

**KARAKTERISASI FISIKOKIMIA DAN UJI PELEPASAN  
 $\alpha$ -ARBUTIN PADA SEDIAAN MIKROEMULGEL DENGAN VARIASI  
KONSENTRASI CARBOPOL 940**

**SKRIPSI**

Oleh:  
NIRMA TALIDA ZUHRO  
NIM. 14670041



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

**KARAKTERISASI FISIKOKIMIA DAN UJI PELEPASAN  
 $\alpha$ -ARBUTIN PADA SEDIAAN MIKROEMULGEL DENGAN VARIASI  
KONSENTRASI CARBOPOL 940**

**SKRIPSI**

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

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

**KARAKTERISASI FISIKOKIMIA DAN UJI PELEPASAN  
 $\alpha$ -ARBUTIN PADA SEDIAAN MIKROEMULGEL DENGAN VARIASI  
KONSENTRASI CARBOPOL 940**


SKRIPSI

Oleh:  
NIRMA TALIDA ZUHRO  
NIM. 14670041

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji  
Tanggal: 19 Desember 2019

Pembimbing I

pembimbing II

  
Rahmi Annisa, M. Farm., Apt  
NIDT. 19890416 201701012 123

  
Dewi Sinta Megawati, M.Sc  
NIDT. 19840116 20170101 2 125

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi



  
Dr. Rohatul Muti'ah, M.Kes., Apt  
NIP. 19800203 200912 2003

**KARAKTERISASI FISIKOKIMIA DAN UJI PELEPASAN  
 $\alpha$ -ARBUTIN PADA SEDIAAN MIKROEMULGEL DENGAN VARIASI  
KONSENTRASI CARBOPOL 940**

**SKRIPSI**

Oleh:  
**NIRMA TALIDA ZUHRO**  
NIM. 14670041

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi  
dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan  
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)  
Tanggal: 19 Desember 2019

Ketua Penguji : Dewi Sinta Megawati, M.Sc  
NIDT. 19840116 20170101 2 125  
Anggota Penguji : 1. Begum Fauziyah, S.Si., M. Farm  
NIP. 198306282009122004  
2. Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt.  
NIP. 19800203 200912 20  
3. Rahmi Annisa, M. Farm., Apt.  
NIDT. 19890416 201701012 123

(.....  
(.....  
(.....  
(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi



*Roihatul Muti'ah*  
Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt.  
NIP. 19800203 200912 2003

## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Nirma Talida Zuhro  
NIM : 14670041  
Jurusan : Farmasi  
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan  
Judul Penelitian : Karakterisasi Fisikokimia Dan Uji Pelepasan  $\alpha$ -Arbutin Pada Sediaan Mikroemulgel Dengan Variasi Konsentrasi Carbopol 940.

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan 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 menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 26 Desember 2019



Nirma Talida Zuhro  
NIM. 14670041

## MOTO

انْفِرُوا خِفَافًا وَثِقَالًا وَجَاهِدُوا بِأَمْوَالِكُمْ وَأَنْفُسِكُمْ فِي سَبِيلِ اللَّهِ

*“Berangkatlah kamu baik dalam keadaan merasa ringan maupun berat, dan berjihadlah kamu dengan harta dan dirimu di jalan Allah”. (at-taubah: 41)*



## HALAMAN PERSEMBAHAN

Tugas akhir ini saya persembahkan terkhusus kepada  
kedua orang tua saya aba dan ibu yang selalu senantiasa  
memberikan restu, doa serta kasih sayang  
yang tiada henti-hentinya



## KATA PENGANTAR

Aassalamu'alaikum Wr. Wb.

