

**KARAKTERISASI DAN UJI PELEPASAN MIKROEMULSI TOPIKAL
NATRIUM DIKLOFENAK MENGGUNAKAN *VIRGIN COCONUT OIL* (VCO)
SEBAGAI FASE MINYAK**

SKRIPSI

Oleh:
NUZULA SALSABIELA KHALIDA
14670054



**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2019**

**KARAKTERISASI DAN UJI PELEPASAN MIKROEMULSI TOPIKAL
NATRIUM DIKLOFENAK MENGGUNAKAN *VIRGIN COCONUT OIL* (VCO)
SEBAGAI FASE MINYAK**

SKRIPSI

**Diajukan Kepada:
Fakultas Kedokteran dan 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 KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2019**

**KARAKTERISASI DAN UJI PELEPASAN MIKROEMULSI TOPIKAL
NATRIUM DIKLOFENAK MENGGUNAKAN *VIRGIN COCONUT OIL* (VCO)
SEBAGAI FASE MINYAK**

SKRIPSI

Oleh:
NUZULA SALSABIELA KHALIDA
14670054

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:
Tanggal 15 Juli 2019

Pembimbing I



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

Pembimbing II



Yen Yen Ari Indrawijaya, M.Farm.Klin., Apt.
NIDT. 199330130 20180201 203

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi



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

**KARAKTERISASI DAN UJI PELEPASAN MIKROEMULSI TOPIKAL
NATRIUM DIKLOFENAK MENGGUNAKAN *VIRGIN COCONUT OIL* (VCO)
SEBAGAI FASE MINYAK**

SKRIPSI

Oleh:
NUZULA SALSABIELA KHALIDA
14670054

Telah Dipertahankan Didepan Dewan Penguji Skripsi Dan Dinyatakan
Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan Untuk Memperoleh Gelar
Sarjana Farmasi (S.Farm)
Tanggal: 15 Juli 2019

Ketua Penguji : Yen Yen Ari Indrawijaya, M.Farm.Klin., Apt.
NIDT. 199330130 20180201 203

Anggota Penguji :

1. Dewi Sinta Megawati, M.Sc
NIP. 19840116 20170101 2 125
2. Rahmi Annisa, M.Farm., Apt.
NIP. 19890416 20170101 2 123
3. 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

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Nuzula Salsabiela Khalida
NIM : 14670054
Jurusan : Farmasi
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Judul Penelitian : Karakterisasi Dan Uji Pelepasan Mikroemulsi Topikal
Natrium Diklofenak Menggunakan *Virgin Coconut Oil*
(VCO) Sebagai Fase Minyak

menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan 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, Juli 2019

Yang Membuat Pernyataan,



Nuzula Salsabiela Khalida

NIM. 14670054

MOTTO

Q.S. Al-Insyiraah: 5-6

فَإِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا (٥) إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا (٦)

5. karena Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan,
6. Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan.

خَيْرُ النَّاسِ أَنْفَعُهُمْ لِلنَّاسِ

*“Sebaik-baik manusia adalah yang paling bermanfaat bagi manusia (lainnya)”
(HR. Ahmad, ath-Thabrani, ad-Daruqutni)*

*The battle can't be won without you
Live your life
(DAY6)*

HALAMAN PERSEMBAHAN

Bismillahirrahmanirrahim

Syukur alhamdulillah saya haturkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penulisan tugas akhir skripsi ini dengan baik. Shalawat serta salam semoga tetap tercurahkan kepada junjungan kita baginda Rasulullah Muhammad SAW yang telah membawa ajaran agama Islam kepada ummatnya sehingga kita dapat membedakan hal yang haq dan yang bathil.

Tugas akhir ini merupakan persembahan untuk keluargaku tercinta:

Terkhusus kedua orang tua saya, Ayah Achmad Dardiri dan Ibu Ifadatul Ma'rifah yang selalu senantiasa memberikan restu, doa, serta kasih sayang yang tiada henti-hentinya, serta Adik Sahara Mazaya Amajida dan Adik Uhailul Fanni Ahmad yang selalu memberikan doa dan semangat kepada saya.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Syukur alhamdulillah penulis haturkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tugas akhir skripsi yang berjudul **“Karakterisasi dan Uji Pelepasan Mikroemulsi Topikal Natrium Diklofenak Menggunakan Virgin Coconut Oil (VCO) sebagai Fase Minyak”** dengan baik. Shalawat serta salam semoga tetap tercurahkan kepada junjungan kita baginda Rasulullah Muhammad SAW yang telah membawa ajaran agama Islam kepada ummatnya sehingga kita dapat membedakan hal yang haq dan yang bathil. Skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi (S.Farm) di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang. Seiring terselesaikannya penyusunan skripsi ini, saya haturkan ucapan terima kasih seiring do'a dan harapan jazakumullah ahsanal jaza' kepada:

1. Keluarga tercinta Ayah Achmad Dardiri dan Ibu Ifadatul Ma'rifah, serta Adik Sahara Mazaya Amajida dan Adik Uhailul Fanni Ahmad yang senantiasa memberikan doa, restunya, dan kasih sayang kepada penulis dalam menuntut ilmu.
2. Bapak Prof. Dr. H. Abdul Haris, M.Ag selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

3. Bapak Bambang Pardjianto, Sp.B., Sp.BP-RE (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Ibu Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt. selaku Ketua Program studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
5. Ibu Rahmi Annisa, M.Farm., Apt. selaku dosen pembimbing 1 yang luar biasa sabar dalam membimbing, memberikan masukan dan saran selama proses penelitian dan penyusunan tugas akhir.
6. Ibu Yen Yen Ari Indrawijaya, M.Farm.Klin., Apt., selaku dosen pembimbing 2 skripsi, yang banyak meluangkan waktu serta bimbingan selama penelitian dan penyusunan tugas akhir.
7. Ibu Dewi Sinta Megawati, M.Sc, selaku dosen penguji utama yang telah meluangkan waktu dan banyak memberikan pengarahan dan pengalaman yang berharga.
8. Ibu Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt. selaku dosen penguji agama yang telah bersedia menguji dan memberikan masukan dan saran.
9. Seluruh dosen dan staf administrasi Program studi Farmasi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang atas segala bantuan yang diberikan saat penelitian berlangsung.
10. Sahabat-sahabat dan teman-teman penulis Amada, Luluk, Santia, Aim, Laila, Laili, Dian, Nirma, serta seluruh rekan seperjuangan Farmasi angkatan 2014.

11. Pendiri dan Pengasuh Pondok Pesantren Darul Ulum Al-Fadholi (Alm. KH. Muhammad Rofi' Mahmud dan Ibu Nyai Hj. Siti Nurul Aminah) beserta para Asatidz yang telah berkenan mendidik dan memberi ilmu kepada penulis, semoga penulis menjadi santri yang selalu taat dan ta'dzim.
12. Teman-teman seperjuangan Santri Putri Pondok Pesantren Darul Ulum Al-Fadholi khususnya Komplek E/ Zainab.
13. Semua pihak yang ikut membantu dalam menyelesaikan skripsi ini baik berupa materiil maupun moril yang tidak bisa disebutkan satu-persatu.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat kekurangan dan keterbatasan. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi penyempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini bermanfaat bagi kita semua.

Wallahulmuwafieq ilaa aqwamit tharieq

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Malang, Juli 2019

Penulis

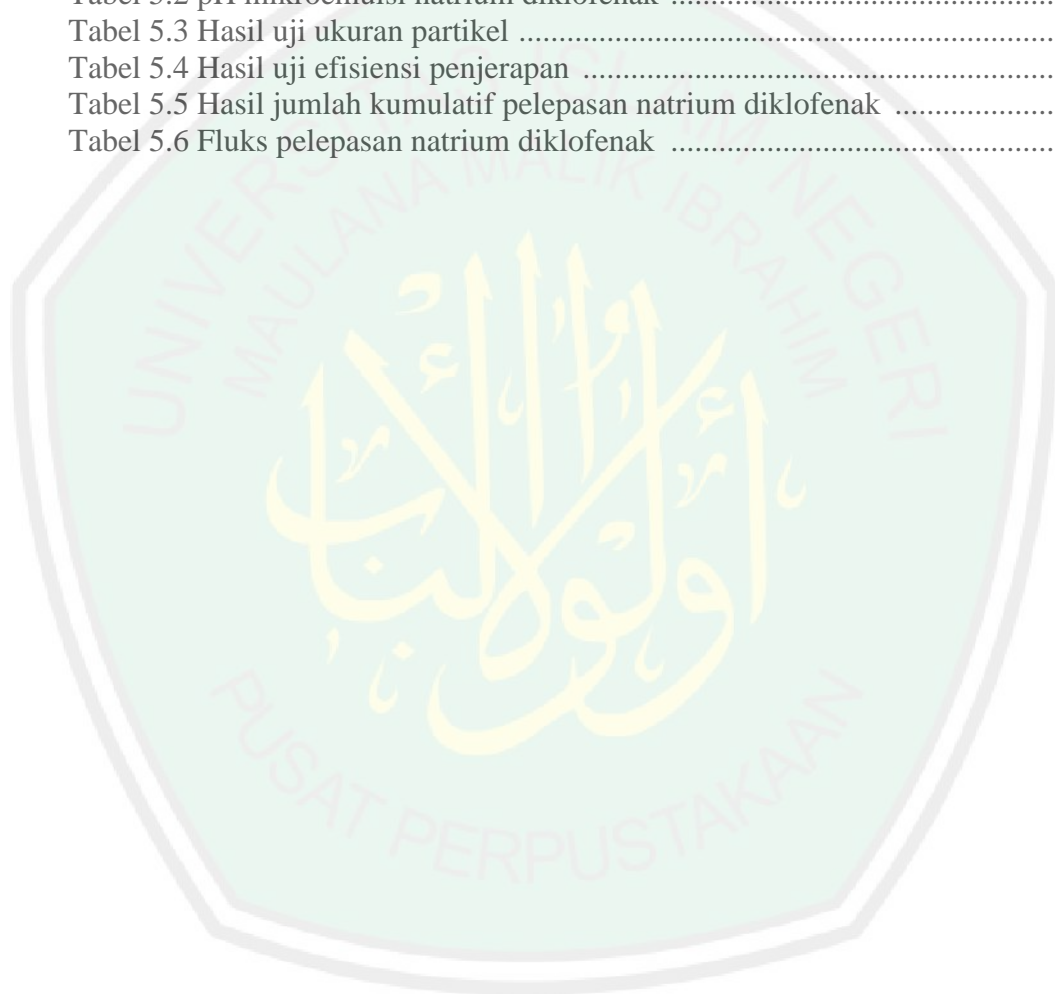
DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
HALAMAN PERNYATAAN	
MOTTO	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
DAFTAR SINGKATAN	ix
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
المخلص	xii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.3.1 Tujuan Umum	7
1.3.2 Tujuan Khusus	7
1.4 Manfaat Penelitian	8
1.4.1 Manfaat Akademik	8
1.4.2 Manfaat Praktisi	8
1.5 Batasan Masalah	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Mikroemulsi	9
2.2 Obat Golongan Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID)	11
2.3 Natrium Diklofenak	12
2.4 Virgin Coconut Oil	13
2.5 Surfaktan	14
2.6 Kosurfaktan	15
2.7 Kulit	16
2.8 Rute Penetrasi Obat melalui Kulit	20
2.9 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Penghantaran Obat melalui Kulit	21
2.10 Efisiensi Penjerapan	24
2.11 Uji Pelepasan secara In Vitro Menggunakan Sel Difusi Franz	24
2.12 Hydrophilic-Lipophilic Balance (HLB)	26
2.13 Tinjauan Bahan Pembentuk Mikroemulsi	27
2.13.1 Tween 80	27
2.13.2 Span 80	28
2.13.3 Butanol	28
2.14 Spektrofotometri UV-Vis	29

2.15 Particle Size Analyzer (PSA)	31
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL	
3.1 Bagan Kerangka Konseptual	32
3.2 Uraian Kerangka Konseptual	33
3.3 Hipotesis Penelitian	35
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	36
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	36
4.3 Alat dan Bahan Penelitian	37
4.3.1 Alat Penelitian	37
4.3.2 Bahan Penelitian	37
4.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	37
4.4.1 Variabel Bebas	37
4.4.2 Variabel Terikat	37
4.4.3 Definisi Operasional	38
4.5 Prosedur Penelitian	39
4.5.1 Rancangan Formula Mikroemulsi	39
4.5.2 Pembuatan Sistem Mikroemulsi	39
4.5.3 Evaluasi Karakteristik Mikroemulsi	42
4.5.3.1 Uji Organoleptik	42
4.5.3.2 Uji pH	42
4.5.3.3 Pemeriksaan Tipe Mikroemulsi	42
4.5.3.4 Pengukuran Ukuran Partikel	42
4.5.3.5 Uji Stabilitas Fisik	42
4.5.3.6 Uji Efisiensi Penjerapan	43
4.5.3.7 Uji Pelepasan Natrium Diklofenak	43
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	
5.1 Evaluasi Fisik Mikroemulsi Natrium Diklofenak	49
5.1.1 Uji Organoleptis	50
5.1.2 Uji pH	52
5.1.3 Uji Ukuran Partikel	53
5.1.4 Uji Stabilitas Fisik	55
5.1.4.1 Suhu Ruang ($28 \pm 2^{\circ}\text{C}$)	56
5.1.4.2 Suhu Rendah ($4 \pm 2^{\circ}\text{C}$)	58
5.1.4.3 Suhu Tinggi ($40 \pm 2^{\circ}\text{C}$)	60
5.1.5 Uji Tipe Mikroemulsi	62
5.1.6 Uji Efisiensi Penjerapan	64
5.2 Uji Pelepasan	66
BAB VI PENUTUP	
6.1 Kesimpulan	72
6.2 Saran	73
DAFTAR PUSTAKA	74
LAMPIRAN	81

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi golongan NSAID	11
Tabel 2.2 Klasifikasi bahan pengemulsi berdasarkan nilai HLB	27
Tabel 2.3 Klasifikasi jenis surfaktan berdasarkan nilai HLB	27
Tabel 4.1 Rancangan Formulasi Sistem Mikroemulsi	39
Tabel 4.2 Spesifikasi karakteristik sistem mikroemulsi	40
Tabel 5.1 Hasil pemeriksaan organoleptis mikroemulsi natrium diklofenak	50
Tabel 5.2 pH mikroemulsi natrium diklofenak	52
Tabel 5.3 Hasil uji ukuran partikel	53
Tabel 5.4 Hasil uji efisiensi penyerapan	65
Tabel 5.5 Hasil jumlah kumulatif pelepasan natrium diklofenak	68
Tabel 5.6 Fluks pelepasan natrium diklofenak	69

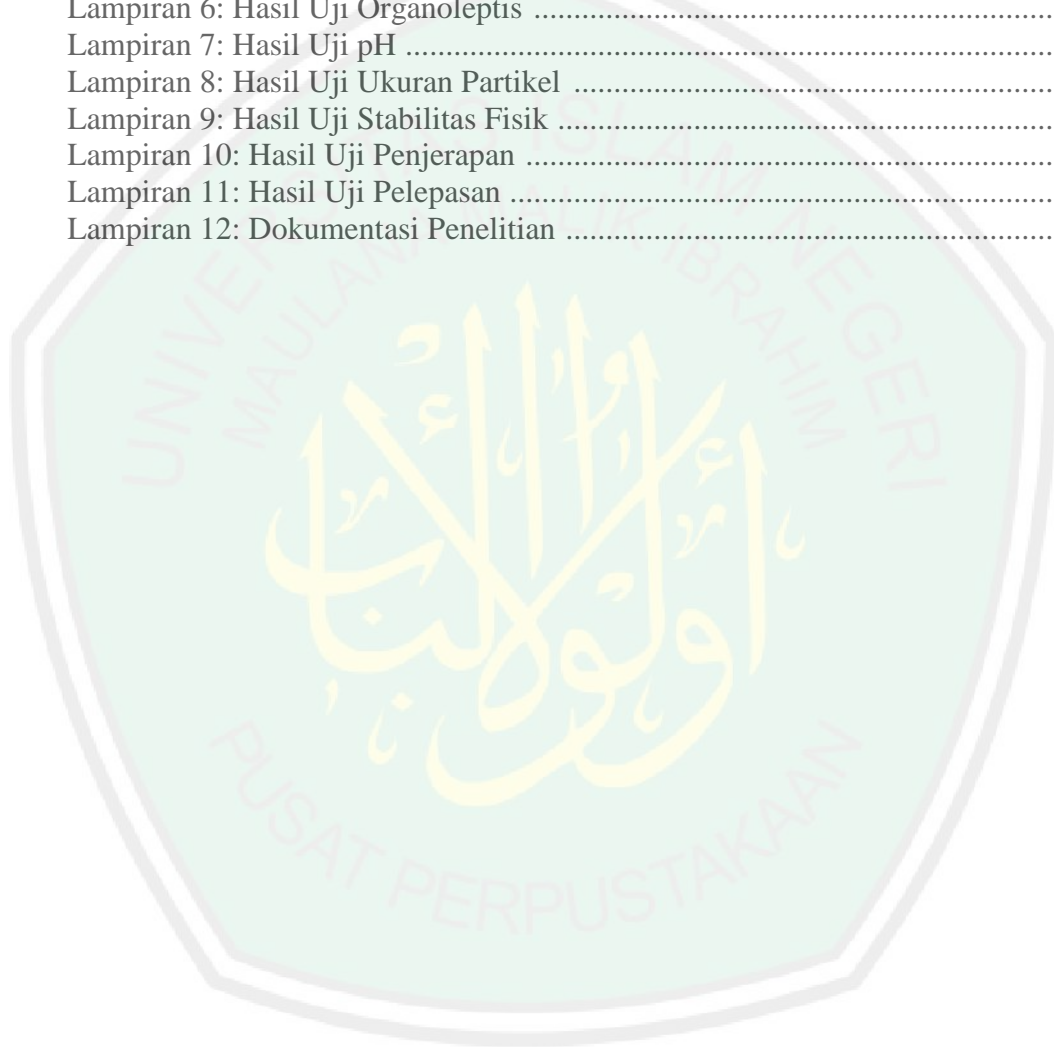


DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Klasifikasi mikroemulsi	10
Gambar 2.2 Struktur kimia natrium diklofenak	12
Gambar 2.3 Struktur surfaktan	14
Gambar 2.4 Struktur kulit	16
Gambar 2.5 Rute penetrasi obat melalui kulit	20
Gambar 2.6 Sel difusi Franz	25
Gambar 2.7 Struktur kimia Tween 80	27
Gambar 2.8 Struktur kimia Span 80	28
Gambar 2.9 Struktur kimia butanol	28
Gambar 4.1 Skema kerja pembuatan sistem mikroemulsi	41
Gambar 5.1 Mikroemulsi blanko dan mikroemulsi natrium diklofenak	51
Gambar 5.2 Mikroemulsi natrium diklofenak pada suhu ruang	56
Gambar 5.3 pH mikroemulsi natrium diklofenak pada suhu ruang ($28 \pm 2^{\circ}\text{C}$)	56
Gambar 5.4 Mikroemulsi natrium diklofenak pada suhu rendah	58
Gambar 5.5 pH mikroemulsi natrium diklofenak pada suhu rendah ($4 \pm 2^{\circ}\text{C}$)	59
Gambar 5.6 Mikroemulsi natrium diklofenak pada suhu tinggi	60
Gambar 5.7 pH mikroemulsi natrium diklofenak pada suhu ruang ($40 \pm 2^{\circ}\text{C}$)	61
Gambar 5.8 Hasil uji tipe mikroemulsi	63
Gambar 5.9 Panjang gelombang maksimum natrium diklofenak	64
Gambar 5.10 Kurva standar natrium diklofenak	65
Gambar 5.11 Alat difusi Franz	67
Gambar 5.12 Grafik jumlah kumulatif pelepasan natrium diklofenak	69
Gambar 5.12 Grafik fluks pelepasan natrium diklofenak	70

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1: Skema Kerja	81
Lampiran 2: Pembuatan Kurva Kalibrasi Natrium Diklofenak	82
Lampiran 3: Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	84
Lampiran 4: Perhitungan Surfaktan	86
Lampiran 5: Perhitungan Pengambilan Bahan	87
Lampiran 6: Hasil Uji Organoleptis	89
Lampiran 7: Hasil Uji pH	90
Lampiran 8: Hasil Uji Ukuran Partikel	92
Lampiran 9: Hasil Uji Stabilitas Fisik	94
Lampiran 10: Hasil Uji Penjerapan	104
Lampiran 11: Hasil Uji Pelepasan	106
Lampiran 12: Dokumentasi Penelitian	117



DAFTAR SINGKATAN

A/M	Air dalam Minyak
ANOVA	Analysis of Variance
BCS	Biopharmaceutical Classification System
COX	Siklooksigenase
DLS	Dynamic Light Scattering
FDA	The Food and Drug Administration
HLB	Hydrophilic-Lipophilic Balance
LCFA	Long Chain Fatty Acids
M/A	Minyak dalam Air
MANOVA	Multivariate of Anova
MCFA	Medium Chain Fatty Acids
NSAID	Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug
PDI	Polydispersity Index
pH	Potential Hydrogen
ppm	Part Per Million
PSA	Particle Size Analyzer
rpm	Rotation Per Minute
UV-Vis	Ultra Violet-Visible
VCO	Virgin Coconut Oil

ABSTRAK

Khalida, Nuzula Salsabiela. 2019. Karakterisasi dan Uji Pelepasan Mikroemulsi Topikal Natrium Diklofenak Menggunakan *Virgin Coconut Oil* (VCO) sebagai Fase Minyak. Skripsi. Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Pembimbing: (I) Rahmi Annisa, M.Farm., Apt.
(II) Yen Yen Ari Indrawijaya, M.Farm.Klin., Apt.

Natrium diklofenak merupakan salah satu obat golongan *nonsteroidal anti-inflammatory drug* (NSAID) yang banyak digunakan untuk mengobati inflamasi. Pada sediaan oral, natrium diklofenak mempunyai efek samping yaitu dapat mengiritasi lambung. Oleh karena adanya efek samping tersebut, maka dibuat sediaan topikal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik fisikokimia dan pengaruh variasi perbandingan konsentrasi VCO 15%, 20%, dan 25% terhadap laju pelepasan mikroemulsi topikal natrium diklofenak. Mikroemulsi natrium diklofenak dibuat dengan metode emulsifikasi. Evaluasi sediaan yang diamati meliputi uji organoleptik, pH, tipe mikroemulsi, ukuran partikel, stabilitas fisik, efisiensi penjebakan dan uji pelepasan. Mikroemulsi natrium diklofenak berbentuk cairan jernih, berwarna kuning transparan, dan tidak mengalami pemisahan fase dengan rentang pH 5,7-5,9. Hasil uji stabilitas fisik menunjukkan bahwa sediaan stabil dalam penyimpanan pada kondisi suhu yang berbeda, yaitu suhu rendah ($4 \pm 2^\circ\text{C}$), suhu ruang ($28 \pm 2^\circ\text{C}$), dan suhu tinggi ($40 \pm 2^\circ\text{C}$) selama 4 minggu. Hasil uji efisiensi penjebakan menunjukkan bahwa jumlah natrium diklofenak yang terjerap dalam sistem $>80\%$. Hasil ukuran partikel mikroemulsi formula 1, 2, dan 3 berturut-turut yaitu $0,60 \pm 0,3$ nm; $0,46 \pm 0,2$ nm; dan $0,60 \pm 0,4$ nm. Laju pelepasan tertinggi ditunjukkan pada formula 2 yaitu $16,703 \pm 0,731$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$.

Kata kunci: natrium diklofenak, mikroemulsi, Virgin Coconut Oil (VCO), pelepasan

ABSTRACT

Khalida, Nuzula Salsabiela. 2019. Characterization and Release Test of Diclofenac Sodium Topical Microemulsion Using Virgin Coconut Oil (VCO) as an Oil Phase. Thesis. Department of Pharmacy, Faculty of Medicine and Health Sciences, Maulana Malik Ibrahim Islamic State University of Malang.

Advisor: (I) Rahmi Annisa, M.Farm., Apt.
(II) Yen Yen Ari Indrawijaya, M.Farm.Klin., Apt.

Diclofenac sodium is one of the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that is widely used to treat inflammation. On oral preparations, diclofenac sodium has side effects which can irritate the stomach. Because of these side effects, topical preparations are made. This study aims to determine the physicochemical characteristics and the effect of variations in the ratio of 15%, 20%, and 25% VCO concentrations to the release rate of diclofenac sodium topical microemulsions. Diclofenac sodium microemulsion is made by the emulsification method. The evaluation of the preparations observed included organoleptic, pH, type of microemulsion, particle size, physical stability, entrapment efficiency and release test. Diclofenac sodium microemulsions are clear liquid, transparent yellow, and stable at pH range of 5,7-5,9. Physical stability test results showed that the dosage was stable in storage at different temperature conditions, namely low temperature ($4 \pm 2^\circ\text{C}$), room temperature ($28 \pm 2^\circ\text{C}$), and high temperature ($40 \pm 2^\circ\text{C}$) for 4 weeks. The entrapment efficiency test results show that the amount of diclofenac sodium absorbed in the system is $>80\%$. The results of the microemulsion particle size formula 1, 2, and 3 were $0,60 \pm 0,3$ nm respectively; $0,46 \pm 0,2$ nm; and $0,60 \pm 0,4$ nm. The highest release rate is shown in formula 2 which is $16,703 \pm 0,731 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minute}^{1/2}$.

Keywords: diclofenac sodium, microemulsion, Virgin Coconut Oil (VCO), release test

الملخص

خالدة ، نزولا سلسيلا. 2019. توصيف واختبار إطلاق ديكلوفيناك الصوديوم الموضعي المستحلب باستخدام زيت جوز الهند البكر (VCO) كمرحلة زيت. أطروحة. قسم الصيدلة ، كلية الطب والعلوم الصحية ، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية في مالانج.

المشرف: (١) رحمي أنساء الماجستير،

(٢) ين ين أري إندراويجايا الماجستير.

ديكلوفيناك الصوديوم هو واحد من الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية (مضادات الالتهاب غير الستيرويدية) التي تستخدم على نطاق واسع لعلاج الالتهابات. على المستحضرات الفموية ، ديكلوفيناك الصوديوم له آثار جانبية والتي يمكن أن تهيج المعدة. بسبب هذه الآثار الجانبية ، يتم إجراء الاستعدادات الموضعية. تهدف هذه الدراسة إلى تحديد الخصائص الفيزيائية والكيميائية وتأثير الاختلافات في نسبة تركيزات VCO 15% ، 20% ، و 25% إلى معدل إطلاق المستحلبات الموضعية للديكلوفيناك الصوديوم. يتم ديكلوفيناك الصوديوم المستحلب بواسطة طريقة الاستحلاب. شمل تقييم المستحضرات التي لوحظت الحسية ، الرقم الهيدروجيني ، ونوع المستحلبات الدقيقة ، وحجم الجسيمات ، والاستقرار البدني ، وكفاءة فح واختبار إطلاق. مستحلبات الصوديوم ديكلوفيناك سائلة وشفافة صفراء ، ولا تخضع لفصل الطور بمجموعة من الأس الهيدروجيني تتراوح من 5،7-9،5. أظهرت نتائج اختبار الثبات المادي أن الجرعة كانت مستقرة في التخزين في ظروف درجات حرارة مختلفة ، وهي درجة حرارة منخفضة (4 ± 2 درجة مئوية) ، ودرجة حرارة الغرفة (28 ± 2 درجة مئوية) ، ودرجة حرارة عالية (40 ± 2 درجة مئوية) لمدة 4 أسابيع ، تظهر نتائج اختبار كفاءة المصيدة أن كمية ديكلوفيناك الصوديوم الممتصة في النظام $< 80\%$. وكانت نتائج صيغة حجم الجسيمات المستحلب الجزئي 1 و 2 و 3 $60,0 \pm 3,0$ nm ؛ $46,0 \pm 2,0$ nm ؛ و $60,0 \pm 4,0$ nm على التوالي. يظهر أعلى معدل إطلاق في الصيغة 2 والتي تبلغ $703,16 \pm 731,0 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minute}^{1/2}$.

كلمات البحث: ديكلوفيناك الصوديوم ، المستحلبات الدقيقة ، زيت جوز الهند البكر (VCO) ، اختبار الإطلاق

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obat golongan *nonsteroidal anti-inflammatory drug* (NSAID) diketahui bertanggung jawab atas 25% efek samping obat di dunia. Efek samping paling umum pada penggunaan obat golongan NSAID yaitu iritasi gastrointestinal (60%) (Cannavino *et al.*, 2003). Saat ini bentuk sediaan transdermal banyak dikembangkan sebagai alternatif dari penggunaan golongan NSAID secara oral. NSAID diketahui mampu mencapai konsentrasi efektifnya pada jaringan target dengan konsentrasi plasma 10%. NSAID transdermal bisa mengurangi resiko efek samping sistemik (gastrointestinal, liver, ginjal, hematologi, dan sebagainya) dibandingkan penggunaan oral. Keunggulan lain dari penggunaan obat dengan rute transdermal yaitu kemampuan untuk mengontrol laju penghantaran obat langsung pada jaringan target (Priani *et al.*, 2013).

Beberapa contoh obat golongan NSAID yaitu aspirin, salisilat, diklofenak, ibuprofen, meloxicam, dan ketoprofen (Katzung *et al.*, 2012). Obat golongan NSAID secara luas digunakan pada penyakit inflamasi, seperti rheumatoid arthritis, osteoarthritis, dan gout (Reynolds, 1982). Dari pernyataan tersebut dapat diketahui bahwa tidaklah Allah menurunkan suatu penyakit tanpa Allah turunkan obatnya pula. Allah berfirman dalam surat Asy Syu'araa' ayat 80 sebagai berikut:

وَإِذَا مَرَضْتُ فَبُهِتَ النَّاسُ فَهُوَ بِشْفَائِي (٨٠)

“dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku”(QS. 26:80)

Ayat diatas menjelaskan bahwa Allah menurunkan suatu penyakit pada diri seseorang, sekalipun itu merupakan qadar, qadha dan ciptaan Allah. Tidak ada seorang pun yang kuasa menyembuhkan suatu penyakit selain Allah (Al-Jazairi, 2007).

Diriwayatkan oleh Muslim dari hadits Abu Zubair, dari Jabir bin Abdillah, dari Nabi saw bahwa beliau bersabda:

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ ؛ فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ : بُرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ .

