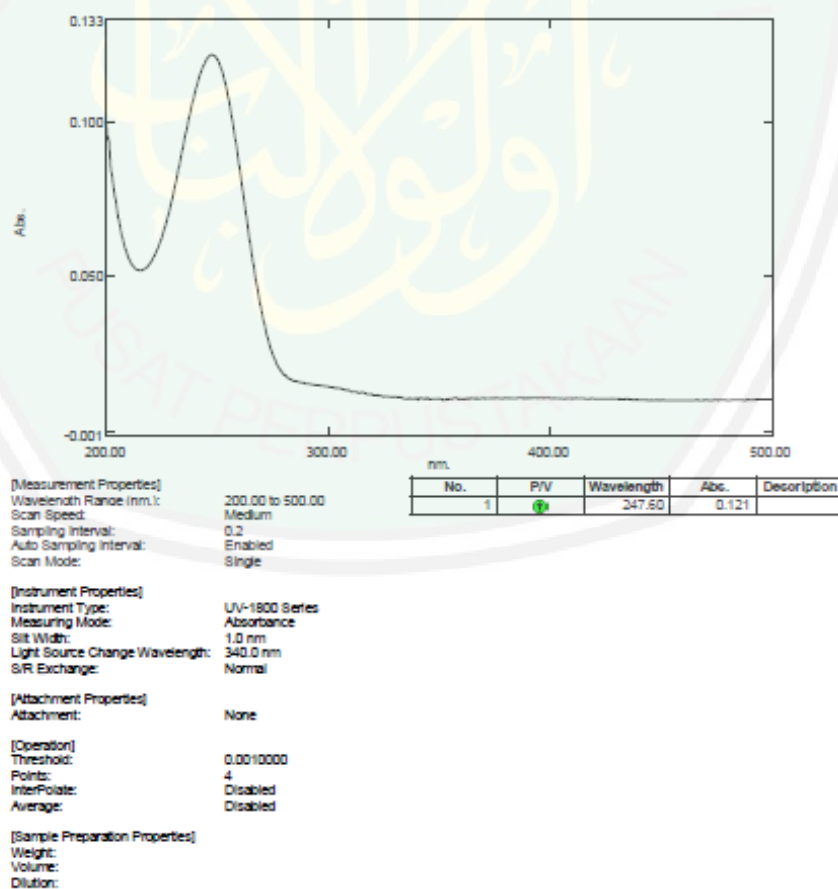
Larutan baku kerja hidrokortison konsentrasi 0,5; 1;
2; 5; 10; 15; dan 20 ppm

➤ Penentuan Panjang Gelombang Maksimal Hidrokortison

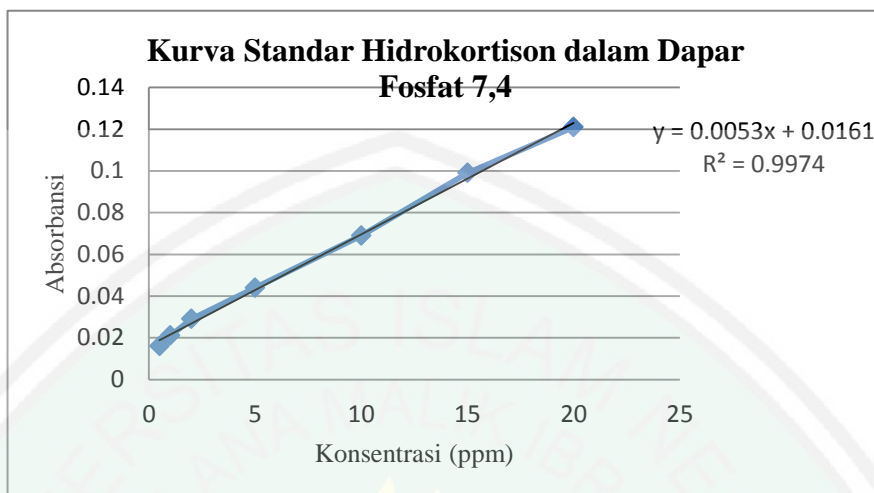


Lampiran 2. Analisis Kadar Hidrokortison

A. Gambar Profil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Hasil Serapan Hidrokortison dalam Dapar Fosfat pH 7,4



B. Gambar Kurva Baku Hidrokortison dalam Dapar Fosfat pH 7,4



Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
0,5	0,016
1	0,021
2	0,029
5	0,044
10	0,069
15	0,099
20	0,121

Lampiran 3. Pembuatan Sediaan Nanoemulsi dan Nanoemulsi Gel

A. Perhitungan surfaktan

- HLB *Palm Oil* : 8

- HLB Tween 80 : 15

-HLB Propilen Glikol : 3,4

$$\text{➤ Tween 80} = \frac{8-3,4}{15-3,4} \times 100\% = \frac{4,6}{11,6} \times 100\% = 39,65\%$$

$$\text{➤ Propilen glikol} = 100\% - 39,65\% = 60,34\%$$

➤ Bobot Tween 80 = $\frac{39,65}{100} \times 5 \text{ gram} = 1,98 \text{ gram}$

➤ Bobot propilen glikol = $\frac{60,34}{100} \times 5 \text{ gram} = 3,01 \text{ gram}$

B. Formulasi Nanoemulsi

No	Bahan	Fungsi	Formula					
			Nanoemulsi % (<i>b/b</i>)			Nanoemulsi (blanko) % (<i>b/b</i>)		
			I _A	I _B	I _C	II _A	II _B	II _C
1.	Hidrokortison	Bahan aktif	1	1	1	-	-	-
2.	<i>Palm oil</i>	Fase minyak	10	12	14	10	12	14
3.	Tween 80	Surfaktan	45	45	45	45	45	45
4.	Etanol	Kosurfaktan	10	10	10	10	10	10
5.	Propilen Glikol	Kosolven	10	10	10	10	10	10
6.	Dapar Fosfat pH 6	Pelarut	Add 100					

C. Formulasi Basis Gel

No	Bahan	Fungsi	Konsentrasi % (<i>b/b</i>)
1.	HPMC 4000	<i>Gelling agent</i>	10
2.	Gliserin	Humektan	5
3.	Nipagin	Pengawet	0,1
4.	Nipazol	Pengawet	0,01
5.	Aquades bebas CO ₂	Pelarut	Ad 100%

D. Perhitungan Pengambilan Bahan Nanoemulsi F1

- Hidrokortison $= \frac{1}{100} \times 30 \text{ gram} = 0,3 \text{ gram}$
- Palm oil $= \frac{10}{100} \times 30 \text{ gram} = 3 \text{ gram}$
- Tween 80 $= \frac{45}{100} \times 30 \text{ gram} = 13,5 \text{ gram}$
- Etanol 96% $= \frac{10}{100} \times 30 \text{ gram} = 3 \text{ gram}$
- Propilen glikol $= \frac{10}{100} \times 30 \text{ gram} = 3 \text{ gram}$
- Dapar fosfat pH 6 $= \frac{24}{100} \times 30 \text{ gram} = 7,2 \text{ gram}$

E. Perhitungan Pengambilan Bahan F2

- Hidrokortison $= \frac{1}{100} \times 30 \text{ gram} = 0,3 \text{ gram}$
- Palm oil $= \frac{12}{100} \times 30 \text{ gram} = 3,6 \text{ gram}$
- Tween 80 $= \frac{45}{100} \times 30 \text{ gram} = 13,5 \text{ gram}$
- Etanol 96% $= \frac{10}{100} \times 30 \text{ gram} = 3 \text{ gram}$
- Propilen glikol $= \frac{10}{100} \times 30 \text{ gram} = 3 \text{ gram}$
- Dapar fosfat pH 6 $= \frac{22}{100} \times 30 \text{ gram} = 6,6 \text{ gram}$

F. Perhitungan Pengambilan Bahan F3

- Hidrokortison $= \frac{1}{100} \times 30 \text{ gram} = 0,3 \text{ gram}$
- Palm oil $= \frac{14}{100} \times 30 \text{ gram} = 4,2 \text{ gram}$
- Tween 80 $= \frac{45}{100} \times 30 \text{ gram} = 13,5 \text{ gram}$
- Etanol 96% $= \frac{10}{100} \times 30 \text{ gram} = 3 \text{ gram}$
- Propilen glikol $= \frac{10}{100} \times 30 \text{ gram} = 3 \text{ gram}$
- Dapar fosfat pH 6 $= \frac{20}{100} \times 30 \text{ gram} = 6 \text{ gram}$

G. Perhitungan Pengambilan Bahan Basis Gel

- HPMC $= \frac{10}{100} \times 30 \text{ gram} = 3 \text{ gram}$
- Gliserin $= \frac{5}{100} \times 30 \text{ gram} = 1,5 \text{ gram}$
- Nipagin $= \frac{0,1}{100} \times 30 \text{ gram} = 0,03 \text{ gram}$
- Nipasol $= \frac{0,01}{100} \times 30 \text{ gram} = 0,003 \text{ gram}$
- Aquades bebas CO₂ $= \frac{8,5}{100} \times 30 \text{ gram} = 2,55 \text{ gram}$

Lampiran 4. Evaluasi Karakteristik Nanoemulsi dan Nanoemulsi Gel

1. Hasil pengujian pH

pH Nanoemulsi Hidrokortison			
	F1	F2	F3
R1	5,80	5,50	5,50
R2	5,60	5,80	5,30
R3	5,60	5,70	5,40
Rerata ± SD	5,67 ± 0,11	5,67 ± 0,15	5,4 ± 0,10

pH Nanoemulsi Gel Hidrokortison			
	F1	F2	F3
R1	5,60	5,50	5,70
R2	5,30	5,70	5,40
R3	5,80	5,30	5,20
Rerata ± SD	5,57 ± 0,25	5,5 ± 0,20	5,43 ± 0,25

A. Hasil statistik pengujian pH Nanoemulsi

- Uji Normalitas

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		pH
N		9
Normal Parameters ^a	Mean	5.5778
	Std. Deviation	.17159
Most Extreme Differences	Absolute	.125
	Positive	.119
	Negative	-.125
Kolmogorov-Smirnov Z		.374
Asymp. Sig. (2-tailed)		.999

a. Test distribution is Normal.

- Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

pH

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.462	2	6	.651

- Uji *One way* ANOVA

ANOVA

pH

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.142	2	.071	4.571	.062
Within Groups	.093	6	.016		
Total	.236	8			

B. Hasil Statistik Pengujian Karakteristik pH Nanoemulsi Gel

- Uji Normalitas

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		pH
N		9
Normal Parameters ^a	Mean	5.5000
	Std. Deviation	.21213
Most Extreme Differences	Absolute	.160
	Positive	.160
	Negative	-.160
Kolmogorov-Smirnov Z		.481
Asymp. Sig. (2-tailed)		.975

a. Test distribution is Normal.

- **Uji Homogenitas**
Test of Homogeneity of Variances

pH

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.131	2	6	.880

- **Uji One way ANOVA**

ANOVA

pH

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.027	2	.013	.240	.794
Within Groups	.333	6	.056		
Total	.360	8			

C. Uji Paired t-test Nanoemulsi dan Nanoemulsi Gel

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 NANOEMULSI	5.5800	3	.15588	.09000
NANOEMULSIGEL	5.5000	3	.07000	.04041

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 NANOEMULSI & NANOEMULSIGEL	3	.866	.333

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	Df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	NANOEMULSI – NANOEMULSIGEL	.08000	.10149	.05859	-.17211	.33211	1.365	2	.305

2. Hasil Pengujian Ukuran Partikel Nanoemulsi

Formula Nanoemulsi	Replikasi	Ukuran Partikel (nm)	Polidispersitas Indeks
I (10%)	R1	382,50	0,585
	R2	398,40	0,603
	R3	339,50	0,645
	rerata ± SD	373,40 ± 30,52	0,61 ± 0,03
II (12%)	R1	425,10	0,457
	R2	396,00	0,356
	R3	377,50	0,293
	rerata ± SD	399,50 ± 23,99	0,45 ± 0,14
III (14%)	R1	456,40	0,454
	R2	520,70	0,482
	R3	429,80	0,426
	rerata ± SD	468,90 ± 46,73	0,45 ± 0,02

A. Hasil statistik pengujian ukuran partikel nanoemulsi

- Uji Normalitas

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		UkuranPartikel
N		9
Normal Parameters ^a	Mean	413.9778
	Std. Deviation	52.45536
Most Extreme Differences	Absolute	.172
	Positive	.172
	Negative	-.132
Kolmogorov-Smirnov Z		.517
Asymp. Sig. (2-tailed)		.952

a. Test distribution is Normal.

- Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

UkuranPartikel

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.019	2	6	.416

- Uji *One way* ANOVA

UkuranPartikel	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	14628.816	2	7314.408	5.944	.038
Within Groups	7383.700	6	1230.617		
Total	22012.516	8			

- Uji Post Hoc

Formula	si	N	Subset for alpha = 0.05	
			1	2
Tukey HSD ^a	F1	3	373.4333	
	F2	3	399.5333	399.5333
	F3	3		468.9667
	Sig.		.654	.112

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

3. Hasil Pengujian Ukuran Partikel Nanoemulsi Gel

Formula Nanoemulsi Gel	Replikasi	Ukuran Prtikel (nm)	Polidispersitas Indeks
I (10%)	R1	663,50	0,752
	R2	355,10	0,864
	R3	325,00	0,410
	rerata ± SD	447,80 ± 187,34	0,53 ± 0,19
II (12%)	R1	545,40	0,666
	R2	544,40	0,480
	R3	540,00	0,489
	rerata ± SD	543,20 ± 2,87	0,54 ± 0,10
III (14%)	R1	520,90	0,430
	R2	505,90	0,450
	R3	523,70	0,429
	rerata ± SD	516,80 ± 9,57	0,43 ± 0,01

A. Hasil statistik pengujian ukuran partikel nanoemulsi gel

- Uji Normalitas

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		UkuranPartikel
N		9
Normal Parameters ^a	Mean	502.6556
	Std. Deviation	103.05073
Most Extreme Differences	Absolute	.290
	Positive	.228
	Negative	-.290
Kolmogorov-Smirnov Z		.871
Asymp. Sig. (2-tailed)		.434

- Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

UkuranPartikel

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
14.107	2	6	.005

- Uji Kruskal-wallis

Test Statistics^{a,b}

		UkuranPartikel
Chi-Square		5.600
Df		2
Asymp. Sig.		.061

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Formulasi

- Uji Paired t-test Nanoemulsi dan Nanoemulsi Gel

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	NANOEMULSI	4.1393E2	3	49.35892	28.49739
	NANOEMULSIGEL	5.0260E2	3	49.25972	28.44011

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	NANOEMULSI & NANOEMULSIGEL	3	.497	.669

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	NANOEMULSI - NANOEMULSIGEL								

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean				
Pair 1	NANOEMULSI	4.1393E2	3	49.35892	28.49739				
Pair 1	NANOEMULSI - NANOEMULSI GEL	-8.86667E1	49.46780	28.56025	-211.55150	34.21816	-3.105	2	.090

4. Hasil uji pengebakan nanoemulsi

F	Repli kasi	Bahan Aktif	Absorbansi	Kadar Hitung (ppm)	Slope (b)	Intersep (a)	% EE	Rata-rata	SD	%KV
F1	I	1%	0,073	11,40	0,005	0,016	88,60	87,93	0,70	0,80
	II		0,080	12,80	0,005	0,016	87,20			
	III		0,076	12,00	0,005	0,016	88,00			
F2	I	1%	0,079	12,60	0,005	0,016	87,40	85,87	1,42	1,65
	II		0,088	14,40	0,005	0,016	85,60			
	III		0,093	15,40	0,005	0,016	84,60			
F3	I	1%	0,097	16,20	0,005	0,016	83,80	81,80	2,50	3,05
	II		0,103	17,40	0,005	0,016	82,60			
	III		0,121	21,00	0,005	0,016	79,00			

A. Hasil statistik uji pengebakan nanoemulsi

• Uji Normalitas

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		EE
N		9
Normal Parameters ^a	Mean	85.2000
	Std. Deviation	3.08058
Most Extreme Differences	Absolute	.186
	Positive	.135
	Negative	-.186
Kolmogorov-Smirnov Z		.559
Asymp. Sig. (2-tailed)		.913

a. Test distribution is Normal.

- **Uji Homogenitas**
Test of Homogeneity of Variances

EE

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.725	2	6	.144

- **Uji One way ANOVA**

ANOVA

EE	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	58.427	2	29.213	10.020	.012
Within Groups	17.493	6	2.916		
Total	75.920	8			

- **Uji Post Hoc**

Multiple Comparisons

Dependent Variable:EE

	(I) FORMU LA	(J) FORMU LA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	F1	F2	2.06667	1.39417	.363	-2.2110	6.3444
		F3	6.13333 [*]	1.39417	.011	1.8556	10.4110
	F2	F1	-2.06667	1.39417	.363	-6.3444	2.2110
		F3	4.06667	1.39417	.060	-.2110	8.3444
	F3	F1	-6.13333 [*]	1.39417	.011	-10.4110	-1.8556
		F2	-4.06667	1.39417	.060	-8.3444	.2110
Bonferroni	F1	F2	2.06667	1.39417	.566	-2.5166	6.6499
		F3	6.13333 [*]	1.39417	.014	1.5501	10.7166
	F2	F1	-2.06667	1.39417	.566	-6.6499	2.5166
		F3	4.06667	1.39417	.080	-.5166	8.6499
	F3	F1	-6.13333 [*]	1.39417	.014	-10.7166	-1.5501
		F2	-4.06667	1.39417	.080	-8.6499	.5166

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

EE

	FORMU LA	N	Subset for alpha = 0.05	
			1	2
Tukey HSD ^a	F3	3	81.8000	
	F2	3	85.8667	85.8667
	F1	3		87.9333
	Sig.		.060	.363

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

EE

FORMULA	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	
Tukey HSD ^a	F3	3	81.8000	
	F2	3	85.8667	85.8667
	F1	3		87.9333
	Sig.		.060	.363

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

5. Hasil uji penjabakan nanoemulsi gel

F	Replikasi	Bahan Aktif	Absorbansi	Kadar Hitung (ppm)	Slope (b)	Intersep (a)	% EE	Rata-rata	SD	%KV
F1	I	1%	0,088	14,40	0,005	0,016	85,60	85,13	0,99	1,16
	II		0,087	14,20	0,005	0,016	85,80			
	III		0,096	16,00	0,005	0,016	84,00			
F2	I	1%	0,098	16,40	0,005	0,016	83,60	82,80	1,56	1,89
	II		0,097	16,20	0,005	0,016	83,80			
	III		0,111	19,00	0,005	0,016	81,00			
F3	I	1%	0,112	19,20	0,005	0,016	80,80	79,87	0,83	1,04
	II		0,118	20,40	0,005	0,016	79,60			
	III		0,120	20,80	0,005	0,016	79,20			

A. Hasil statistik uji penjabakan nanoemulsi gel

- Uji Normalitas

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		EE
N		9
Normal Parameters ^a	Mean	82.6000
	Std. Deviation	2.50000
Most Extreme Differences	Absolute	.211
	Positive	.183
	Negative	-.211
Kolmogorov-Smirnov Z		.633
Asymp. Sig. (2-tailed)		.818

a. Test distribution is Normal.

• Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

EE

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.616	2	6	.274

• Uji One way ANOVA

ANOVA

EE	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	41.787	2	20.893	15.263	.004
Within Groups	8.213	6	1.369		
Total	50.000	8			

• Uji Post Hoc

Multiple Comparisons

Dependent Variable:EE

	(I) FORMU LA	(J) FORMU LA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	F1	F2	2.33333	.95530	.110	-.5978	5.2644
		F3	5.26667*	.95530	.004	2.3356	8.1978
	F2	F1	-2.33333	.95530	.110	-5.2644	.5978
		F3	2.93333*	.95530	.050	.0022	5.8644
	F3	F1	-5.26667*	.95530	.004	-8.1978	-2.3356
		F2	-2.93333*	.95530	.050	-5.8644	-.0022
Bonferroni	F1	F2	2.33333	.95530	.151	-.8072	5.4738
		F3	5.26667*	.95530	.004	2.1262	8.4072
	F2	F1	-2.33333	.95530	.151	-5.4738	.8072
		F3	2.93333	.95530	.066	-.2072	6.0738
	F3	F1	-5.26667*	.95530	.004	-8.4072	-2.1262
		F2	-2.93333	.95530	.066	-6.0738	.2072

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

EE

	FORMU LA	N	Subset for alpha = 0.05	
			1	2
Tukey HSD ^a	F3	3	79.8667	
	F2	3		82.8000
	F1	3		85.1333
	Sig.		1.000	.110

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Multiple Comparisons

Dependent Variable:EE

	(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	F1	F2	2.33333	.95530	.110	-.5978	5.2644
		F3	5.26667 [*]	.95530	.004	2.3356	8.1978
	F2	F1	-2.33333	.95530	.110	-5.2644	.5978
		F3	2.93333 [*]	.95530	.050	.0022	5.8644
	F3	F1	-5.26667 [*]	.95530	.004	-8.1978	-2.3356
		F2	-2.93333 [*]	.95530	.050	-5.8644	-.0022
Bonferroni	F1	F2	2.33333	.95530	.151	-.8072	5.4738
		F3	5.26667 [*]	.95530	.004	2.1262	8.4072
	F2	F1	-2.33333	.95530	.151	-5.4738	.8072
		F3	2.93333	.95530	.066	-.2072	6.0738
	F3	F1	-5.26667 [*]	.95530	.004	-8.4072	-2.1262
		F2	-2.93333	.95530	.066	-6.0738	.2072

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

• **Uji Paired t-test Nanoemulsi dan Nanoemulsi Gel**

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	NANOEMULSI	96.6000	2	1.03238	.73000
	NANOEMULSIGEL	94.9000	2	1.45664	1.03000

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	NANOEMULSI & NANOEMULSIGEL	2	1.000	.000

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	Df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	NANOEMULSI - NANOEMULSI GEL	1.70000	.42426	.30000	-2.11186	5.51186	5.667	1	.111

B. Contoh Perhitungan Efisiensi Penjerapan

Perhitungan Nanoemulsi formula 1 (R1)

Nilai absorbansi (y) = 0,028

Persamaan regresi $y = 0,005x + 0,016$

Kadar hitung (x) = $\frac{y-a}{b} \times fp = \frac{0,028-0,016}{0,005} = 2,4$ ppm

% EE = $\frac{100-2,4}{10000} \times 100\% = 97,6\%$

6. Hasil Uji Stabilitas Nanoemulsi

- Suhu ruang

NE HK	F1	F2	F3
R1	5,70	5,40	5,40
R2	5,40	5,60	5,10
R3	5,50	5,60	5,30
Rerata ± SD	5,53± 0,15	5,53± 0,11	5,27± 0,15

- Suhu tinggi

NE HK	F1	F2	F3
R1	5,60	5,30	5,30
R2	5,30	5,60	5,10
R3	5,40	5,40	5,10
Rerata ± SD	5,43± 0,15	5,43± 0,15	5,17± 0,11

- Suhu rendah

NE HK	F1	F2	F3
R1	5,60	5,30	5,30
R2	5,50	5,50	5,00
R3	5,30	5,00	5,60
Rerata ± SD	5,47± 0,15	5,27± 0,25	5,30± 0,30

A. Hasil statistik uji stabilitas nanoemulsi

- Suhu ruang

- F1

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	SEBELUM	5.6667	3	.11547	.06667
	SESUDAH	5.5333	3	.15275	.08819

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	SEBELUM & SESUDAH	3	.945	.212

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	SEBELUM - SESUDAH	.13333	.05774	.03333	-.01009	.27676	4.000	2	.057

- F2

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	SEBELUM	5.6667	3	.15275	.08819
	SESUDAH	5.5333	3	.11547	.06667

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	SEBELUM & SESUDAH	3	.945	.212

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	SEBELUM - SESUDAH	.13333	.05774	.03333	-.01009	.27676	4.000	2	.057

- F3

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	SEBELUM	5.4000	3	.10000	.05774
	SESUDAH	5.2667	3	.15275	.08819

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 SEBELUM & SESUDAH	3	.982	.121

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	SEBELUM - SESUDAH	.13333	.05774	.03333	-.01009	.27676	4.000	2	.057

- **Suhu tinggi**

- **F1**

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 SEBELUM	5.6667	3	.11547	.06667
SESUDAH	5.4333	3	.15275	.08819

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 SEBELUM & SESUDAH	3	.945	.212

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	Df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	SEBELUM - SESUDAH	.23333	.05774	.03333	.08991	.37676	7.000	2	.020

- **F2**

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 SEBELUM	5.6667	3	.15275	.08819
SESUDAH	5.4333	3	.15275	.08819

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 SEBELUM & SESUDAH	3	.929	.242

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean				
Pair 1	SEBELUM	5.6667	3	.11547	.06667				
Pair 1	SEBELUM - SESUDAH	.20000	.10000	.05774	-.04841	.44841	3.464	2	.074

➤ **F2**

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	SEBELUM	5.6667	3	.15275	.08819
	SESUDAH	5.2667	3	.25166	.14530

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	SEBELUM & SESUDAH	3	.217	.861

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	Df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	SEBELUM - SESUDAH	.40000	.26458	.15275	-.25724	1.05724	2.619	2	.120

➤ **F3**

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	SEBELUM	5.4000	3	.10000	.05774
	SESUDAH	5.3000	3	.30000	.17321

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	SEBELUM & SESUDAH	3	.500	.667

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	Df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	SEBELUM - SESUDAH	.10000	.26458	.15275	-.55724	.75724	.655	2	.580

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean				
Pair 1 SEBELUM	5.5667	3	.25166	.14530				
Pair 1 SEBELUM – SESUDAH	.06667	.05774	.03333	-.07676	.21009	2.000	2	.184

➤ F2**Paired Samples Statistics**

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 SEBELUM	5.5000	3	.20000	.11547
Pair 1 SESUDAH	5.3667	3	.15275	.08819

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 SEBELUM & SESUDAH	3	.982	.121

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	SEBELUM – SESUDAH	.13333	.05774	.03333	-.01009	.27676	4.000	2	.057

➤ F3**Paired Samples Statistics**

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 SENELUM	5.4333	3	.25166	.14530
Pair 1 SESUDAH	5.3000	3	.26458	.15275

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 SENELUM & SESUDAH	3	.976	.139

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	SENELUM - SESUDAH	.13333	.05774	.03333	-.01009	.27676	4.000	2	.057