Segala puji bagi Allah SWT atas nikmat akal dan pikiran yang diberikan serta limpahan ilmu yang tiada hentinya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi dengan judul “Karakterisasi Fisikokimia Dan Uji Pelepasan  $\alpha$ -Arbutin Pada Sediaan Mikroemulgel Dengan Variasi Konsentrasi Carbopol 940 ”. Penyelesaian skripsi ini tentunya tidak lepas dari dorongan dan uluran tangan berbagai pihak walaupun banyak kendala yang dihadapi dalam penyusunan skripsi ini. Namun berkat doa, motivasi dan kontribusi dari berbagai pihak, maka kendala tersebut mampu teratasi dan terkendali dengan baik. Penulis mengucapkan rasa hormat dan terimakasih kepada:

1. Keluarga tercinta, Aba dan Ibu atas kasih sayang, pengorbanan serta dukungan penuhnya baik berupa materi, nasehat, materil dan doa yang tulus dan selalu diberikan.
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 Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Ibu Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt. selaku Ketua Progam Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

5. Ibu Rahmi Annisa, M.Farm., Apt. selaku dosen pembimbing I yang selalu luar biasa sabar membimbing, memberikan masukan dan saran selama penelitian dan penyusunan tugas akhir ini.
6. Ibu Dewi Sinta megawati, M.Sc. selaku pembimbing II yang telah banyak meluangkan waktu serta bimbingan selama penelitian dan penyusunan tugas akhir ini.
7. Ibu Begum Fauziyah, S.Si., M.Farm. selaku penguji utama tugas akhir yang telah bersedia menguji dan memberikan masukan dan saran.
8. Seluruh Bapak/Ibu Dosen, serta seluruh Staf administrasi Jurusan Farmasi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang atas segala bantuan yang diberikan, terutama pada saat penelitian berlangsung.
9. Teman-teman Farmasi angkatan 2014 terutama kelas B tercinta yang telah bersama berbagi suka dan duka.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan selama penelitian dan penyusunan tugas akhir.

Penulis menyadari bahwa penelitian dan penulisan skripsi ini masih jauh dari sempurna, sehingga saran dan kritik yang membangun sangat diperlukan. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu dan setiap orang yang membacanya.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Malang, 26 Desember 2019  
Penulis

## DAFTAR ISI

<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>i</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>iii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN.....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>x</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>xi</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>xii</b>
<b>ملخص .....</b>	<b>xiii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	7
1.3 Tujuan .....	7
1.3.1 Tujuan umum .....	7
1.3.2 Tujuan Khusus .....	8
1.4 Manfaat Penelitian .....	8
1.5 Batasan Masalah.....	8
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>9</b>
2.1 Arbutin .....	9
2.2 Kulit.....	11
2.3 Penetrasi Perkulatan .....	15
2.4 Mikroemulsi .....	17
2.5 Komponen pembentuk mikroemulsi .....	20
2.5.1 Isopropil Myristate .....	20
2.5.2 Tween 80 .....	22
2.5.3 Span 80.....	23
2.5.4 Gliserin.....	23
2.5.5 Aquades.....	24

2.5.6 DMSO .....	26
2.6 Tinjauan tentang gel .....	26
2.7 <i>Gelling Agent (Carbopol 940)</i> .....	28
2.8 Tinjauan Bahan Tambahan .....	31
2.8.1 Propilen Glikol .....	31
2.8.2 Propyl Paraben .....	32
2.8.3 Metil Paraben .....	33
2.8.4 Trietanolamina .....	34
2.9 Uji Karakteristik Mikroemulgel .....	36
2.9.1 Uji Organoleptis .....	36
2.9.2 Uji pH.....	36
2.9.3 Uji Viskositas .....	37
2.9.4 Uji Homogenitas .....	37
2.9.5 Uji Daya Sebar .....	37
2.9.6 Uji Stabilitas.....	38
2.9.7 Uji Ukuran Partikel .....	39
2.9.8 Uji Tipe Emulsi .....	42
2.9.9 Uji Efisiensi Penjebakan .....	43
2.10 Pelepasan $\alpha$ -arbutin .....	44
<b>BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS.....</b>	<b>45</b>
3.1 Kerangka Konsep Penelitian .....	45
3.2 Kerangka Konseptual .....	46
3.2 Hipotesis Penelitian.....	47
<b>BAB IV METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>48</b>
4.1 Rancangan Penelitian .....	48
4.2 Tempat dan waktu Penelitan .....	50
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional .....	50
4.3.1 Variabel Penelitian .....	50
4.3.2 Definisi Operasional.....	50
4.4 Alat dan Bahan Penelitian .....	52
4.4.1 Alat Penelitian.....	52