“Masing-masing penyakit pasti ada obatnya. Kalau obat sudah mengenai penyakit, penyakit itu pasti akan sembuh dengan izin Allah ‘azza wa jalla.”

Dalam Shahih Al-Bukhari dan Muslim dari ‘Atha, dari Abu Hurairah, ia berkata, Rasulullah saw bersabda:

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ مِنْ دَاءٍ، إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً.

“Tidaklah Allah menurunkan suatu penyakit, melainkan Dia menurunkan obatnya.”

Kedua hadits diatas menjelaskan bahwa setiap penyakit pasti ada obatnya agar penyakit tersebut sembuh. Proses untuk sembuh tersebut harus terdapat kesesuaian antara obat dengan penyakit yang diobati (Al-Jauziyah, 2004).

Natrium diklofenak merupakan salah satu obat golongan NSAID yang paling banyak diresepkan di dunia (hampir 30%) untuk mengobati arthritis dibandingkan dengan obat golongan NSAID lainnya karena memiliki efek terapi pada sendi yang lebih panjang (Altman *et al.*, 2015). Natrium diklofenak bekerja dengan menghambat aktivitas siklooksigenase (COX-1 dan COX-2), yaitu enzim yang mengkatalis sintesis prostaglandin dari asam arakidonat yang cenderung

berikatan dengan reseptor prostaglandin (Hutauruk *et al.*, 2014). Ikatan tersebut menyebabkan munculnya beberapa efek samping seperti gangguan pada gastrointestinal yang dapat menyebabkan perdarahan lambung, *peptic ulcer* atau perforasi dinding usus (terbentuknya suatu lubang pada dinding usus). Ketika natrium diklofenak diberikan secara oral, sekitar 50% dari dosis yang dapat diabsorpsi oleh tubuh karena mengalami metabolisme ekstra hepatic dan memiliki waktu paruh yang pendek (Thakkar *et al.*, 2014) .

Salah satu cara untuk mengurangi efek samping pada saluran cerna yaitu dilakukan pendekatan dengan membuat sediaan transdermal, yaitu sistem penghantaran yang memanfaatkan kulit sebagai tempat masuknya obat sehingga dibuat dalam bentuk sediaan topikal (Hendradi *et al.*, 2012). Natrium diklofenak merupakan satu-satunya obat golongan NSAID yang telah disetujui oleh *The Food and Drug Administration* (FDA) Amerika untuk penggunaan secara topikal dalam mengobati nyeri terkait osteoarthritis. Saat ini telah banyak dikembangkan formulasi natrium diklofenak untuk sistem penghantaran secara transdermal, termasuk gel, *solution*, dan *patch* (Altman *et al.*, 2015). Namun, sediaan transdermal sendiri juga memiliki beberapa kerugian, yaitu bahan pembawa zat aktif dapat mengiritasi kulit, tidak dapat digunakan untuk dosis yang besar, sediaan tidak melekat dengan baik pada beberapa jenis kulit, dan tidak ekonomis untuk beberapa pasien (Ranade dan Cannon, 2011).

Faktor utama yang menentukan permeasi obat melalui kulit adalah mobilitas obat dalam pembawa, pelepasan obat dari pembawa, permeasi obat ke dalam kulit. Faktor-faktor tersebut mempengaruhi aktivitas termodinamik yang mendorong

obat menembus kulit atau permeabilitas obat di kulit, terutama *stratum corneum*. Mikroemulsi meningkatkan penghantaran transdermal dari beberapa obat melalui sediaan topikal konvensional, seperti emulsi dan gel (Peltola *et al.*, 2003).

Mobilitas obat dalam sistem mikroemulsi lebih besar dibandingkan gel-mikroemulsi yang viskositasnya lebih besar dan mengurangi tingkat permeasi di kulit. Dalam prinsipnya, mikroemulsi dapat digunakan untuk penghantaran obat melalui beberapa rute seperti oral dan transdermal (Peltola *et al.*, 2003). Potensi dari sistem mikroemulsi yaitu sistem yang stabil dan viskositas yang rendah dalam sistem penghantaran obat. Mikroemulsi juga telah mendapat banyak minat dalam penghantaran obat secara perkutan selama beberapa dekade terakhir (Pappinen dan Arto, 2016).

Mikroemulsi stabil secara termodinamik dan merupakan sistem yang jernih dan homogen yang terdiri dari fase minyak, fase air, surfaktan (dan juga sering dikombinasikan dengan kosurfaktan) dengan ukuran droplet 0.1-1.0 μm (Agrawal dan Agrawal, 2012). Mikroemulsi merupakan sistem pembawa untuk penghantaran transdermal diklofenak, karena memiliki beberapa keuntungan, seperti pembentukan sistem yang spontan, ukuran droplet yang kecil, umur simpan yang panjang, dan kelarutan yang tinggi. Selain itu, komponen dari mikroemulsi (minyak, surfaktan dan kosurfaktan) telah diketahui memberikan efek sebagai *enhancer* yang juga memfasilitasi diklofenak untuk menembus lapisan kulit (Thakkar *et al.*, 2014).

Secara umum, mikroemulsi tersusun dari fase minyak, fase air, surfaktan dan kosurfaktan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tipe asam lemak atau

komponen dalam fase minyak dapat mempengaruhi kestabilan mikroemulsi (Fitriani *et al.*, 2016). *Virgin coconut oil* (VCO) secara alami mengandung *medium chain fatty acids* (MCFA) atau asam lemak rantai menengah dan *long chain fatty acids* (LCFA) atau asam lemak rantai panjang dengan rasio 3:1. Asam lemak rantai menengah (MCFA) mudah diabsorpsi oleh tubuh karena ukuran molekulnya tidak sebesar ukuran molekul asam lemak rantai panjang (LCFA) (Khor *et al.*, 2014). Minyak yang mengandung MCFA juga dapat menghasilkan mikroemulsi yang lebih jernih dibandingkan dengan mikroemulsi yang mengandung LCFA (Luna *et al.*, 2012). Selain itu, mikroemulsi dengan VCO memiliki karakteristik dan stabilitas fisik yang lebih baik jika dibandingkan dengan jenis minyak yang lain seperti minyak kelapa sawit, minyak zaitun, dan minyak kedelai (Fitriani *et al.*, 2016).

Minyak kelapa murni (VCO) merupakan minyak kelapa yang terbuat dari daging kelapa segar yang diolah pada suhu rendah atau tanpa melalui pemanasan, sehingga kandungan minyak tetap dapat dipertahankan. Kandungan asam lemak terutama asam laurat dalam VCO bersifat melembutkan kulit sehingga dapat digunakan sebagai bahan pembawa sediaan obat, salah satunya yaitu sebagai peningkat penetrasi (Yati *et al.*, 2011). Kandungan asam lemak dalam VCO, terutama asam laurat dan oleat berpotensi untuk dikembangkan sebagai bahan pembawa sediaan obat, contohnya yaitu sebagai peningkat penetrasi dan *moisturizer* (Lucida *et al.*, 2008). Konsentrasi VCO yang digunakan yaitu 15%, 20%, dan 25%. Pada penelitian Lestari (2013) yang menggunakan konsentrasi VCO 14-42% menyatakan bahwa semakin banyak jumlah VCO yang

ditambahkan maka semakin besar pula jumlah obat yang terlepas karena VCO memiliki kemampuan sebagai peningkat penetrasi obat. Penambahan konsentrasi VCO yang bertingkat juga dapat menyebabkan perbedaan viskositas. Viskositas dapat dipengaruhi oleh ukuran dropletnya. Ukuran droplet yang kecil dapat meningkatkan fase terdispersi sehingga viskositas dapat meningkat dan sistem menjadi lebih stabil. Selain itu, ukuran droplet yang kecil dapat meningkatkan pelepasan zat aktif dalam sistem (Mu'awanah *et al.*, 2014).

Pembuatan bentuk sediaan mikroemulsi didasarkan pada kemampuannya untuk bisa meningkatkan penetrasi dari bahan aktif karena meningkatkan kelarutan bahan aktif/ obat tersebut (Priani *et al.*, 2013). Keberadaan surfaktan dan kosurfaktan dalam konsentrasi yang tinggi pada mikroemulsi dapat menjadi peningkat penetrasi bagi bahan aktif dalam bentuk sediaan mikroemulsi yaitu dengan membentuk sistem miselar yang bisa melarutkan bahan aktif baik hidrofili dan lipofil dalam kapasitas yang sangat besar (Hendradi dan Yuwono, 2016).

Surfaktan nonionik seperti span dan tween dipilih karena bersifat tidak toksik, tidak mengiritasi kulit, dan memiliki potensi yang rendah terhadap reaksi hipersensitifitas (Rowe, 2009). Sedangkan penggunaan kosurfaktan dipilih dari golongan alkohol rantai pendek seperti butanol yang berfungsi untuk menstabilkan misel yang terbentuk (Hendradi dan Yuwono, 2016). Penelitian mengenai formulasi mikroemulsi natrium diklofenak dengan sistem minyak dalam air ini diharapkan agar dapat mengurangi penggunaan natrium diklofenak secara peroral yang dapat menyebabkan efek samping pada lambung.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Bagaimana karakteristik fisikokimia mikroemulsi topikal natrium diklofenak menggunakan *virgin coconut oil* (VCO) sebagai fase minyak?
2. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi VCO 15%, 20%, dan 25% dalam sistem mikroemulsi terhadap laju pelepasan mikroemulsi topikal natrium diklofenak?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan secara umum penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengembangan sistem mikroemulsi topikal natrium diklofenak menggunakan *virgin coconut oil* (VCO) sebagai fase minyak.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui karakteristik fisikokimia dan laju pelepasan mikroemulsi topikal natrium diklofenak menggunakan *virgin coconut oil* (VCO).
2. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi VCO 15%, 20%, dan 25% terhadap laju pelepasan mikroemulsi topikal natrium diklofenak.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Dengan adanya penelitian ini, diharapkan dapat digunakan sebagai informasi ilmiah yang bermanfaat untuk mengembangkan ilmu pengetahuan dalam bidang teknologi farmasi khususnya untuk pengembangan sediaan mikroemulsi natrium diklofenak dengan menggunakan *virgin coconut oil* (VCO) sebagai fase minyak.

1.4.2 Manfaat Praktisi

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai inovasi pengembangan sediaan *transdermal drug delivery system*, yaitu sediaan mikroemulsi topikal natrium diklofenak dengan menggunakan *virgin coconut oil* (VCO) sebagai fase minyak.

1.5 Batasan Masalah

1. Uji karakteristik fisikokimia yang dilakukan meliputi uji organoleptik, uji pH, uji tipe mikroemulsi, ukuran partikel, uji stabilitas fisik, uji efisiensi penyerapan dan uji pelepasan.
2. Uji pelepasan dilakukan dengan menggunakan sel difusi *Franz* dengan membran selofan untuk mengukur laju pelepasan obat secara *in vitro*.
3. Penentuan kadar natrium diklofenak dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Mikroemulsi

Konsep mikroemulsi diperkenalkan pada tahun 1940 oleh Hoar dan Schulman yang menghasilkan larutan fase tunggal yang jernih dengan mentitrasi emulsi yang keruh dengan heksanol. Schulman dan rekannya pada tahun 1959 selanjutnya menciptakan istilah mikroemulsi (Lawrence dan Rees, 2000). Mikroemulsi merupakan dispersi koloid yang terdiri dari fase minyak, fase air, surfaktan dan kosurfaktan dalam rasio yang sesuai. Mikroemulsi merupakan larutan fase tunggal yang isotropik (homogen) dan stabil secara termodinamik (Sahu *et al.*, 2015). Ukuran droplet dapat bervariasi yaitu 10-200 nm (Sharma *et al.*, 2016).

Allah berfirman dalam surat Al-Qomar ayat 49:

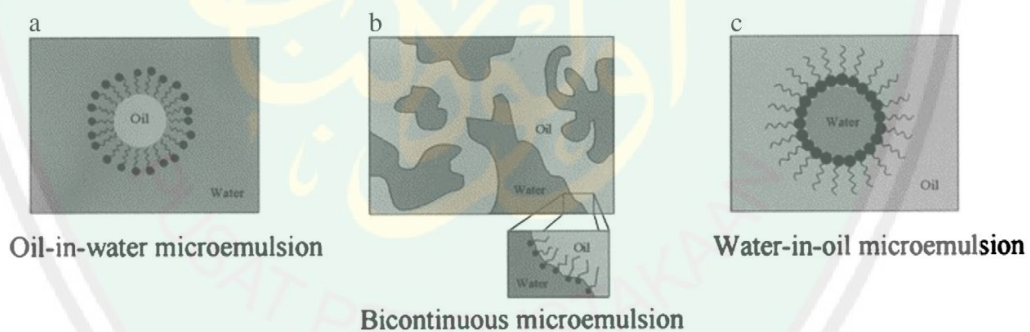
إِنَّا كُلَّ شَيْءٍ خَلَقْنَاهُ بِقَدَرٍ (٤٩)

“*Sesungguhnya Kami menciptakan segala sesuatu menurut ukuran.*”

Menurut (Shihab, 2003), dari segi bahasa kata *qadar* dapat berarti *kadar tertentu* yang tidak bertambah maupun berkurang. Allah menciptakan segala sesuatu mencakup seluruh makhluk hidup dan seluruh alam berdasarkan ketentuan yang telah terdahulu dan sesuai catatan Allah berdasarkan waktu, ukuran, dan seluruh sifat yang telah ditentukan. Hal tersebut menunjukkan bahwa terciptanya sesuatu harus sesuai dengan kadar atau ukuran yang telah ditentukan agar dapat memberi manfaat bagi kehidupan, seperti mikroemulsi yang telah ditentukan

ukurannya supaya dapat dikembangkan menjadi sistem pembawa obat yang lebih efektif.

Mikroemulsi terbentuk secara spontan ketika terdapat campuran antara minyak, air, surfaktan dan kosurfaktan. Campuran tersebut merupakan pembawa yang efektif pada penghantaran obat dengan preparasi yang mudah, berbiaya murah, kelarutan obat yang tinggi, meningkatkan bioavailabilitas, dan kestabilan termodinamik. Kejernihan dan viskositas dari mikroemulsi bergantung pada diameter droplet. Ukuran droplet yang kecil memungkinkan mobilitas yang tinggi pada pembawa dan adesi pada permukaan kulit sehingga dapat meningkatkan permeasi obat. Dari kelebihan tersebut, mikroemulsi dapat menembus lapisan percutan untuk penghantaran obat yang lebih baik dibandingkan dengan emulsi, hidrogel, dan liposom (Dragicevic dan Maibach, 2016).



Gambar 2.1 Klasifikasi mikroemulsi (Lawrence dan Rees, 2000).

Mikroemulsi diklasifikasikan menjadi 3 tipe yaitu minyak dalam air (m/a), air dalam minyak (a/m) dan tipe bikontinyu dengan kelarutan yang tinggi. Tipe minyak dalam air terbentuk ketika globul minyak terdispersi dalam fase air. Tipe air dalam minyak terbentuk ketika globul air terdispersi dalam fase minyak.

Sedangkan tipe bikontinyu merupakan sistem emulsi kompleks yang tersusun dari a/m/a dan m/a/m (Wong *et al.*, 2015).

Mekanisme mikroemulsi terhadap penetrasi kulit yaitu bereaksi dengan lipid pada kulit, hasil dari reaksi tersebut yaitu ruang interselular berubah sehingga obat dapat masuk ke jaringan. Mikroemulsi sebagai sistem pembawa memiliki kelebihan yaitu tidak toksik, memfasilitasi peningkatan absorpsi obat, dan mengatur tingkat pelepasan obat (Sharma *et al.*, 2016).

2.2 Obat Golongan Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID)

Obat golongan *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug* (NSAID) digunakan untuk mengurangi nyeri dan inflamasi. Obat NSAID bekerja dengan menghambat produksi siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2). Penghambatan COX-1 menurunkan produksi prostaglandin yang melindungi lapisan *gastrointestinal track*. Penghambatan COX-2 memediasi produksi prostaglandin yang meringankan inflamasi dan rasa nyeri. Oleh karena itu, NSAID yang selektif terhadap inhibitor COX-2, dapat mengurangi efek samping pada gastrointestinal (Gurevitz, 2013).

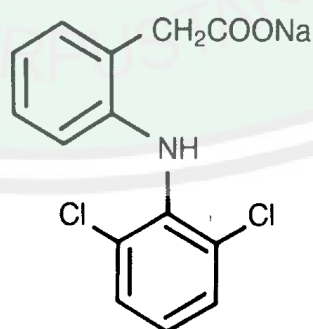
Tabel 2.1 Klasifikasi golongan NSAID (Harirforoosh *et al.*, 2013).

Golongan	Nama Obat
Asam salisilat	Asam asetilsalisilat
	Diflunisal
	Trisalisilat
	Salsalat
Asam asetat	Diklofenak
	Etodolac
	Indometasin
	Sulindac
	Tolmetin

	Ketorolac
Asam propionat	Flurbiprofen
	Ketoprofen
	Ibuprofen
	Naproxen
	Fenoprofen
Asam fenamat	Meklofenamat
Pirazolon	Fenilbutazon
Oxicam	Piroksikam
	Meloksikam
Sulfonamida	Celecoxib
Sulfonilurea	Etoricoxib
Nonacid	Lumaricoxib

2.3 Natrium Diklofenak

Natrium diklofenak memiliki nama kimia Natrium [0-(2,6-dikloroanilino)fenil]asetat dengan rumus molekul $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$. Pemerriannya berupa serbuk hablur putih hingga hampir putih dan higroskopis. Natrium diklofenak mudah larut dalam methanol, etanol, agak sukar larut dalam air (0,00482 mg/mL; log P 4,75), praktis larut dalam kloroform dan dalam eter. Kelarutan natrium diklofenak rendah dalam pH rendah, namun saat pH meningkat maka kelarutannya juga akan meningkat (Reynolds, 1982).



Gambar 2.2 Struktur kimia natrium diklofenak ([0-(2,6dikloroanilino)fenil]asetat) (Todd dan Sorkin, 1988).

Natrium diklofenak merupakan obat golongan *nonsteroidal anti-inflammatory drug* (NSAID) yang digunakan untuk mengobati inflamasi, nyeri, gangguan muskuloskeletal, arthritis, dan dismenore (Rezaee *et al.*, 2014). Natrium diklofenak merupakan inhibitor siklooksigenase non spesifik (COX-1 dan COX-2), yang mengikat reseptor prostaglandin tertentu. Obat ini menyebabkan efek samping utama yaitu pada saluran pencernaan, yang menyebabkan perdarahan pada lambung dan perforasi dinding usus (Hajjar *et al.*, 2017).

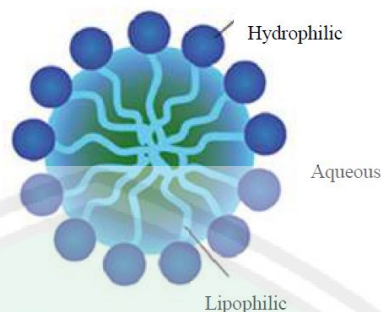
2.4 Virgin Coconut Oil (VCO)

VCO merupakan minyak yang berasal dari daging kelapa (*Cocosnucifera* L.) yang segar dan matang, dengan atau tanpa pemanasan dan tanpa penambahan bahan kimia dan tanpa menghilangkan kandungan penting dari minyak. Asam lemak utama yang terkandung dalam VCO yaitu asam laurat (45.1%) (Suraweera *et al.*, 2015).

Hasil ekstraksi daging kelapa segar mengandung banyak asam lemak rantai menengah (MCFA) yaitu sekitar 70-85% (Khor *et al.*, 2014). Minyak yang banyak mengandung MCFA lebih stabil dan menghasilkan mikroemulsi yang lebih jernih dibandingkan asam lemak rantai panjang (LCFA) (Fitriani *et al.*, 2016).

VCO memiliki kemampuan untuk melembabkan kulit dan sangat berguna untuk aplikasi pada kulit. Kandungan trigliserida rantai menengah dan monogliserida dari VCO memiliki aktivitas antibakteri. Selain itu, kandungan fenoliknya juga memiliki aktivitas antioksidan (Samson *et al.*, 2016).

2.5 Surfaktan



Gambar 2.3 Struktur surfaktan (Yuan *et al.*, 2014).

Surfaktan (surfactant = *surface-active agent*) merupakan substansi yang aktif pada antarmuka dan memiliki dua gugus yaitu polar (hidrofilik) dan nonpolar (hidrofobik) dalam molekul satu molekul. Sisi hidrofobik disebut sebagai ekor gugus dan sisi hidrofilik disebut kepala. Untuk produk farmasetika yang memiliki kelarutan rendah dalam air, surfaktan digunakan untuk mengurangi tegangan antarmuka antara media dan obat serta untuk meningkatkan kelarutan obat (Sekhon, 2013).

Sisi surfaktan yang bersifat nonpolar (hidrofobik) biasanya berbentuk rantai hidrokarbon lurus atau bercabang yang terdiri dari 8-18 atom karbon, yang terikat pada sisi polar (hidrofilik). Sisi hidrofilik tersebut dapat bersifat nonionik, ionik, atau zwitterionik. Rantai hidrokarbon sedikit berikatan dengan molekul air, sedangkan sisi polar (kepala) berikatan sangat kuat dengan molekul air (Tadros, 2005).

Berdasarkan pada karakteristik muatannya, surfaktan dibagi menjadi 4 tipe, yaitu anionik, kationik, zwitterionik atau amfolitik, dan nonionik. Contoh

surfaktan yang digunakan dalam formulasi farmasetika adalah sebagai berikut (Attwood dan Florence, 2008; Sekhon, 2013; Schramm *et al.*, 2003).

a. Surfaktan Anionik

Surfaktan anionik membawa muatan negatif pada bagian hidrofilik. Contohnya yaitu natrium lauril sulfat, natrium stearat, natrium stearat, natrium dodesil benzena sulfonat, alkil benzena sulfonat, alkil ester fosfat.

b. Surfaktan Kationik

Surfaktan kationik membawa muatan positif pada bagian hidrofilik. Contohnya yaitu benzalkonium klorida dan amonium klorida kuartener.

c. Surfaktan Amfolitik (Zwitterionik)

Surfaktan amfolitik dapat bersifat anionik (bermuatan negatif), kationik (bermuatan positif), atau nonionik (tidak bermuatan) tergantung pada asiditas atau pH air. Contohnya yaitu lauramidopropil betaine, cocoamido-2-hidroksipropil sulfobetaine, dodesil betaine, fosfatidilkolin (lesitin).

d. Surfaktan Nonionik

Surfaktan nonionik tidak bermuatan pada bagian hidrofilik. Contohnya yaitu sorbitan (span), polisorbat (tween), polioksietilen alkohol, alkilfenol etoksilat.

2.6 Kosurfaktan

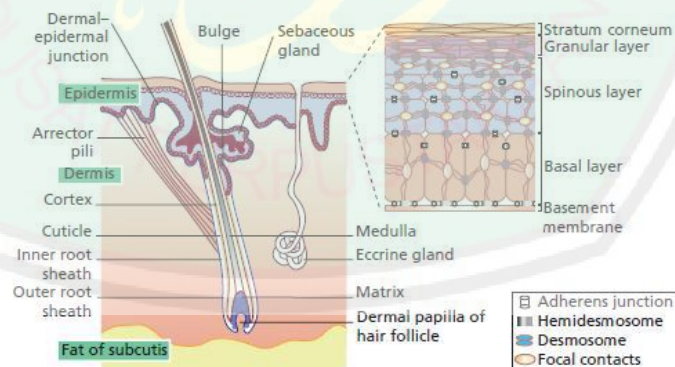
Penggunaan surfaktan saja tidak cukup efektif untuk membentuk sistem mikroemulsi. Untuk membentuk sistem mikroemulsi yang optimum diperlukan penambahan kosurfaktan seperti alkohol rantai pendek hingga menengah seperti

butanol, pentanol, etanol, isopropanol, dan propilen glikol (Pathan *et al.*, 2012). Kosurfaktan membantu mengurangi tegangan antarmuka antara fase minyak dan fase air dengan meningkatkan fleksibilitas film surfaktan di sekitar droplet mikroemulsi, sehingga dapat meningkatkan stabilitas sistem mikroemulsi (Surabhi *et al.*, 2010).

2.7 Kulit

Kulit merupakan organ yang terbesar diantara bagian organ tubuh yang lainnya. Salah satu dari fungsi kulit yang terpenting yaitu untuk mengatur substansi apapun yang masuk ke dalam tubuh melalui kulit meskipun kontribusi kulit terhadap substansi tersebut sedikit. Selain itu, kulit juga mencegah kehilangan air dan konstituen tubuh lainnya secara berlebihan (Prausnitz *et al.*, 2012).

Kulit dibagi menjadi tiga bagian, yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis (Alkilani *et al.*, 2015; Ali *et al.*, 2015).



Gambar 2.4 Struktur kulit (Ali *et al.*, 2015).

a. Epidermis

Nonviabel epidermis dan viabel epidermis bergabung membentuk epidermis. *Stratum corneum* merupakan nonviabel epidermis sedangkan

lapisan di bawah *stratum corneum* disebut viabel epidermis. Viabel epidermis terdiri dari berbagai sub lapisan dari epidermis dengan ketebalan antara 50-100 nm. Pembuluh darah dan jaringan saraf mencapai epidermis melalui lapisan dermis dan lapisan lemak subkutan. Sel utama dari epidermis adalah keratinosit yang hampir 95% dari total sel yang terdapat dalam epidermis. Keratinosit naik dari membran epidermis yang paling bawah ke atas permukaan kulit. Lapisan pemisah epidermis terbentuk dari pematangan keratin. Epidermis terdiri dari sub lapisan berikut (Ali *et al.*, 2015):

1. *Stratum Basale*

Stratum basale merupakan sub lapisan yang terdalam dari epidermis dan terdiri atas lapisan tunggal dari sel basal. Keratinosit diproduksi pada sub lapisan ini. *Stratum basale* membentuk batas terhadap dermis. Penuaan akan membuat *stratum basale* menjadi lebih tipis dan berkurangnya kemampuan untuk menahan air. Melanosit juga terdapat dalam lapisan ini (Ali *et al.*, 2015).

2. *Stratum Spinosum*

Stratum spinosum merupakan 10 hingga 20 lapisan yang terletak di atas lapisan sel *basale*. Melalui proses pergantian sel *basale*, membuat bentuk sel *stratum spinosum* sedikit lebih datar dan membentuk lapisan ini. Sel tersebut kadang disebut sel duri dan memiliki duri kecil di luar membran. Ketebalan sub lapisan ini antara 50-150 μm (Ali *et al.*, 2015).

3. *Stratum Granulosum*

Stratum granulosum terdiri atas 2-4 lapisan sel granular. Ketebalan lapisan ini yaitu 3 μm . Pada sub lapisan ini terjadi keratinisasi. Sel menjadi semakin terisi oleh serat keratin dan mengandung sedikit kelembaban dibandingkan dengan lapisan sel basal dan sel duri. Bentuk sel tersebut menjadi lebih datar selama proses ini (Ali *et al.*, 2015).

4. *Stratum Lucidum*

Stratum lucidum hanya dapat ditemukan pada telapak kaki dan telapak tangan. Sel dari *stratum lucidum* menjadi lebih datar dan lebih padat saat mengalami pergantian (Ali *et al.*, 2015).

5. *Stratum Corneum*

Stratum corneum merupakan lapisan terluar dari kulit, yang bertanggung jawab sebagai fungsi pertahanan dari kulit. *Stratum corneum* memiliki ketebalan 10-15 μm dan terdiri atas korneosit mati yang dikelilingi oleh matriks ekstraselular lipid. Korneosit merupakan produk akhir dari diferensiasi keratinosit epidermal dan selalu diperbarui secara konstan. *Stratum corneum* merupakan antarmuka antara tubuh dengan lingkungan luar yang mengatur pertukaran kelembaban dan oksigen. Rute utama permeasi adalah di sekitar korneosit. Oleh karena itu, semakin besar ukuran korneosit, semakin lama juga permeasi zat untuk sampai ke lapisan yang ada di bawahnya. Ukuran korneosit bergantung pada letaknya di dalam tubuh, contohnya yaitu ukuran korneosit di kulit wajah lebih kecil dibandingkan dengan ukuran korneosit yang terdapat di kulit lengan (Ali *et al.*, 2015).

Stratum corneum terdiri dari sekitar 40% protein, sebagian besar keratin, dan 40% air, dengan komponen lipid yang seimbang. Pada permukaan kulit terdapat campuran kompleks dari keringat, sebum, dan deskuamasi sel epidermis. Namun, lapisan ini sedikit menghalangi permeasi obat. Kelas lipid utama dalam *stratum corneum* manusia terdiri dari keramid, kolesterol dan asam lemak jenuh rantai panjang (Ali *et al.*, 2015).

b. Dermis

Ketika suatu molekul obat melewati *stratum corneum*, selanjutnya akan melewati jaringan epidermal yang lebih dalam dan masuk ke dalam jaringan dermis. Jaringan dermis memiliki ketebalan 1-2 mm. Dermis memiliki banyak pembuluh darah dimana obat akan diabsorpsi dan masuk kedalam sirkulasi darah tubuh. Kelenjar sebacea, kelenjar keringat, dan folikel rambut muncul di permukaan kulit yang berasal dari lapisan dermis dan subkutan. Tiap cm² permukaan kulit manusia mengandung sekitar 10-70 folikel rambut dan 200-250 kelenjar keringat. Dermis terdiri dari sub lapisan sebagai berikut (Ali *et al.*, 2015):

1. Lapisan Papilari

Lapisan papilari merupakan sub lapisan atas dari dermis yang memisahkan antara lapisan epidermis dan dermis. Lapisan papilari adalah jaringan ikat longgar dan mencakup sejumlah besar serabut saraf, kapiler, air dan sel (contohnya yaitu *fibroblast*). Pada sub lapisan ini, serat kolagen membentuk jaringan yang lebih halus daripada lapisan retikulernya.