- **Suhu Tinggi**

- **F1**

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	SEBELUM	5.5667	3	.25166	.14530
	SESUDAH	5.3000	3	.20000	.11547

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	SEBELUM & SESUDAH	3	.993	.073

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	SEBELUM - SESUDAH	.26667	.05774	.03333	.12324	.41009	8.000	2	.015

- **F2**

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	SEBELUM	5.5000	3	.20000	.11547
	SESUDAH	5.2667	3	.11547	.06667

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	SEBELUM & SESUDAH	3	.866	.333

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	Df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	SEBELUM - SESUDAH	.23333	.11547	.06667	-.05351	.52018	3.500	2	.073

- **F3**

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	SEBELUM	5.4333	3	.25166	.14530
	SESUDAH	5.1667	3	.20817	.12019

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 SEBELUM	5.4333	3	.25166	.14530
Pair 1 SEBELUM & SESUDAH		3	.986	.106

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	SEBELUM - SESUDAH	.26667	.05774	.03333	.12324	.41009	8.000	2	.015

• **Suhu Rendah**

➤ **F1**

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 SEBELUM	5.5667	3	.25166	.14530
Pair 1 SESUDAH	5.3667	3	.30551	.17638

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 SEBELUM & SESUDAH	3	.954	.194

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	Df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	SEBELUM - SESUDAH	.20000	.10000	.05774	-.04841	.44841	3.464	2	.074

➤ **F2**

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 SEBELUM	5.5000	3	.20000	.11547
Pair 1 SESUDAH	5.2000	3	.17321	.10000

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 SEBELUM & SESUDAH	3	.866	.333

Paired Samples Test

	Paired Differences	t	df	Sig. (2-
--	--------------------	---	----	----------

	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
				Lower	Upper			
Pair 1 SEBELUM - SESUDAH	.30000	.10000	.05774	.05159	.54841	5.196	2	.035

➤ **F3**

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 SEBELUM	5.4333	3	.25166	.14530
SESUDAH	5.1667	3	.20817	.12019

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 SEBELUM & SESUDAH	3	.986	.106

Paired Samples Test

	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
				Paired Differences				
				Lower	Upper			
Pair 1 SEBELUM - SESUDAH	.26667	.05774	.03333	.12324	.41009	8.000	2	.015

B. Hasil Uji Statistik Perbandingan Uji Stabilitas Nanoemulsi dan Nanoemulsi Gel Hidrokortison

- **Suhu Ruang**

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 NANOEMULSI	5.4433	3	.15011	.08667
NANOEMULSIGEL	5.3900	3	.10149	.05859

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 NANOEMULSI & NANOEMULSIGEL	3	.768	.443

Paired Samples Test

	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
				Paired Differences				
				Lower	Upper			
Pair 1 NANOEMULSI - NANOEMULSIGEL	.05333	.09713	.05608	-.18794	.29461	.951	2	.442

- **Suhu Tinggi**

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	NANOEMULSI	5.34333	3	.150111	.086667
	NANOEMULSIGEL	5.24667	3	.068069	.039299

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	NANOEMULSI & NANOEMULSIGEL	3	.975	.141

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	NANOEMULSI - NANOEMULSIGEL	.096667	.085049	.049103	-.114607	.307940	1.969	2	.188

- **Suhu Rendah**

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	NANOEMULSI	5.3467	3	.10786	.06227
	NANOEMULSIGEL	5.2467	3	.10786	.06227

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	NANOEMULSI & NANOEMULSIGEL	3	.961	.178

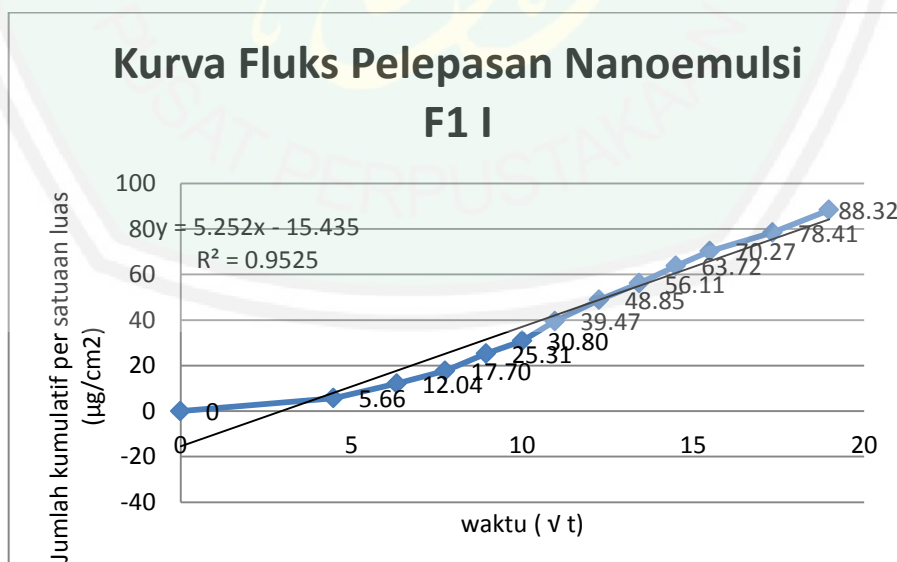
Paired Samples Test

		Paired Differences					t	Df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	NANOEMULSI - NANOEMULSIGEL	.10000	.03000	.01732	.02548	.17452	5.774	2	.029

8. Hasil Uji Pelepasan Nanoemulsi

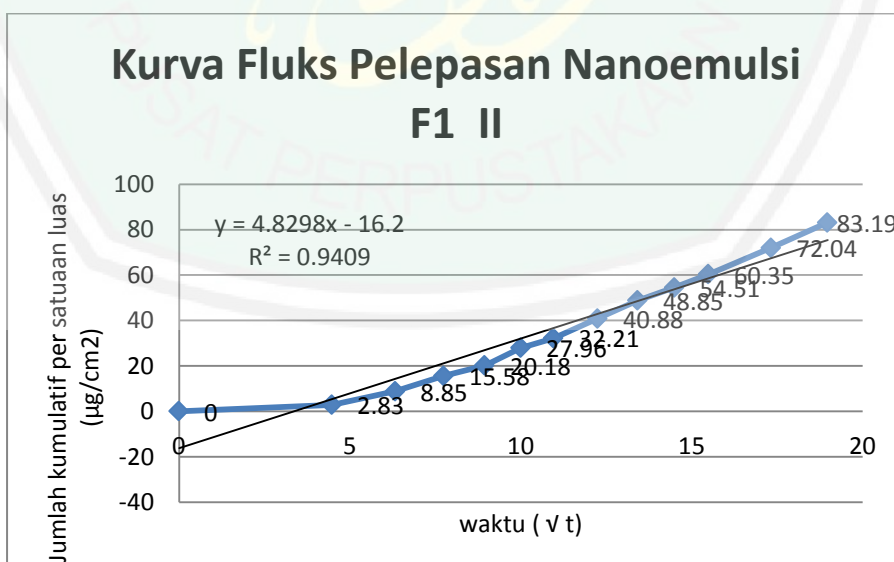
➤ F1 R1

Menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar sebenarnya	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F1 (I)	F1 (I)-blanko					
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	4,47	0,002	0,022	0,020	0,80	0,00	0,80	12,80	5,66
40	6,32	0,001	0,025	0,024	1,60	0,10	1,70	27,20	12,04
60	7,75	0,003	0,030	0,027	2,20	0,30	2,50	40,00	17,70
80	8,94	0,002	0,033	0,031	3,00	0,58	3,58	57,20	25,31
100	10,00	0,002	0,035	0,033	3,40	0,95	4,35	69,60	30,80
120	10,95	0,001	0,038	0,037	4,20	1,38	5,58	89,20	39,47
150	12,25	0,004	0,045	0,041	5,00	1,90	6,90	110,40	48,85
180	13,42	0,001	0,044	0,043	5,40	2,53	7,93	126,80	56,11
210	14,49	0,003	0,048	0,045	5,80	3,20	9,00	144,00	63,72
240	15,49	0,002	0,048	0,046	6,00	3,93	9,93	158,80	70,27
300	17,32	0,003	0,051	0,048	6,40	4,68	11,08	177,20	78,41
360	18,97	0,001	0,052	0,051	7,00	5,48	12,48	199,60	88,32



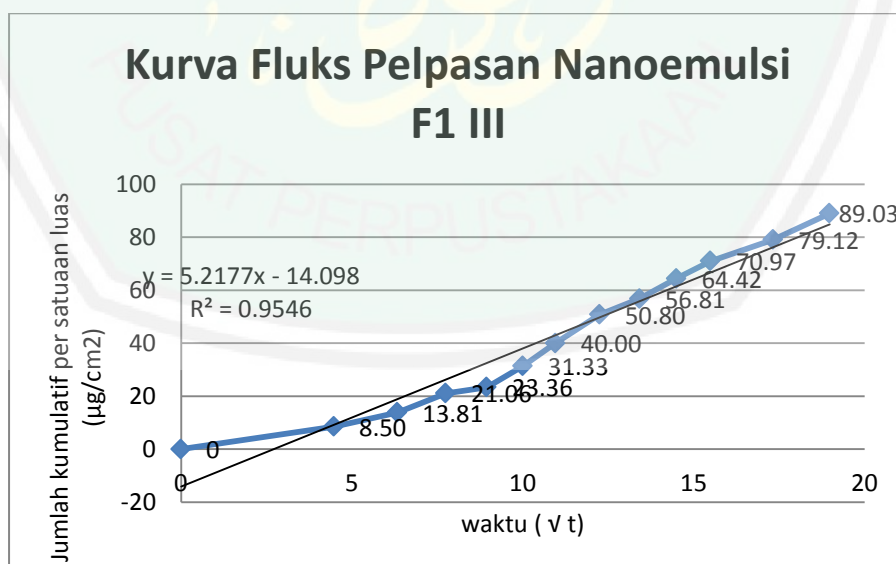
➤ F1 R2

Menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar sebenarnya	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F1 (I)	F1 (I)-blanko					
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	4,47	0,003	0,021	0,018	0,40	0,00	0,40	6,40	2,83
40	6,32	0,003	0,025	0,022	1,20	0,05	1,25	20,00	8,85
60	7,75	0,002	0,028	0,026	2,00	0,20	2,20	35,20	15,58
80	8,94	0,002	0,030	0,028	2,40	0,45	2,85	45,60	20,18
100	10,00	0,001	0,033	0,032	3,20	0,75	3,95	63,20	27,96
120	10,95	0,002	0,035	0,033	3,40	1,15	4,55	72,80	32,21
150	12,25	0,001	0,038	0,037	4,20	1,58	5,78	92,40	40,88
180	13,42	0,001	0,041	0,040	4,80	2,10	6,90	110,40	48,85
210	14,49	0,002	0,043	0,041	5,00	2,70	7,70	123,20	54,51
240	15,49	0,002	0,044	0,042	5,20	3,33	8,53	136,40	60,35
300	17,32	0,003	0,050	0,047	6,20	3,98	10,18	162,80	72,04
360	18,97	0,004	0,055	0,051	7,00	4,75	11,75	188,00	83,19



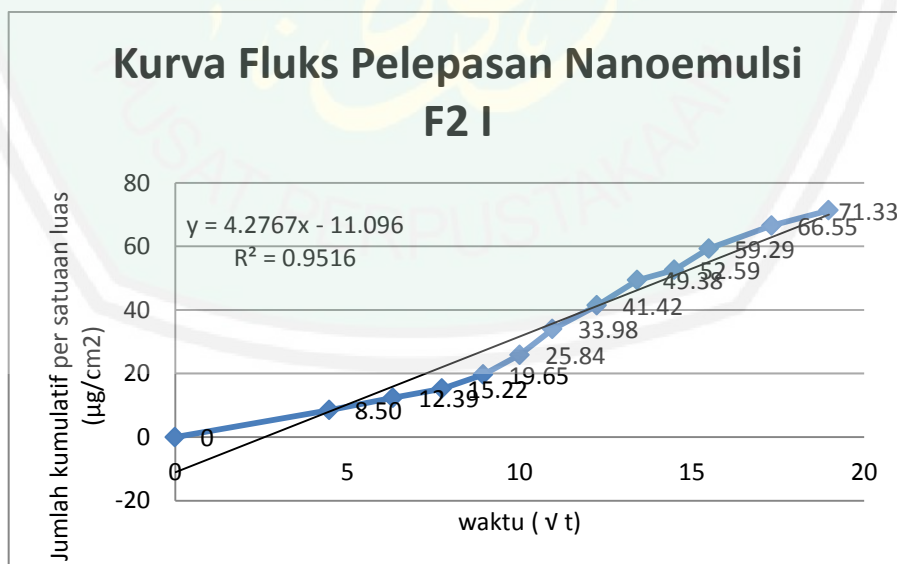
➤ F1 R3

Menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar sebenarnya	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F1 (I)	F1 (I)-blanko					
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	4,47	0,002	0,024	0,022	1,20	0,00	1,20	19,20	8,50
40	6,32	0,004	0,029	0,025	1,80	0,15	1,95	31,20	13,81
60	7,75	0,003	0,032	0,029	2,60	0,38	2,98	47,60	21,06
80	8,94	0,003	0,032	0,029	2,60	0,70	3,30	52,80	23,36
100	10,00	0,003	0,036	0,033	3,40	1,03	4,43	70,80	31,33
120	10,95	0,002	0,039	0,037	4,20	1,45	5,65	90,40	40,00
150	12,25	0,001	0,043	0,042	5,20	1,98	7,18	114,80	50,80
180	13,42	0,004	0,047	0,043	5,40	2,63	8,03	128,40	56,81
210	14,49	0,003	0,048	0,045	5,80	3,30	9,10	145,60	64,42
240	15,49	0,002	0,048	0,046	6,00	4,03	10,03	160,40	70,97
300	17,32	0,004	0,052	0,048	6,40	4,78	11,18	178,80	79,12
360	18,97	0,001	0,052	0,051	7,00	5,58	12,58	201,20	89,03