4.4.2 Bahan Penilitan .....	53
4.5 Prosedur Penelitian .....	53
4.5.1 Cara Pembuatan .....	54
4.5.1.1 Cara Pembuatan Mkrroemulsi $\alpha$ -Arbutin .....	54
4.5.1.2 Cara Pembuatan Mikroemulgel.....	55
4.6 Uji Karakteristik Sediaan .....	55
4.6.1 Uji Karakteristik Sediaan Mikroemulsi $\alpha$ -arbutin.....	55
4.6.2 Uji Karakteristik Sediaan Mikroemulgel $\alpha$ -arbutin.....	58
4.7 Uji pelepasan $\alpha$ -arbutin .....	60
4.8 Analisis Data .....	61
<b>BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>63</b>
5.1 Mikroemulsi $\alpha$ -arbutin .....	64
5.1.1 Pembuatan Mikroemulsi $\alpha$ -arbutin.....	64
5.1.2 Evaluasi Mikroemulsi $\alpha$ -arbutin.....	66
5.1.2.1 Uji Organoleptik.....	66
5.1.2.2 Uji Tipe Mikroemulsi.....	67
5.1.2.3 Uji Ukuran Partikel .....	68
5.1.2.3 Uji Efisiensi Penjebakan .....	70
5.2 Mikroemulgel $\alpha$ -arbutin .....	73
5.2.1 Pembuatan Mikroemulgel $\alpha$ -arbutin .....	73
5.2.2 Evaluasi Mikroemulgel $\alpha$ -arbutin .....	73
5.2.2.1 Uji Organoleptik.....	73
5.2.2.2 Uji pH.....	75
5.2.2.3 Uji Viskositas .....	77
5.2.2.4 Uji Homogenitas .....	79
5.2.2.5 Uji Stabilitas.....	80
5.2.2.6 Uji Daya Sebar .....	83
5.2.3 Uji Pelepasan.....	85
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>90</b>
6.1 Kesimpulan .....	90

6.2 Saran .....	90
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>91</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>101</b>



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Alpha Arbutin.....	10
Gambar 2.2 Struktur Tyrosin .....	11
Gambar 2.3 Struktur kulit .....	12
Gambar 2.4 Struktur mikroemulsi.....	18
Gambar 2.5 Struktur Kimia Isopropil Myristat .....	21
Gambar 2.6 Struktur Kimia Tween 8 .....	22
Gambar 2.7 Struktur Kimia Span 80.....	23
Gambar 2.8 Gliserin .....	24
Gambar 2.9 Struktur Kimia DMSO .....	26
Gambar 2.10 Struktur Kimia Carbopol 940.....	30
Gambar 2.11 Struktur Kimia Propilen Glikol .....	31
Gambar 2.12 Struktur Kimia Nipasol .....	32
Gambar 2.13 Struktur Kimia Nipagin.....	34
Gambar 2.14 Struktur Kimia TEA.....	35
Gambar 5.1 Sediaan Mikroemulsi $\alpha$ -arbutin.....	67
Gambar 5.2 Hasil Uji Tipe Mikroemulsi $\alpha$ -arbutin.....	68
Gambar 5.3 Kurva Penentuan Panjang Gelombang.....	71
Gambar 5.4 Kurva Larutan Standart $\alpha$ -arbutin dalam Dapar Fosfat pH 7,4....	72
Gambar 5.5 Sediaan Mikroemulgel $\alpha$ -arbutin.....	74
Gambar 5.6 Basis Gel Sebelum ditambah Mikroemulsi.....	75
Gambar 5.7 Hasil Uji Homogenitas Mikroemulgel $\alpha$ -arbutin .....	79
Gambar 5.8 Grafik pH Suhu Tinggi Mikroemulgel $\alpha$ -arbutin .....	81
Gambar 5.9 Grafik pH Suhu Rendah Mikroemulgel $\alpha$ -arbutin .....	82
Gambar 5.10 Uji Pelepasan.....	86
Gambar 5.11 Kurva Pelepasan Mikroemulgel $\alpha$ -arbutin .....	87

## DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Formulasi Mikroemulsi dan Emulsi $\alpha$ -Arbutin.....	53
Tabel 4.2 Formulasi Mikroemulgel $\alpha$ -Arbutin.....	54
Tabel 5.1 Hasil Uji Organoleptis Mikroemulsi $\alpha$ -arbutin .....	67
Tabel 5.2 Hasil Uji Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas .....	69
Tabel 5.3 Hasil Uji Efisiensi Penjebakan Mkoemulsi $\alpha$ -arbutin .....	72
Tabel 5.4 Hasil Uji Organoleptik Mikroemulgel $\alpha$ -arbutin .....	74
Tabel 5.5 Hasil Uji pH Mikroemulgel $\alpha$ -arbutin.....	76
Tabel 5.6 Hasil Uji Viskosias Mikroemulgel $\alpha$ -arbutin.....	77
Tabel 5.7 Hasil Uji pH Setelah Diuji Stabilitas Pada Suhu 40 °C .....	81
Tabel 5.8 Hasil Uji pH Setelah Diuji Stabilitas Pada Suhu 4 °C .....	82
Tabel 5.9 Hasil Uji Daya Sebar Mikroemulgel $\alpha$ -arbutin.....	84
Tabel 5.10 Fluks Pelepasan Mikroemulgel $\alpha$ -arbutin .....	87

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1.</b> Skema Kerja Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4.....	102
<b>Lampiran 2.</b> Pembuatan Kurva Kalibrasi $\alpha$ -Arbutin .....	103
<b>Lampiran 3.</b> Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Dan Kurva Standart $\alpha$ -Arbutin.....	105
<b>Lampiran 4.</b> Perhitungan HLB .....	107
<b>Lampiran 5.</b> Perhitungan Pengambilan Bahan .....	108
<b>Lampiran 6.</b> Uji Efisiensi Penjebakan.....	110
<b>Lampiran 7.</b> Uji pH .....	111
<b>Lampiran 8.</b> Uji Viskositas.....	114
<b>Lampiran 9.</b> Uji Stabilitas .....	117
<b>Lampiran 10.</b> Uji Daya Sebar.....	122
<b>Lampiran 11.</b> Uji Pelepasan .....	125

## DAFTAR SINGKATAN

$\mu\text{m}$	: mikro meter
AAO	: aril alkohol oksidase
ANOVA	: Analisis of Variant
APX	: askorbat peroksidase
C	: Celcius
CMC-Na	: Carboxymethyle Cellulose-Natrium
Cps	: Character per second
g	: gram
HLB	: Hydrophylic-Lipophylic Balance
HPMC	: Hydroxypropyl methylcellulose
IPM	: Isopropil Miristat
mL	: milliliter
nm	: nano meter
pH	: power of hydrogen
ppm	: part per million
PSA	: Particel Size Analyzer
rpm	: rotasi per menit
SCCS	: Scientific Committee on Consumer Safety
Uv	: ultra violet
Uv-vis	: ultraviolet-visible

## ABSTRAK

Zuhro, N. T. 2019. Karakterisasi Fisikokimia dan Uji Pelepasan  $\alpha$ -Arbutin Pada Sediaan Mikroemulgel Dengan Variasi Konsentrasi Carbopol 940. Skripsi. Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan Universitas Negeri Islam Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing I: Rahmi Annisa, M. Farm., Apt; Pembimbing II: Dewi Sinta Megawati, M.Sc; Pembimbing Agama: Dr. Roihatul Muti'ah, M. Kes, Apt.