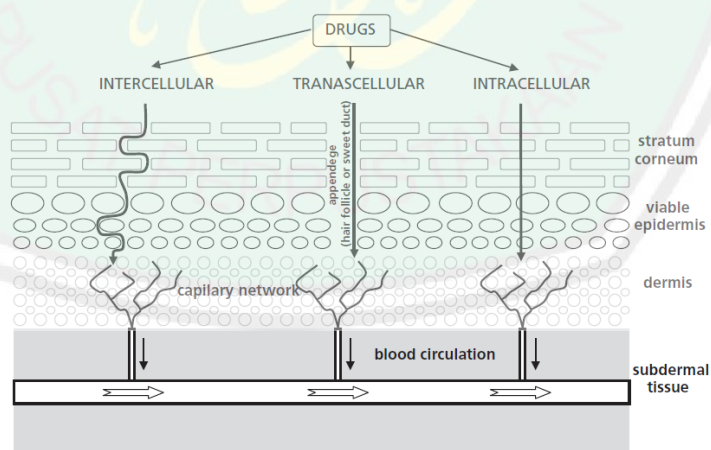
2. Lapisan Retikuler

Lapisan retikuler merupakan bagian bawah dari dermis dan menunjukkan transisi yang kontinu terhadap hypodermis. Lapisan retikuler merupakan jaringan yang lebih padat dan lebih tebal dibandingkan lapisan papilari serta mengandung lebih sedikit serabut saraf dan kapiler.

c. Hipodermis

Hipodermis atau subkutis merupakan lapisan ketiga dibawah dermis. Hipodermis adalah lapisan elastis dan mengandung sejumlah besar sel lemak untuk melindungi pembuluh darah dan ujung saraf. Lapisan hipodermis memiliki ketebalan rata-rata 4-9 mm. Namun, ketebalan yang sebenarnya dapat berbeda pada masing-masing orang dan juga dapat bergantung dari bagian tubuh (Ali *et al.*, 2015).

2.8 Rute Penetrasi Obat melalui Kulit



Gambar 2.5 Rute penetrasi obat melalui kulit (Herman dan Herman, 2015).

Terdapat tiga rute utama untuk suatu molekul dapat menembus lapisan kulit, yaitu tranaseluler/ intraseluler dan interseluler yang melewati *stratum corneum*,

serta *transappendageal* yang melewati folikel rambut, kelenjar keringat dan kelenjar sebacea. Rute utama untuk molekul yang larut air adalah transeuler. Rute transeuler melewati sitoplasma korneosit dan susunan lipid dari *stratum corneum*. Sedangkan rute untuk molekul yang larut lipid adalah interseluler. Rute interseluler melewati lipid endogen dalam *stratum corneum*. Untuk rute transappendageal dianggap kurang penting karena daerahnya yang relatif kecil, yaitu sekitar 0,1% dari total luas kulit (Avinash *et al.*, 2016; Ali *et al.*, 2015).

2.9 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Penghantaran Obat melalui Kulit

Beberapa faktor yang mempengaruhi penghantaran obat melalui kulit akan dijelaskan sebagai berikut.

1. Sifat Fisikokimia Bagian Aktif (Marwah *et al.*, 2016).

a. Koefisien Partisi

Obat memiliki kelarutan air dan lipid. Koefisien partisi yang ideal untuk penghantaran transdermal menengah adalah $\log P$ 1-3. Untuk obat yang bersifat lipofilik ($\log P > 3$), akan melalui rute intraseluler, sedangkan untuk obat yang bersifat hidofilik ($\log P < 1$), akan melalui rute transeuler.

b. Ukuran Molekul

Ukuran molekul obat berbanding terbalik dengan fluks transdermal. Berat molekul obat yang ideal untuk penghantaran transdermal yaitu ≤ 400 Da.

c. Kelarutan/ Titik Lebur

Sebagian besar solut organik memiliki titik lebur yang tinggi dan kelarutan yang rendah pada suhu dan tekanan normal. Obat lipofilik dapat

berpermeasi lebih cepat dibandingkan obat hidrofilik, tetapi obat juga harus bersifat larut air sesuai dengan kebutuhan sebagian besar formulasi topikal.

d. Ionisasi

Obat yang tidak terionisasi menembus lapisan kulit sesuai dengan pH partisi.

e. Koefisien Difusi

Penetrasi obat bergantung pada koefisien difusi obat. Pada suhu konstan, koefisien difusi obat terutama bergantung pada sifat obat, media difusi, dan interaksinya.

2. Sifat Fisikokimia Sistem Penghantaran Obat Transdermal (Marwah *et al.*, 2016).

a. Karakteristik Pelepasan

Mekanisme pelepasan obat bergantung pada molekul obat yang terlarut dalam sistem penghantaran dan koefisien partisi antarmuka atau pH obat dari sistem pada jaringan kulit. Apabila obat mudah dilepaskan dari sistem pembawa, tingkat permeasi transdermal akan lebih tinggi.

b. Komposisi Sistem Penghantaran Obat

Komposisi mungkin tidak terlalu mempengaruhi sifat pelepasan obat, tetapi mungkin mempengaruhi fungsi permeabilitas. Contohnya yaitu metil salisilat yang lebih bersifat lipofilik dibandingkan dengan asam salisilat, dan absorpsi perkutannya tinggi jika diaplikasikan ke kulit dalam pembawa lipid.

c. Peningkat Permeasi Transdermal

Sebagian besar obat tidak dapat meresap ke dalam kulit untuk penggunaan terapeutik sehingga ditambahkan *enhancer* untuk meningkatkan permeasi obat transdermal, contohnya seperti dimetil sulfoksida, propilen glikol, dan tetradihidrofuril alkohol.

3. Sifat Fisiologis (Marwah *et al.*, 2016).

a. Sifat Kulit pada Neonatus dan Bayi

Permukaan kulit pada bayi yang baru lahir bersifat sedikit hidrofobik, relatif kering dan kasar dibandingkan dengan bayi yang telah berumur beberapa hari. Hidrasi *stratum corneum* pada bayi akan stabil pada umur 3 bulan.

b. Sifat Barrier Kulit pada Lansia

Kulit akan terjadi beberapa perubahan secara fisiologi pada orang lansia (>65 tahun). Kelembaban kulit akan menurun dan terjadi destruksi pada jaringan epidermal, dan oleh karena itu penetrasi obat ke dalam jaringan dermis akan berkurang.

c. Ras

Perbedaan ras antara kulit hitam dan kulit putih menunjukkan perbedaan fungsi anatomi dan fisiologi kulit. Pada kulit hitam, permeasi obat secara intraseluler akan meningkat yang disebabkan oleh kandungan lipid yang tinggi dibandingkan dengan kulit putih.

d. Suhu Kulit

Tubuh manusia mempertahankan suhu kulit 32-37 °C. Oleh karena itu, dengan meningkatnya suhu dapat meningkatkan difusi obat melalui jaringan.

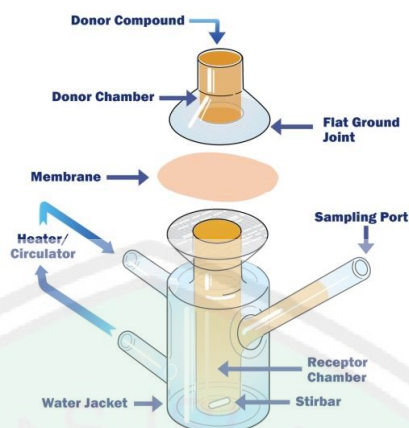
2.10 Efisiensi Penjerapan

Efisiensi penjerapan memberikan data berapa persen zat aktif yang dapat dijerap dalam sistem yang diinterpretasikan dalam bentuk persen (%). Kuantifikasi nilai ini menghitung obat yang ditambahkan ketika dilakukan preparasi yang akan digunakan sebagai sistem pembawa obat. Efisiensi penjerapan menjadi parameter yang sangat penting di dalam sistem penghantar obat. Nilai efisiensi penjerapan dapat dihitung menggunakan rumus berikut (Savitry dan Wathoni, 2018).

$$EE(\%) = \frac{\text{jumlah obat di dalam sampel}}{\text{total obat yang digunakan}} \times 100\%$$

2.11 Uji Pelepasan Secara In Vitro Menggunakan Sel Difusi Franz

Pengembangan sediaan topikal 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 merupakan salah satu alat untuk menguji permeasi obat melalui kulit secara in vitro. Alat ini termasuk sistem permeasi tipe vertikal yang terdiri dari kompartemen reseptor, tempat pengambilan sampel, dan *water jacket*. Membran diletakkan diantara kompartemen donor dan reseptor yang telah diisi dengan larutan penerima serta terdapat pengaduk magnetik yang diatur pada kecepatan 600 rpm untuk larutan dengan viskositas rendah dan *water jacket* untuk menjaga suhu sistem (Thakker dan Chern, 2003).



Gambar 2.6 Sel difusi Franz (Patel *et al.*, 2016)

Sediaan yang akan diuji diaplikasikan pada membran. 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 (Shargel *et al.*, 2004).

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{DAK}{h} (C_d - C_r)$$

Keterangan:

$$\frac{dQ}{dt} = \text{laju difusi}$$

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:

$$J = \frac{Q}{A \times t} = k_p \cdot C_v$$

Keterangan:

- Q = jumlah obat yang terpenetrasi
- K_p = koefisien permeabilitas *stratum corneum*
- A = luas area pemberian obat
- C_v = konsentrasi obat dalam sediaan
- t = lama pemaparan terhadap obat

2.12 Hydrophilic-Lipophilic Balance (HLB)

Sistem klasifikasi *Hydrophilic-Lipophilic Balance* (HLB) ditemukan oleh Griffin pada tahun 1949, yaitu suatu skala nilai-nilai yang digunakan sebagai ukuran kesetimbangan hidrofili-lipofili dari surfaktan yang optimum. Semakin tinggi nilai HLB suatu zat, maka zat tersebut semakin bersifat hidrofilik. Sebagai contoh yaitu span (ester sorbitan) mempunyai nilai HLB yang rendah (1,8 – 8,6) dan bersifat lipofilik, sedangkan tween (derivat polioksietilen) mempunyai nilai HLB yang tinggi (9,6 – 16,7) dan bersifat hidrofilik (Voight, 1995). Rumus perhitungan nilai HLB adalah sebagai berikut (Griffin, 1949).

$$A \% b = \frac{(x - HLB)}{HLB - HLB_b} \times 100\%$$

$$B \% a = (100\% - A\%)$$

Keterangan:

- x = Harga HLB yang diminta (HLB Butuh)
- A = Harga HLB tinggi
- B = Harga HLB rendah

Tabel 2.2 Klasifikasi bahan pengemulsi berdasarkan nilai HLB (Voight 1995).

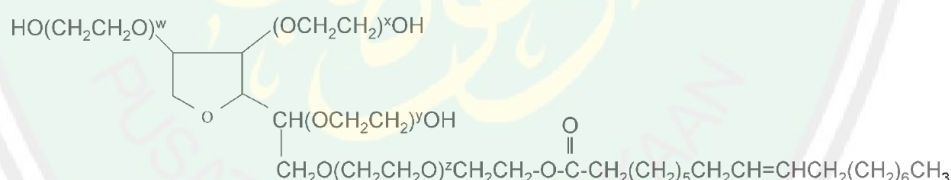
Nilai HLB	Fungsi
1-3	Antifoaming agent
3-6	Emulgator A/M
7-9	Bahan pembasah
8-16	Emulgator M/A
13-15	Deterjen
15-18	Solubilizing agent

Tabel 2.3 Klasifikasi jenis surfaktan berdasarkan nilai HLB (Mahdi *et al.*, 2011)

No.	Nama Surfaktan	Nilai HLB
1.	Tween 20 (polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate)	16,7
2.	Tween 60 (polyoxyethylene (20) sorbitan monostearate)	14,9
3.	Tween 80 (polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate)	15,0
4.	Tween 85 (polyethylene glycol sorbitan trioleate)	11,0
5.	Span 20 (sorbitan laurate)	8,6
6.	Span 60 (sorbitan monostearate)	4,7
7.	Span 80 (sorbitan monooleate)	4,3
8.	Span 85 (sorbitan trioleate)	1,8

2.13 Tinjauan Bahan Pembentuk Mikroemulsi

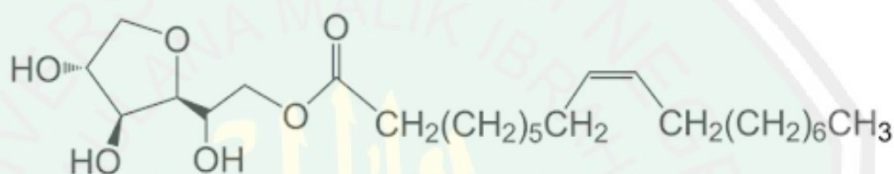
2.13.1 Tween 80

**Gambar 2.7** Struktur kimia Tween 80 (Kerwin, 2008).

Tween 80 atau Polysorbate 80 merupakan ester asam lemak sorbitan dan setiap molekul anhidridanya berkopolimerisasi dengan 20, 5, atau 4 molekul etilenoksida. Tween 80 merupakan surfaktan dengan nilai HLB tinggi (HLB 15) berbentuk cairan berminyak berwarna kuning dengan bau yang khas dan berasa pahit, larut dalam etanol dan air, namun tidak larut dalam mineral oil dan vegetable oil, fungsinya dapat digunakan sebagai *emulsifying agent*, *solubilizing agent*, dan *wetting agent* (Rowe *et al.*, 2009).

Tween 80 merupakan golongan surfaktan nonionik. Surfaktan nonionik meningkatkan absorpsi dengan cara menginduksi fluidisasi lipid pada *stratum corneum*. Selanjutnya penetrasi surfaktan pada matriks inter seluler diikuti dengan interaksi dan ikatan pada filament keratin sehingga menghasilkan gangguan pada korneosit (Kesumawardhany dan Mita, 2016).

2.13.2 Span 80



Gambar 2.8 Struktur kimia Span 80 (Tan *et al.*, 2016).

Span 80 atau Sorbitan Monooleate merupakan ester sorbitan dengan nilai HLB sedang (HLB 4,3) yang berbentuk cairan kental berwarna kuning dengan bau dan rasa yang khas, dapat digunakan sebagai *emulsifying agent*, *solubilizing agent*, dan *wetting agent*. Span 80 dapat larut dalam air, minyak, dan hampir semua pelarut organik (Rowe *et al.*, 2009).

2.13.3 Butanol



Gambar 2.9 Struktur kimia butanol (Rocha *et al.*, 2015)

Butanol memiliki nama lain n-butanol atau 1-butanol atau butil alkohol dengan 4 struktur karbon. Butanol memiliki rumus kimia $C_4H_{10}O$. butanol

merupakan cairan yang tidak berwarna, larut dalam air, sangat larut dalam aseton, dan dapat bercampur dengan etanol, etil eter (PubChem, 2018).

Butanol merupakan alkohol rantai menengah yang digunakan sebagai kosurfaktan nonionik (HLB 7). Butanol memiliki polaritas yang rendah sehingga dapat meningkatkan kelarutan rantai hidrokarbon pada misel (Tian *et al.*, 2010). Kosurfaktan dalam mikroemulsi dapat mengurangi tegangan antarmuka antara fase air dan fase minyak (Zhong *et al.*, 2012).

2.14 Spektrofotometri UV-Vis

Spektrofotometri UV-Vis merupakan teknik analisis spektroskopi menggunakan sumber radiasi elektromagnetik ultra violet dekat (190-380 nm) dan sinar tampak (380-780 nm) (Noviyanto *et al.*, 2014). Prinsip kerjanya berdasarkan penyerapan cahaya atau energi radiasi oleh suatu larutan. Jumlah cahaya atau energi radiasi yang diserap memungkinkan pengukuran jumlah zat penyerap dalam larutan secara kuantitatif. Metode spektrofotometri UV-Vis telah banyak diterapkan untuk penetapan senyawa-senyawa organik yang umumnya digunakan untuk menentukan senyawa dalam jumlah yang sangat kecil. Molekul yang mengandung dua gugus kromofor atau lebih yang akan mengabsorpsi cahaya pada panjang gelombang yang hampir sama dengan molekul yang hanya mempunyai satu gugus kromofor tertentu, tetapi intensitas absorpsinya sebanding dengan jumlah kromofor yang ada (Triyati, 1985).

Peralatan spektrofotometri UV-Vis terdiri dari sumber radiasi/ cahaya, monokromator, sel absorpsi, detektor, dan rekorder. Suatu sumber cahaya

dipancarkan melalui monokromator. Monokromator menguraikan sinar tersebut menjadi pita-pita panjang gelombang yang diinginkan untuk pengukuran suatu zat tertentu, yang menunjukkan bahwa setiap gugus kromofor mempunyai panjang gelombang maksimum yang berbeda. Dari monokromator tersebut, sinar diteruskan dan diserap oleh suatu larutan yang akan diperiksa di dalam kuvet. Selanjutnya, jumlah cahaya yang diserap oleh larutan akan menghasilkan sinyal elektrik pada detektor. Besarnya sinyal elektrik yang dialirkan ke rekorder dapat dilihat sebagai angka (Triyati, 1985).

Metode spektrofotometri UV-Vis berdasarkan pada Hukum Lambert-Beer yang menyatakan bahwa apabila suatu cahaya monokromatis atau bukan monokromatis jatuh pada medium homogen, maka sebagian dari cahaya ini akan dipantulkan, sebagian akan diabsorpsi dan sisanya akan diteruskan. Pernyataan tersebut dapat dinyatakan dalam rumus berikut (Sudjadi, 1983).

$$A = \log \frac{I_0}{I_t}$$

$$A = \varepsilon \cdot b \cdot c$$

$$A = a \cdot b \cdot c$$

Keterangan:

A = absorbansi

I_0 = 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)

2.15 *Particle Size Analyzer (PSA)*

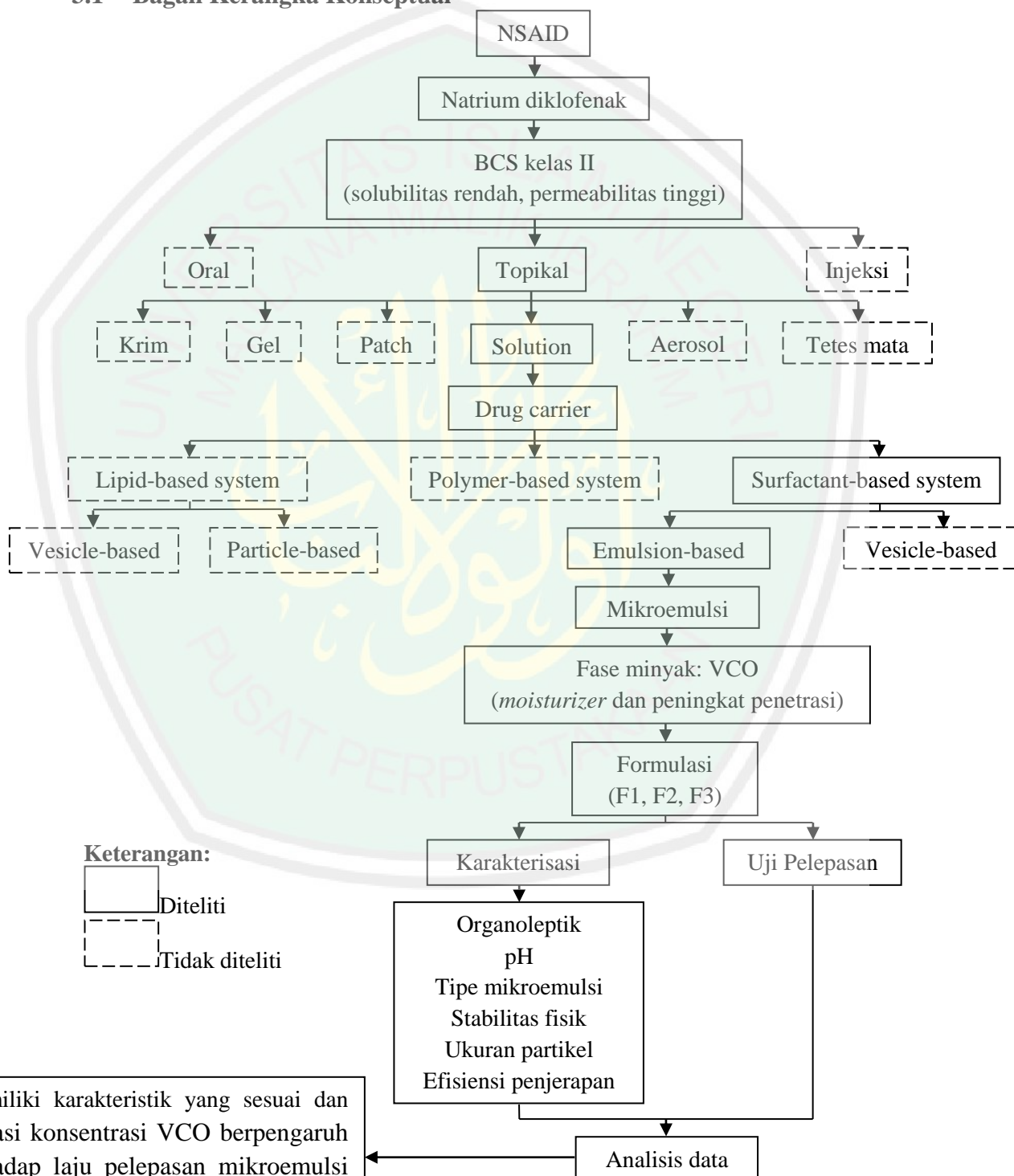
Teknik karakterisasi untuk menentukan ukuran partikel dapat diukur menggunakan *Particle Size Analyzer (PSA)*. Rentang pengukuran menggunakan alat ini yaitu 0,6 μm -7nm. Prinsip dari alat ini bahwa partikel kecil dalam suspensi bergerak dengan pola secara acak, kemudian sinar laser menyinarinya. Semakin besar ukuran partikel, semakin lambat gerak (Abdassah, 2017).

Particle Size Analyzer juga dapat mengukur konsentrasi partikel massa secara langsung dalam medium cairan. Sampel yang berupa padatan dimasukkan ke dalam wadah dan dicampur dengan cairan yang sesuai sampai homogen. Penentuan ukuran dan distribusi partikel menggunakan PSA dapat dilakukan dengan cara sebagai berikut (Hardiyanti, 2013).

1. Difraksi sinar laser untuk partikel dari ukuran submikron sampai dengan millimeter.
2. *Counter principle* untuk mengukur dan menghitung partikel yang berukuran mikron sampai dengan millimeter.
3. Penghamburan sinar untuk mengukur partikel yang berukuran mikron sampai dengan nanometer.

BAB III KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Bagan Kerangka Konseptual



Memiliki karakteristik yang sesuai dan variasi konsentrasi VCO berpengaruh terhadap laju pelepasan mikroemulsi topikal natrium diklofenak, semakin tinggi konsentrasi VCO, laju pelepasan juga semakin meningkat.

3.2 Uraian Kerangka Konseptual

Natrium diklofenak merupakan salah satu obat golongan *nonsteroidal anti-inflammatory drug* (NSAID) yang banyak digunakan untuk mengobati inflamasi. Natrium diklofenak termasuk dalam klasifikasi BCS kelas II sehingga memiliki permeabilitas yang tinggi namun kelarutannya rendah (Katzung *et al.*, 2012). Natrium diklofenak terdiri dari beberapa bentuk sediaan seperti oral, topikal, dan injeksi. Pada sediaan oral, natrium diklofenak mempunyai efek samping yang merugikan pada saluran pencernaan yaitu sekitar 20% pasien mengalami ulkus lambung. Selain itu hanya sekitar 50% saja dari dosis yang dapat diabsorpsi oleh tubuh karena melewati *first-pass hepatic metabolism*, dan juga memiliki waktu paruh yang pendek (Thakkar *et al.*, 2014). Pada sediaan injeksi, obat memiliki onset hampir 100%, namun beberapa orang merasa tidak cocok dengan pemberian rute ini karena rasa sakit dari jarum suntik (Altman *et al.*, 2015).

Oleh karena adanya efek samping pada pencernaan dan beberapa kekurangan tersebut, maka rute alternatif seperti rute transdermal lebih dipilih dibandingkan rute oral dan injeksi. Pada pemakaian topikal, target reseptornya yaitu viable epidermis dan dermis, sehingga natrium diklofenak harus dapat menembus lapisan *stratum corneum* dan berdifusi hingga masuk ke lapisan dermis (Hendradi *et al.*, 2012). Sediaan topikal sendiri dapat terdiri dari beberapa tipe seperti gel, krim, salep, patch, solution, dan lain-lain. Dalam penelitian ini menggunakan tipe solution karena mudah terabsorpsi ke dalam kulit dan cocok untuk basis minyak (Buhse *et al.*, 2005).

Pembawa obat untuk sistem penghantaran secara topikal dapat terdiri dari basis lipid, polimer, dan surfaktan. Namun, sistem emulsi memiliki kelemahan yaitu tidak stabil secara termodinamik, sehingga dibuat sistem mikroemulsi untuk meningkatkan stabilitasnya. Selain itu, sistem mikroemulsi juga mampu melarutkan bahan aktif baik yang bersifat hidrofilik maupun lipofilik (Hendradi *et al.*, 2012).

Mikroemulsi merupakan larutan yang jernih, stabil, terdiri dari campuran minyak, air, surfaktan, dan kosurfaktan. Mikroemulsi dapat menstabilkan obat, mengontrol pelepasan obat dan meningkatkan kelarutan obat (Kantarci *et al.* 2007).

VCO merupakan minyak dengan asam lemak rantai sedang (MCFA) yang dapat digunakan sebagai fase minyak dalam pembuatan mikroemulsi dan dapat menghasilkan mikroemulsi yang lebih jernih (Fitriani *et al.*, 2016). Pada penelitian Lestari (2013), menyatakan bahwa semakin tinggi jumlah VCO yang ditambahkan maka semakin besar pula jumlah obat yang terlepas dan nilai efisiensinya juga semakin besar. Hal tersebut dikarenakan VCO memiliki kemampuan sebagai peningkat penetrasi obat. Kandungan asam lemak dalam VCO, terutama asam laurat dan oleat berpotensi untuk dikembangkan sebagai bahan pembawa sediaan obat, contohnya yaitu sebagai peningkat penetrasi dan moisturizer (Lucida *et al.*, 2008).

Karakterisasi sediaan mikroemulsi meliputi uji organoleptik, uji pH, uji tipe mikroemulsi, uji stabilitas fisik, uji ukuran partikel, uji efisiensi penyerapan, dan uji pelepasan. Hasil yang diperoleh akan dilakukan analisis data. Untuk hasil

uji organoleptik, uji tipe mikroemulsi dan uji stabilitas fisik dilakukan secara deskriptif. Sedangkan analisis data untuk uji pH, pengukuran ukuran partikel, uji efisiensi penyerapan, dan uji pelepasan menggunakan metode analisis One Way ANOVA dengan menggunakan software SPSS dengan derajat kepercayaan 95% untuk mengetahui perbedaan yang bermakna antara sistem mikroemulsi.

3.3 Hipotesis Penelitian

1. Sediaan mikroemulsi natrium diklofenak menggunakan *virgin coconut oil* (VCO) sebagai fase minyak memiliki karakteristik yang sesuai dengan spesifikasi.
2. Variasi konsentrasi VCO 15%, 20%, dan 25% berpengaruh terhadap laju pelepasan mikroemulsi topikal natrium diklofenak, semakin tinggi konsentrasi VCO, laju pelepasan juga semakin meningkat.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang akan digunakan dalam penelitian ini menggunakan rancangan *true experimental design* dengan tahapan penelitian sebagai berikut.

- a. Membuat sistem mikroemulsi natrium diklofenak dengan variasi perbandingan konsentrasi VCO 15%, 20%, dan 25%.
- b. Karakterisasi sistem mikroemulsi natrium diklofenak yang meliputi uji organoleptik, uji pH, uji tipe mikroemulsi, uji stabilitas fisik, uji ukuran partikel, uji efisiensi penjerapan, dan uji pelepasan.
- c. Menganalisis data hasil evaluasi karakteristik sistem mikroemulsi.

4.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan April 2018 sampai dengan bulan Februari 2019 di Laboratorium Teknologi Farmasi, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

4.3 Alat dan Bahan Penelitian

4.3.1 Alat Penelitian

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah alat-alat gelas, timbangan analitik (Shimadzu AUW 120D), *magnetic stirrer* (IKA RW 20 Digital), pH meter tipe 510 (Eutech Instrument), *Particle Size Analyzer* (Microtrac, USA), lemari pendingin (LG), oven (Mettler UN 55), Spectrophotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1800), *centrifuge* (Hettich Zentrifugen EBA 270), sel difusi *Franz* (Bengkel Gelas ITB).

4.3.2 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu natrium diklofenak, *virgin coconut oil* (VCO) (CV. Herba Bagoes Malang), Tween 80 (Bratachem), Span 80 (Bratachem), butanol, asam sitrat, natrium hidroksida, kalium dihidrogenfosfat dan aquadest.

4.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah variasi perbandingan konsentrasi VCO 15%, 20%, dan 25%.

4.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah karakteristik dan laju pelepasan mikroemulsi natrium diklofenak yang dihasilkan.

4.4.3 Definisi Operasional

1. Mikroemulsi merupakan sistem dispersi yang terdiri dari fase air dan fase minyak yang distabilkan oleh molekul surfaktan dan kosurfaktan.
2. Variasi perbandingan konsentrasi VCO 15%, 20%, dan 25%.
3. Natrium diklofenak merupakan bahan aktif yang digunakan sebagai model obat dalam sistem mikroemulsi dengan kadar 1%.
4. Karakteristik mikroemulsi merupakan uji karakteristik sifat fisikokimia dari sediaan sistem mikroemulsi yang dibuat dengan mempertimbangkan evaluasi organoleptik, pH, stabilitas fisik, tipe mikroemulsi, ukuran partikel, uji efisiensi penyerapan, dan uji pelepasan.
5. Uji organoleptik yaitu pengamatan sediaan oleh indera yang meliputi bentuk, warna, dan bau sediaan.
6. Efisiensi penyerapan sistem mikroemulsi merupakan jumlah obat bebas dalam fase minyak yang diperoleh dari pengukuran sistem mikroemulsi natrium diklofenak menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.
7. Uji pelepasan secara *in vitro* menggunakan metode sel difusi *Franz* dengan menggunakan membran selofan.
8. Laju pelepasan natrium diklofenak merupakan harga slope dari persamaan regresi linear yang diperoleh dari kurva hubungan antara jumlah kumulatif natrium diklofenak yang lepas per satuan luas membran ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$).

4.5 Prosedur Penelitian

4.5.1 Rancangan Formulasi Mikroemulsi

Mikroemulsi dibuat 3 formulasi dengan kadar natrium diklofenak 1%, masing-masing formula dibuat sebanyak 29 gram. Variasi perbandingan konsentrasi VCO 15%, 20%, dan 25%.