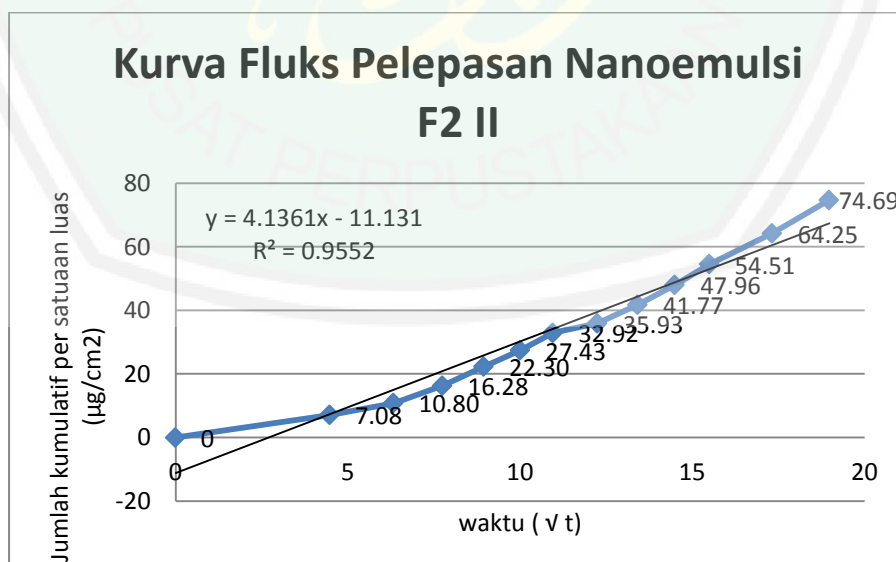
➤ F2 R1

Menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar sebenarnya	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F1 (I)	F1 (I)-blanko					
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	4,47	0,001	0,023	0,022	1,20	0,00	1,20	19,20	8,50
40	6,32	0,001	0,025	0,024	1,60	0,15	1,75	28,00	12,39
60	7,75	0,002	0,027	0,025	1,80	0,35	2,15	34,40	15,22
80	8,94	0,002	0,029	0,027	2,20	0,58	2,78	44,40	19,65
100	10,00	0,002	0,032	0,030	2,80	0,85	3,65	58,40	25,84
120	10,95	0,001	0,035	0,034	3,60	1,20	4,80	76,80	33,98
150	12,25	0,002	0,039	0,037	4,20	1,65	5,85	93,60	41,42
180	13,42	0,002	0,042	0,040	4,80	2,18	6,98	111,60	49,38
210	14,49	0,003	0,043	0,040	4,80	2,63	7,43	118,84	52,59
240	15,49	0,002	0,043	0,041	5,00	3,38	8,38	134,00	59,29
300	17,32	0,002	0,045	0,043	5,40	4,00	9,40	150,40	66,55
360	18,97	0,003	0,046	0,043	5,40	4,68	10,08	161,20	71,33



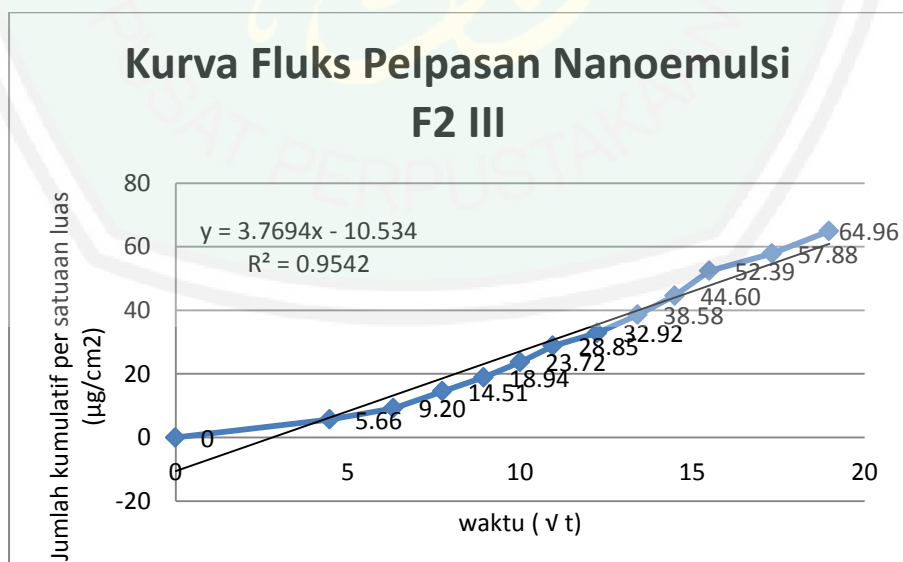
➤ F2 R2

Menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar sebenarnya	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F1 (I)	F1 (I)-blanko					
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	4,47	0,001	0,022	0,021	1,00	0,00	1,00	16,00	7,08
40	6,32	0,001	0,024	0,023	1,40	0,13	1,53	24,40	10,80
60	7,75	0,002	0,025	0,026	2,00	0,30	2,30	36,80	16,28
80	8,94	0,003	0,027	0,029	2,60	0,55	3,15	50,40	22,30
100	10,00	0,002	0,030	0,031	3,00	0,88	3,88	62,00	27,43
120	10,95	0,003	0,032	0,033	3,40	1,25	4,65	74,40	32,92
150	12,25	0,002	0,035	0,033	3,40	1,68	5,08	81,20	35,93
180	13,42	0,005	0,037	0,035	3,80	2,10	5,90	94,40	41,77
210	14,49	0,003	0,040	0,037	4,20	2,58	6,78	108,40	47,96
240	15,49	0,002	0,043	0,039	4,60	3,10	7,70	123,20	54,51
300	17,32	0,004	0,047	0,043	5,40	3,68	9,08	145,20	64,25
360	18,97	0,003	0,050	0,047	6,20	4,35	10,55	168,80	74,69



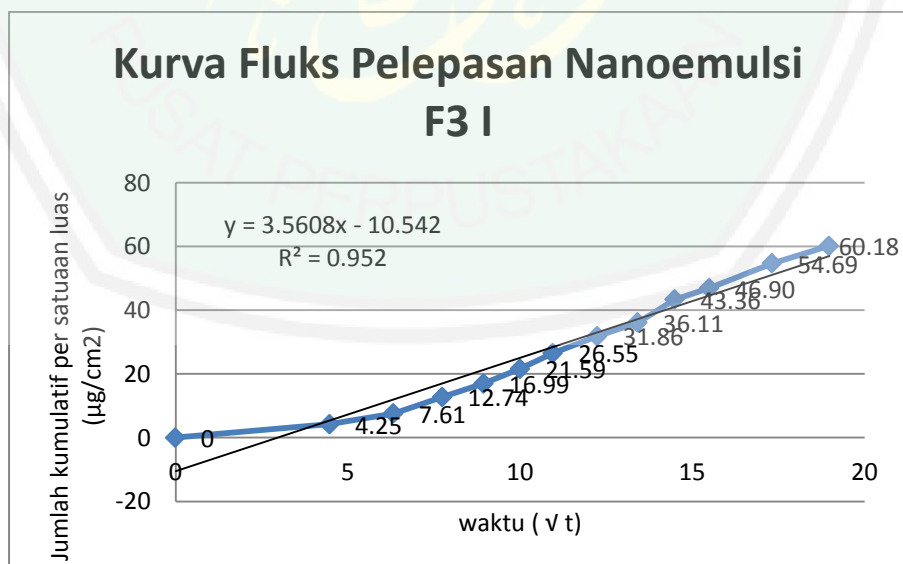
➤ F2 R3

Menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar sebenarnya	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F1 (I)	F1 (I)-blanko					
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	4,47	0,001	0,021	0,020	0,80	0,00	0,80	12,80	5,66
40	6,32	0,001	0,023	0,022	1,20	0,10	1,30	20,80	9,20
60	7,75	0,002	0,025	0,025	1,80	0,25	2,05	32,80	14,51
80	8,94	0,003	0,026	0,027	2,20	0,48	2,68	42,80	18,94
100	10,00	0,002	0,029	0,029	2,60	0,75	3,35	53,60	23,72
120	10,95	0,003	0,031	0,031	3,00	1,08	4,08	65,20	28,85
150	12,25	0,002	0,034	0,032	3,20	1,45	4,65	74,40	32,92
180	13,42	0,005	0,036	0,034	3,60	1,85	5,45	87,20	38,58
210	14,49	0,003	0,039	0,036	4,00	2,30	6,30	100,80	44,60
240	15,49	0,002	0,042	0,039	4,60	2,80	7,40	118,40	52,39
300	17,32	0,004	0,046	0,040	4,80	3,38	8,18	130,80	57,88
360	18,97	0,003	0,048	0,042	5,20	3,98	9,18	146,80	64,96



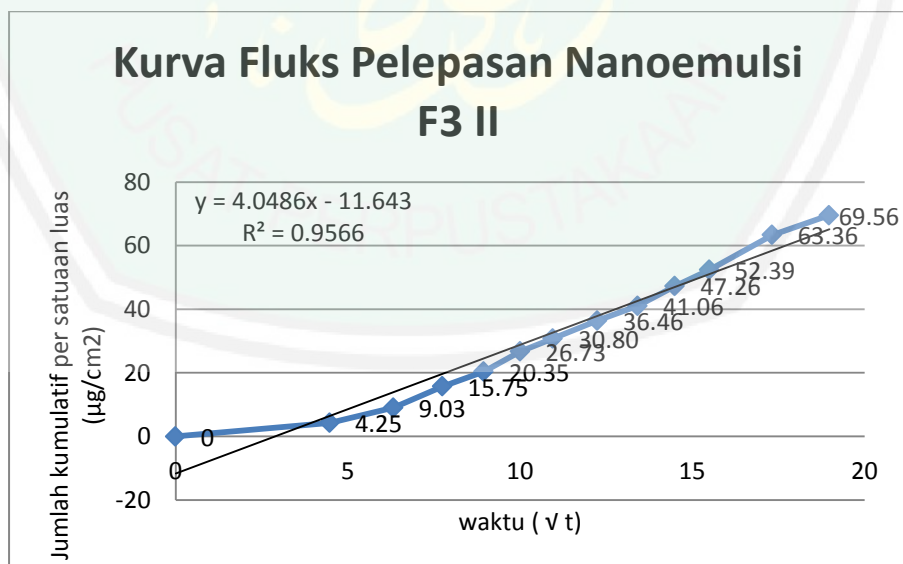
➤ F3 R1

Menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar sebenarnya	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F1 (I)	F1 (I)-blanko					
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	4,47	0,001	0,02	0,019	0,60	0,00	0,60	9,60	4,25
40	6,32	0,002	0,023	0,021	1,00	0,08	1,08	17,20	7,61
60	7,75	0,002	0,026	0,024	1,60	0,20	1,80	28,80	12,74
80	8,94	0,003	0,029	0,026	2,00	0,40	2,40	38,40	16,99
100	10,00	0,003	0,031	0,028	2,40	0,65	3,05	48,80	21,59
120	10,95	0,001	0,031	0,030	2,80	0,95	3,75	60,00	26,55
150	12,25	0,002	0,034	0,032	3,20	1,30	4,50	72,00	31,86
180	13,42	0,004	0,037	0,033	3,40	1,70	5,10	81,60	36,11
210	14,49	0,003	0,039	0,036	4,00	2,13	6,13	98,00	43,36
240	15,49	0,005	0,041	0,036	4,00	2,63	6,63	106,00	46,90
300	17,32	0,002	0,041	0,039	4,60	3,13	7,73	123,60	54,69
360	18,97	0,002	0,042	0,040	4,80	3,70	8,50	136,00	60,18