Arbutin merupakan salah satu agen pencerah kulit yang dapat menghambat produksi melanin pada manusia dengan menghambat aktivitas tirosinase. Untuk meningkatkan kemampuan penetrasi  $\alpha$ -arbutin kedalam kulit maka dibuat dalam sistem penghantaran mikroemulsi dan diformulasikan kedalam bentuk gel sebagai sediaan transdermal. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui karakteristik fisikokimia dan laju pelepasan sediaan mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin. Pembuatan mikroemulsi pada penelitian ini menggunakan metode emulsifikasi spontan. Sediaan mikroemulgel dibuat menggunakan gelling agent carbopol 940 dengan variasi 0,5%, 0,75% dan 1%. Parameter yang diamati pada penelitian ini yaitu organoleptik, tipe mikroemulsi, ukuran partikel, efisiensi penjebaran, pH, viskositas, homogenitas, stabilitas, daya sebar dan pengujian pelepasan  $\alpha$ -arbutin. Mikroemulsi yang dibuat berbentuk cair berwarna kuning jernih dengan ukuran partikel 0,372  $\mu\text{m}$ , bertipe m/a dan efisiensi penjebarannya sebesar 96%. Sediaan akhir Mikroemulgel berbentuk gel berwarna putih, homogen dan stabil saat disimpan dalam berapa macam suhu. Nilai pH dalam rentang 4,83-4,96, daya sebar paling luas yaitu sediaan dengan konsentrasi karbopol 940 0,5% sebesar 5,83 cm sedangkan viskositas sediaan paling besar yaitu sediaan dengan konsentrasi karbopol 940 1% sebesar 2678,33 Cps. Laju pelepasan paling besar yaitu sediaan dengan konsentrasi karbopol 940 0,5% sebesar 112,99  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$ .

Kata Kunci :  $\alpha$ -Arbutin, Gel-Mikroemulsi, Pelepasan  $\alpha$ -Arbutin

## ABSTRACT

Zuhro, N. T. 2019. Physicochemical Characterization and  $\alpha$ -Arbutin Release Test in Microemulgel Preparations with Variation in Carbopol Concentration 940. 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; Advisor II: Dewi Sinta Megawati, M.Sc; Religious Counselor: Dr. Roihatul Muti'ah, M. Kes, Apt.

Arbutin is one of the skin lightening agents that can inhibit melanin production in humans by inhibiting tyrosinase activity. To increase the ability of skin penetration of  $\alpha$ -arbutin, it is made in a microemulsion delivery system and formulated into a gel as a transdermal preparation. The purpose of this study was to determine the physicochemical characteristics and the rate of release of  $\alpha$ -arbutin microemulgel. The making of microemulsion in this research used the method of spontaneous emulsification. Microemulgel preparations were made using a carbopol 940 gelling agent with variations of 0.5%, 0.75% and 1%. The parameters observed in this study were organoleptic, microemulsion type, particle size, entrapment efficiency, pH, viscosity, homogeneity, stability, dispersal power and  $\alpha$ -arbutin release test. The microemulsion which is clear yellow liquid with a particle size of 0.372  $\mu\text{m}$ , type o / w and its entrapment efficiency is 96%. Final preparations Microemulgel is a white gel, homogeneous and stable when stored in what kind of temperature. The pH value in the range of 4.83-4.96, the widest spread power is a preparation with a concentration of carbopol 940 0.5% of 5.83 cm while the highest viscosity of microemulgel is a preparation with a concentration of carbopol 940 1% of 2678.33 Cps. The highest release rate is a preparation with a concentration of carbopol 940 0.5% of 112.99  $\mu\text{g} / \text{cm}^2 / \text{minute}^{1/2}$ .