Tabel 4.1 Rancangan Formulasi Sistem Mikroemulsi (Hendradi dan Yuwono, 2016).

No	Nama Bahan	Fungsi	Formula (%)		
			F1	F2	F3
1.	Na. Diklofenak (b/v)	Bahan aktif	1	1	1
2.	VCO (v/v)	Fase minyak	15	20	25
3.	Span 80 (v/v)	Surfaktan	4	4	4
4.	Tween 80 (v/v)	Surfaktan	46	46	46
5.	Butanol (v/v)	Kosurfaktan	20	20	20
6.	Asam Sitrat (b/v)	Preservative	0,2	0,2	0,2
7.	Aquadest (v/v)	Fase air	13,8	8,8	3,8

Keterangan:

- Formula 1 (F1) sistem mikroemulsi natrium diklofenak dengan konsentrasi VCO 15%.
- Formula 2 (F2) sistem mikroemulsi natrium diklofenak dengan konsentrasi VCO 20%.
- Formula 3 (F3) sistem mikroemulsi natrium diklofenak dengan konsentrasi VCO 25%.
- Perhitungan % konsentrasi surfaktan (span 80 dan tween 80) dapat dilihat di Lampiran (3).
- Perhitungan jumlah pengambilan bahan dapat dilihat di Lampiran (5).

4.5.2 Pembuatan Sistem Mikroemulsi

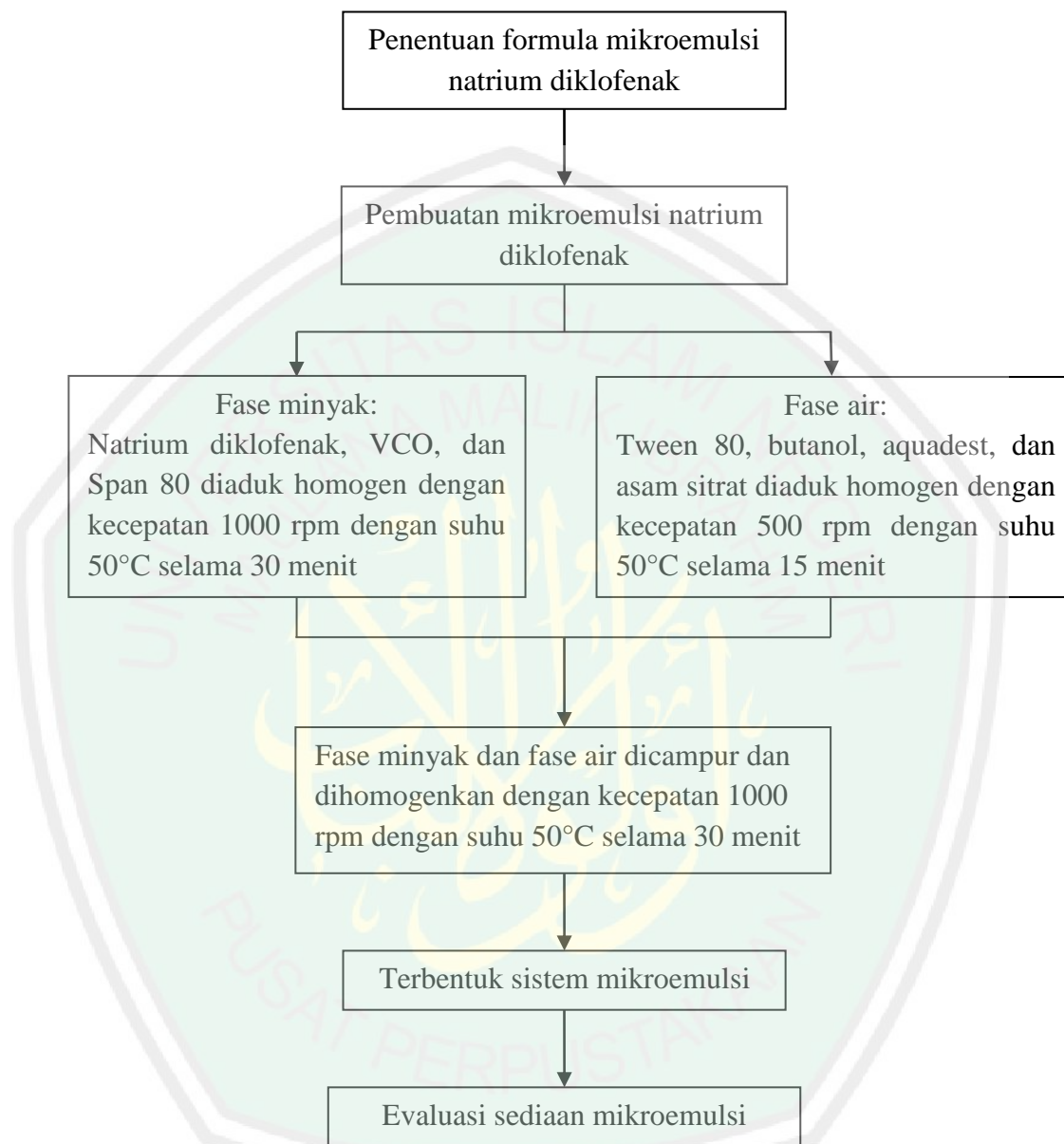
Mikroemulsi dibuat dengan cara pengadukan untuk meningkatkan kehomogenan dari bahan yang ada sehingga didapat sediaan mikroemulsi yang homogen dan memiliki ukuran partikel yang kecil. Fase minyak dibuat dengan cara menghomogenkan natrium diklofenak, VCO, dan Span 80 menggunakan homogenizer dengan kecepatan 1000 rpm dengan suhu 50°C selama 30 menit. Fase air dibuat dengan menghomogenkan Tween 80, butanol, aquadest, dan asam

sitrat menggunakan homogenizer dengan kecepatan 500 rpm dengan suhu 50°C selama 15 menit. Selanjutnya fase minyak dan fase air dicampur dan dihomogenkan dengan kecepatan 1000 rpm dengan suhu 50°C selama 30 menit.

Karakteristik mikroemulsi meliputi uji organoleptik, uji pH, uji tipe mikroemulsi, uji stabilitas fisik, uji ukuran partikel, uji efisiensi penjerapan, dan uji pelepasan yang disajikan pada tabel 4.2. Uji organoleptik yang diharapkan yaitu berwarna kuning muda, jernih, berbau khas, dan berbentuk cair (Fitriani *et al.*, 2016). Uji pH yang diharapkan yaitu pH sediaan sesuai dengan rentang pH kulit manusia dengan nilai pH 4,0 – 6,8 (Hendradi *et al.*, 2012). Uji tipe mikroemulsi diharapkan terbentuk sistem mikroemulsi minyak dalam air (m/a) (Hendradi dan Yuwono, 2016). Uji stabilitas fisik diharapkan sistem mikroemulsi tetap stabil secara fisik dan tidak terjadi pemisahan fase (Fitriani *et al.*, 2016). Uji ukuran partikel diharapkan sistem mikroemulsi yang terbentuk memiliki ukuran globul 0,1-1 μm (Agrawal dan Agrawal, 2012). Uji efisiensi penjerapan diharapkan lebih dari 80% kadar natrium diklofenak terjerap dalam sistem mikroemulsi. Uji pelepasan diharapkan dapat memberikan hasil pelepasan dari membran yang lebih besar dan lebih cepat.

Tabel 4.2 Spesifikasi Karakteristik Sistem Mikroemulsi

Evaluasi Sediaan	Spesifikasi
Organoleptik	Berwarna kuning muda, jernih, berbau khas, bentuk cair
pH	4,0 – 6,8
Tipe mikroemulsi	Minyak dalam air (m/a)
Stabilitas	Sistem mikroemulsi tetap stabil secara fisik
Ukuran partikel	0,1-1 μm
Efisiensi penjerapan	>80%



Gambar 4.1 Skema Kerja Pembuatan Sistem Mikroemulsi

4.5.3 Evaluasi Karakteristik Mikroemulsi

4.5.3.1 Uji Organoleptik

Mikroemulsi diuji secara organoleptik dengan cara mengamati bentuk, warna dan bau sediaan. Pengamatan ini dilakukan secara visual dan menggunakan panca indera (Fitriani *et al.*, 2016).

4.5.3.2 Uji pH

Mikroemulsi diukur nilai pH dengan menggunakan pH meter yang dikalibrasi terlebih dahulu menggunakan larutan dasar pH 4,0 dan 7,0 sebelum mengukur pH mikroemulsi (Fitriani *et al.*, 2016).

4.5.3.3 Pemeriksaan Tipe Mikroemulsi

Pemeriksaan tipe mikroemulsi dilakukan dengan uji pengenceran, yaitu dengan diencerkan dengan air. Apabila tipe mikroemulsi adalah minyak dalam air (m/a) maka mikroemulsi dapat tercampur dengan air, sebaliknya jika tipe mikroemulsi adalah air dalam minyak (a/m) maka akan terbentuk globul pada sediaan (Martin *et al.*, 2008).

4.5.3.4 Pengukuran Ukuran Partikel

Mikroemulsi diukur dengan menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA), sampel dimasukkan ke dalam kuvet kaca yang akan diukur serapannya untuk mengukur besar diameter globul (Pamudji *et al.*, 2012).

4.5.3.5 Uji Stabilitas Fisik

Mikroemulsi diuji stabilitas fisiknya dengan menempatkan sediaan pada 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 4

minggu, kemudian dilakukan pengamatan organoleptis dan pengukuran nilai pH setiap 1 minggu sekali (Utami, 2012).

4.5.3.6 Uji Efisiensi Penjerapan

Mikroemulsi dilakukan uji efisiensi penjerapan untuk mengetahui kadar natrium diklofenak yang terjerap dalam globul mikroemulsi. Metode yang digunakan yaitu mikroemulsi sebanyak 1g ditambahkan dapar fosfat pH 7,4 ± 0,05 hingga mencapai volume 10 mL, selanjutnya disentrifugasi dengan kecepatan 2500 rpm selama 45 menit. Kadar natrium diklofenak yang terjebak selanjutnya dianalisis dengan spektrofotometer UV-Vis. Efisiensi penjerapan dihitung menggunakan rumus sebagai berikut.

$$EE(\%) = \frac{C_t - C_f}{C_t} \times 100\%$$

Keterangan:

EE : presentase efisiensi penjerapan natrium diklofenak dalam sistem mikroemulsi

C_t : jumlah natrium diklofenak yang ditambahkan dalam sistem mikroemulsi

C_f : jumlah natrium diklofenak yang bebas/ tidak terjerap dalam sistem mikroemulsi

4.5.3.7 Uji Pelepasan Natrium Diklofenak dari Sediaan Mikroemulsi

a. Pembuatan Dapar Fosfat pH 7,4

Dapar fosfat pH 7,4 dibuat dengan mencampur 50,0 mL kalium dihidrogenfosfat 0,2 M dengan 39,1 mL natrium hidroksida 0,2 N, kemudian diencerkan dengan air bebas karbondioksida hingga 200,0 mL. Selanjutnya nilai pH larutan dapar dilihat menggunakan pH meter tepat pada nilai 7,4 (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979).

b. Pembuatan Larutan Baku Induk 500 ppm

Natrium diklofenak ditimbang sebanyak 50 mg, kemudian ditambahkan larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ hingga 100 mL pada labu ukur dan dikocok sampai homogen.

c. Pembuatan Larutan Baku Kerja Natrium Diklofenak

Larutan baku kerja natrium diklofenak dibuat melalui pengenceran larutan baku induk dengan larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ sehingga diperoleh larutan baku kerja dengan konsentrasi 1, 5, 10, 15, 20, dan 25 ppm. Larutan ini digunakan untuk menentukan panjang gelombang natrium diklofenak dan membuat kurva baku. Larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ digunakan sebagai larutan blanko.

d. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Natrium Diklofenak

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan menggunakan larutan baku kerja natrium diklofenak konsentrasi 15 ppm. Nilai absorbansi diamati dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm. Larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ digunakan sebagai larutan blanko. Panjang gelombang maksimum adalah panjang gelombang dengan absorbansi maksimum.

e. Pembuatan Kurva Baku Natrium Diklofenak

Kurva baku dibuat dengan melakukan pengukuran serapan larutan baku kerja pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva absorban dibandingkan dengan kadar larutan baku kerja. Pengukuran serapan dilakukan dengan cara sampel larutan baku kerja dimasukkan ke dalam kuvet, kemudian

diamati serapannya pada panjang gelombang maksimum. Selanjutnya dibuat persamaan garis regresi linier.

f. Preparasi Membran Difusi

Membran difusi yang digunakan untuk uji pelepasan adalah membran selofan. Membran selofan dipotong sesuai ukuran diameter sel difusi *Franz*, kemudian direndam dalam aquadest selama satu malam (± 12 jam). Sebelum digunakan, membran ditiriskan sampai tidak ada air yang menetes (Handayani *et al.*, 2012).

g. Uji Pelepasan

Uji pelepasan dilakukan dengan menggunakan metode sel difusi *Franz* dengan kompartemen donor dan reseptor. Membran selofan disiapkan diantara kedua kompartemen. Kompartemen donor diisi dengan sediaan mikroemulsi natrium diklofenak, sedangkan kompartemen reseptor diisi dengan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ pada suhu $37 \pm 0,5$ °C sebanyak 16 mL. *Stirrer* diputar dengan kecepatan 300 rpm kemudian segera dicatat sebagai waktu ke nol. 5 mL cuplikan diambil dengan interval waktu yang telah ditentukan yaitu pada menit ke 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, dan 360. Setiap cuplikan yang diambil segera diganti dengan larutan dapar fosfat dengan jumlah dan suhu yang sama. Selanjutnya cuplikan tersebut diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Kadar natrium diklofenak dalam cuplikan dihitung dengan menggunakan persamaan regresi kurva baku natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$. Untuk memperhitungkan pengenceran 5,0 mL media pelepasan, kadar

terukur dikoreksi dengan persamaan Wurster (Kesumawardhany dan Mita, 2016; Anggraeni *et al.*, 2012; Purwanti *et al.*, 2013). Rumus persamaan Wurster adalah sebagai berikut.

$$C_n = C'_n + \frac{V_s}{V_m} \sum (C_s)$$

Keterangan:

C_n : Kadar sebenarnya setelah dikoreksi (ppm)

C'_n : Kadar terbaca (hasil perhitungan dari nilai serapan sampel yang terbaca pada spektrofotometri dalam ppm)

C_s : Kadar terbaca dari sampel sebelumnya

V_s : Volume sampel

V_m : Volume media

Profil pelepasan diklofenak merupakan kurva hubungan antara jumlah diklofenak yang terlepas terhadap akar waktu. Dari gambar profil pelepasan natrium diklofenak yang dihasilkan, ditentukan keadaan *steady state* terlebih dahulu, kemudian dibuat persamaan regresinya pada daerah *steady state* tersebut. Kondisi *steady state* merupakan kondisi dimana membran berada dalam keadaan jenuh atau proses difusi sudah berjalan konstan. Apabila mengikuti persamaan linier, maka fluks (kecepatan pelepasan tiap satuan waktu) ditentukan dengan menghitung *slope* dari persamaan garis linier. Rumus perhitungan fluks adalah sebagai berikut.

$$J = \frac{M}{s \times t}$$

Keterangan:

J : Fluks atau kecepatan pelepasan obat ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}^{-1}$)

M : jumlah obat yang terlepas (μg)

s : Luas membran (cm^2)

t : Waktu (jam)

h. Analisis Data

Analisis data untuk uji organoleptik, pemeriksaan tipe mikroemulsi dan stabilitas fisik dilakukan secara deskriptif. Data yang diperoleh dibandingkan dan dideskriptifkan dengan persyaratan spesifikasi yang telah ditentukan. Sedangkan analisis data untuk uji pH, pengukuran ukuran partikel, dan uji efisiensi penjerapan menggunakan metode analisis statistik dengan menggunakan software SPSS dengan derajat kepercayaan 95% untuk mengetahui perbedaan yang bermakna antara sistem mikroemulsi. Apabila hasilnya diperoleh $p < 0,05$ maka menunjukkan adanya perbedaan bermakna.

Penentuan jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terlepas dari sistem mikroemulsi per satuan luas membran tiap waktu ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), dihitung dari kadar yang diperoleh setiap waktu ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ditambah faktor koreksi Wurster kemudian dikalikan dengan jumlah media (16 mL) dan selanjutnya dibagi luas permukaan membran. Dibuat kurva hubungan antara jumlah kumulatif natrium diklofenak yang lepas per satuan luas membran ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$). Selanjutnya ditentukan persamaan regresinya, dan slope dari persamaan regresi tersebut merupakan kecepatan (fluks) natrium diklofenak yang terlepas dari sistem mikroemulsi.

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

Mikroemulsi merupakan dispersi koloid yang terdiri dari fase minyak, fase air, surfaktan dan kosurfaktan dalam rasio yang sesuai. Mikroemulsi merupakan larutan fase tunggal yang homogen dan stabil secara termodinamik (Sahu *et al.*, 2015). Mikroemulsi merupakan sistem pembawa untuk penghantaran transdermal diklofenak, karena memiliki beberapa keuntungan, seperti pembentukan sistem yang spontan, ukuran droplet yang kecil, umur simpan yang panjang, dan kelarutan yang tinggi. Selain itu, komponen dari mikroemulsi (minyak, surfaktan dan kosurfaktan) telah diketahui memberikan efek sebagai *enhancer* yang juga memfasilitasi diklofenak untuk menembus lapisan kulit (Thakkar *et al.*, 2014).

Kejernihan dan viskositas dari mikroemulsi bergantung pada diameter droplet. Ukuran droplet yang kecil memungkinkan mobilitas yang tinggi pada pembawa dan adesi pada permukaan kulit sehingga dapat meningkatkan permeasi obat. Dari kelebihan tersebut, mikroemulsi dapat menembus lapisan percutan untuk penghantaran obat yang lebih baik dibandingkan dengan emulsi, hidrogel, dan liposom (Dragicevic dan Maibach, 2016). Mikroemulsi dalam penelitian ini terdiri dari natrium diklofenak sebagai bahan aktif, VCO sebagai fase minyak, span 80 dan tween 80 sebagai surfaktan, butanol sebagai kosurfaktan, asam sitrat sebagai *preservative*, dan aquadest sebagai fase air. Bahan-bahan pembuat mikroemulsi terlebih dahulu dilakukan optimasi untuk menentukan konsentrasi

atau kadar yang tepat sehingga diperoleh sediaan yang baik dan stabil. Firman Allah dalam surat Al Furqan ayat 2:

الَّذِي لَهُ مُلْكُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ وَلَمْ يَتَّخِذْ وَلَدًا وَلَمْ يَكُنْ لَهُ شَرِيكٌ فِي الْمُلْكِ وَخَلَقَ كُلَّ شَيْءٍ فَقَدَرَهُ تَقْدِيرًا (٢)

“yang kepunyaan-Nya-lah kerajaan langit dan bumi, dan Dia tidak mempunyai anak, dan tidak ada sekutu baginya dalam kekuasaan(Nya), dan Dia telah menciptakan segala sesuatu, dan Dia menetapkan ukuran-ukurannya dengan serapi-rapinya”

Ayat tersebut dalam tafsir Jalalain menjelaskan bahwa hanya Allah lah yang mampu menciptakan segala sesuatu dan Allah menetapkan ukuran-ukurannya dengan serapi-rapinya secara tepat dan sempurna (Al-Mahalli, 2008). Hal tersebut menunjukkan bahwa untuk mendapatkan sediaan mikroemulsi yang baik dan stabil, perlu kadar atau konsentrasi bahan yang tepat. Kadar bahan yang tepat tersebut dapat membentuk sistem mikroemulsi dengan ukuran droplet yang sesuai sehingga dapat digunakan sebagai sistem penghantaran obat.

5.1 Evaluasi Fisik Mikroemulsi Natrium Diklofenak

Evaluasi karakteristik fisik mikroemulsi natrium diklofenak meliputi uji organoleptis, uji pH, uji tipe mikroemulsi, uji stabilitas fisik, dan uji ukuran partikel. Mikroemulsi natrium diklofenak dibuat dengan cara melarutkan natrium diklofenak dalam fase minyak yang terdiri dari minyak VCO dan span 80 di dalam beaker glass dan diaduk hingga homogen menggunakan *magnetic stirrer* dan *hot plate* dengan kecepatan 1000 rpm selama 30 menit dengan suhu 50°C. Fase air dalam beaker glass terpisah yang terdiri dari tween 80, butanol, aquadest

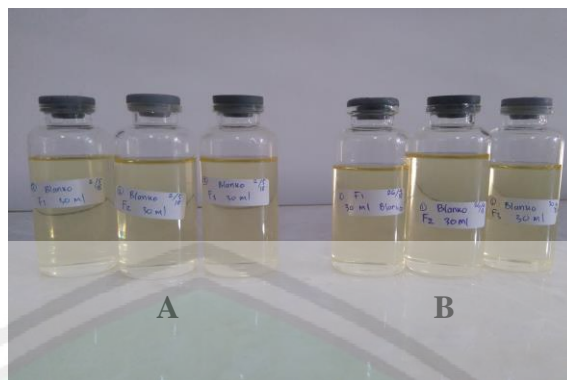
dan asam sitrat, selanjutnya diaduk homogen dengan kecepatan 500 rpm selama 15 menit dengan suhu 50°C. Kemudian fase minyak dan fase air dicampur lalu diaduk hingga homogen dengan kecepatan 1000 rpm selama 30 menit dengan suhu 50°C.

5.1.1 Uji Organoleptis

Uji organoleptis mengamati sediaan meliputi warna, bentuk, dan bau. Hasil pengujian organoleptis pada sediaan mikroemulsi natrium diklofenak dapat dilihat pada tabel 5.1 berikut.

Tabel 5.1 Hasil pemeriksaan organoleptis mikroemulsi natrium diklofenak

Formula	Pemeriksaan	Mikroemulsi Blanko	Mikroemulsi Natrium Diklofenak
F1	Warna	Kuning transparan	Kuning transparan
	Bentuk	Cairan jernih	Cairan jernih
	Bau	Khas	Khas
	Pemisahan fase	Tidak memisah	Tidak memisah
F2	Warna	Kuning transparan	Kuning transparan
	Bentuk	Cairan jernih	Cairan jernih
	Bau	Khas	Khas
	Pemisahan fase	Tidak memisah	Tidak memisah
F3	Warna	Kuning transparan	Kuning transparan
	Bentuk	Cairan jernih	Cairan jernih
	Bau	Khas	Khas
	Pemisahan fase	Tidak memisah	Tidak memisah



Gambar 5.1 (A) Mikroemulsi blanko dan (B) Mikroemulsi natrium diklofenak

Pengamatan organoleptis ini dilakukan dengan mengamati sediaan pada minggu ke-0, hasil pengamatan pada mikroemulsi blanko tanpa bahan aktif yaitu sediaan mikroemulsi berwarna kuning transparan, berbentuk cairan jernih, berbau khas, dan tidak terjadi pemisahan fase. Hasil tersebut sama dengan hasil organoleptis mikroemulsi dengan natrium diklofenak. Hal ini sesuai dengan spesifikasi mikroemulsi yaitu tampilannya jernih dan transparan. Selain itu mikroemulsi dapat stabil secara fisik dalam jangka waktu yang lama. Sistem mikroemulsi terdiri dari dispersi koloid air dan minyak yang distabilkan dengan surfaktan dan kosurfaktan (Ghayah *et al.*, 2014). Pada penelitian ini menggunakan tween 80 yang mencapai 40% dapat dihasilkan mikroemulsi yang jernih dan stabil karena konsentrasi surfaktan yang digunakan cukup untuk membentuk lapisan pelindung yang menghalangi penggabungan globul (Rieger, 1994). Penggunaan fase minyak pada pembuatan mikroemulsi ini yaitu VCO yang merupakan minyak dengan asam lemak rantai sedang (MCFA) yang dapat menghasilkan mikroemulsi yang lebih jernih (Fitriani *et al.*, 2016).

5.1.2 Uji pH

Pengujian pH dilakukan untuk mengetahui bahwa pH sediaan mikroemulsi natrium diklofenak masih berada dalam kisaran pH kulit normal, yaitu antara 4,0-6,8. pH sediaan tidak boleh terlalu asam karena dapat mengiritasi kulit dan juga tidak boleh terlalu basa karena akan mengakibatkan kulit kering dan bersisik (Naibaho, *et al.*, 2013). pH sediaan mikroemulsi natrium diklofenak dapat dilihat pada tabel 5.2 berikut dan data selengkapnya dapat dilihat pada lampiran (7).

Tabel 5.2 pH Mikroemulsi Natrium Diklofenak

Formula	Rerata \pm SD
F1	5,8 \pm 0,12
F2	5,9 \pm 0,06
F3	5,7 \pm 0,06

Berdasarkan hasil pengukuran pH sediaan terhadap ketiga formula memiliki nilai pH yang masih masuk dalam rentang pH kulit normal. Formula mikroemulsi natrium diklofenak menghasilkan nilai pH pada rentang 5,0-6,0. pH tersebut sesuai dengan spesifikasi yang diinginkan karena masih berada pada rentang pH kulit yang diperbolehkan yaitu pH 4,0-6,8 (Hendradi *et al.*, 2012).

Data pH selanjutnya dianalisis menggunakan software SPSS 16.0 meliputi uji normalitas, uji homogenitas, dan uji ANOVA. Hasil uji statistik selengkapnya dapat dilihat pada lampiran (7). Uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*. Hasil uji normalitas didapatkan nilai signifikansi sebesar 0.509. Hal tersebut menunjukkan bahwa nilai pH ketiga formula normal karena $p\text{-value} > 0.05$. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas menggunakan *One Way ANOVA*. Nilai signifikansi yang diperoleh yaitu 0.148 dan nilai pH dinyatakan homogen karena $p\text{-value} > 0.05$. Setelah data dinyatakan homogen,

maka dilanjutkan uji ANOVA untuk mengetahui perbedaan tiap formula. Hasil uji ANOVA terhadap ketiga formula diperoleh nilai signifikansi 0.050. Hal tersebut diartikan bahwa variasi konsentrasi minyak tidak menunjukkan perbedaan pH yang signifikan.

5.1.3 Uji Ukuran Partikel

Uji ukuran partikel bertujuan untuk mengetahui ukuran partikel sediaan mikroemulsi natrium diklofenak. Pengukuran ukuran partikel menggunakan *Particel Size Analyzer* seri Nanotracs Wave II (Microtrac). Alat ini dapat mengukur ukuran partikel dari ukuran 0,8 sampai 6.500 nm, jumlah volume sampel yang diukur dari 150 μ L sampai 2 mL, menggunakan laser diode 780 nm. PSA ini menggunakan metode *Dynamic Light Scattering* (DLS) yang mengukur gerak Brown partikel dalam medium dan mengkorelasikannya dengan ukuran partikel tersebut. Prinsip kerjanya yaitu dengan mengiluminasikan cahaya laser dan menganalisa fluktuasi intensitas dari cahaya yang terhambur (Ermawati dan Ratnawati, 2011). Hasil uji ukuran partikel dapat dilihat pada tabel 5.3 berikut dan data selengkapnya dapat dilihat pada lampiran (8).

Tabel 5.3 Hasil uji ukuran partikel

Formula	Rerata \pm SD	
	Ukuran Partikel (μ m)	Indeks Polidispersitas
F1	0,60 \pm 0,3	0,417 \pm 0,70
F2	0,46 \pm 0,2	0,021 \pm 0,03
F3	0,60 \pm 0,4	0,030 \pm 0,03

Berdasarkan tabel 5.3 diatas, ketiga formula masuk dalam rentang ukuran mikroemulsi yang diinginkan yaitu 0.1-1.0 μ m (Agrawal dan Agrawal, 2012).

Data hasil ukuran partikel kemudian dianalisis menggunakan software SPSS 16.0 meliputi uji normalitas, uji homogenitas, dan uji ANOVA. Hasil uji statistik selengkapnya dapat dilihat pada lampiran (8). Uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*. Hasil uji normalitas didapatkan nilai signifikansi sebesar 0.905. Hal tersebut menunjukkan bahwa nilai pH ketiga formula normal karena $p\text{-value} > 0.05$. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas menggunakan *One Way ANOVA*. Nilai signifikansi yang diperoleh yaitu 0.738 dan nilai pH dinyatakan homogen karena $p\text{-value} > 0.05$. Setelah data dinyatakan homogen, maka dilanjutkan uji ANOVA untuk mengetahui perbedaan tiap formula. Hasil uji ANOVA terhadap ketiga formula diperoleh nilai signifikansi 0.822. Hal tersebut diartikan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antar formula.

Ukuran partikel mikroemulsi natrium diklofenak antara formula 1, 2, dan 3 sesuai dengan kisaran ukuran mikroemulsi. Formula 2 dengan kadar VCO 20% memiliki ukuran partikel paling kecil yaitu 0.46 μm , sedangkan formula 1 dan formula 3 dengan kadar VCO 15% dan 25% memiliki ukuran partikel yang lebih besar yaitu 0.60 μm . Isnin (2014), menyatakan dalam penelitiannya bahwa semakin besar konsentrasi VCO, maka ukuran partikel akan semakin besar pula. Hal tersebut dikarenakan konsentrasi minyak yang bertambah namun tidak ditambahkan emulsifier, akibatnya kemampuan fase minyak untuk terdispersi semakin berkurang, sehingga ukuran partikel juga semakin besar seiring dengan meningkatnya konsentrasi VCO. Dalam penelitian ini formula 2 memiliki ukuran partikel paling kecil sehingga dapat dinyatakan formula yang paling stabil.

Indeks polidispersitas adalah ukuran distribusi massa molekul dalam sampel tertentu (Haryono *et al.*, 2012). Nilai indeks polidispersitas yang mendekati angka 0 menunjukkan dispersi ukuran partikel yang homogen, dan apabila nilai indeks polidispersitas melebihi angka 0,5 menunjukkan heterogenitas yang tinggi (Avadi *et al.*, 2009). Formula 1, 2, dan 3 memiliki nilai indeks polidispersitas berturut-turut yaitu 0.417; 0.021; 0.030. Dari ketiga formula yang memiliki nilai indeks polidispersitas paling kecil adalah formula 2 yang berarti formula 2 memiliki distribusi ukuran partikel yang seragam.