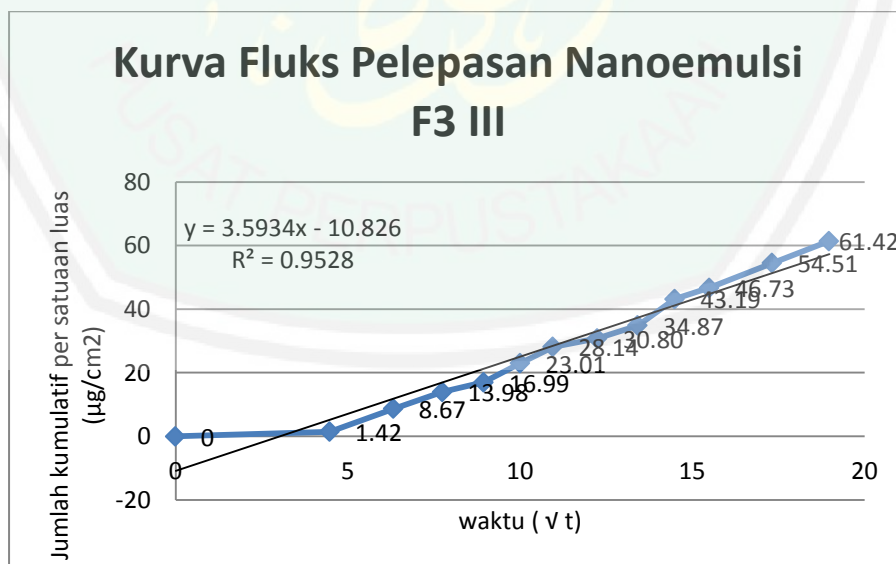
➤ F3 R2

Menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar sebenarnya	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F1 (I)	F1 (I)-blanko					
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	4,47	0,000	0,019	0,019	0,60	0,00	0,60	9,60	4,25
40	6,32	0,003	0,025	0,022	1,20	0,08	1,28	20,40	9,03
60	7,75	0,001	0,027	0,026	2,00	0,23	2,23	35,60	15,75
80	8,94	0,002	0,030	0,028	2,40	0,48	2,88	46,00	20,35
100	10,00	0,002	0,033	0,031	3,00	0,78	3,78	60,40	26,73
120	10,95	0,001	0,033	0,032	3,20	1,15	4,35	69,60	30,80
150	12,25	0,002	0,036	0,034	3,60	1,55	5,15	82,40	36,46
180	13,42	0,003	0,038	0,035	3,80	2,00	5,80	92,80	41,06
210	14,49	0,005	0,042	0,037	4,20	2,48	6,68	106,80	47,26
240	15,49	0,004	0,042	0,038	4,40	3,00	7,40	118,40	52,39
300	17,32	0,002	0,045	0,043	5,40	3,55	8,95	143,20	63,36
360	18,97	0,004	0,048	0,044	5,60	4,23	9,83	157,20	69,56



➤ F3 R3

Menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar sebenarnya	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F1 (I)	F1 (I)-blanko					
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	4,47	0,001	0,018	0,017	0,20	0,00	0,20	3,20	1,42
40	6,32	0,003	0,025	0,022	1,20	0,02	1,23	19,60	8,67
60	7,75	0,002	0,027	0,025	1,80	0,18	1,98	31,60	13,98
80	8,94	0,004	0,030	0,026	2,00	0,40	2,40	38,40	16,99
100	10,00	0,001	0,030	0,029	2,60	0,65	3,25	52,00	23,01
120	10,95	0,001	0,032	0,031	3,00	0,98	3,98	63,60	28,14
150	12,25	0,003	0,034	0,031	3,00	1,35	4,35	69,60	30,80
180	13,42	0,004	0,036	0,032	3,20	1,73	4,93	78,80	34,87
210	14,49	0,001	0,036	0,035	3,80	2,30	6,10	97,60	43,19
240	15,49	0,003	0,039	0,036	4,00	2,60	6,60	105,60	46,73
300	17,32	0,002	0,041	0,039	4,60	3,10	7,70	123,20	54,51
360	18,97	0,002	0,043	0,041	5,00	3,68	8,68	138,80	61,42



L.3.17 Hasil Uji Fluks Pelepasan Nanoemulsi

Formula	Jumlah Kumulatif per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$)			Rerata	SD
	R1	R2	R3		
I	5,25	4,83	5,22	5,10	0,23
II	4,28	4,14	3,77	4,06	0,26
III	3,56	4,05	3,59	3,73	0,27

L.3.18 Hasil statistik fluks pelepasan nanoemulsi**Uji Normalitas****One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		FLUKS
N		9
Normal Parameters ^a	Mean	4.2989
	Std. Deviation	.65678
Most Extreme Differences	Absolute	.178
	Positive	.178
	Negative	-.142
Kolmogorov-Smirnov Z		.534
Asymp. Sig. (2-tailed)		.938

a. Test distribution is Normal.

Uji Homogenitas**Test of Homogeneity of Variances**

FLUKS

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.081	2	6	.923

Uji One way ANOVA**ANOVA**

FLUKS					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3.051	2	1.526	22.912	.002
Within Groups	.400	6	.067		
Total	3.451	8			

Uji Post Hoc

Multiple Comparisons

Dependent Variable: FLUKS

	(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	F1	F2	1.03667 [*]	.21070	.006	.3902	1.6831
		F3	1.36667 [*]	.21070	.002	.7202	2.0131
	F2	F1	-1.03667 [*]	.21070	.006	-1.6831	-.3902
		F3	.33000	.21070	.329	-.3165	.9765
	F3	F1	-1.36667 [*]	.21070	.002	-2.0131	-.7202
		F2	-.33000	.21070	.329	-.9765	.3165
Bonferroni	F1	F2	1.03667 [*]	.21070	.008	.3440	1.7293
		F3	1.36667 [*]	.21070	.002	.6740	2.0593
	F2	F1	-1.03667 [*]	.21070	.008	-1.7293	-.3440
		F3	.33000	.21070	.505	-.3627	1.0227
	F3	F1	-1.36667 [*]	.21070	.002	-2.0593	-.6740
		F2	-.33000	.21070	.505	-1.0227	.3627

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

FLUKS

	FORMULA	N	Subset for alpha = 0.05	
			1	2
Tukey HSD ^a	F3	3	3.7333	
	F2	3	4.0633	
	F1	3		5.1000
	Sig.		.329	1.000

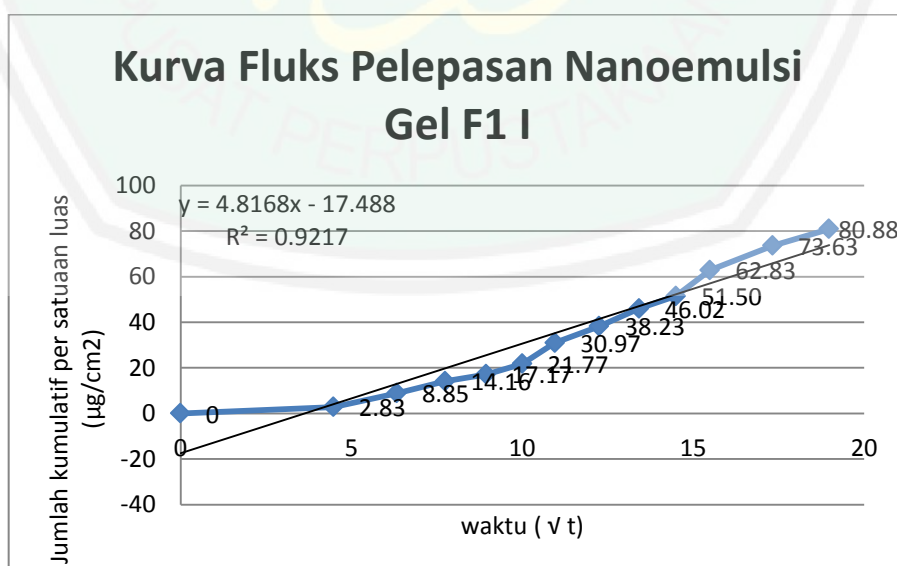
Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

9. Hasil Pelepasan Nanoemulsi Gel

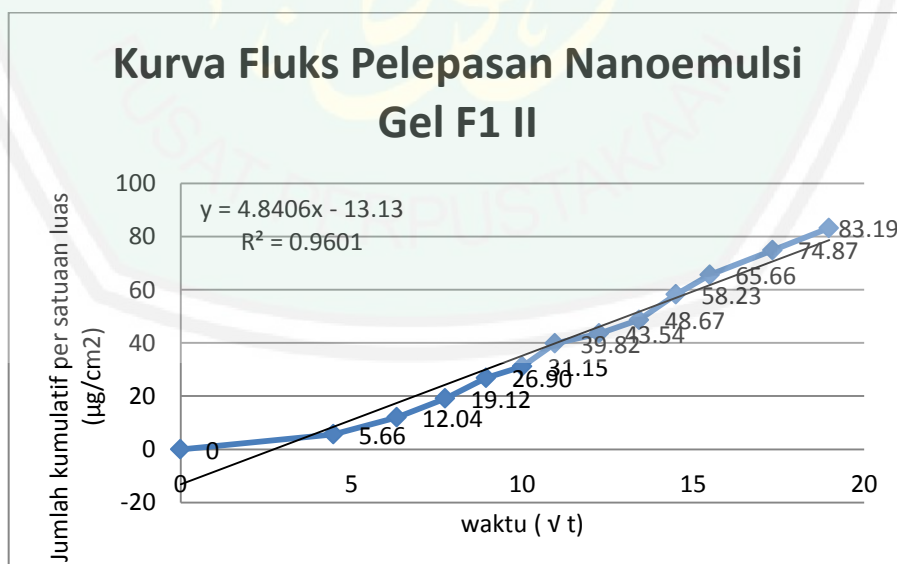
➤ F1 R1

Menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar sebenarnya	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F1 (I)	F1 (I)-blanko					
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	4,47	0,003	0,021	0,018	0,40	0,00	0,40	6,40	2,83
40	6,32	0,001	0,023	0,022	1,20	0,05	1,25	20,00	8,85
60	7,75	0,001	0,026	0,025	1,80	0,20	2,00	32,00	14,16
80	8,94	0,002	0,028	0,026	2,00	0,43	2,43	38,80	17,17
100	10,00	0,003	0,031	0,028	2,40	0,68	3,08	49,20	21,77
120	10,95	0,001	0,034	0,033	3,40	0,98	4,38	70,00	30,97
150	12,25	0,001	0,037	0,036	4,00	1,40	5,40	86,40	38,23
180	13,42	0,002	0,041	0,039	4,60	1,90	6,50	104,00	46,02
210	14,49	0,004	0,044	0,040	4,80	2,48	7,28	116,40	51,50
240	15,49	0,003	0,048	0,045	5,80	3,08	8,88	142,00	62,83
300	17,32	0,002	0,051	0,049	6,60	3,80	10,40	166,40	73,63
360	18,97	0,004	0,054	0,050	6,80	4,63	11,43	182,80	80,88



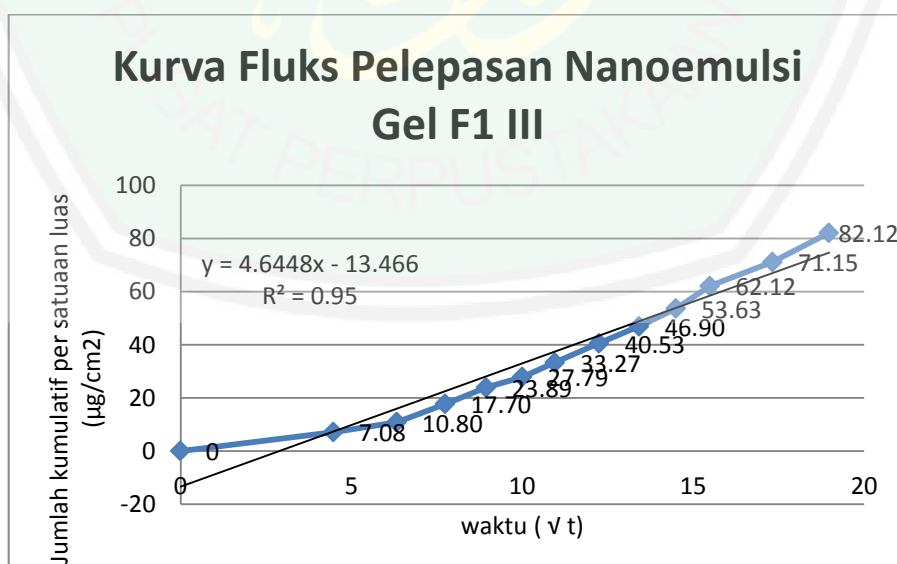
➤ F1R2

Menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar sebenarnya	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F1 (I)	F1 (I)-blanko					
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	4,47	0,002	0,022	0,020	0,80	0,00	0,80	12,80	5,66
40	6,32	0,002	0,026	0,024	1,60	0,10	1,70	27,20	12,04
60	7,75	0,003	0,031	0,028	2,40	0,30	2,70	43,20	19,12
80	8,94	0,001	0,033	0,032	3,20	0,60	3,80	60,80	26,90
100	10,00	0,004	0,037	0,033	3,40	1,00	4,40	70,40	31,15
120	10,95	0,001	0,038	0,037	4,20	1,43	5,63	90,00	39,82
150	12,25	0,001	0,038	0,037	4,20	1,95	6,15	98,40	43,54
180	13,42	0,003	0,041	0,038	4,40	2,48	6,88	110,00	48,67
210	14,49	0,002	0,044	0,042	5,20	3,03	8,23	131,60	58,23
240	15,49	0,002	0,046	0,044	5,60	3,68	9,28	148,40	65,66
300	17,32	0,001	0,048	0,047	6,20	4,38	10,58	169,20	74,87
360	18,97	0,001	0,05	0,049	6,60	5,15	11,75	188,00	83,19



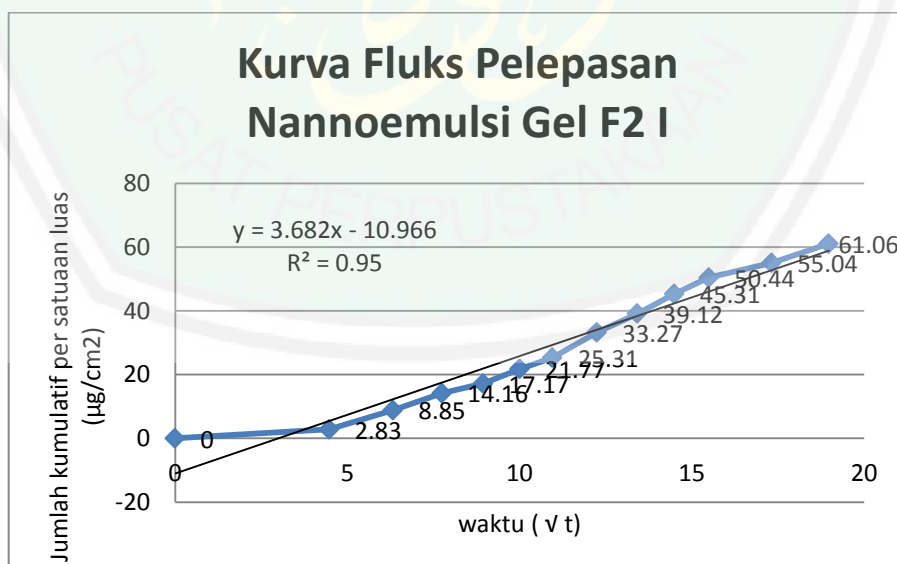
➤ F1R3

Menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar sebenarnya	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F1 (I)	F1 (I)-blanko					
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	4,47	0,001	0,022	0,021	1,00	0,00	1,00	16,00	7,08
40	6,32	0,003	0,026	0,023	1,40	0,13	1,53	24,40	10,80
60	7,75	0,002	0,029	0,027	2,20	0,30	2,50	40,00	17,70
80	8,94	0,002	0,032	0,030	2,80	0,58	3,38	54,00	23,89
100	10,00	0,001	0,032	0,031	3,00	0,93	3,93	62,80	27,79
120	10,95	0,003	0,036	0,033	3,40	1,30	4,70	75,20	33,27
150	12,25	0,004	0,04	0,036	4,00	1,73	5,73	91,60	40,53
180	13,42	0,003	0,041	0,038	4,40	2,23	6,63	106,00	46,90
210	14,49	0,002	0,042	0,040	4,80	2,78	7,58	121,20	53,63
240	15,49	0,002	0,045	0,043	5,40	3,38	8,78	140,40	62,12
300	17,32	0,004	0,05	0,046	6,00	4,05	10,05	160,80	71,15
360	18,97	0,004	0,054	0,050	6,80	4,80	11,60	185,60	82,12



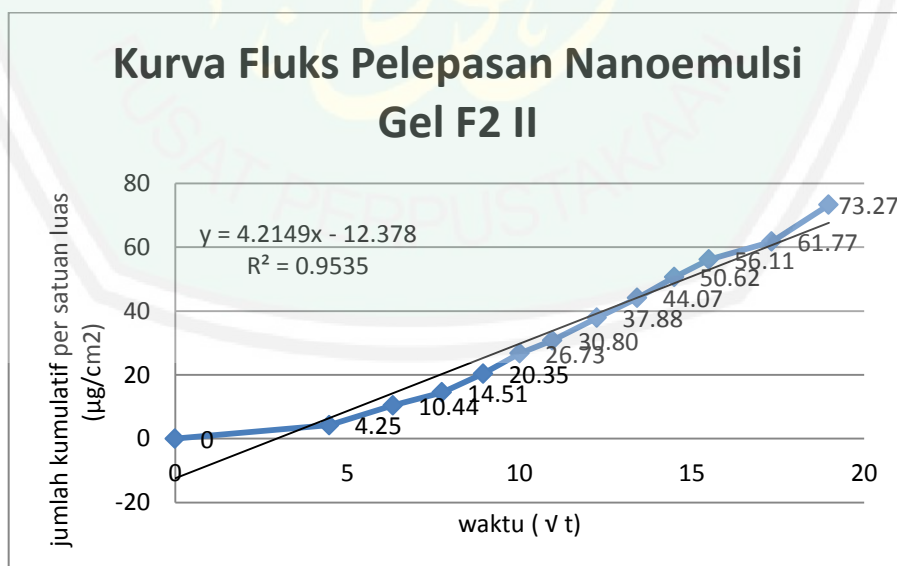
➤ F2R1

Menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar sebenarnya	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F1 (I)	F1 (I)-blanko					
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	4,47	0,001	0,019	0,018	0,40	0,00	0,40	6,40	2,83
40	6,32	0,001	0,023	0,022	1,20	0,05	1,25	20,00	8,85
60	7,75	0,003	0,028	0,025	1,80	0,20	2,00	32,00	14,16
80	8,94	0,004	0,03	0,026	2,00	0,43	2,43	38,80	17,17
100	10,00	0,003	0,031	0,028	2,40	0,68	3,08	49,20	21,77
120	10,95	0,003	0,032	0,029	2,60	0,98	3,58	57,20	25,31
150	12,25	0,002	0,035	0,033	3,40	1,30	4,70	75,20	33,27
180	13,42	0,002	0,037	0,035	3,80	1,73	5,53	88,40	39,12
210	14,49	0,001	0,038	0,037	4,20	2,20	6,40	102,40	45,31
240	15,49	0,001	0,039	0,038	4,40	2,73	7,13	114,00	50,44
300	17,32	0,002	0,04	0,038	4,40	3,38	7,78	124,40	55,04
360	18,97	0,002	0,042	0,040	4,80	3,83	8,63	138,00	61,06



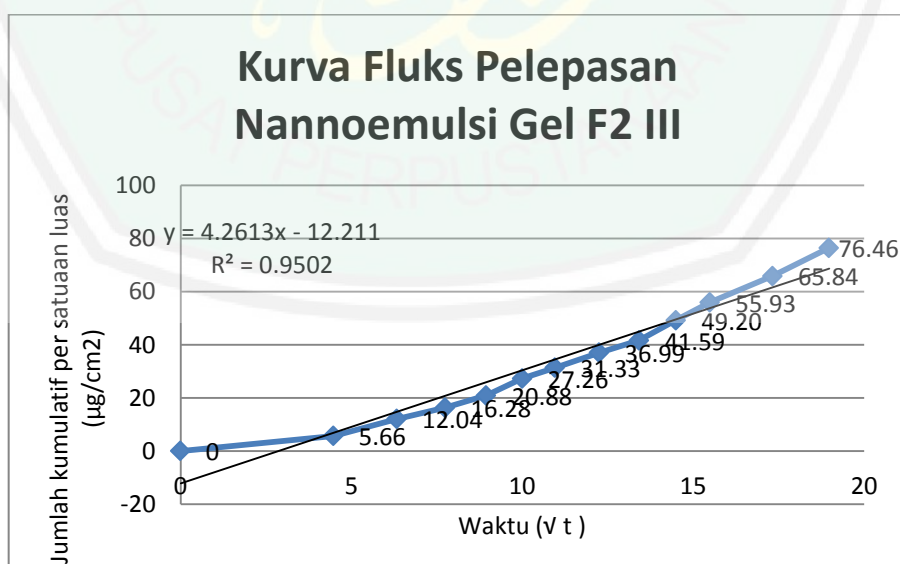
➤ F2R2

Menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar sebenarnya	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F1 (I)	F1 (I)-blanko					
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	4,47	0,002	0,021	0,019	0,60	0,00	0,60	9,60	4,25
40	6,32	0,002	0,025	0,023	1,40	0,08	1,48	23,60	10,44
60	7,75	0,004	0,029	0,025	1,80	0,25	2,05	32,80	14,51
80	8,94	0,003	0,031	0,028	2,40	0,48	2,88	46,00	20,35
100	10,00	0,002	0,033	0,031	3,00	0,78	3,78	60,40	26,73
120	10,95	0,003	0,035	0,032	3,20	1,15	4,35	69,60	30,80
150	12,25	0,003	0,038	0,035	3,80	1,55	5,35	85,60	37,88
180	13,42	0,001	0,038	0,037	4,20	2,03	6,23	99,60	44,07
210	14,49	0,002	0,041	0,039	4,60	2,55	7,15	114,40	50,62
240	15,49	0,001	0,041	0,040	4,80	3,13	7,93	126,80	56,11
300	17,32	0,001	0,042	0,041	5,00	3,73	8,73	139,60	61,77
360	18,97	0,002	0,048	0,046	6,00	4,35	10,35	165,60	73,27



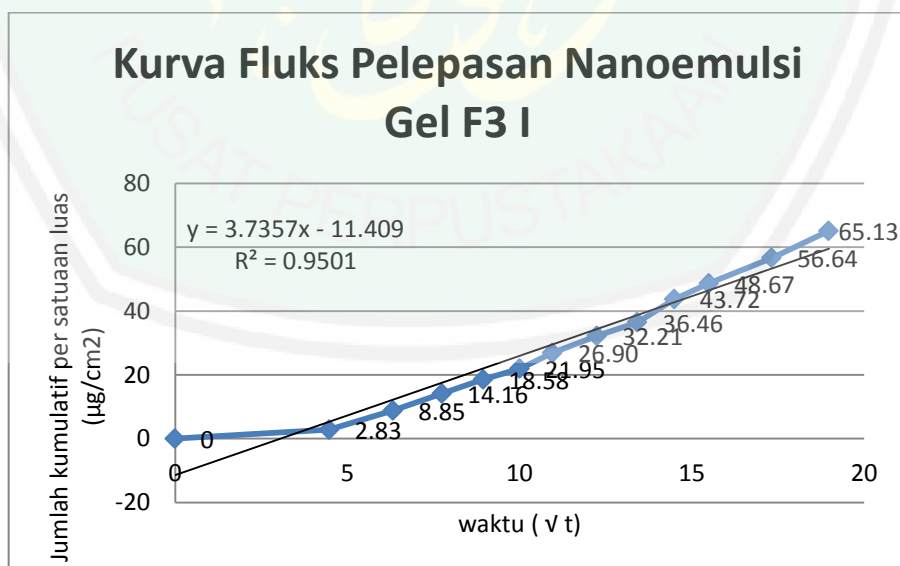
➤ F2R3

Menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar sebenarnya	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F1 (I)	F1 (I)-blanko					
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	4,47	0,001	0,021	0,020	0,80	0,00	0,80	12,80	5,66
40	6,32	0,001	0,025	0,024	1,60	0,10	1,70	27,20	12,04
60	7,75	0,003	0,029	0,026	2,00	0,30	2,30	36,80	16,28
80	8,94	0,004	0,032	0,028	2,40	0,55	2,95	47,20	20,88
100	10,00	0,002	0,033	0,031	3,00	0,85	3,85	61,60	27,26
120	10,95	0,001	0,033	0,032	3,20	1,23	4,43	70,80	31,33
150	12,25	0,004	0,038	0,034	3,60	1,63	5,23	83,60	36,99
180	13,42	0,003	0,038	0,035	3,80	2,08	5,88	94,00	41,59
210	14,49	0,003	0,041	0,038	4,40	2,55	6,95	111,20	49,20
240	15,49	0,002	0,042	0,040	4,80	3,10	7,90	126,40	55,93
300	17,32	0,001	0,045	0,044	5,60	3,70	9,30	148,80	65,84
360	18,97	0,002	0,05	0,048	6,40	4,40	10,80	172,80	76,46



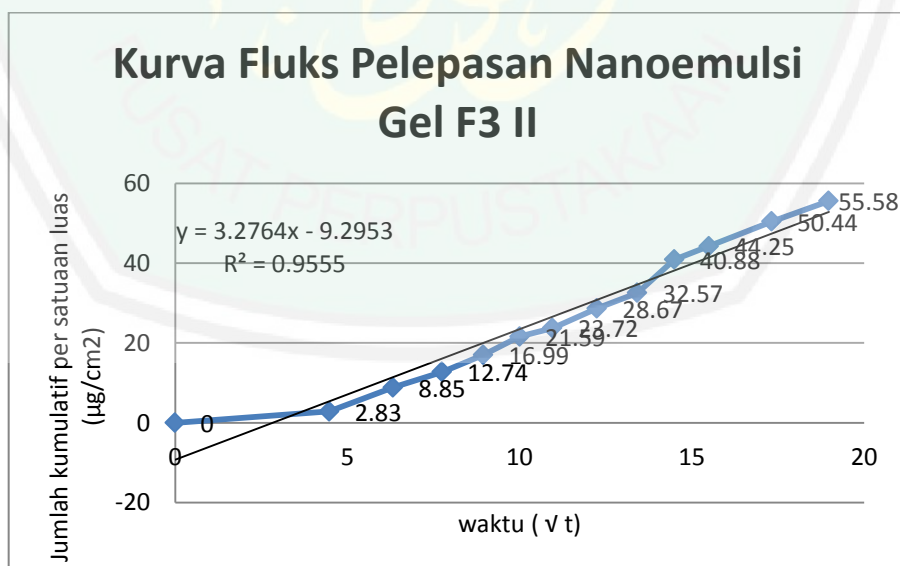
➤ F3R3

Menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar sebenarnya	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F1 (I)	F1 (I)-blanko					
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	4,47	0,002	0,02	0,018	0,40	0,00	0,40	6,40	2,83
40	6,32	0,002	0,024	0,022	1,20	0,05	1,25	20,00	8,85
60	7,75	0,001	0,026	0,025	1,80	0,20	2,00	32,00	14,16
80	8,94	0,001	0,028	0,027	2,20	0,43	2,63	42,00	18,58
100	10,00	0,003	0,031	0,028	2,40	0,70	3,10	49,60	21,95
120	10,95	0,002	0,032	0,030	2,80	1,00	3,80	60,80	26,90
150	12,25	0,002	0,034	0,032	3,20	1,35	4,55	72,80	32,21
180	13,42	0,004	0,037	0,033	3,40	1,75	5,15	82,40	36,46
210	14,49	0,001	0,037	0,036	4,00	2,18	6,18	98,80	43,72
240	15,49	0,004	0,041	0,037	4,20	2,68	6,88	110,00	48,67
300	17,32	0,003	0,043	0,040	4,80	3,20	8,00	128,00	56,64
360	18,97	0,001	0,044	0,043	5,40	3,80	9,20	147,20	65,13