Mikroemulsi menyebabkan penghantaran obat lebih baik dibandingkan emulsi konvensional karena dapat meningkatkan kelarutan dari obat-obat yang sukar larut dalam air sebab ukuran partikelnya yang lebih kecil (Shalviri *et al.*, 2011). Ukuran partikel ini mempengaruhi laju pelepasan obat, dan dengan ukuran yang kecil diharapkan obat lebih mudah melewati barrier sehingga mudah masuk ke dalam sistem sirkulasi untuk mencapai reseptor (Septianingrum, 2013).

5.1.4 Uji Stabilitas Fisik

Uji stabilitas fisik dilakukan untuk mengetahui kestabilan sediaan mikroemulsi. Pengujian sediaan dilakukan dengan menyimpan sediaan pada kondisi suhu yang berbeda, yaitu suhu rendah ($4 \pm 2^{\circ}\text{C}$), suhu ruang ($28 \pm 2^{\circ}\text{C}$), dan suhu tinggi ($40 \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 4 minggu. Pengamatan terhadap sediaan mikroemulsi dilakukan setiap 1 minggu sekali meliputi pengamatan organoleptis dan pengukuran pH.

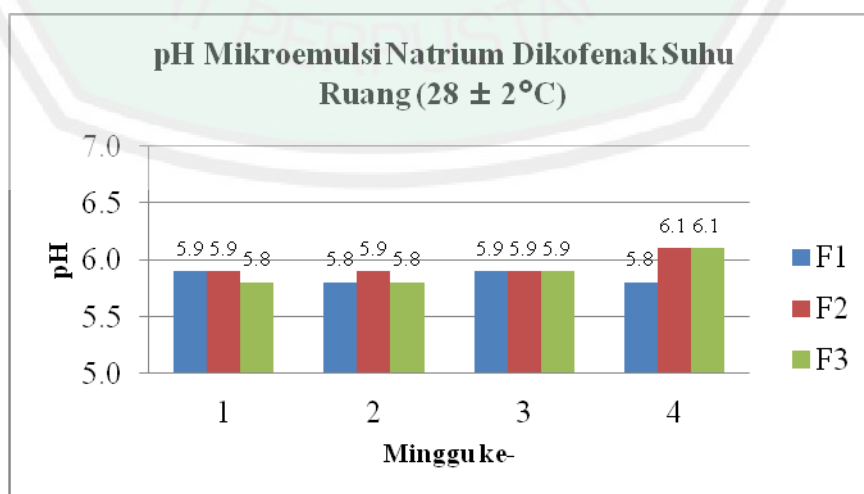
5.3.4.1 Suhu Ruang ($28 \pm 2^\circ\text{C}$)

Pengamatan secara organoleptis sediaan mikroemulsi pada suhu ruang selama 4 minggu dan diamati setiap 1 minggu sekali tidak mengalami adanya perubahan. Sediaan mikroemulsi berwarna kuning jernih, berbentuk cair, berbau khas, dan tidak mengalami pemisahan fase. Hal tersebut menunjukkan bahwa sediaan mikroemulsi stabil pada suhu kamar.



Gambar 5.2 Mikroemulsi natrium diklofenak pada suhu ruang pada minggu ke-4

Pengukuran pH yang dilakukan setiap 1 minggu sekali selama 1 bulan mengalami fluktuasi, namun nilai pH masih stabil karena masih masuk dalam rentang pH normal kulit yaitu 4,0-6,8. Hasil pengukuran pH pada suhu ruang selama 4 minggu dapat dilihat pada grafik berikut.



Gambar 5.3 pH mikroemulsi natrium diklofenak pada suhu ruang ($28 \pm 2^\circ\text{C}$)

Data pH yang diperoleh selanjutnya dianalisis menggunakan software SPSS 16.0 meliputi uji normalitas, uji homogenitas, dan uji *Multivariate of Anova* (MANOVA). Hasil uji statistik selengkapnya dapat dilihat pada lampiran (9). Uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*. Hasil uji normalitas didapatkan nilai signifikansi sebesar 0.572. Hal tersebut menunjukkan bahwa nilai pH ketiga formula normal karena $p\text{-value} > 0.05$. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas menggunakan *Levene's Test*. Nilai signifikansi yang diperoleh yaitu 1.000 dan nilai pH dinyatakan homogen karena $p\text{-value} > 0.05$. Selanjutnya dilakukan uji *Tests of Between-Subjects Effects* untuk mengetahui perbedaan tiap formula. Hasil uji *Tests of Between-Subjects Effects* terhadap ketiga formula diperoleh nilai signifikansi 0.003 yang diartikan bahwa ada perbedaan yang signifikan karena $p\text{-value} < 0.05$. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc* untuk mengetahui perbedaan signifikansi antara minggu ke-1 sampai minggu ke-4 yaitu dengan menggunakan uji *Bonferroni*. Hasil uji *Bonferroni* menunjukkan bahwa pH mikroemulsi natrium diklofenak pada minggu ke-1 berbeda signifikan dengan minggu ke-4 yaitu 0.007 ($p < 0.05$). pH sediaan pada minggu ke-2 juga berbeda signifikan dengan minggu ke-4 yaitu 0.007 ($p < 0.05$). Penyebab perbedaan tersebut dapat diakibatkan oleh lama penyimpanan sediaan. Selanjutnya dilakukan uji untuk mengetahui perbedaan formula pada suhu ruang. Uji yang pertama yaitu uji homogenitas menggunakan uji *Levene's Test* dan didapatkan nilai signifikansi sebesar 0.784 ($p > 0.05$) yang berarti data tersebut homogen. Kemudian dilakukan uji *Tests of Between-Subjects Effects* dan

didapatkan nilai signifikansi sebesar 0.460 ($p>0.05$) yang berarti bahwa tidak ada perbedaan formula pada suhu ruang yang disimpan selama 4 minggu.

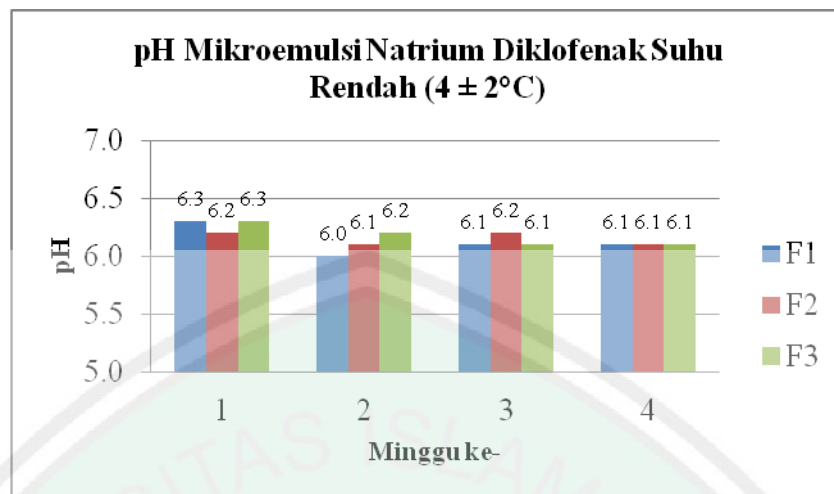
5.3.4.2 Suhu Rendah ($4 \pm 2^\circ\text{C}$)

Pengamatan secara organoleptis sediaan mikroemulsi pada suhu rendah ($4 \pm 2^\circ\text{C}$) selama 4 minggu dan diamati setiap 1 minggu mengalami perubahan pada bentuk sediaan. Sediaan mikroemulsi membeku pada penyimpanan suhu rendah. Hal tersebut dikarenakan VCO yang mengandung asam lemak jenuh (asam laurat) yang dapat membeku pada suhu rendah (Tensiska *et al.*, 2007). Apabila sediaan ditempatkan pada suhu ruang, maka sediaan akan mencair kembali.



Gambar 5.4 Mikroemulsi natrium diklofenak pada suhu rendah minggu ke-4

Pengukuran pH yang dilakukan setiap 1 minggu sekali selama 1 bulan mengalami fluktuasi, namun nilai pH masih stabil karena masih masuk dalam rentang pH normal kulit yaitu 4,0-6,8. Hasil pengukuran pH pada suhu rendah selama 4 minggu dapat dilihat pada grafik berikut.



Gambar 5.5 pH mikroemulsi natrium diklofenak pada suhu rendah (4 ± 2°C)

Data pH yang diperoleh selanjutnya dianalisis menggunakan software SPSS 16.0 meliputi uji normalitas, uji homogenitas, dan uji *Multivariate of Anova* (MANOVA). Hasil uji statistik selengkapnya dapat dilihat pada lampiran (9). Uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*. Hasil uji normalitas didapatkan nilai signifikansi sebesar 0.254. Hal tersebut menunjukkan bahwa nilai pH ketiga formula normal karena $p\text{-value} > 0.05$. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas menggunakan *Levene's Test*. Nilai signifikansi yang diperoleh yaitu 0.154 dan nilai pH dinyatakan homogen karena $p\text{-value} > 0.05$. Selanjutnya dilakukan uji *Tests of Between-Subjects Effects* untuk mengetahui perbedaan tiap formula. Hasil uji *Tests of Between-Subjects Effects* terhadap ketiga formula diperoleh nilai signifikansi 0.039 yang diartikan bahwa ada perbedaan yang signifikan karena $p\text{-value} < 0.05$. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc* untuk mengetahui perbedaan signifikansi antara minggu ke-1 sampai minggu ke-4 yaitu dengan menggunakan uji *Bonferroni*. Hasil uji *Bonferroni* menunjukkan bahwa pH mikroemulsi natrium diklofenak pada minggu ke-1

berbeda signifikan dengan minggu ke-2 yaitu 0.080 ($p < 0.05$). pH sediaan pada minggu ke-1 juga berbeda signifikan dengan minggu ke-4 yaitu 0.080 ($p < 0.05$). Penyebab perbedaan tersebut dapat diakibatkan oleh lama penyimpanan sediaan. Selanjutnya dilakukan uji untuk mengetahui perbedaan formula pada suhu rendah. Uji yang pertama yaitu uji homogenitas menggunakan uji *Levene's Test* dan didapatkan nilai signifikansi sebesar 0.569 ($p > 0.05$) yang berarti data tersebut homogen. Kemudian dilakukan uji *Tests of Between-Subjects Effects* dan didapatkan nilai signifikansi sebesar 0.773 ($p > 0.05$) yang berarti bahwa tidak ada perbedaan formula pada suhu ruang yang disimpan selama 4 minggu.

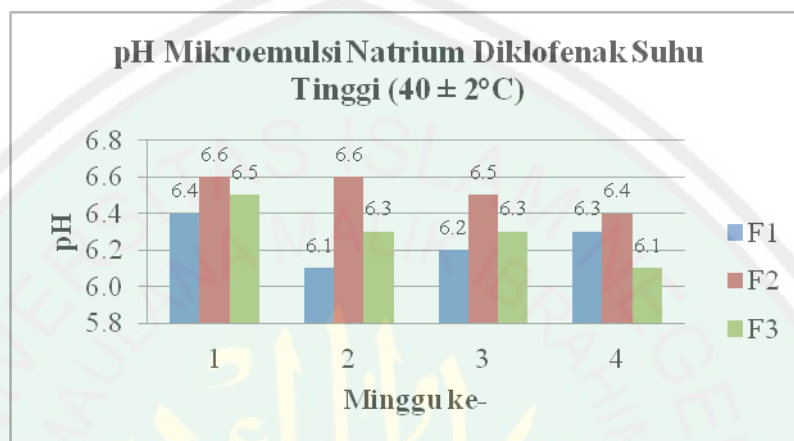
5.3.4.3 Suhu Tinggi ($40 \pm 2^\circ\text{C}$)

Pengamatan secara organoleptis sediaan mikroemulsi pada suhu tinggi selama 4 minggu dan diamati setiap 1 minggu sekali tidak mengalami adanya perubahan. Sediaan mikroemulsi berwarna kuning jernih, berbentuk cair, berbau khas, dan tidak mengalami pemisahan fase. Hal tersebut menunjukkan bahwa sediaan mikroemulsi stabil pada suhu tinggi.



Gambar 5.6 Mikroemulsi natrium diklofenak pada suhu tinggi minggu ke-4

Pengukuran pH yang dilakukan setiap 1 minggu sekali selama 1 bulan mengalami fluktuasi, namun nilai pH masih stabil karena masih masuk dalam rentang pH normal kulit yaitu 4,0-6,8. Hasil pengukuran pH pada suhu tinggi selama 4 minggu dapat dilihat pada grafik berikut.



Gambar 5.7 pH mikroemulsi natrium diklofenak pada suhu tinggi ($40 \pm 2^\circ\text{C}$)

Data pH yang diperoleh selanjutnya dianalisis menggunakan software SPSS 16.0 meliputi uji normalitas, uji homogenitas, dan uji *Multivariate of Anova* (MANOVA). Hasil uji statistik selengkapnya dapat dilihat pada lampiran (9). Uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*. Hasil uji normalitas didapatkan nilai signifikansi sebesar 0.985. Hal tersebut menunjukkan bahwa nilai pH ketiga formula normal karena $p\text{-value} > 0.05$. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas menggunakan *Levene's Test*. Nilai signifikansi yang diperoleh yaitu 0.495 dan nilai pH dinyatakan homogen karena $p\text{-value} > 0.05$. Selanjutnya dilakukan uji *Tests of Between-Subjects Effects* untuk mengetahui perbedaan tiap formula. Hasil uji *Tests of Between-Subjects Effects* terhadap ketiga formula diperoleh nilai signifikansi 0.445 yang diartikan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan karena $p\text{-value} > 0.05$.

Selanjutnya dilakukan uji untuk mengetahui perbedaan formula pada suhu tinggi. Uji yang pertama yaitu uji homogenitas menggunakan uji *Levene's Test* dan didapatkan nilai signifikansi sebesar 0.874 ($p>0.05$) yang berarti data tersebut homogen. Kemudian dilakukan uji *Tests of Between-Subjects Effects* dan didapatkan nilai signifikansi sebesar 0.036 ($p<0.05$) yang berarti bahwa terdapat perbedaan nilai pH yang signifikan pada formula 1, 2, dan 3 suhu tinggi yang disimpan selama 4 minggu. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc* untuk mengetahui perbedaan formula pada suhu tinggi yaitu dengan menggunakan uji *Bonferroni*. Hasil uji *Bonferroni* menunjukkan bahwa pH mikroemulsi natrium diklofenak pada formula F1 berbeda signifikan dengan formula F2 yaitu 0.049 ($p<0.05$). Penyebab perbedaan tersebut dapat diakibatkan oleh perbedaan konsentrasi bahan masing-masing formula.

Formula mikroemulsi dengan variasi konsentrasi VCO tidak mengalami perubahan pH setelah disimpan selama 4 minggu dengan tiga suhu yang berbeda. Hal tersebut dikarenakan adanya sifat asam lemak dengan rantai sedang dan panjang yang relatif stabil baik pada suhu rendah ataupun suhu tinggi serta tidak mudah mengalami oksidasi (Mu'awanah *et al.*, 2014).

5.1.5 Uji Tipe Mikroemulsi

Uji tipe mikroemulsi dilakukan untuk mengetahui tipe mikroemulsi yang terbentuk. Uji ini menggunakan metode pengenceran, karena metode ini merupakan metode yang mudah dan cepat. Metode pengenceran dilakukan dengan cara sediaan diencerkan dengan air. Apabila tipe mikroemulsi adalah minyak

dalam air maka mikroemulsi dapat tercampur dengan air, dan sebaliknya apabila tipe mikroemulsi adalah air dalam minyak maka akan terbentuk globul pada sediaan (Martin *et al.*, 2008). Hasil dari pengujian ini sediaan mikroemulsi natrium diklofenak memiliki tipe minyak dalam air (m/a) karena sediaan terdispersi homogen ketika dicampurkan dengan air

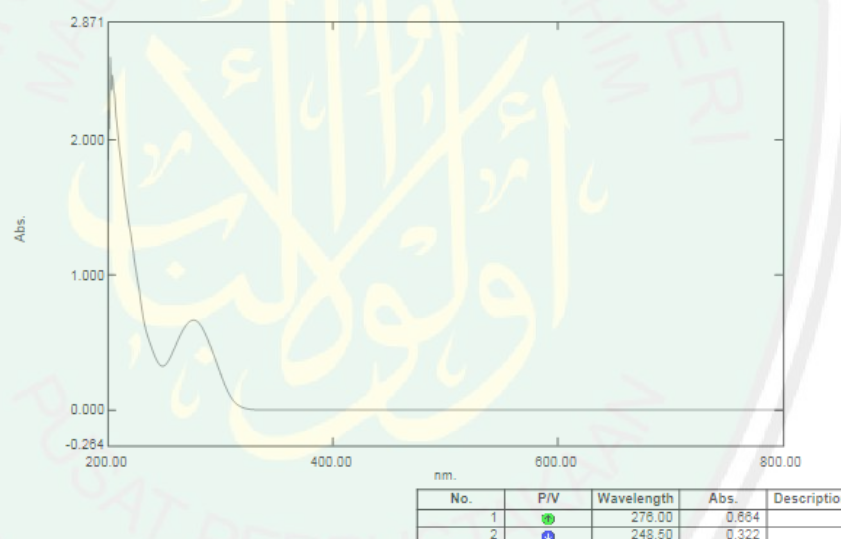


Gambar 5.8 Hasil uji tipe mikroemulsi

Tipe emulsi bergantung pada konsentrasi dan sifat kimia surfaktan, minyak, dan bahan terlarut di dalamnya dan surfaktan yang memiliki gugus polar cenderung lebih kuat untuk membentuk tipe minyak dalam air (Martin, *et al.*, 2008). Tipe emulsi minyak dalam air memiliki keuntungan tidak berminyak dan mudah dicuci dari permukaan kulit serta dapat memberikan efek dingin pada kulit (Khan *et al.*, 2011). Selain itu, juga dapat membawa komponen bioaktif yang bersifat polar, nonpolar, dan ampifilik. Komponen bioaktif yang bersifat lipofil akan terdispersi dengan fase minyak, sedangkan komponen yang bersifat hidrofil akan terdispersi bersama dengan fase air (Mc.Clements *et al.*, 2007).

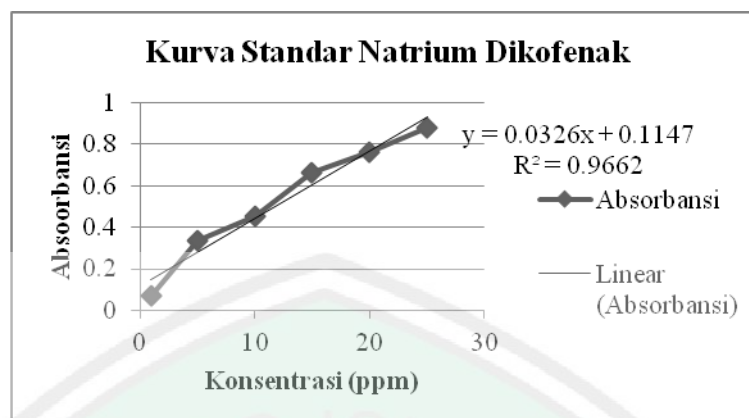
5.1.6 Uji Efisiensi Penjerapan

Uji efisiensi penjerapan bertujuan untuk mengetahui jumlah/ persentase natrium diklofenak yang terjerap dalam sistem mikroemulsi. Pengukuran persentase efisiensi penjerapan dilakukan dengan menggunakan metode sentrifugasi, yaitu sebanyak 1 gram sediaan mikroemulsi natrium diklofenak dicampur dengan dapar fosfat pH 7,4 sampai 10 mL, selanjutnya disentrifus selama 45 menit dengan kecepatan 2500 rpm. Minyak dalam sediaan akan memisah dengan filtrat, kemudian filtrat diambil dan diukur kadarnya menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 276.00 nm.



Gambar 5.9 Panjang gelombang maksimum natrium diklofenak (276.00 nm)

Kurva baku natrium diklofenak dibuat dari pengukuran absorbansi larutan baku kerja natrium diklofenak pada dapar fosfat pH 7,4 pada kadar 1, 5, 10, 15, 20, dan 25 ppm. Dari hasil penentuan kurva baku diperoleh persamaan regresi $y = 0.0326x + 0.1147$ dan $(r) = 0.9662$.



Gambar 5.10 Kurva standar natrium diklofenak

Tabel 5.4 Hasil dari uji efisiensi penjerapan

Formula	Replikasi	Kadar Hitung (ppm) (x)	Absorbansi (y)	%EE	Rerata	SD
F1	R1	779,394	2,687	92,21	91,19	1,62
	R2	794,848	2,738	92,05		
	R3	1068,485	3,641	89,32		
F2	R1	1177,273	4,000	88,23	91,29	2,66
	R2	690,606	2,394	93,09		
	R3	744,545	2,572	92,55		
F3	R1	790,606	2,724	92,09	91,38	0,66
	R2	919,697	3,150	90,80		
	R3	876,667	3,008	91,24		

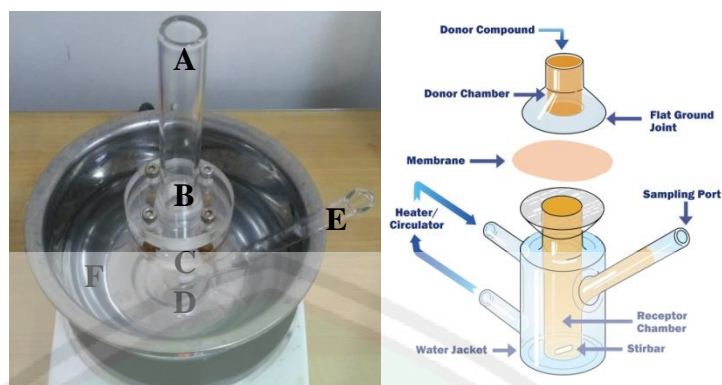
Hasil dari pengukuran efisiensi penjerapan (%EE) selanjutnya dianalisis menggunakan software SPSS 16.0 yang meliputi uji normalitas, uji homogenitas, dan uji ANOVA. Hasil uji statistik selengkapnya dapat dilihat pada lampiran (10). Uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*. Hasil uji normalitas didapatkan nilai signifikansi sebesar 0.681. Hal tersebut menunjukkan bahwa data ketiga formula normal karena $p\text{-value} > 0.05$. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas menggunakan *One Way ANOVA*. Nilai signifikansi yang diperoleh yaitu 0.066 dan data dinyatakan homogen karena $p\text{-value} > 0.05$. Setelah data dinyatakan homogen, maka dilanjutkan uji ANOVA untuk mengetahui perbedaan

tiap formula. Hasil uji ANOVA terhadap ketiga formula diperoleh nilai signifikansi 0.993 yang diartikan bahwa variasi konsentrasi minyak VCO tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap nilai efisiensi penyerapan.

Data pada tabel 5.4 menunjukkan bahwa nilai %EE yaitu $F1 < F2 < F3$. Dari hasil tersebut dapat diketahui bahwa F3 memiliki nilai %EE tertinggi (perhitungan dapat dilihat pada lampiran (10)). Hal tersebut dikarenakan pada formula 3 memiliki konsentrasi VCO yang paling besar yaitu 25%. Sistem emulsi yang berbasis minyak/ lipid cair memiliki kelebihan dalam hal penyerapan, karena bahan obat memiliki kelarutan yang lebih besar dalam minyak/ lipid cair dibandingkan dengan lipid padat (Chen *et al.*, 2010). VCO mengandung asam laurat dan oleat yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai bahan pembawa sediaan obat (Lucida *et al.*, 2008). Formula 2 memiliki nilai standar deviasi (SD) yang lebih besar dibandingkan dengan formula 1 dan 3 karena hasil nilai dari masing-masing replikasi berbeda jauh. Hal tersebut kemungkinan terjadi akibat ketidaktepatan secara teknik pada saat preparasi sampel, seperti ketika melakukan pengenceran sampel, pengambilan sampel, atau faktor-faktor yang lain.

5.2 Uji Pelepasan

Uji pelepasan dilakukan untuk mengetahui adanya pengaruh sistem mikroemulsi terhadap kadar pelepasan natrium diklofenak. Pengujian ini dilakukan menggunakan alat sel difusi *Franz* yang terbagi atas kompartemen donor dan kompartemen reseptor. Gambar alat difusi Franz ditunjukkan pada gambar 5.11 berikut.



Gambar 5.11 Alat difusi *Franz* (Patel *et al.*, 2016)

Keterangan gambar:

- A. Kompartemen donor
- B. Membran difusi
- C. Kompartemen reseptor
- D. *Magnetic stirrer*
- E. Tempat pengambilan sampel
- F. Wadah berisi air yang dipanaskan diatas *hot plate*

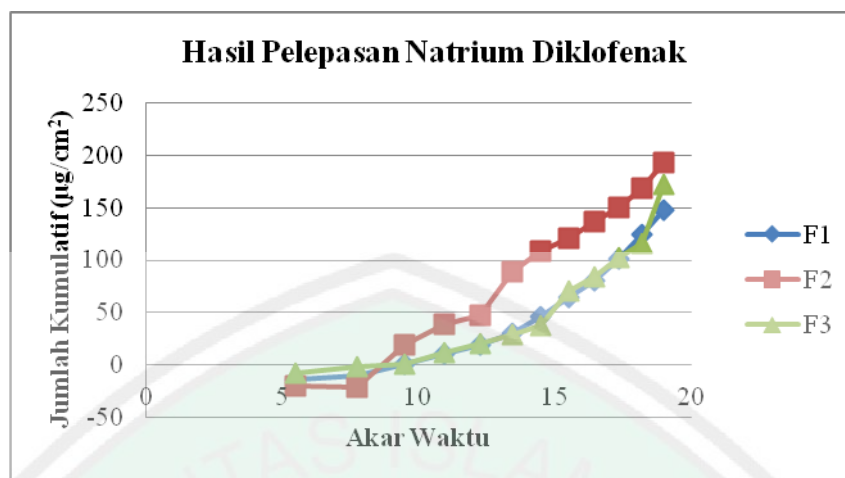
Kompartemen donor berisi obat yang akan diuji, sedangkan kompartemen reseptor diisi dengan larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,5$. Dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,5$ digunakan sebagai cairan reseptor karena disamakan dengan kondisi pH cairan biologis manusia yaitu pH 7,4. Membran yang digunakan yaitu membran selofan yang terbuat dari selulosa yang memiliki sifat semipermeabel. Membran selofan sebelum digunakan direndam di dalam aquadest selama ± 12 jam agar tidak mengalami terbentuknya endapan di atas membran sehingga dapat menyebabkan penurunan pada nilai fluks. Selanjutnya membran dipasang diantara kompartemen donor dan kompartemen reseptor. Saat memasang membran selofan harus dipastikan tidak ada udara yang terperangkap di kompartemen reseptor karena dapat menghalangi obat yang terlepas masuk ke cairan reseptor. Sediaan mikroemulsi sebanyak 1 gram diletakkan diatas membran selofan. Selanjutnya alat sel difusi *Franz* diletakkan pada bejana berisi air yang suhunya harus

dipertahankan pada suhu 37°C. Pengadukan pada cairan dalam kompartemen reseptor menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 300 rpm bertujuan untuk menghomogenkan bahan aktif yang terlepas ke dalam cairan reseptor. Uji pelepasan ini dilakukan selama 6 jam karena natrium diklofenak memiliki waktu paruh 2-6 jam dalam kompartemen (Katzung *et al.*, 2012). Pengambilan sampel dilakukan pada menit ke-30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, dan 360 sebanyak 3 mL. Cairan sampel yang diambil dari kompartemen reseptor harus segera diganti kembali dengan cairan dapar fosfat pH 7,4±0,5. Selanjutnya cairan sampel yang telah diambil tersebut diamati serapannya menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum natrium diklofenak yaitu 276.00 nm. Kadar yang terukur dikoreksi menggunakan persamaan *Wurster* yang selanjutnya dibuat kurva hubungan antara jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terlepas per satuan luas membran ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$).

Tabel 5.5 Hasil jumlah kumulatif pelepasan natrium diklofenak*

Menit	Akar Waktu	Rerata ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) \pm SD		
		F1	F2	F3
30	5,48	-14,16 \pm 1,29	-20,24 \pm 1,43	-7,94 \pm 0,86
60	7,75	-10,64 \pm 0,91	-21,62 \pm 1,26	-2,00 \pm 1,71
90	9,49	0,70 \pm 0,73	19,75 \pm 2,92	1,17 \pm 1,82
120	10,95	10,23 \pm 2,54	38,64 \pm 3,04	12,47 \pm 2,48
150	12,25	18,96 \pm 2,90	47,99 \pm 3,85	20,50 \pm 3,38
180	13,42	30,73 \pm 2,23	89,35 \pm 8,98	28,75 \pm 7,05
210	14,49	46,10 \pm 1,11	108,92 \pm 5,91	37,65 \pm 2,15
240	15,49	65,15 \pm 0,68	121,10 \pm 3,77	71,08 \pm 0,32
270	16,43	80,08 \pm 1,27	136,77 \pm 4,82	83,82 \pm 2,84
300	17,32	100,95 \pm 1,64	150,46 \pm 7,21	102,78 \pm 0,80
330	18,17	124,73 \pm 1,34	168,60 \pm 7,26	116,50 \pm 1,81
360	18,97	147,81 \pm 1,16	192,49 \pm 15,13	171,79 \pm 4,13

* Data selengkapnya dapat dilihat pada lampiran (11)



Gambar 5.12 Grafik jumlah kumulatif hasil pelepasan natrium diklofenak

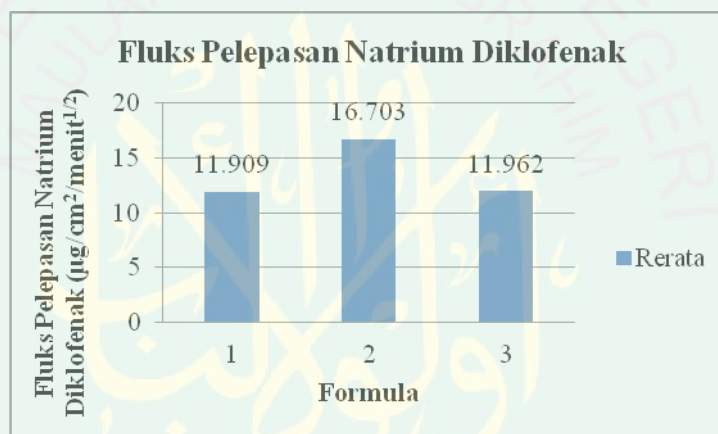
Berdasarkan grafik profil pelepasan natrium diklofenak di atas dapat diketahui bahwa pelepasan natrium diklofenak dari sistem mikroemulsi semakin meningkat seiring bertambahnya waktu. Dari pernyataan tersebut dapat ditentukan nilai fluks pelepasan natrium diklofenak. Fluks didapatkan melalui persamaan garis linier dari grafik jumlah kumulatif yaitu $y = bx + a$, *slope* (b) merupakan garis kemiringan yang menyatakan nilai fluks.

Tabel 5.6 Fluks pelepasan natrium diklofenak

Formula	Fluks Pelepasan Natrium Diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$)			Rerata \pm SD
	Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III	
1	11,833	11,877	12,016	11,909 \pm 0,096
2	16,154	16,423	17,533	16,703 \pm 0,731
3	12,108	11,861	11,916	11,962 \pm 0,130

Data fluks pelepasan natrium diklofenak tersebut selanjutnya dianalisis menggunakan software SPSS 16.0 yang meliputi uji normalitas, uji homogenitas, dan uji ANOVA. Hasil uji statistik selengkapnya dapat dilihat pada lampiran (11). Uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*. Hasil uji

normalitas didapatkan nilai signifikansi sebesar 0.133. Hal tersebut menunjukkan bahwa data ketiga formula normal karena $p\text{-value} > 0.05$. Kemudian dilakukan uji homogenitas menggunakan *One Way ANOVA*. Nilai signifikansi yang diperoleh yaitu 0.019 dan data dinyatakan tidak homogen karena $p\text{-value} < 0.05$. Selanjutnya dilakukan uji *non-parametric test* menggunakan *Kruskal-Wallis* untuk mengetahui homogenitas data, hasil yang diperoleh yaitu 0.061 dan data dinyatakan homogen karena $p\text{-value} > 0.05$. Perbedaan fluks pelepasan dapat dilihat pada grafik di bawah ini.



Gambar 5.13 Grafik fluks pelepasan natrium diklofenak

Berdasarkan grafik di atas dapat diketahui bahwa formula 2 memberikan efek laju pelepasan yang paling tinggi dibandingkan formula 1 dan formula 3. Hal tersebut dikarenakan pada F2 memiliki ukuran partikel yang paling kecil yaitu $0,46 \pm 0,2 \mu\text{m}$. Ukuran partikel ini mempengaruhi laju pelepasan obat, dan dengan ukuran yang kecil diharapkan obat lebih mudah melewati barrier sehingga mudah masuk ke dalam sistem sirkulasi untuk mencapai reseptor (Septianingrum, 2013).

Hasil jumlah kumulatif pelepasan natrium diklofenak diketahui bahwa formula 2 memberikan fluks yang paling besar yaitu $16,703 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$.

Hasil fluks pelepasan natrium diklofenak pada penelitian ini lebih kecil dibandingkan dengan penelitian (Purnamasari, 2012) yang mencapai $49,22 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$.

Variasi konsentrasi minyak juga dapat mempengaruhi laju pelepasan obat. Pada penelitian ini konsentrasi VCO yang paling besar yaitu pada formula 3, tetapi formula 3 tersebut tidak menunjukkan laju pelepasan yang paling tinggi. Hal tersebut dapat disebabkan karena ukuran partikel pada formula 3 lebih besar dibandingkan dengan ukuran partikel formula 2.

VCO dapat memperbesar laju pelepasan karena VCO merupakan trigliserida yang mengandung asam-asam lemak. Asam lemak dapat masuk ke bagian hidrofobik dari *stratum corneum*, sehingga obat dapat menembus barier kulit (Widiastuti, 2010). Pelepasan bahan obat dari sediaan dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain yaitu faktor fisiologis kulit, afinitas bahan obat terhadap basis, kelarutan bahan obat, dan ukuran partikel obat (Hendradi *et al.*, 2012).

BAB VI

PENUTUP

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka diperoleh kesimpulan sebagai berikut.

1. Mikroemulsi topikal natrium diklofenak memiliki karakteristik fisikokimia yang stabil. Secara organoleptis, mikroemulsi natrium diklofenak berbentuk cairan jernih, berwarna kuning transparan, dan tidak mengalami pemisahan fase dengan rentang pH 5,7-5,9. Hasil uji stabilitas fisik menunjukkan bahwa sediaan stabil dalam penyimpanan pada kondisi suhu yang berbeda, yaitu suhu rendah ($4 \pm 2^{\circ}\text{C}$), suhu ruang ($28 \pm 2^{\circ}\text{C}$), dan suhu tinggi ($40 \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 4 minggu. Hasil uji efisiensi penjerapan menunjukkan bahwa jumlah natrium diklofenak yang terjerap dalam sistem $>80\%$. Hasil ukuran partikel mikroemulsi formula 1, 2, dan 3 berturut-turut yaitu $0,60 \pm 0,3$ nm; $0,46 \pm 0,2$ nm; dan $0,60 \pm 0,4$ nm.
2. Laju pelepasan (fluks) mikroemulsi topikal natrium diklofenak formula 1, 2, dan 3 berturut-turut adalah $11,909 \pm 0,096$; $16,703 \pm 0,731$; $11,962 \pm 0,130$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$. Variasi konsentrasi minyak mempengaruhi laju pelepasan natrium diklofenak. Laju pelepasan (fluks) tertinggi ditunjukkan pada formula 2 dengan konsentrasi VCO 20% karena ukuran partikel pada formula tersebut paling kecil.

6.2 Saran

Saran dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Diperlukan pengujian lanjutan pada uji penetrasi dengan menggunakan membran dari kulit hewan coba.
2. Diharapkan dilakukan penelitian lanjutan dengan ditambahkan basis.
3. Perlu dilakukan optimasi terhadap fase minyak yang digunakan.
4. Diharapkan penelitian ini dapat dilanjutkan pada uji in vivo.



DAFTAR PUSTAKA

- Agrawal, O. P., dan Agrawal, S. 2012. An Overview of New Drug Delivery System: Microemulsion. *Asian Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1 (1): 5–12.
- Al-Jauziyah, I. Q. 2004. *Metode Pengobatan Nabi*. Jakarta: Penerbit Griya Ilmu.
- Ali, S., Shabbir, M., dan Shahid, N. 2015. The Structure of Skin and Transdermal Drug Delivery System-A Review. *Research Journal of Pharmacy and Technology* 8 (2): 103.
- Alkilani, A. Z., McCrudden, M. T. C., dan Donnelly, R. F. 2015. Transdermal drug delivery: Innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics* 7 (4): 438–70.
- Al-Mahalli, I.J. 2008. *Terjemahan Tafsir Jalalain Berikut Asbabun Nuzul*. Bandung: Sinar Baru Algesindo.
- Altman, R., Bosch, B., Brune, K., Patrignani, P., Young, C. 2015. Advances in NSAID Development: Evolution of Diclofenac Products Using Pharmaceutical Technology. *Drugs* 75: 859-877.
- Anggraeni, Y., Hendradi, E., dan Purwanti, T. 2012. Karakteristik Sediaan dan Pelepasan Natrium Diklofenak dalam Sistem Niosom dengan Basis Gel Carbomer 940. *PharmaScientia* 1 (1): 1–15.
- Attwood, D., dan Florence, A. T. 2008. Surfactants. *Physical Pharmacy*, 43–62.
- Avadi, M. R., Sadeghi, A. M. M., Pour, N. M., Abedin, S., Atyabi, F., Dinarvand, R., dan Tehrani, M. R. 2009. Preparation and Characterization of Insulin Nanoparticles Using Chitosan and Arabic Gum with Ionic Gelation Method. *Nanomedicine Journal* 6: 58–63.
- Avinash, A., Mounica, M., Raj, C. R. P., Mounika, B., Kumar, B. M., dan Sreenvasulu, M. 2016. A Comprehensive Review on Transdermal Drug Delivery System. *World Journal Of Pharmaceutical Research* 5 (11): 478–507.
- Buhse, L., Kolinski, R., Westenberger, B., Wokovich, A., Spencer, J., Chen, C. W., Turujman, S., Basak, M. G., Kang, G. J., Kibbe, A., Heintzelman, B., Wolfgang, E. 2005. Topical Drug Classification. *International Journal of Pharmaceutics*, 295 (1-2): 101-12.

- Cannavino, C. R., Abrams, J., Palinkas, L. A., Saglimbeni, A., Bracker, M. D. 2003. Efficacy of Transdermal Ketoprofen for Delayed Onset Muscle Soreness. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 13: 200-208.
- Chen, C. C., Tsai, T. H., Huang, Z. R., Fang, J. Y. 2010. Effects of Lipophilic Emulsifiers on The Oral Administration of Lovastatin from Nanostructured Lipid Carriers: Physicochemical Characterization and Pharmacokinetics. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 74: 474-482.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. *Farmakope Indonesia*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dragicevic, N., dan Maibach, H. I. 2016. *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: Modification of the Stratum Corneum*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Ermawati, R., dan Ratnawati, E. 2011. Sintesis Nanopartikel Magnetit dengan Metode Dekomposisi Termal. *J. Kimia Kemasan* 33 (1): 96–101.
- Fitriani, E. W., Imelda, E., Kornelis, C., dan Avanti, C. 2016. Karakterisasi dan Stabilitas Fisik Mikroemulsi Tipe A/M dengan Berbagai Fase Minyak. *Pharmaceutical Sciences and Research* 3 (1).
- Ghayah, N., Erawati, T., dan Hendradi, E. 2014. Pengaruh Sistem Mikroemulsi Tipe W/O terhadap Karakteristik Sediaan dan Pelepasan Natrium Diklofenak (Perbandingan Konsentrasi Surfaktan (Span 80-Tween 80) : Kosurfaktan (Etanol 90%) = 6:1 dalam Basis Gel HPMC 4000). *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia* 1 (2): 48–54.
- Griffin, W. C. 1949. Classification of Surface-Active Agents by HLB. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 1: 311-326.
- Hajjar, B., Zier, K. I., Khalid, N., Azarmi, S., dan Lobenberg, R. 2017. Evaluation of a microemulsion-based gel formulation for topical drug delivery of diclofenac sodium. *Journal of Pharmaceutical Investigation* 0 (0). Springer Netherlands.
- Handayani, S. A., Purwanti, T., dan Erawati, T. 2012. Pelepasan Na-Diklofenak Sistem Niosom Span 20-Kolesterol Dalam Basis Gel HPMC. *PharmaScientia* 1 (2): 21–28.
- Haryono, A., Restu, K. W., dan Harmami, S. B. 2012. Preparasi dan Karakterisasi Nanopartikel Aluminium Fosfat. *Jurnal Sains Materi Indonesia* 14 (51–55).
- Hendradi, E., Purwanti, T., dan Suryanto, A. A. 2012. Diklofenak Dengan Sistem Mikroemulsi Dalam Basis Gel HPC-M. *PharmaScientia* 1 (2): 17–30.

- Hendradi, E., dan Yuwono, M. 2016. Efek Perbandingan Surfaktan dan Kosurfaktan Terhadap Karakteristik dan Efisiensi Penjebakan Ovalbumin Dalam Mikroemulsi. *Jurnal Farmasi Indonesia* 8 (1): 310–19.
- Herman, A., dan Herman, A. P. 2015. Essential oils and their constituents as skin penetration enhancer for transdermal drug delivery: A review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 67 (4): 473–85.
- Isnin, A. U., Setiaji, B., dan Syoufian, A. 2014. Pengaruh Konsentrasi Virgin Coconut Oil (VCO) terhadap Stabilitas Emulsi Kosmetik dan Nilai Sun Protection Factor (SPF). *Berkala MIPA*, 24 (1).
- Kantarci, G., Ozguney, I., Karasulu, H. Y., Arzik, S., dan Guneri, T. 2007. Comparison of different water/oil microemulsions containing diclofenac sodium: preparation, characterization, release rate, and skin irritation studies. *AAPS PharmSciTech* 8 (4): E91.
- Katzung, B. G., Masters, S. B., dan Trevor, A. J. 2012. *Basic & Clinical Pharmacology*. 12th ed. United States: McGraw-Hill Companies.
- Kerwin, B. A. 2008. Polysorbates 20 and 80 Used in the Formulation of Protein Biotherapeutics: Structure and Degradation Pathways. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 97 (8): 12–17.
- Kesumawardhany, B., dan Mita, S. R. 2016. Review Artikel: Pengaruh Penambahan Tween 80 sebagai Enhancer dalam Sediaan Transdermal. *Farmaka* 4 (2): 1–13.
- Khan, B. A., Akhtar, N., Khan, H. M. S., Waseem, K., Mahmood, T., Rasul, A., M. Iqbal, dan H. Khan. 2011. Basics of Pharmaceutical Emulsion: A Review. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 5 (25): 2715–25.
- Khor, Y. P., Koh, S. P., Long, K., Long, S., Ahmad, S. Z. S., dan Tan, C. P. 2014. A comparative study of the physicochemical properties of a virgin coconut oil emulsion and commercial food supplement emulsions. *Molecules* 19 (7): 9187–9202.
- Kweon, J. H., Chi, S. C., dan Park, E. S. 2004. Transdermal delivery of diclofenac using microemulsions. *Archives of Pharmacal Research* 27 (3): 351–56.
- Lestari, M. dan Binarjo, A. 2013. Formulasi Cold Cream Propranolol Untuk Penghantaran Transdermal Dengan Basis Emulsi Yang Mengandung Vco (Virgin Coconut Oil). *Pharmaciana* 3 (2): 37.
- Lawrence, M. J., dan Rees, G. D. 2000. Microemulsion-based media as novel

- drug delivery systems. *Advanced drug delivery reviews* 45 (1): 89–121.
- Lucida, H., Salman, dan Hervian, M. S. 2008. Uji Daya Peningkat Penetrasi Virgin Coconut Oil (VCO) dalam Basis Krim. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi* 13 (1): 23–30.
- Luna, P., Usmiati, S., dan Alamsyah, A. N. 2012. Optimization Formulation of Functional Beverages Based on Medium Chain Triglyceride (MCT) and Virgin Coconut Oil (VCO). In *International Conference on Sustainable Agriculture and Food Security: Challenges and Opportunities*, 560–69.
- Martin, A., Swarbrick, J., dan Cammarata, A. 2008. *Farmasi Fisik*. Jakarta: UI Press.
- Marwah, H., Garg, T., Goyal, A. K., dan Rath, G. 2016. Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery. *Drug Delivery* 23 (2): 564–78.
- Mc.Clements, D.J., Decker, E.A., dan Weiss, J. 2007. Emulsion-Based Delivery Systems for Lipophilic Bioactive Components. *Journal of Food Science* 72 (8).
- Mu'awanah, I. A. U., Setiaji, B., dan Syoufian, A. 2014. Pengaruh Konsentrassi VCO terhadap Stabilitas Emulsi Kosmetik dan Nilai SPF. *Berkala MIPA* 24 (1).
- Naibaho, O. H., Yamlean, P. V. Y., dan Wiyono, W. 2013. Pengaruh Basis Salep Terhadap Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum* L.) Pada Kulit Punggung Kelinci yang Dibuat Infeksi *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT* 2 (2): 27–34.
- Pamudji, J. S., Darijanto, S. T., dan Rosa, S. 2012. Formulasi dan Evaluasi Mikroemulsi Minyak dalam Air Betametason 17-Valerat. *Acta Pharmaceutica Indonesia* XXXVII (4): 146–52.
- Pappinen, S., dan Urtti, A. 2016. Microemulsions. In *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement*, 253–62. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Patel, S., Aundhia, C., Seth, A., Shah, N., Pandya, K. 2016. Emulgel: A Novel Approach for Topical Drug Delivery System. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences* 3(9):501-506.
- Pathan, M., Zikriya, A., dan Quazi, A. 2012. Microemulsion: as excellent drug delivery system. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars* 1 (3): 199–210.

- Peltola, S., Saarinen-Savolainen, P., Kiesvaara, J., Suhonen, T. M., dan Urtti, A. 2003. Microemulsions for topical delivery of estradiol. *International Journal of Pharmaceutics* 254 (2): 99–107.
- Prausnitz, M. R., Elias, P. M., Franz, T. J., Schmuth, M., Tsai, J. C., Menon, G. K., Holleran, W. M., dan Feingold, K.R. 2012. Skin Barrier and Transdermal Drug Delivery. *Dermatology*, 2065–73.
- Priani, S. E., Darijanto, S. T., Suciati, T., dan Iwo, M. I. 2013. Formulasi Sediaan Emulgel Untuk Penghantaran Transdermal Ketoprofen. *Acta Pharmaceutica Indonesia XXXVIII* (1): 37–42.
- PubChem. 2018. National Center for Biotechnology Information. Diakses 13 Februari 2018. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/263>.
- Purnamasari, S. D. 2012. Formulasi dan Uji Penetrasi Natrium Diklofenak dalam Emulsi dan Mikroemulsi Menggunakan Virgin Coconut Oil (VCO) sebagai Fase Minyak. *SKRIPSI*. Universitas Indonesia.
- Purwanti, T., Erawati, T., Rosita, N., Suyuti, A., dan Chilmi, U. 2013. Pelepasan Dan Penetrasi Natrium Diklofenak Sistem Niosom Span 60 Dalam Basis Gel HPMC 4000. *PharmaScientia* 2 (1): 1–12.
- Ranade, V. V., dan Cannon, J. B. 2011. *Drug Delivery System*. 3rd ed. USA: CRC Press.
- Reynolds, J. E. F. 1982. *Martindale: the extra pharmacopoeia. 28th edition. Martindale: the extra pharmacopoeia. 28th edition*. London, UK; The Pharmaceutical Press.
- Rezaee, M., Basri, M., Raja, R. N. Z., Rahman, A., Salleh, A. B., Chaibakhsh, N., dan Karjiban, R. A. 2014. Formulation development and optimization of palm kernel oil esters-based nanoemulsions containing sodium diclofenac. *International Journal of Nanomedicine* 9 (1): 539–48.
- Rieger, M. M. 1994. Emulsi. dalam *Teori dan Praktek Farmasi Industri Vol. 1*, diedit oleh Lachman L., H. Lieberman, dan J. L. Kaning. Jakarta: UI Press.
- Rocha, R. C., Alviso, D. A., Darabiha, N., dan Santos, R. G. 2015. Comparison Between N-Butanol and Ethanol Combustion Kinetic Models Through One-Dimensional Premixed Flame Simulations. In *23rd ABCM International Congress of Mechanical Engineering*, 1–7. Rio de Janeiro, Brazil.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., dan Quinn, M. E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. USA: Pharmaceutical Press.

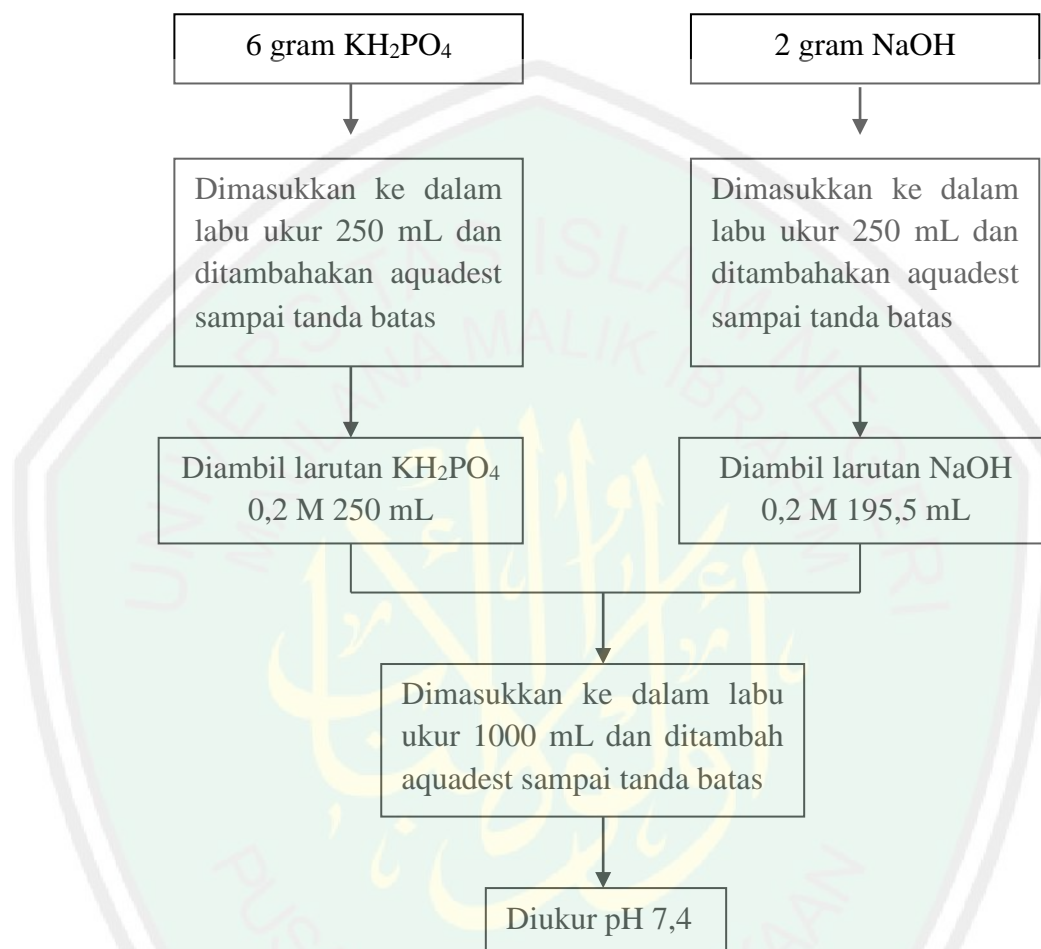
- Sahu, G. K., Sharma, H., Gupta, A., dan Kaur, C. D. 2015. Advancements in Microemulsion Based Drug Delivery Systems for Better Therapeutic Effects. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Developmental Research* 1: 8–15.
- Samson, S., Basri, M., Masoumi, H. R., Malek, E., dan Karjiban, R. 2016. An artificial neural network based analysis of factors controlling particle size in a virgin coconut oil-based nanoemulsion system containing copper peptide. *PLoS ONE* 11 (7): 1–15.
- Savitry, P.E. dan Wathoni, N. 2018. Artikel Tinjauan: Karakterisasi Efisiensi Penjerapan pada Nanopartikel Natrium Diklofenak dalam Sediaan Topikal. *Farmaka* 16 (2).
- Schramm, L. L., Stasiuk, E. N., dan Marangoni, D. G. 2003. 2 Surfactants and their applications. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. C: Phys. Chem.* 99 (2): 3–48.
- Sekhon, B. S. 2013. Surfactants: Pharmaceutical and Medicinal Aspects. *Journal of Pharmaceutical Technology, Research and Management* 1 (1): 43–68.
- Septianingrum, S. N. 2013. Optimasi Formula Mikroemulsi Testosteron Undekanoat (TU) dengan Kekuatan Sediaan yang Optimum pada Penggunaan Injeksi Intramuskular. *SKRIPSI*. UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Shalviri, A., Sharma, A., Patel, D., dan Sayani, A. 2011. Low-Surfactant Microemulsions for Enhanced Topical Delivery of Poorly Soluble Drugs. *J Pharm Pharmaceut Sci* 14 (3): 315–24.
- Sharma, A. K., Garg, T., Goyal, A. K., dan Rath, G. 2016. Role of microemulsions in advanced drug delivery. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology* 44 (4): 1177–85.
- Shihab, Q.S. 2002. *Tafsir Al-Misbah*. Jakarta: Lentera Hati 2.
- Surabhi, K., Katare, O. P., Atul, N., dan Arun, G. 2010. Microemulsions: Developmental aspects. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 1 (4): 683–706.
- Suraweera, R. K., Pasansi, H. G. P., dan Sakeena, M. H. F. 2015. Assessing the characterizations of ketoprofen loaded and unloaded virgin coconut oil based creamy nanoemulsion. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 8 (1): 275–79.
- Syaikh, 'Abdullah bin Muhammad bin 'Abdurrahman bin Ishaq Alu. 1994.

Lubaabut Tafsir Min Ibni Katsiir. Cairo: Mu-assasah Daar al-Hilaal.

- Tadros, T. F. 2005. *Applied Surfactants*. Weinheim, FRG: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Tan, L., Pratt, L. R., dan Chaudhari, M. I. 2016. Molecular-scale Description of SPAN80 Desorption from the Squalane-Water Interface. *Journal of Physical Chemistry B*, 2–7.
- Tensiska, I. Setiasih, S., dan Irawati, D. 2007. Deskripsi Minuman Emulsi VCO (Virgin Coconut Oil) pada berbagai Jumlah Penambahan Air. *Seminar Nasional PATPI*, 893–904.
- Thakkar, P. J., Madan, P., dan Lin, S. 2014. Transdermal delivery of diclofenac using water-in-oil microemulsion: Formulation and mechanistic approach of drug skin permeation. *Pharmaceutical Development and Technology* 19 (3): 373–84.
- Todd, P. A., dan Sorokin, E. M. 1988. Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 35: 244–85.
- Utami, S. S. 2012. Formulasi dan Uji Penetrasi In Vitro Nanoemulsi, Nanoemulsi Gel, dan Gel Kurkumin. *SKRIPSI*. Universitas Indonesia.
- Voight, R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Widiastuti, N. 2010. Formulasi Mikroemulsi Topikal Menggunakan Fase Minyak Virgin Coconut Oil (VCO) Dan Isopropil Laurat Dengan Natrium Diklofenak Sebagai Model Obat. *SKRIPSI*. Universitas Indonesia.
- Yati, K., Lucida, H., dan Ben, E. S. 2011. Evaluasi Stabilitas Fisik Mikroemulsi Natrium Askorbil Fosfat Berbasis Minyak Kelapa Murni (Virgin Coconut Oil). *Farmasains* 1 (3): 107–11.
- Yuan, C. L., Xu, Z. Z., Fan, M. X., Liu, H. Y., Xie, Y. H., dan Zhu, T. 2014. Study on characteristics and harm of surfactants. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 6 (7): 2233–37.
- Zhong, F., Xu, W., Fu, T., dan Y. 2012. Preparation and Characterization of Functional Compounds Encapsulated Microemulsion with Nonionic Surfactants. *Journal of Food and Drug Analysis* 20 (1): 203–7.