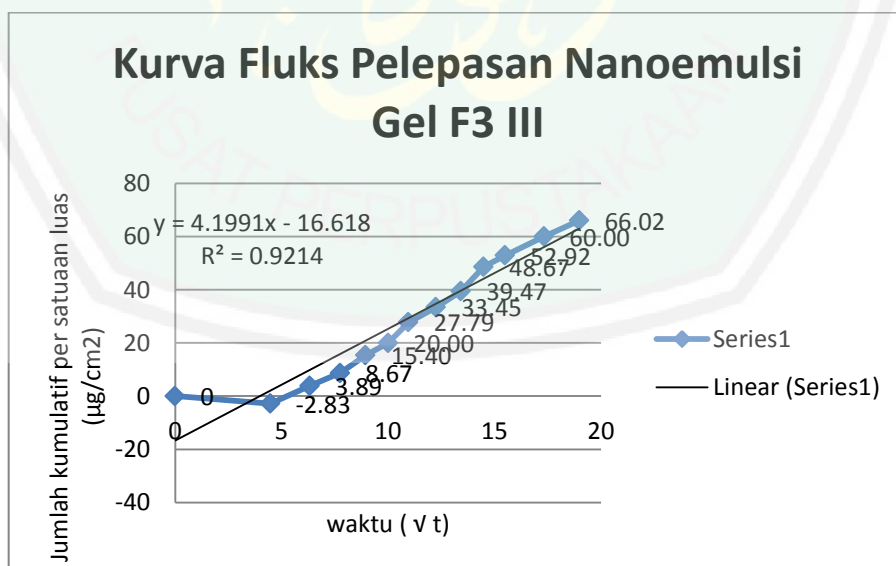
➤ F3R2

Menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar sebenarnya	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F1 (I)	F1 (I)-blanko					
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	4,47	0,001	0,019	0,018	0,40	0,00	0,40	6,40	2,83
40	6,32	0,001	0,021	0,022	1,20	0,05	1,25	20,00	8,85
60	7,75	0,002	0,023	0,024	1,60	0,20	1,80	28,80	12,74
80	8,94	0,003	0,026	0,026	2,00	0,40	2,40	38,40	16,99
100	10,00	0,003	0,028	0,028	2,40	0,65	3,05	48,80	21,59
120	10,95	0,002	0,03	0,028	2,40	0,95	3,35	53,60	23,72
150	12,25	0,003	0,033	0,030	2,80	1,25	4,05	64,80	28,67
180	13,42	0,004	0,035	0,031	3,00	1,60	4,60	73,60	32,57
210	14,49	0,002	0,037	0,035	3,80	1,98	5,78	92,40	40,88
240	15,49	0,002	0,037	0,035	3,80	2,45	6,25	100,00	44,25
300	17,32	0,001	0,038	0,037	4,20	2,93	7,13	114,00	50,44
360	18,97	0,001	0,039	0,038	4,40	3,45	7,85	125,60	55,58



➤ F3R3

Menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar sebenarnya	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F1 (I)	F1 (I)-blanko					
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	4,47	0,001	0,015	0,014	-0,40	0,00	-0,40	-6,40	-2,83
40	6,32	0,001	0,02	0,019	0,60	-0,05	0,55	8,80	3,89
60	7,75	0,002	0,024	0,022	1,20	0,02	1,23	19,60	8,67
80	8,94	0,002	0,028	0,026	2,00	0,18	2,18	34,80	15,40
100	10,00	0,003	0,031	0,028	2,40	0,43	2,83	45,20	20,00
120	10,95	0,002	0,034	0,032	3,20	0,73	3,93	62,80	27,79
150	12,25	0,003	0,037	0,034	3,60	1,13	4,73	75,60	33,45
180	13,42	0,003	0,039	0,036	4,00	1,58	5,58	89,20	39,47
210	14,49	0,001	0,041	0,040	4,80	2,08	6,88	110,00	48,67
240	15,49	0,002	0,042	0,040	4,80	2,68	7,48	119,60	52,92
300	17,32	0,001	0,043	0,042	5,20	3,28	8,48	135,60	60,00
360	18,97	0,001	0,044	0,043	5,40	3,93	9,33	149,20	66,02



A. Hasil Uji Statistik Pelepasan Nanoemulsi Gel

- **Uji Noemalitas**

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		FLUKS
N		9
Normal Parameters ^a	Mean	4.1856
	Std. Deviation	.53826
Most Extreme Differences	Absolute	.177
	Positive	.129
	Negative	-.177
Kolmogorov-Smirnov Z		.532
Asymp. Sig. (2-tailed)		.940

a. Test distribution is Normal.

- **Uji Homogenitas**
Test of Homogeneity of Variances

FLUKS

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.416	2	6	.314

- **Uji One Way ANOVA**

ANOVA

FLUKS	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1.664	2	.832	7.631	.022
Within Groups	.654	6	.109		
Total	2.318	8			

- **Uji Post Hoc**

Multiple Comparisons

Dependent Variable: FLUKS

	(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	F1	F2	.71667	.26958	.083	-.1105	1.5438
		F3	1.02667	.26958	.021	.1995	1.8538
	F2	F1	-.71667	.26958	.083	-1.5438	.1105
		F3	.31000	.26958	.522	-.5171	1.1371
	F3	F1	-1.02667	.26958	.021	-1.8538	-.1995
		F2	-.31000	.26958	.522	-1.1371	.5171
Bonferroni	F1	F2	.71667	.26958	.113	-.1696	1.6029
		F3	1.02667	.26958	.027	.1404	1.9129
	F2	F1	-.71667	.26958	.113	-1.6029	.1696
		F3	.31000	.26958	.882	-.5762	1.1962
	F3	F1	-1.02667	.26958	.027	-1.9129	-.1404
		F2	-.31000	.26958	.882	-1.1962	.5762

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean				
Pair 1	NANOEMULSI	4.2967	3	.71501	.41281				
Pair 1	NANOEMULSI - NANOEMULSI GEL	.11000	.19079	.11015	-.36394	.58394	.999	2	.423

B. Contoh Perhitungan Jumlah Kumulatif Uji Pelepasan

Pada pengambilan sampel nanoemulsi (replikasi 1) F1 sebanyak 2 mL sampel

Diketahui:

Serapan menit ke-100 = 0,033 (setelah dikurangi serapan blanko)

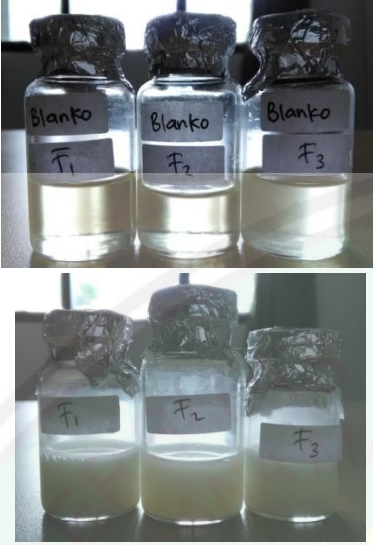





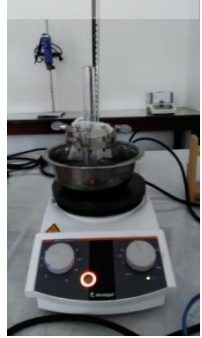
Persamaan regresi $y = 0,005x + 0,016$

Luas membran = 2,26 cm²

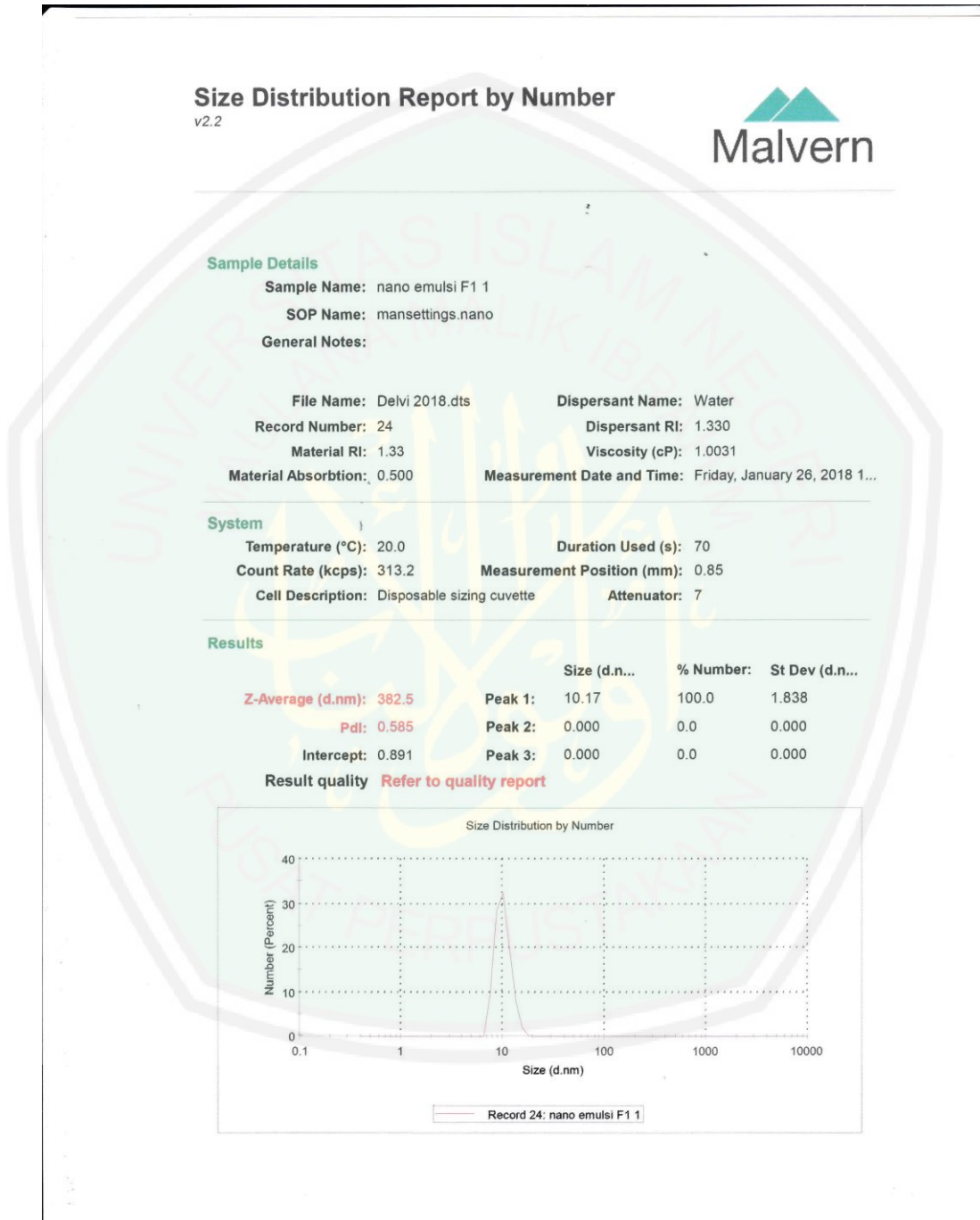
- Pengambilan sampel menit ke-100
 $0,033 = 0,005x + 0,016$
 $x = 3,40$ ppm ($\mu\text{g/mL}$)
- Faktor koreksi = $\frac{\text{volume sampling}}{\text{volume media}}$ x jumlah kadar terukur sebelum menit ke-n
 $= \frac{2}{16} \times (3,00 + 2,20 + 1,60 + 0,80)$
 $= 0,95$
- Jumlah kumulatif hidrokortison per satuan luas
 $= \frac{\text{kadar hidrokortison} + \text{faktor koreksi}}{\text{luas membran}} \times \text{volume media}$
 $= \frac{3,40 + 0,95}{2,26} \times 16 = 30,80 \mu\text{g/cm}^2$