LAMPIRAN 1 SKEMA KERJA

A. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4



B. Perhitungan Bahan yang Dibutuhkan dalam Pembuatan Dapar Fosfat 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

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

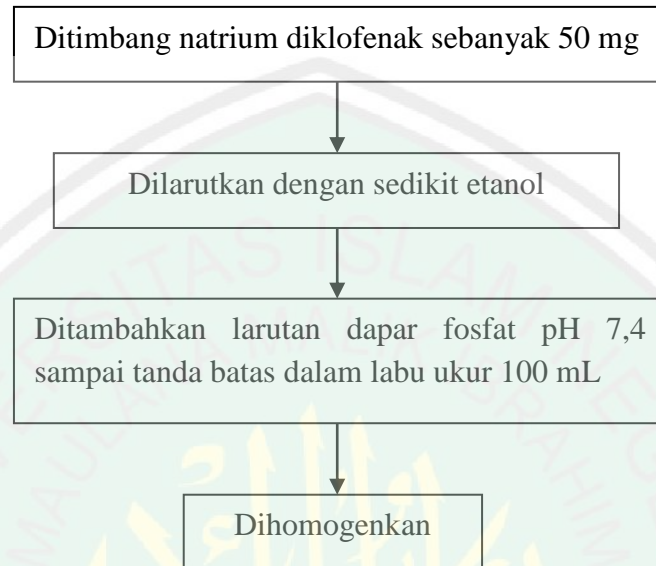
$$0,2 = \frac{\text{gram}}{40} \times \frac{1000}{250}$$

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

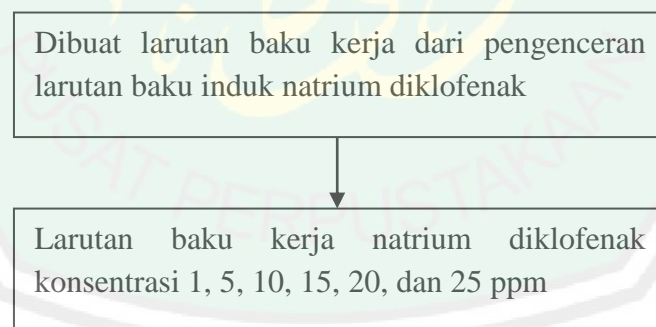
$$\text{gram} = 2 \text{ gram}$$

LAMPIRAN 2
PEMBUATAN KURVA KALIBRASI NATRIUM DIKLOFENAK

A. Pembuatan Larutan Baku Induk Natrium Diklofenak 500 ppm



B. Pembuatan Larutan Baku Kerja Natrium Diklofenak



C. Pembuatan Larutan Baku Kerja Natrium Diklofenak

Larutan induk 500 ppm diencerkan menjadi 1, 5, 10, 15, 20, dan 25 ppm sebanyak 50 mL sebagai larutan standar menggunakan rumus berikut:

$$V_1 \cdot M_1 = V_2 \cdot M_2$$

Keterangan: V_1 = volume larutan sebelum pengenceran

M_1 = konsentrasi larutan sebelum pengenceran

V_2 = volume larutan setelah pengenceran

M_2 = konsentrasi larutan setelah pengenceran

a. Larutan 1 ppm

$$V_2 = \frac{V_1 \times M_1}{M_2}$$

$$V_2 = \frac{50 \times 500}{1}$$

$$V_2 = 0,1 \text{ mL}$$

b. Larutan 5 ppm

$$V_2 = \frac{V_1 \times M_1}{M_2}$$

$$V_2 = \frac{50 \times 500}{5}$$

$$V_2 = 0,5 \text{ mL}$$

c. Larutan 10 ppm

$$V_2 = \frac{V_1 \times M_1}{M_2}$$

$$V_2 = \frac{50 \times 500}{10}$$

$$V_2 = 1 \text{ mL}$$

d. Larutan 15 ppm

$$V_2 = \frac{V_1 \times M_1}{M_2}$$

$$V_2 = \frac{50 \times 500}{15}$$

$$V_2 = 1,5 \text{ mL}$$

e. Larutan 20 ppm

$$V_2 = \frac{V_1 \times M_1}{M_2}$$

$$V_2 = \frac{50 \times 500}{20}$$

$$V_2 = 2 \text{ mL}$$

f. Larutan 25 ppm

$$V_2 = \frac{V_1 \times M_1}{M_2}$$

$$V_2 = \frac{50 \times 500}{25}$$

$$V_2 = 2,5 \text{ mL}$$

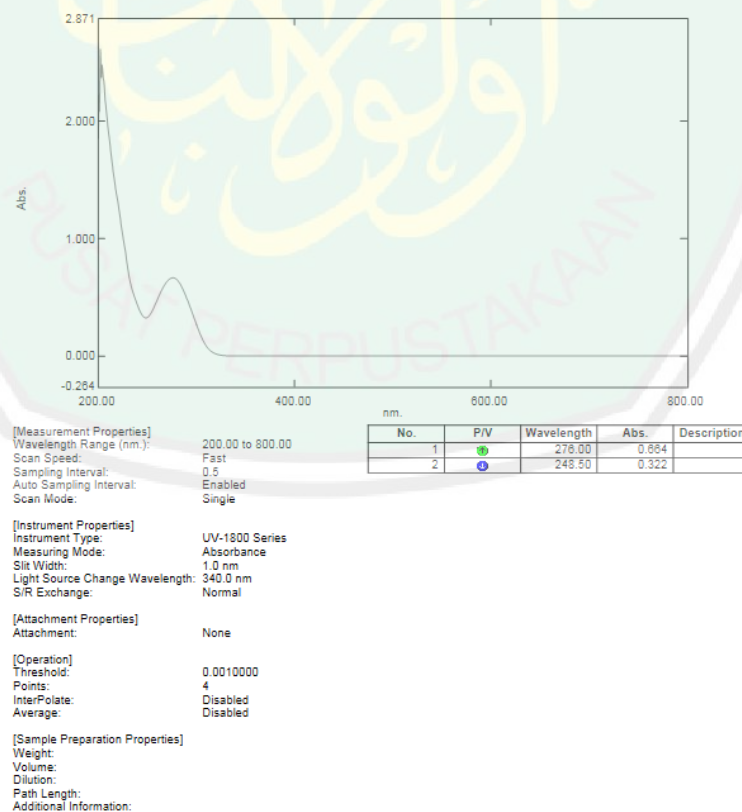
LAMPIRAN 3

PENENTUAN PANJANG GELOMBANG MAKSIMUM NATRIUM DIKLOFENAK

Diambil larutan baku kerja natrium diklofenak konsentrasi 15 ppm

Diukur nilai absorbansi dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang 200-500 nm

Panjang gelombang maksimal adalah panjang gelombang dengan absorbansi maksimal

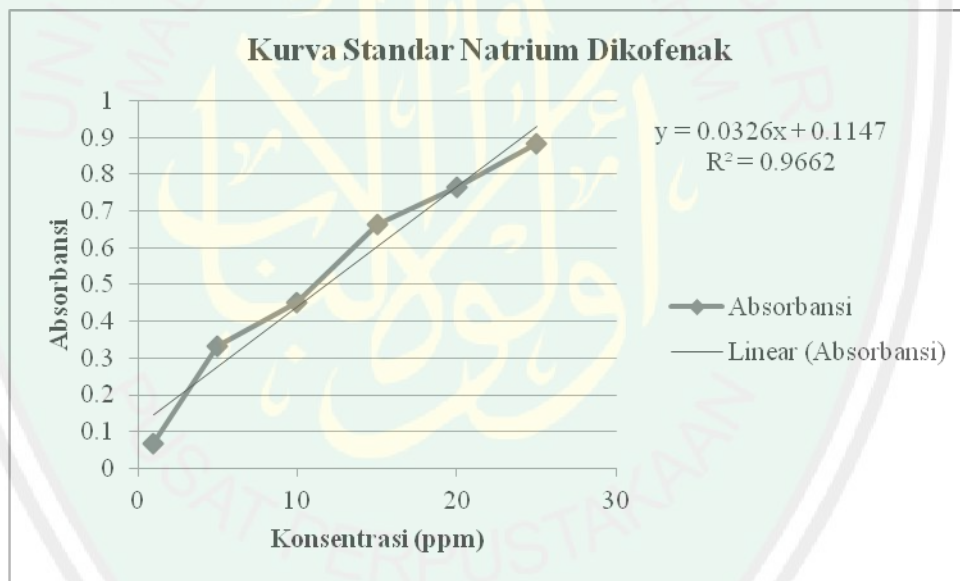


Pembuatan Kurva Baku Natrium Diklofenak

Diukur serapan larutan baku kerja pada panjang gelombang 260.00 nm

Diamati absorbansinya

Dibuat persamaan regresi absorbansi kadar larutan baku kerja natrium diklofenak



LAMPIRAN 4 PERHITUNGAN SURFAKTAN

- b. HLB VCO = 14,184
- c. HLB Tween 80 = 15
- d. HLB Span 80 = 4,3

$$A \% b = \frac{(x - \text{HLB})}{\text{HLB} - \text{HLBb}} \times 100\%$$

$$B \% a = (100\% - A\%)$$

Keterangan:

x = Harga HLB yang diminta (HLB Butuh)

A = Harga HLB tinggi

B = Harga HLB rendah

$$\textit{Tween 80} = \frac{14,184 - 4,3}{15 - 4,3} \times 100\% = 92,37\%$$

$$\textit{Bobot Tween 80} = \frac{92,37}{100} \times 50\% = 46,185\%$$

$$\textit{Span 80} = 100\% - 92,37\% = 7,63\%$$

$$\textit{Span 80} = \frac{7,63}{100} \times 50\% = 3,815\%$$

LAMPIRAN 5
PERHITUNGAN PENGAMBILAN BAHAN MIKROEMULSI NATRIUM
DIKLOFENAK

Berat jenis

VCO = 0,908 g/mL

Span 80 = 0,99 g/mL

Tween 80 = 1,06 g/mL

Butanol = 0,81 g/mL

Aquadest = 1 g/mL

Formula 1

- Natrium diklofenak (b/v) = $\frac{1g}{100mL} \times 30 \text{ mL} = 0,3 \text{ gram}$
- VCO (v/v) = $\frac{15mL}{100mL} \times 30 \text{ mL} = 4,5 \text{ mL} \times 0,908 \frac{g}{mL} = 4,1 \text{ gram}$
- Span 80 (v/v) = $\frac{4mL}{100mL} \times 30 \text{ mL} = 1,2 \text{ mL} \times 0,99 \frac{g}{mL} = 1,2 \text{ gram}$
- Tween 80 (v/v) = $\frac{46mL}{100mL} \times 30 \text{ mL} = 13,8 \text{ mL} \times 1,06 \frac{g}{mL} = 14,6 \text{ gram}$
- Butanol (v/v) = $\frac{20mL}{100mL} \times 30 \text{ mL} = 6 \text{ mL} \times 0,81 \frac{g}{mL} = 4,9 \text{ gram}$
- Asam sitrat (b/v) = $\frac{0,2g}{100mL} \times 30 \text{ mL} = 0,06 \text{ gram}$
- Aquadest (v/v) = $\frac{13,8mL}{100mL} \times 30 \text{ mL} = 4,14 \text{ mL} \times 1 \frac{g}{mL} = 4,14 \text{ gram}$

Formula 2

- Natrium diklofenak (b/v) = $\frac{1g}{100mL} \times 30 \text{ mL} = 0,3 \text{ gram}$
- VCO (v/v) = $\frac{15mL}{100mL} \times 20 \text{ mL} = 6 \text{ mL} \times 0,908 \frac{g}{mL} = 5,5 \text{ gram}$
- Span 80 (v/v) = $\frac{4mL}{100mL} \times 30 \text{ mL} = 1,2 \text{ mL} \times 0,99 \frac{g}{mL} = 1,2 \text{ gram}$
- Tween 80 (v/v) = $\frac{46mL}{100mL} \times 30 \text{ mL} = 13,8 \text{ mL} \times 1,06 \frac{g}{mL} = 14,6 \text{ gram}$
- Butanol (v/v) = $\frac{20mL}{100mL} \times 30 \text{ mL} = 6 \text{ mL} \times 0,81 \frac{g}{mL} = 4,9 \text{ gram}$
- Asam sitrat (b/v) = $\frac{0,2g}{100mL} \times 30 \text{ mL} = 0,06 \text{ gram}$
- Aquadest (v/v) = $\frac{8,8mL}{100mL} \times 30 \text{ mL} = 2,64 \text{ mL} \times 1 \frac{g}{mL} = 2,64 \text{ gram}$

Formula 3

- Natrium diklofenak (b/v) $= \frac{1g}{100mL} \times 30 \text{ mL} = 0,3 \text{ gram}$
- VCO (v/v) $= \frac{25mL}{100mL} \times 30 \text{ mL} = 4,5 \text{ mL} \times 0,908 \frac{g}{mL} = 6,8 \text{ gram}$
- Span 80 (v/v) $= \frac{4mL}{100mL} \times 30 \text{ mL} = 1,2 \text{ mL} \times 0,99 \frac{g}{mL} = 1,2 \text{ gram}$
- Tween 80 (v/v) $= \frac{46mL}{100mL} \times 30 \text{ mL} = 13,8 \text{ mL} \times 1,06 \frac{g}{mL} = 14,6 \text{ gram}$
- Butanol (v/v) $= \frac{20mL}{100mL} \times 30 \text{ mL} = 6 \text{ mL} \times 0,81 \frac{g}{mL} = 4,9 \text{ gram}$
- Asam sitrat (b/v) $= \frac{0,2g}{100mL} \times 30 \text{ mL} = 0,06 \text{ gram}$
- Aquadest (v/v) $= \frac{3,8mL}{100mL} \times 30 \text{ mL} = 1,14 \text{ mL} \times 1 \frac{g}{mL} = 1,14 \text{ gram}$

LAMPIRAN 6 HASIL UJI ORGANOLEPTIS

Hasil Uji Organoleptis Blanko

	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas
Bentuk	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair
Kejernihan	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah

Hasil Uji Organoleptis Mikroemulsi Natrium Diklofenak

	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas
Bentuk	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair
Kejernihan	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah

LAMPIRAN 7
HASIL UJI PH

pH Mikroemulsi Blanko

Formula	Replikasi	pH	Rerata ± SD
F1	1	5,0	5,0 ± 0,06
	2	5,0	
	3	4,9	
F2	1	5,3	5,2 ± 0,15
	2	5,2	
	3	5,0	
F3	1	4,9	5,0 ± 0,06
	2	5,0	
	3	4,9	

pH Mikroemulsi Natrium Diklofenak

Formula	Replikasi	pH	Rerata ± SD
F1	1	5,9	5,8 ± 0,12
	2	5,7	
	3	5,7	
F2	1	5,9	5,9 ± 0,06
	2	5,9	
	3	6,0	
F3	1	5,8	5,7 ± 0,06
	2	5,7	
	3	5,7	

Hasil Statistik Uji pH

Uji Normalitas pH

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		pH
N		9
Normal Parameters ^a	Mean	5.811
	Std. Deviation	.1167
Most Extreme Differences	Absolute	.274
	Positive	.274
	Negative	-.221
Kolmogorov-Smirnov Z		.822
Asymp. Sig. (2-tailed)		.509

a. Test distribution is Normal.

Uji Homogenitas pH

Test of Homogeneity of Variances

pH				
Levene Statistic	df1	df2	Sig.	
2.667	2	6	.148	

Uji ANOVA pH

ANOVA

pH					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.069	2	.034	5.167	.050
Within Groups	.040	6	.007		
Total	.109	8			

LAMPIRAN 8 HASIL UJI UKURAN PARTIKEL

Ukuran Partikel Mikroemulsi Natrium Diklofenak

Formula	Replikasi	Ukuran Partikel (μm)	Rerata \pm SD	PDI	Rerata \pm SD
F1	1	0,60	0,60 \pm 0,3	0,062	0,417 \pm 0,70
	2	0,93		0,016	
	3	0,25		1,172	
F2	1	0,50	0,46 \pm 0,2	0,000	0,021 \pm 0,03
	2	0,23		0,059	
	3	0,63		0,005	
F3	1	0,21	0,60 \pm 0,4	0,040	0,030 \pm 0,03
	2	0,95		0,049	
	3	0,63		0,000	

Hasil Uji Normalitas Ukuran Partikel

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Ukuran Partikel Sampel	PDI Sampel
N		9	9
Normal Parameters ^a	Mean	.5491	.04516
	Std. Deviation	.28058	.053544
Most Extreme Differences	Absolute	.189	.262
	Positive	.189	.262
	Negative	-.136	-.200
Kolmogorov-Smirnov Z		.567	.786
Asymp. Sig. (2-tailed)		.905	.567

a. Test distribution is Normal.

Hasil Uji Homogenitas Ukuran Partikel

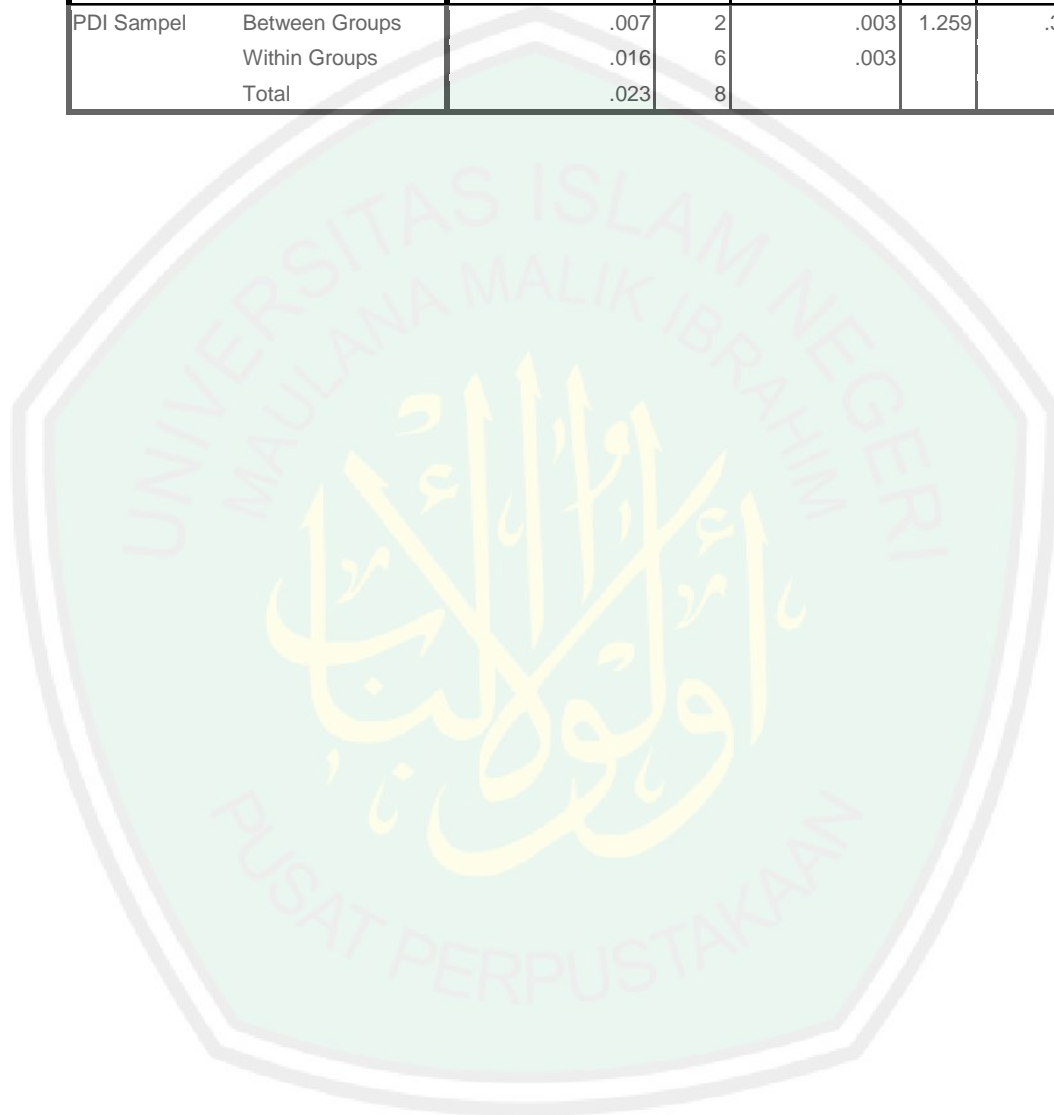
Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Ukuran Partikel Sampel	.319	2	6	.738
PDI Sampel	2.995	2	6	.125

Hasil Uji ANOVA Ukuran Partikel

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Ukuran Partikel Sampel	Between Groups	.040	2	.020	.203	.822
	Within Groups	.590	6	.098		
	Total	.630	8			
PDI Sampel	Between Groups	.007	2	.003	1.259	.349
	Within Groups	.016	6	.003		
	Total	.023	8			



LAMPIRAN 9 HASIL UJI STABILITAS FISIK

Uji Organoleptis Kestabilan Mikroemulsi

Hasil Uji Organoleptis Mikroemulsi Natrium Diklofenak Minggu Ke-1 Suhu Ruang

	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas
Bentuk	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair
Kejernihan	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah

pH Mikroemulsi Natrium Diklofenak Minggu Ke-1 Suhu Ruang

Formula	Replikasi	pH	Rerata \pm SD
F1	1	6.0	5.9 \pm 0.2
	2	5.9	
	3	5.7	
F2	1	5.9	5.9 \pm 0.1
	2	5.8	
	3	6.0	
F3	1	5.9	5.8 \pm 0.1
	2	5.8	
	3	5.7	

Hasil Uji Organoleptis Mikroemulsi Natrium Diklofenak Minggu Ke-1 Suhu Rendah

	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas
Bentuk	Beku	Beku	Beku	Beku	Beku	Beku	Beku	Beku	Beku
Kejernihan	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah

pH Mikroemulsi Natrium Diklofenak Minggu Ke-1 Suhu Rendah

Formula	Replikasi	pH	Rerata \pm SD
F1	1	6,3	6,3 \pm 0,1
	2	6,3	
	3	6,2	
F2	1	6,2	6,2 \pm 0,1
	2	6,2	
	3	6,1	
F3	1	6,2	6,3 \pm 0,1
	2	6,3	
	3	6,3	

Hasil Uji Organoleptis Mikroemulsi Natrium Diklofenak Minggu Ke-1 Suhu Tinggi

	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas
Bentuk	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair
Kejernihan	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah

pH Mikroemulsi Natrium Diklofenak Minggu Ke-1 Suhu Tinggi

Formula	Replikasi	pH	Rerata \pm SD
F1	1	6,5	6,4 \pm 0,1
	2	6,4	
	3	6,4	
F2	1	6,6	6,6 \pm 0,1
	2	6,6	
	3	6,5	
F3	1	6,6	6,5 \pm 0,1
	2	6,4	
	3	6,5	

Hasil Uji Organoleptis Mikroemulsi Natrium Diklofenak Minggu Ke-2 Suhu Ruang

	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas
Bentuk	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair
Kejernihan	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah

pH Mikroemulsi Natrium Diklofenak Minggu Ke-2 Suhu Ruang

Formula	Replikasi	pH	Rerata \pm SD
F1	1	6,0	5,8 \pm 0,2
	2	5,7	
	3	5,8	
F2	1	5,9	5,9 \pm 0,1
	2	5,9	
	3	6,0	
F3	1	5,9	5,8 \pm 0,1
	2	5,9	
	3	5,7	

Hasil Uji Organoleptis Mikroemulsi Natrium Diklofenak Minggu Ke-2 Suhu Rendah

	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas
Bentuk	Membeku	Membeku	Membeku	Membeku	Membeku	Membeku	Membeku	Membeku	Membeku
Kejernihan	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah

pH Mikroemulsi Natrium Diklofenak Minggu Ke-2 Suhu Rendah

Formula	Replikasi	pH	Rerata \pm SD
F1	1	6,0	6,0 \pm 0,1
	2	6,1	
	3	6,0	
F2	1	6,0	6,1 \pm 0,1
	2	6,1	
	3	6,1	
F3	1	6,1	6,2 \pm 0,1
	2	6,2	
	3	6,2	

Hasil Uji Organoleptis Mikroemulsi Natrium Diklofenak Minggu Ke-2 Suhu Tinggi

	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas
Bentuk	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair
Kejernihan	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah

pH Mikroemulsi Natrium Diklofenak Minggu Ke-2 Suhu Tinggi

Formula	Replikasi	pH	Rerata ± SD
F1	1	6,1	6,1 ± 0,1
	2	6,2	
	3	6,0	
F2	1	6,6	6,6 ± 0,1
	2	6,5	
	3	6,6	
F3	1	6,3	6,3 ± 0,1
	2	6,3	
	3	6,2	

Hasil Uji Organoleptis Mikroemulsi Natrium Diklofenak Minggu Ke-3 Suhu Ruang

	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas
Bentuk	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair
Kejernihan	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah

pH Mikroemulsi Natrium Diklofenak Minggu Ke-3 Suhu Ruang

Formula	Replikasi	pH	Rerata ± SD
F1	1	6,2	5,9 ± 0,3
	2	5,9	
	3	5,6	
F2	1	5,9	5,9 ± 0,1
	2	5,8	
	3	6,0	
F3	1	6,0	5,9 ± 0,1
	2	6,0	
	3	5,8	

Hasil Uji Organoleptis Mikroemulsi Natrium Diklofenak Minggu Ke-3 Suhu Rendah

	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas
Bentuk	Beku	Beku	Beku	Beku	Beku	Beku	Beku	Beku	Beku
Kejernihan	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah

pH Mikroemulsi Natrium Diklofenak Minggu Ke-3 Suhu Rendah

Formula	Replikasi	pH	Rerata ± SD
F1	1	6,1	6,1 ± 0,1
	2	6,1	
	3	6,2	
F2	1	6,1	6,2 ± 0,1
	2	6,3	
	3	6,1	
F3	1	6,0	6,1 ± 0,1
	2	6,1	
	3	6,1	

Hasil Uji Organoleptis Mikroemulsi Natrium Diklofenak Minggu Ke-3 Suhu Tinggi

	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas
Bentuk	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair
Kejernihan	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah

pH Mikroemulsi Natrium Diklofenak Minggu Ke-3 Suhu Tinggi

Formula	Replikasi	pH	Rerata ± SD
F1	1	6,3	6,2 ± 0,1
	2	6,1	
	3	6,1	
F2	1	6,4	6,5 ± 0,1
	2	6,5	
	3	6,5	
F3	1	6,4	6,3 ± 0,1
	2	6,2	
	3	6,3	

Hasil Uji Organoleptis Mikroemulsi Natrium Diklofenak Minggu Ke-4 Suhu Ruang

	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas
Bentuk	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair
Kejernihan	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah

pH Mikroemulsi Natrium Diklofenak Minggu Ke-4 Suhu Ruang

Formula	Replikasi	pH	Rerata \pm SD
F1	1	6,0	5,8 \pm 0,2
	2	5,7	
	3	5,7	
F2	1	6,0	6,1 \pm 0,1
	2	6,1	
	3	6,1	
F3	1	6,2	6,1 \pm 0,1
	2	6,0	
	3	6,0	

Hasil Uji Organoleptis Mikroemulsi Natrium Diklofenak Minggu Ke-4 Suhu Rendah

	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas
Bentuk	Beku	Beku	Beku	Beku	Beku	Beku	Beku	Beku	Beku
Kejernihan	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah

pH Mikroemulsi Natrium Diklofenak Minggu Ke-4 Suhu Rendah

Formula	Replikasi	pH	Rerata \pm SD
F1	1	6,0	6,1 \pm 0,1
	2	6,1	
	3	6,1	
F2	1	6,0	6,1 \pm 0,1
	2	6,2	
	3	6,2	
F3	1	6,1	6,1 \pm 0,1
	2	6,0	
	3	6,2	

Hasil Uji Organoleptis Mikroemulsi Natrium Diklofenak Minggu Ke-4 Suhu Tinggi

	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas
Bentuk	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair
Kejernihan	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah

pH Mikroemulsi Natrium Diklofenak Minggu Ke-4 Suhu Tinggi

Formula	Replikasi	pH	Rerata \pm SD
F1	1	6,3	6,3 \pm 0,1
	2	6,3	
	3	6,2	
F2	1	6,5	6,4 \pm 0,1
	2	6,3	
	3	6,4	
F3	1	6,2	6,1 \pm 0,1
	2	6,1	
	3	6,1	

Hasil Uji Normalitas Stabilitas pH

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		pH Suhu Ruang Sampel	pH Suhu Rendah Sampel	pH Suhu Tinggi Sampel
N		12	12	12
Normal Parameters ^a	Mean	5.917	6.150	6.358
	Std. Deviation	.1115	.0905	.1730
Most Extreme Differences	Absolute	.226	.293	.132
	Positive	.226	.293	.132
	Negative	-.148	-.207	-.127
Kolmogorov-Smirnov Z		.783	1.015	.457
Asymp. Sig. (2-tailed)		.572	.254	.985

a. Test distribution is Normal.

Hasil Uji Homogenitas Stabilitas pH

Homogenitas antara Suhu dengan Minggu

Levene's Test of Equality of Error Variances^a

	F	df1	df2	Sig.
pH Suhu Ruang Sampel	.000	3	8	1.000
pH Suhu Rendah Sampel	2.303	3	8	.154
pH Suhu Tinggi Sampel	.872	3	8	.495

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

a. Design: Intercept + Minggu

Homogenitas antara Suhu dengan Fomula

Levene's Test of Equality of Error Variances^a

	F	df1	df2	Sig.
pH Suhu Ruang Sampel	.250	2	9	.784
pH Suhu Rendah Sampel	.600	2	9	.569
pH Suhu Tinggi Sampel	.136	2	9	.874

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

a. Design: Intercept + Formula

Hasil Uji Test of Between-Subjects Effects antara Suhu dengan Minggu

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Noncent. Parameter	Observed Power ^b
Corrected Model	pH Suhu Ruang Sampel	.110 ^a	3	.037	11.000	.003	33.000	.972
	pH Suhu Rendah Sampel	.057 ^c	3	.019	4.533	.039	13.600	.674
	pH Suhu Tinggi Sampel	.089 ^d	3	.030	.991	.445	2.972	.184
Intercept	pH Suhu Ruang Sampel	420.083	1	420.083	1.260E5	.000	126025.000	1.000
	pH Suhu Rendah Sampel	453.870	1	453.870	1.089E5	.000	108928.800	1.000
	pH Suhu Tinggi Sampel	485.141	1	485.141	1.617E4	.000	16171.361	1.000
Minggu	pH Suhu Ruang Sampel	.110	3	.037	11.000	.003	33.000	.972
	pH Suhu Rendah Sampel	.057	3	.019	4.533	.039	13.600	.674
	pH Suhu Tinggi Sampel	.089	3	.030	.991	.445	2.972	.184
Error	pH Suhu Ruang Sampel	.027	8	.003				
	pH Suhu Rendah Sampel	.033	8	.004				
	pH Suhu Tinggi Sampel	.240	8	.030				
Total	pH Suhu Ruang Sampel	420.220	12					
	pH Suhu Rendah Sampel	453.960	12					
	pH Suhu Tinggi Sampel	485.470	12					
Corrected Total	pH Suhu Ruang Sampel	.137	11					
	pH Suhu Rendah Sampel	.090	11					
	pH Suhu Tinggi Sampel	.329	11					

a. R Squared = .805 (Adjusted R Squared = .732)

b. Computed using alpha = .05

c. R Squared = .630 (Adjusted R Squared = .491)

d. R Squared = .271 (Adjusted R Squared = -.003)

Hasil Uji Test of Between-Subjects Effects antara Suhu dengan Formula

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Noncent. Parameter	Observed Power ^b
Corrected Model	pH Suhu Ruang Sampel	.022 ^a	2	.011	.848	.460	1.696	.153
	pH Suhu Rendah Sampel	.005 ^c	2	.003	.265	.773	.529	.080
	pH Suhu Tinggi Sampel	.172 ^d	2	.086	4.905	.036	9.810	.652
Intercept	pH Suhu Ruang Sampel	420.083	1	420.083	3.288E4	.000	32876.087	1.000
	pH Suhu Rendah Sampel	453.870	1	453.870	4.806E4	.000	48056.824	1.000
	pH Suhu Tinggi Sampel	485.141	1	485.141	2.772E4	.000	27722.333	1.000
Formula	pH Suhu Ruang Sampel	.022	2	.011	.848	.460	1.696	.153
	pH Suhu Rendah Sampel	.005	2	.002	.265	.773	.529	.080
	pH Suhu Tinggi Sampel	.172	2	.086	4.905	.036	9.810	.652
Error	pH Suhu Ruang Sampel	.115	9	.013				
	pH Suhu Rendah Sampel	.085	9	.009				
	pH Suhu Tinggi Sampel	.158	9	.018				
Total	pH Suhu Ruang Sampel	420.220	12					
	pH Suhu Rendah Sampel	453.960	12					
	pH Suhu Tinggi Sampel	485.470	12					
Corrected Total	pH Suhu Ruang Sampel	.137	11					

Total	pH Suhu Rendah Sampel	.090	11				
	pH Suhu Tinggi Sampel	.329	11				

- a. R Squared = .159 (Adjusted R Squared = -.028)
- b. Computed using alpha = .05
- c. R Squared = .056 (Adjusted R Squared = -.154)
- d. R Squared = .522 (Adjusted R Squared = .415)

Uji Post Hoc antara Suhu dengan Minggu

Multiple Comparisons

Dependent Variable		(I) Minggu	(J) Minggu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
							Lower Bound	Upper Bound
pH Suhu Ruang Sampel	Bonferroni	1	2	.000	.0471	1.000	-.164	.164
			3	-.100	.0471	.400	-.264	.064
			4	-.233 [*]	.0471	.007	-.397	-.069
	2	1	.000	.0471	1.000	-.164	.164	
		3	-.100	.0471	.400	-.264	.064	
		4	-.233 [*]	.0471	.007	-.397	-.069	
	3	1	.100	.0471	.400	-.064	.264	
		2	.100	.0471	.400	-.064	.264	
		4	-.133	.0471	.133	-.297	.031	
	4	1	.233 [*]	.0471	.007	.069	.397	
		2	.233 [*]	.0471	.007	.069	.397	
		3	.133	.0471	.133	-.031	.297	
pH Suhu Rendah Sampel	Bonferroni	1	2	.167	.0527	.080	-.017	.350
			3	.133	.0527	.212	-.050	.317
			4	.167	.0527	.080	-.017	.350
	2	1	-.167	.0527	.080	-.350	.017	
		3	-.033	.0527	1.000	-.217	.150	
		4	.000	.0527	1.000	-.183	.183	
	3	1	-.133	.0527	.212	-.317	.050	
		2	.033	.0527	1.000	-.150	.217	
		4	.033	.0527	1.000	-.150	.217	
	4	1	-.167	.0527	.080	-.350	.017	
		2	.000	.0527	1.000	-.183	.183	
		3	-.033	.0527	1.000	-.217	.150	
pH Suhu Tinggi Sampel	Bonferroni	1	2	.167	.1414	1.000	-.325	.659
			3	.167	.1414	1.000	-.325	.659
			4	.233	.1414	.825	-.259	.725
	2	1	-.167	.1414	1.000	-.659	.325	
		3	.000	.1414	1.000	-.492	.492	
		4	.067	.1414	1.000	-.425	.559	
	3	1	-.167	.1414	1.000	-.659	.325	
		2	.000	.1414	1.000	-.492	.492	
		4	.067	.1414	1.000	-.425	.559	
	4	1	-.233	.1414	.825	-.725	.259	
		2	-.067	.1414	1.000	-.559	.425	

	3	-0.067	.1414	1.000	-.559	.425
--	---	--------	-------	-------	-------	------

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = .030.

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Uji *Post Hoc* antara Suhu dengan Formula

Multiple Comparisons

Dependent Variable	(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
						Lower Bound	Upper Bound	
pH Suhu Ruang Sampel	Bonferroni	F1	F2	-.100	.0799	.727	-.334	.134
		F2	F3	-.025	.0799	1.000	-.259	.209
	F2	F1	.100	.0799	.727	-.134	.334	
		F3	.075	.0799	1.000	-.159	.309	
	F3	F1	.025	.0799	1.000	-.209	.259	
		F2	-.075	.0799	1.000	-.309	.159	
pH Suhu Rendah Sampel	Bonferroni	F1	F2	-.025	.0687	1.000	-.227	.177
		F2	F3	-.050	.0687	1.000	-.252	.152
	F2	F1	.025	.0687	1.000	-.177	.227	
		F3	-.025	.0687	1.000	-.227	.177	
	F3	F1	.050	.0687	1.000	-.152	.252	
		F2	.025	.0687	1.000	-.177	.227	
pH Suhu Tinggi Sampel	Bonferroni	F1	F2	-.275*	.0935	.049	-.549	.000
		F2	F3	-.050	.0935	1.000	-.324	.224
	F2	F1	.275*	.0935	.049	.001	.549	
		F3	.225	.0935	.119	-.049	.499	
	F3	F1	.050	.0935	1.000	-.224	.324	
		F2	-.225	.0935	.119	-.499	.049	

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = .018.

*. The mean difference is significant at the .05 level.

LAMPIRAN 10
HASIL UJI PENJERAPAN

Formula	Replikasi	Kadar Hitung (ppm) (x)	Absorbansi (y)	%EE	Rerata	SD
F1	R1	779,394	2,687	92,21	91,19	1,62
	R2	794,848	2,738	92,05		
	R3	1068,485	3,641	89,32		
F2	R1	1177,273	4,000	88,23	91,29	2,66
	R2	690,606	2,394	93,09		
	R3	744,545	2,572	92,55		
F3	R1	790,606	2,724	92,09	91,38	0,66
	R2	919,697	3,150	90,80		
	R3	876,667	3,008	91,24		

Perhitungan Efisiensi Penjerapan

Perhitungan Formula 1 (R1)

Nilai Absorbansi (y) = 2,687

Persamaan Regresi y = 0,033x + 0,115

Faktor Pengenceran = 10

$$\begin{aligned} \text{Kadar hitung (x)} &= \frac{y-a}{b} \times fp \\ &= \frac{2,687-0,115}{0,033} \times 10 \\ &= 779,394 \text{ ppm} \end{aligned}$$

Konsentrasi bahan aktif dalam formula (c):

1% = 1 gram/ 100 mL

1 ppm = 1 mg/ L

$$1\% = \frac{1 \text{ gram}}{100 \text{ mL}} = \frac{1000 \text{ mg}}{0,1 \text{ L}} = 10000 \text{ ppm}$$

1% natrium diklofenak = 10000 ppm

$$\begin{aligned} \%EE &= \frac{c-x}{c} \times 100\% \\ &= \frac{10000-x}{10000} \times 100\% \\ &= \frac{10000-779,394}{10000} \times 100\% \\ &= 92,21\% \end{aligned}$$

Hasil Uji Normalitas Penjerapan

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		% EE
N		9
Normal Parameters ^a	Mean	91.2867
	Std. Deviation	1.59603
Most Extreme Differences	Absolute	.239
	Positive	.129
	Negative	-.239
Kolmogorov-Smirnov Z		.718
Asymp. Sig. (2-tailed)		.681

a. Test distribution is Normal.

Hasil Uji Homogenitas Penjerapan

Test of Homogeneity of Variances

% EE

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4.431	2	6	.066

Hasil Uji ANOVA Penjerapan

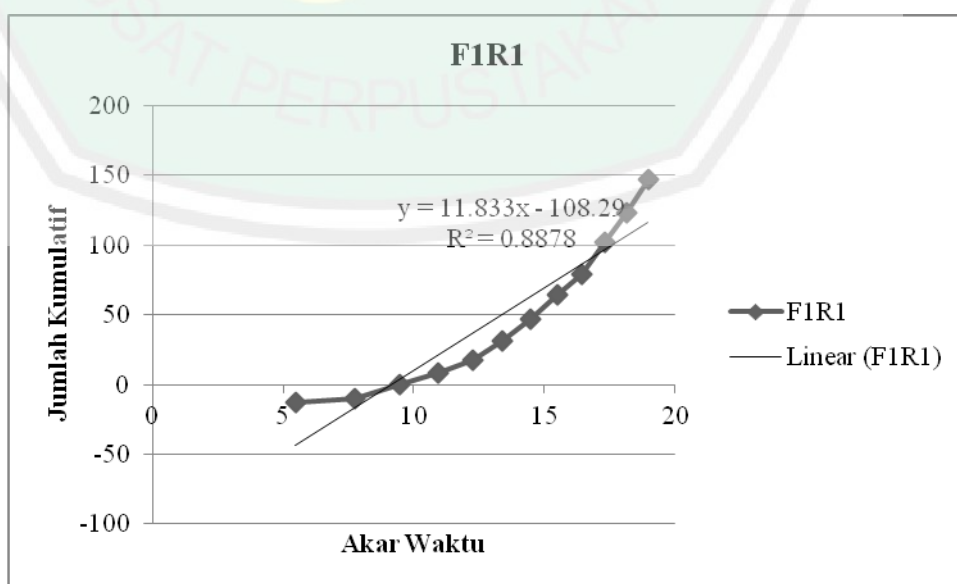
ANOVA

% EE	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	.050	2	.025	.007	.993
Between Groups					
Within Groups	20.328	6	3.388		
Total	20.379	8			

LAMPIRAN 11
HASIL UJI PELEPASAN

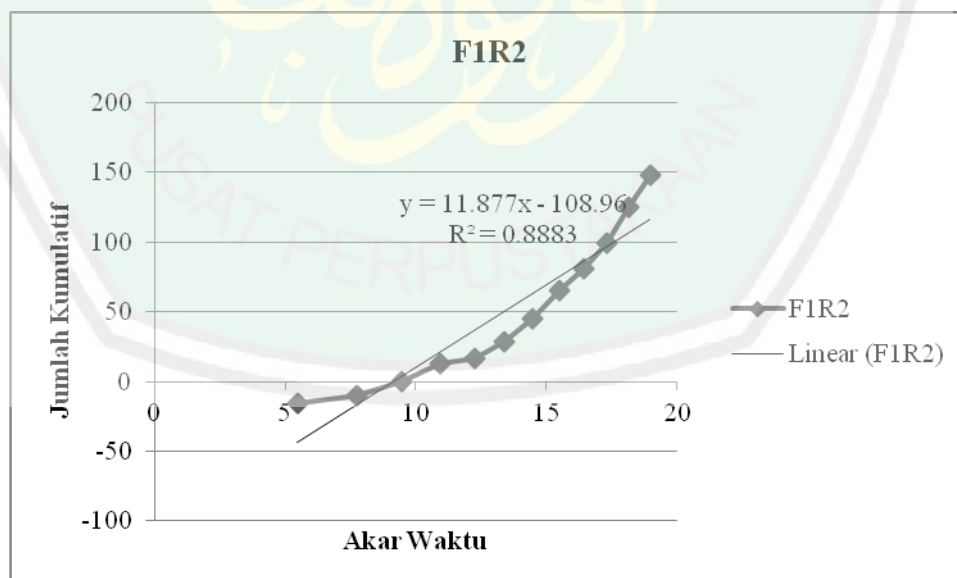
A. Hasil Uji Pelepasan Mikroemulsi Natrium Diklofenak F1R1

Menit (t)	Akar Waktu	Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Kumulatif per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000
30	5,48	0,055	-1,818	0,000	-12,872
60	7,75	0,074	-1,242	-0,227	-10,405
90	9,49	0,128	0,394	-0,383	0,080
120	10,95	0,163	1,455	-0,333	7,938
150	12,25	0,203	2,667	-0,152	17,806
180	13,42	0,256	4,273	0,182	31,537
210	14,49	0,310	5,909	0,716	46,903
240	15,49	0,367	7,636	1,455	64,360
270	16,43	0,402	8,697	2,409	78,627
300	17,32	0,475	10,909	3,496	101,984
330	18,17	0,530	12,576	4,860	123,438
360	18,97	0,587	14,303	6,432	146,795



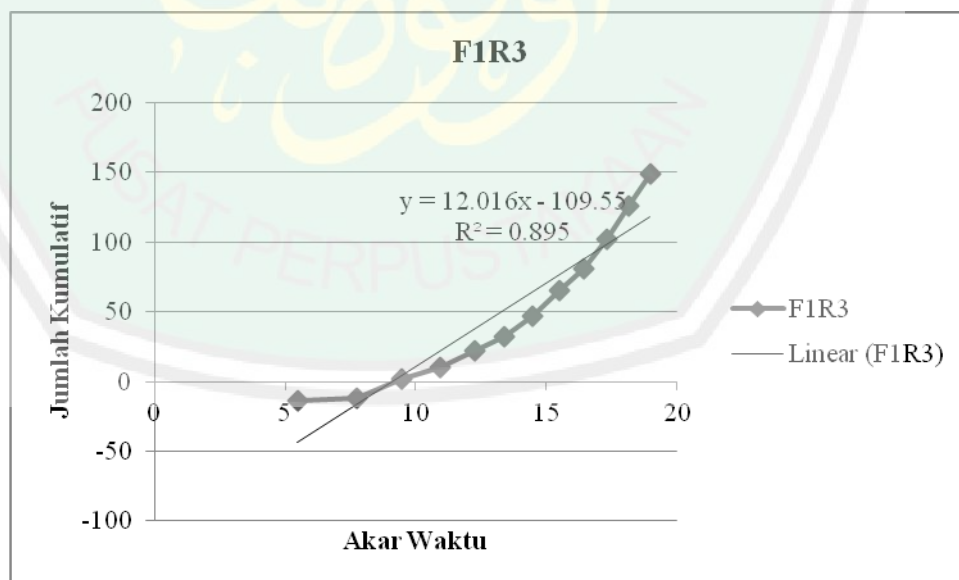
F1R2

Menit (t)	Akar Waktu	Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Kumulatif per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000
30	5,48	0,043	-2,182	0,000	-15,447
60	7,75	0,078	-1,121	-0,273	-9,869
90	9,49	0,131	0,485	-0,413	0,510
120	10,95	0,187	2,182	-0,352	12,953
150	12,25	0,196	2,455	-0,080	16,814
180	13,42	0,239	3,758	0,227	28,211
210	14,49	0,301	5,636	0,697	44,838
240	15,49	0,374	7,848	1,402	65,487
270	16,43	0,412	9,000	2,383	80,585
300	17,32	0,461	10,485	3,508	99,061
330	18,17	0,537	12,788	4,818	124,645
360	18,97	0,591	14,424	6,417	147,546



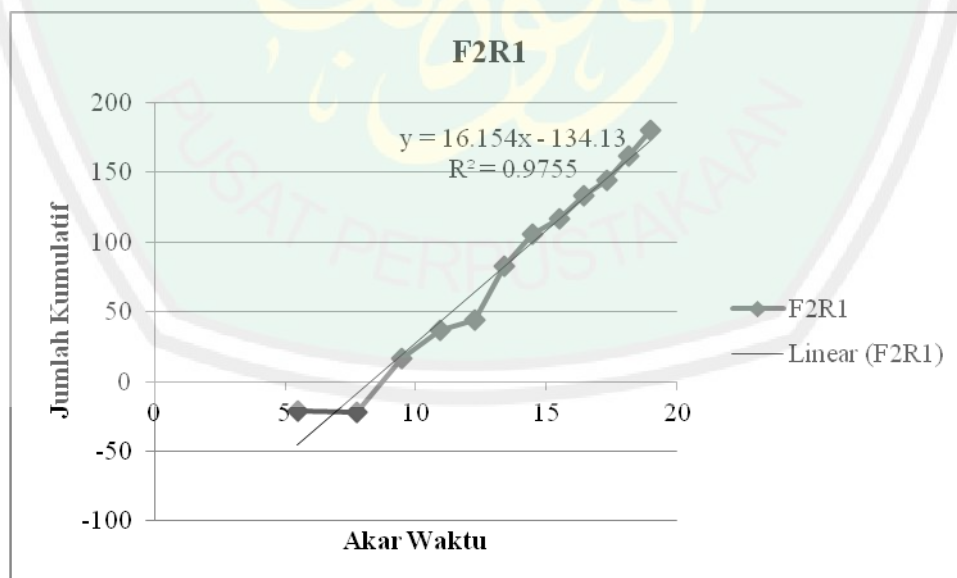
F1R3

Menit (t)	Akar Waktu	Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Kumulatif per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000
30	5,48	0,049	-2,000	0,000	-14,159
60	7,75	0,069	-1,394	-0,250	-11,639
90	9,49	0,136	0,636	-0,424	1,502
120	10,95	0,172	1,727	-0,345	9,788
150	12,25	0,223	3,273	-0,129	22,258
180	13,42	0,257	4,303	0,280	32,448
210	14,49	0,305	5,758	0,818	46,554
240	15,49	0,370	7,727	1,538	65,594
270	16,43	0,410	8,939	2,504	81,014
300	17,32	0,470	10,758	3,621	101,797
330	18,17	0,539	12,848	4,966	126,120
360	18,97	0,593	14,485	6,572	149,075



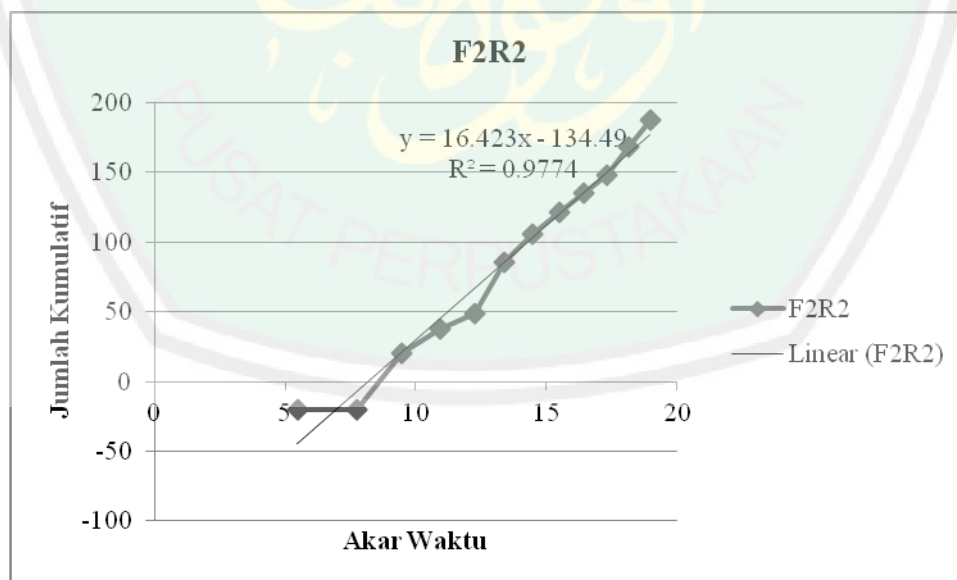
F2R1

Menit (t)	Akar Waktu	Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Kumulatif per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,00	0,000	0,000	0,000	0,00
30	5,48	0,015	-3,030	0,000	-21,45
60	7,75	0,023	-2,788	-0,379	-22,42
90	9,49	0,216	3,061	-0,727	16,52
120	10,95	0,296	5,485	-0,345	36,39
150	12,25	0,308	5,848	0,341	43,82
180	13,42	0,466	10,636	1,072	82,89
210	14,49	0,527	12,485	2,402	105,39
240	15,49	0,530	12,576	3,962	117,08
270	16,43	0,553	13,273	5,534	133,15
300	17,32	0,552	13,242	7,193	144,68
330	18,17	0,577	14,000	8,848	161,76
360	18,97	0,607	14,909	10,598	180,58



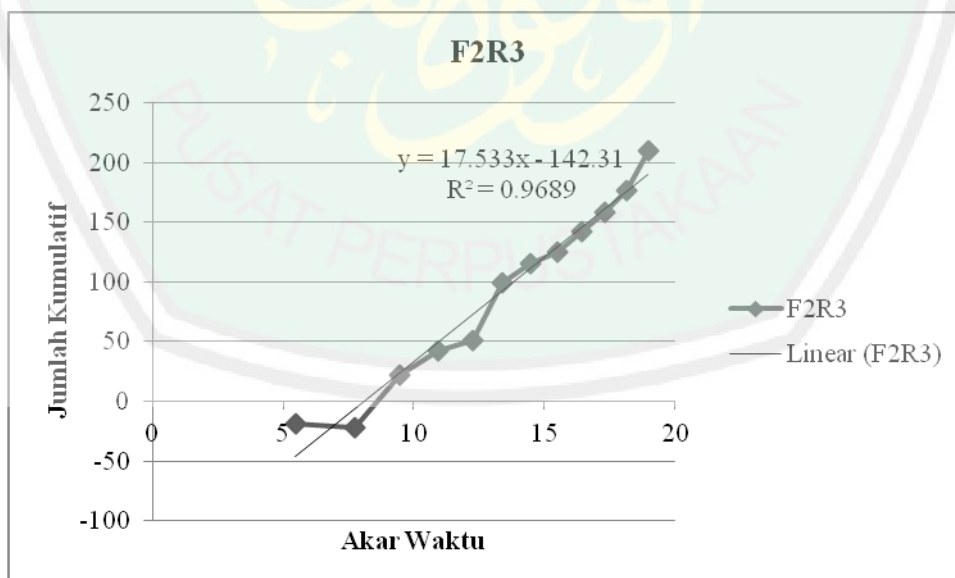
F2R2

Menit (t)	Akar Waktu	Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Kumulatif per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,00	0,000	0,000	0,000	0,00
30	5,48	0,019	-2,909	0,000	-20,60
60	7,75	0,033	-2,485	-0,364	-20,17
90	9,49	0,233	3,576	-0,674	20,54
120	10,95	0,297	5,515	-0,227	37,44
150	12,25	0,327	6,424	0,462	48,75
180	13,42	0,472	10,818	1,265	85,55
210	14,49	0,521	12,303	2,617	105,63
240	15,49	0,545	13,030	4,155	121,67
270	16,43	0,553	13,273	5,784	134,92
300	17,32	0,560	13,485	7,443	148,16
330	18,17	0,596	14,576	9,129	167,82
360	18,97	0,627	15,515	10,951	187,37



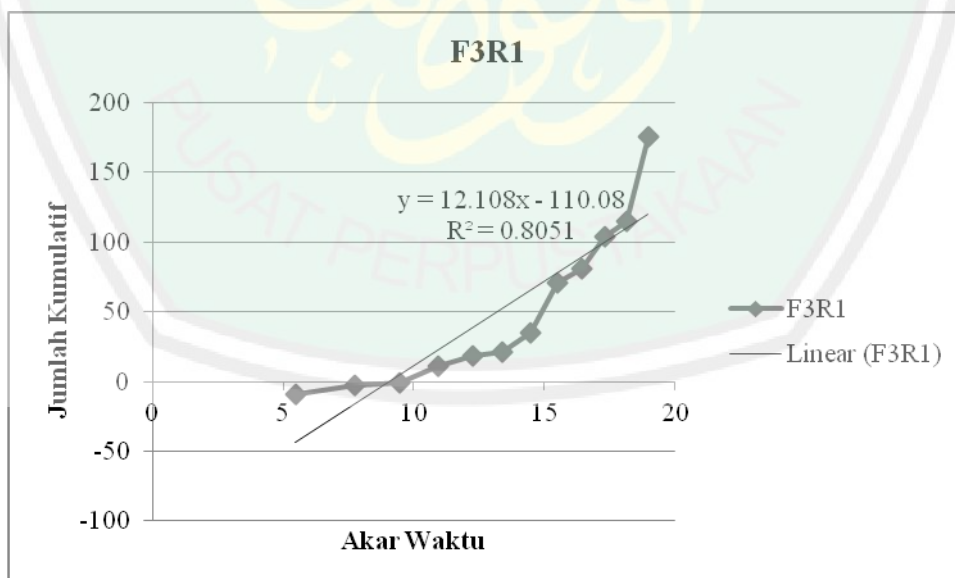
F2R3

Menit (t)	Akar Waktu	Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Kumulatif per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,00	0,000	0,000	0,000	0,00
30	5,48	0,028	-2,636	0,000	-18,66
60	7,75	0,022	-2,818	-0,330	-22,28
90	9,49	0,241	3,818	-0,682	22,20
120	10,95	0,318	6,152	-0,205	42,10
150	12,25	0,336	6,697	0,564	51,41
180	13,42	0,533	12,667	1,402	99,60
210	14,49	0,556	13,364	2,985	115,74
240	15,49	0,542	12,939	4,655	124,56
270	16,43	0,571	13,818	6,273	142,24
300	17,32	0,590	14,394	8,000	158,54
330	18,17	0,613	15,091	9,799	176,21
360	18,97	0,706	17,909	11,686	209,52



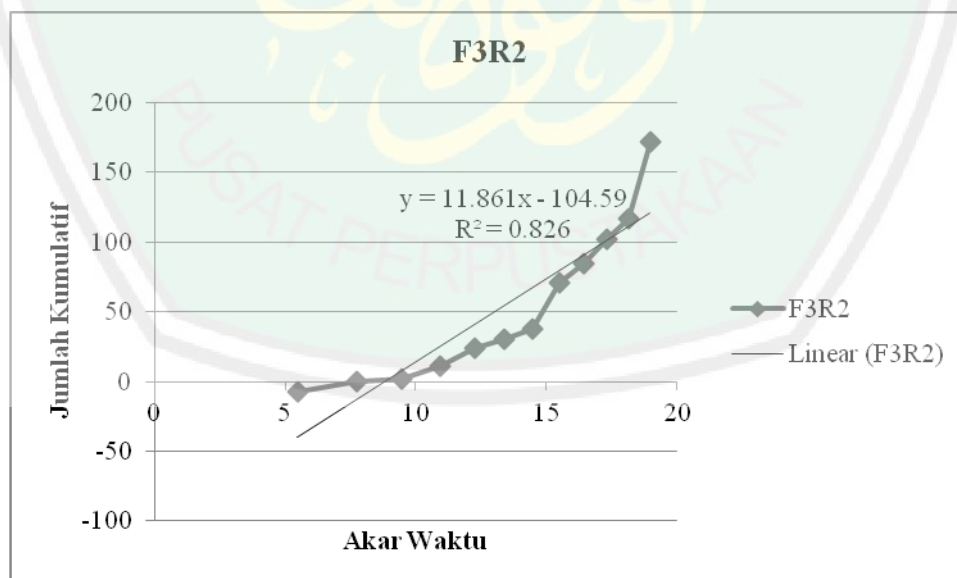
F3R1

Menit (t)	Akar Waktu	Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Kumulatif per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,00	0,000	0,000	0,000	0,00
30	5,48	0,074	-1,242	0,000	-8,80
60	7,75	0,107	-0,242	-0,155	-2,82
90	9,49	0,117	0,061	-0,186	-0,88
120	10,95	0,171	1,697	-0,178	10,75
150	12,25	0,200	2,576	0,034	18,48
180	13,42	0,201	2,606	0,356	20,97
210	14,49	0,257	4,303	0,682	35,29
240	15,49	0,406	8,818	1,220	71,06
270	16,43	0,415	9,091	2,322	80,80
300	17,32	0,484	11,182	3,458	103,65
330	18,17	0,489	11,333	4,856	114,62
360	18,97	0,727	18,545	6,273	175,70



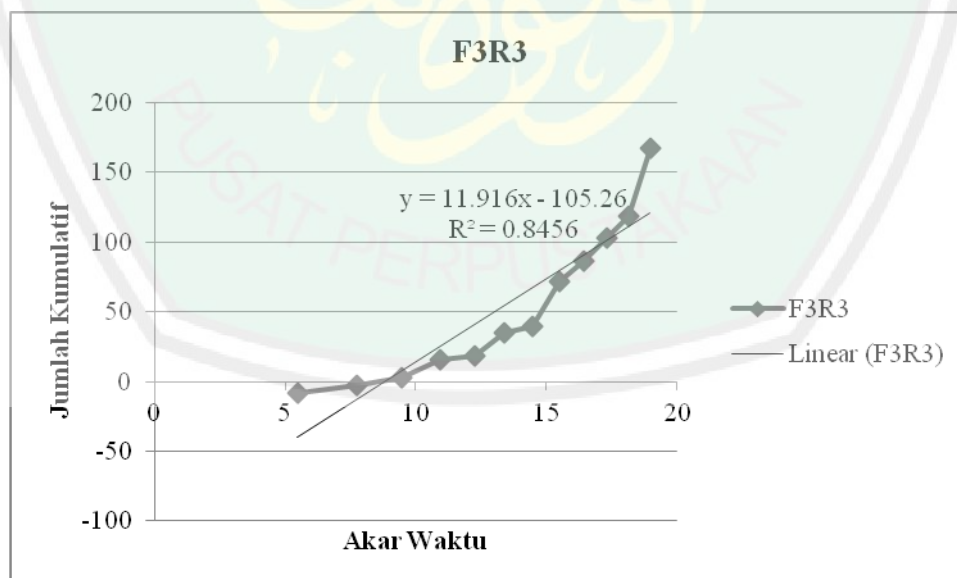
F3R2

Menit (t)	Akar Waktu	Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Kumulatif per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,00	0,000	0,000	0,000	0,00
30	5,48	0,082	-1,000	0,000	-7,08
60	7,75	0,119	0,121	-0,125	-0,03
90	9,49	0,127	0,364	-0,110	1,80
120	10,95	0,170	1,667	-0,064	11,34
150	12,25	0,224	3,303	0,144	24,40
180	13,42	0,239	3,758	0,557	30,54
210	14,49	0,259	4,364	1,027	38,16
240	15,49	0,393	8,424	1,572	70,77
270	16,43	0,421	9,273	2,625	84,23
300	17,32	0,466	10,636	3,784	102,09
330	18,17	0,490	11,364	5,114	116,65
360	18,97	0,702	17,788	6,534	172,19



F3R3

Menit (t)	Akar Waktu	Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Kumulatif per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,00	0,000	0,000	0,000	0,00
30	5,48	0,078	-1,121	0,000	-7,94
60	7,75	0,105	-0,303	-0,140	-3,14
90	9,49	0,133	0,545	-0,178	2,60
120	10,95	0,190	2,273	-0,110	15,31
150	12,25	0,196	2,455	0,174	18,61
180	13,42	0,261	4,424	0,481	34,73
210	14,49	0,265	4,545	1,034	39,50
240	15,49	0,395	8,485	1,602	71,41
270	16,43	0,430	9,545	2,663	86,43
300	17,32	0,466	10,636	3,856	102,60
330	18,17	0,495	11,515	5,186	118,24
360	18,97	0,677	17,030	6,625	167,47



B. Hasil Uji Fluks Pelepasan

Formula	Fluks Pelepasan Natrium Diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$)			Rerata \pm SD
	Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III	
1	11,833	11,877	12,016	11,909 \pm 0,096
2	16,154	16,423	17,533	16,703 \pm 0,731
3	12,108	11,861	11,916	11,962 \pm 0,130

C. Contoh Perhitungan Jumlah Kumulatif Uji Pelepasan

Pada pengambilan sampel F1R1 sebanyak 2 mL.

Absorbansi (y) menit ke-120 = 0,163

Persamaan Regresi $y = 0,033x + 0,115$

Luas membran = 2,26 cm^2

a. Kadar natrium diklofenak

Pengambilan sampel pada menit ke-120

$$0,163 = 0,033x + 0,115$$

$$x = 1,455 \text{ ppm } (\mu\text{g}/\text{mL})$$

b. Faktor koreksi

$$\begin{aligned} \text{Faktor koreksi} &= \frac{\text{volume sampling}}{\text{volume media}} \times \text{jumlah kadar terukur sebelum menit ke } - n \\ &= \frac{2}{16} \times (0,000 + (-1,818) + (-1,242) + 0,394) \\ &= -0,333 \end{aligned}$$

c. Jumlah kumulatif natrium diklofenak per satuan luas

$$= \frac{\text{kadar natrium diklofenak} + \text{faktor koreksi}}{\text{luas membran}} \times \text{volume media}$$

$$= \frac{1,455 + (-0,333)}{2,26} \times 16$$

$$= 7,938 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

Hasil Uji Normalitas pada Uji Pelepasan

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Fluks Pelepasan
N		9
Normal Parameters ^a	Mean	13.52456
	Std. Deviation	2.413390
Most Extreme Differences	Absolute	.388
	Positive	.388
	Negative	-.242
Kolmogorov-Smirnov Z		1.164
Asymp. Sig. (2-tailed)		.133

a. Test distribution is Normal.

Hasil Uji Homogenitas pada Uji Pelepasan

Test of Homogeneity of Variances

Fluks Pelepasan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
8.310	2	6	.019

Hasil Uji *Kruskal-Wallis* pada Uji Pelepasan

Test Statistics^{a,b}

	Fluks Pelepasan
Chi-Square	5.600
df	2
Asymp. Sig.	.061

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Formula

LAMPIRAN 12
DOKUMENTASI PENELITIAN



Proses pembuatan
mikroemulsi natrium
diklofenak



Pengukuran pH sediaan
dengan pH meter



Hasil mikroemulsi



Proses uji pelepasan
menggunakan alat difusi
Franz



Uji stabilitas pada suhu
rendah



Uji stabilitas pada suhu
tinggi