10. Lampiran Dokumentasi Penelitian

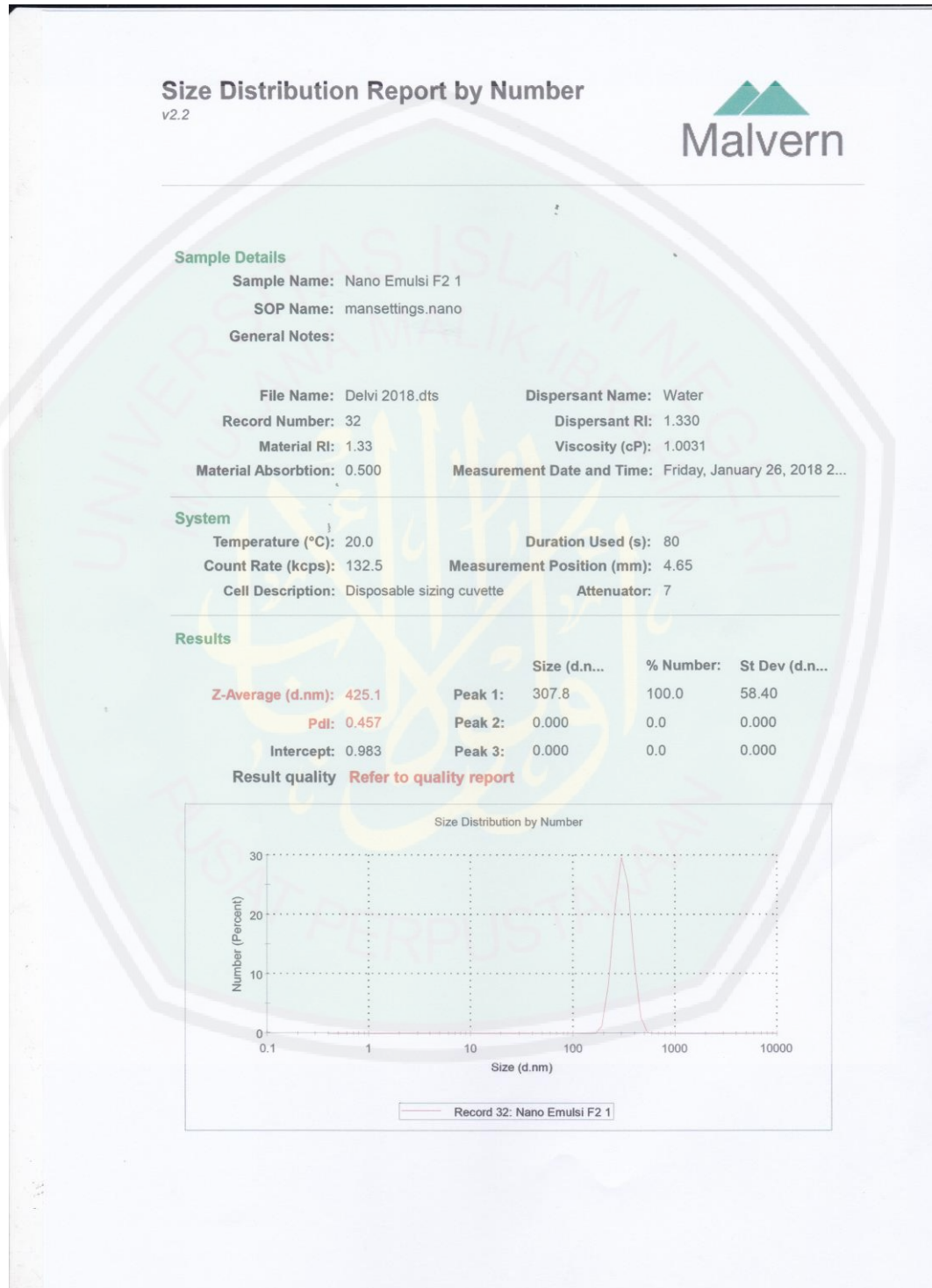
<p>Pembuatan nanoemulsi</p>		<p>Uji pH sediaan nanoemulsi dan nanoemulsi gel hidrokortison</p>	
<p>Pembuatan basis gel</p>		<p>Penimbangan bahan-bahan</p>	
<p>Pembuatan nanoemulsi gel</p>		<p>Alat Particle Size Analyzer</p>	
<p>Alat UV-Vis</p>		<p>Alat pH meter</p>	

<p>Blanko nanoemulsi dan nanoemulsi hidrokortison</p>		<p>Blanko nanoemulsi gel dan nanoemulsi gel hidrokortison</p>	
<p>Stabilitas dalam oven</p>		<p>Alat sentrifugasi</p>	
<p>Stabilitas dalam refrigerator</p>		<p>Hasil penjemakan menggunakan sentrifugasi</p>	
<p>Stabilitas dalam suhu ruang</p>		<p>Uji penjemakan menggunakan difusi franz</p>	

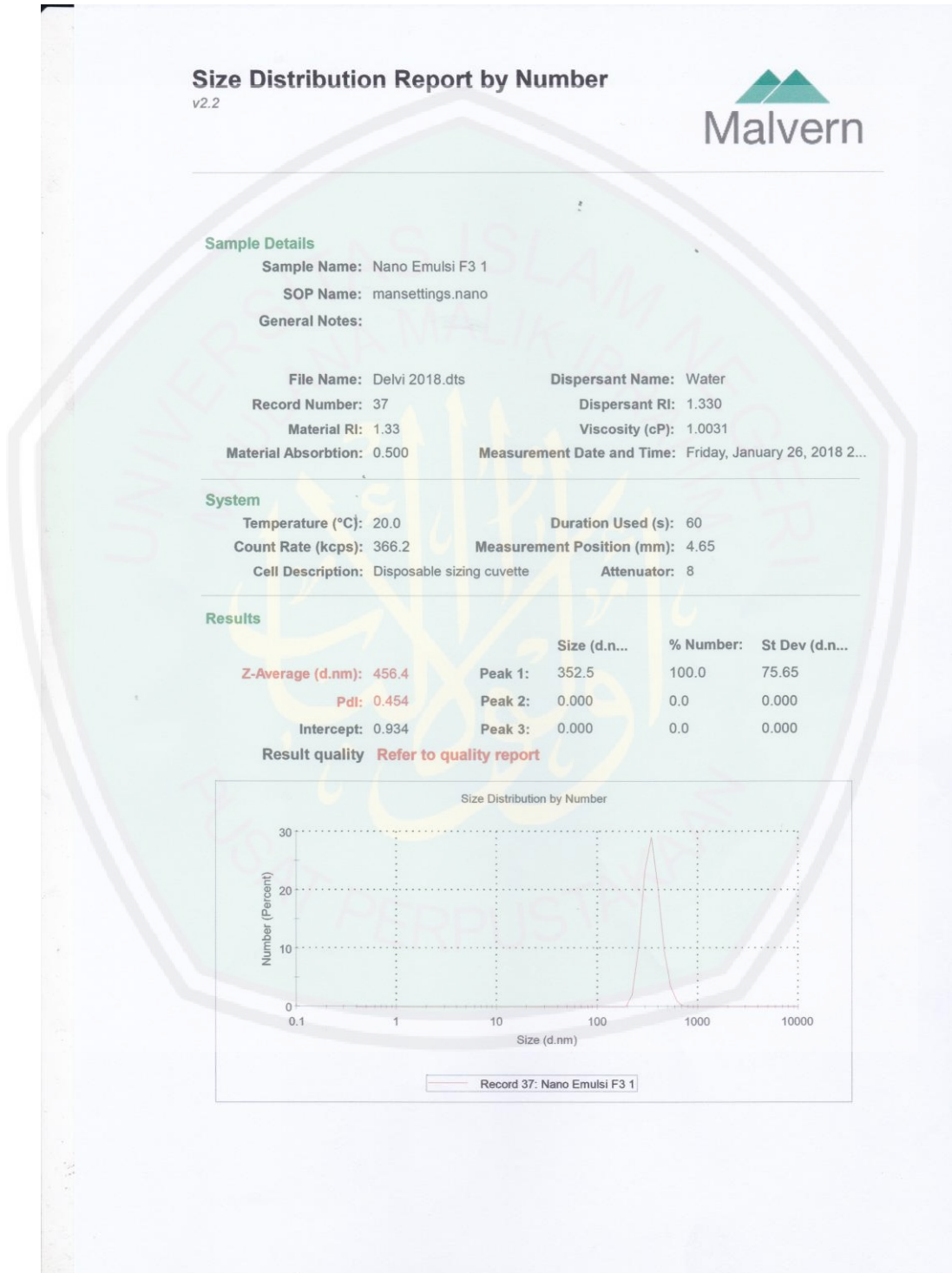
11. Hasil Analisis Ukuran Partikel Nanoemulsi F1



Nanoemulsi F2



Nanoemulsi F3



Nanoemulsi Gel F1

Size Distribution Report by Number

v2.2



Sample Details

Sample Name: NEG F1 1
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Delvi 2018.dts Dispersant Name: Water
Record Number: 42 Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33 Viscosity (cP): 1.0031
Material Absorbtion: 0.500 Measurement Date and Time: Friday, January 26, 2018 2...

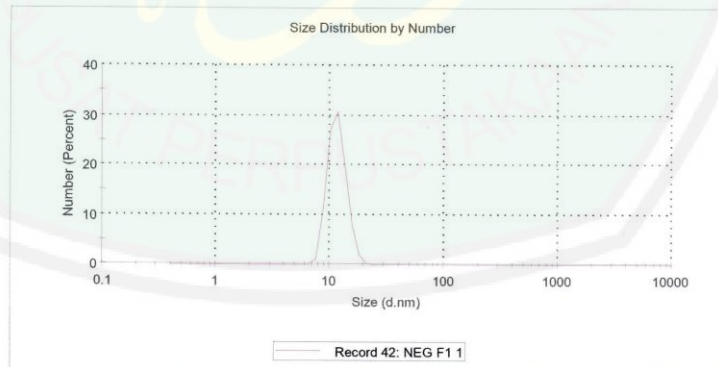
System

Temperature (°C): 20.0 Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 344.4 Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette Attenuator: 11

Results

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 663.5	Peak 1: 11.71	100.0	2.209
Pd: 0.752	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 1.00	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality **Refer to quality report**



Nanoemulsi Gel F2



Nanoemulsi Gel F3

Size Distribution Report by Number

v2.2



Sample Details

Sample Name: NEG F3 1
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Delvi 2018.dts Dispersant Name: Water
Record Number: 67 Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33 Viscosity (cP): 1.0031
Material Absorbion: 0.500 Measurement Date and Time: Monday, January 29, 2018...

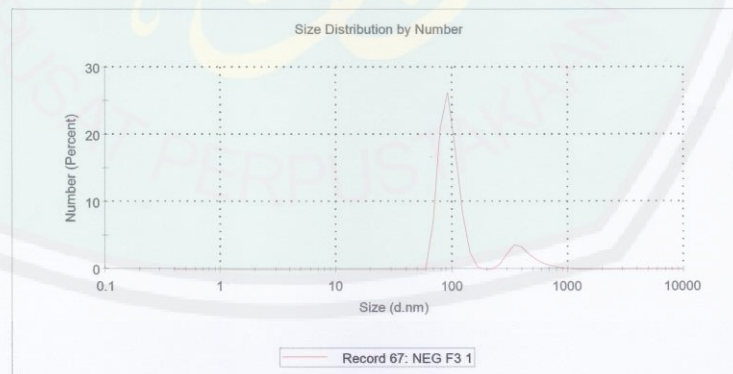
System

Temperature (°C): 20.0 Duration Used (s): 80
Count Rate (kcps): 108.1 Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette Attenuator: 7

Results

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 520.9	Peak 1: 94.45	84.0	17.95
Pdl: 0.430	Peak 2: 423.5	16.0	142.3
Intercept: 0.960	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality **Refer to quality report**



12. Sertifikat Analisis Tween 80



Certificate of Analysis

8.22187.1000 Tween® 80 for synthesis
Batch S7252587

Batch Values	
Density (d 20 °C/4 °C)	1.077
Saponification value	53
Hydroxyl value	69
Identity (IR)	passes test

Due to its specific melting range the product may be solid, liquid, a solidified melt or a supercooled melt.

Date of examination (DD.MM.YYYY) 10.06.2016
Minimum shelf life (DD.MM.YYYY) 30.06.2018

Dr. Oliver Schramel
Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.

Merck KGaA, Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt (Germany): +49 6151 72-0
EMD Millipore Corporation - a subsidiary of Merck KGaA, Darmstadt, Germany
290 Concord Road, Billerica, MA 01821, USA, Phone: (978) 715-4321
SALSA Version 433637 /#99000340233/ Date: 10.06.2016

Page 1 of 1

13. Sertifikat Analisis HPMC


Wuhan Senwayer Century Chemical Co.,Ltd
 Add:8-2-1903,fuxing fitch,20#Xudong avenue, Wuhan, 430062 China
 TEL:86-27-59707018 FAX:86-27-59707018
 Email:sales@senwayercom info@senwayer.com

HPMC E15
CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Grade	Hydroxypropyl Methyl cellulose (HPMC) E15 USP XXVIII Conforming Microbiological Test in Multicolored Fibre Drum, contents 25 kg net	
Quantity	75KG	Date of analysis
Lot Number	3403-542	Date of Manufactures
		Before/Date of Expiry

TEST ITEM	SPECIFICATION	TEST RESULT
APPEARANCE	WHITE POWDER OR GRANULES	CONFORMS
IDENTIFICATION A TO E	CONFORMS	CONFORMS
HYDROXYPROPYL CONTENT (wt%)	7.0-12.0	10.5
METHOXYL CONTENT (wt%)	28.0-30.0	29.0
VISCOSITY (cp)	12.0 -18.0	15.2
LOSS ON DRYING (wt%)	3.0max	2.1
SODIUM CHLORIDE (%)	1 max	Less than1
HEAVY METALS (ppm)	20 max	Less than 20
ARSENIC (ppm)	3max	Less than 3
TOTAL BACTERIUM	1000/gram max	60

This material meets all requirements of USP and CP2010.



Wang Qiang
 Quality Control Manager
 Date 2015-10-27