Keywords:  $\alpha$ -Arbutin, Microemulgel, Carbopol 940,  $\alpha$ -Arbutin release

## ملخص

زهرة ، ن. ت. ٢٠١٩. الاختبارات الكيميائية الفيزيائية وإطلاق ألفا أربوتين في الاستعدادات هلام مستحلب صغير مختلفة من كربوبول ٩٤٠. أطروحة. قسم الصيدلة ، كلية الطب والعلوم الصحية جامعة الإسلام الحكومية مولانا مالك إبراهيم مالانج. المستشار الأول: رحمة أنيسة، ماجستير؛ المستشار الثاني: ديوي سينتا ميجاواتي، ماجستير؛ المستشار الديني: الدكتور. راحول موتيا، ماجستير

أربوتين هو أحد عوامل تفتيح البشرة التي يمكن أن تمنع إنتاج الميلانين في البشر عن طريق تثبيط نشاط التيروزينات. لزيادة قدرة اختراق ألفا أربوتين في الجلد ، يتم تصنيعه في نظام تسليم المستحلبات صغير ويتم صياغته في هلام كتحضير عبر الجلد. كان الغرض من هذه الدراسة هو تحديد الخصائص الفيزيائية والكيميائية ومعدل الإفراج عن ألفا أربوتين هلام مستحلب صغير. صنع المستحلب في هذا البحث استخدم طريقة الاستحلاب التلقائي. تم إجراء الاستعدادات هلام مستحلب صغير باستخدام عامل هلام كربوبول ٩٤٠ بتغيرات ٠.٥٪ و ٠.٧٥٪ و ١٪. كانت المعلمات التي لوحظت في هذه الدراسة الحسية ، ونوع المستحلب ، وحجم الجسيمات ، وكفاءة فح ، درجة الحموضة ، اللزوجة ، التجانس ، الاستقرار ، قوة التشتت واختبار إطلاق ألفا أربوتين. مستحلبات صغيرة مصنوعة على شكل سائل أصفر صاف بحجم جسيم ٠.٣٧٢ ميكرون ، من النوع م / أ ، وكفاءة فح بنسبة ٩٦٪. التحضير النهائي لل هلام مستحلب صغير هو هلام أبيض ، متجانس ومستقر عند تخزينه في درجة حرارة أي. قيمة الرقم الهيدروجيني في حدود ٤.٨٣-٤.٩٦ ، توزيع الطاقة الأكثر انتشارًا هو التحضير بتركيز كربوبول ٩٤٠ ٠.٥٪. ٨٣. ٥ سم، بينما أكبر اللزوجة للتحضير هي التحضير بتركيز كربوبول ٩٤٠ ١.٩٤٠ ٢٦٧٨.٣٣ Cps . أكبر معدل إطلاق التحضير بتركيز كربوبول ٩٤٠ ٠.٥٪ بقدره ١١٢.٩٩ ميكروغرام / سم<sup>٢</sup> / دقيقة<sup>١</sup>.

المفتاحية الكلمات: هلام مستحلب صغير ألفا أربوتين ، إطلاق ألفا أربوتين

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Indonesia adalah negara yang beriklim tropis. Paparan sinar matahari yang melimpah tidak hanya berperan mempercepat proses penuaan kulit namun juga akan lebih mencoklatkan kulit (hiperpigmentasi). Hiperpigmentasi dapat terjadi akibat produksi melanin yang berlebih, sedang melanin merupakan pigmen yang dapat melindungi jaringan kulit dari penghamburan sinar ultra violet (UV). Pada manusia proses pembentukan melanin dapat terjadi dengan bantuan biokatalis (enzim) dan sinar UV yang terdapat dalam matahari. Biokatalis yang berperan dalam reaksi pencoklatan ini adalah tirosinase (Supriyanti, 2009).

Tirosinase adalah enzim yang berperan dalam sintesis melanin. Enzim ini mengkatalisis hidroksilasi tirosin ke 3- (*3,4-dihydroxyphenyl*)-alanine (DOPA) dan oksidasi DOPA ke *dopaquinone*. Beberapa inhibitor tirosinase ini telah digunakan sebagai bahan pencerah kulit dalam industri kosmetik. Namun beberapa kosmetik yang digunakan sebagai pencerah wajah kebanyakan mengandung bahan-bahan berbahaya seperti *hydroquinon* dan *mercury*. Salah satu pencerah kulit yang tergolong inhibitor tirosinase dan aman digunakan adalah arbutin. Arbutin telah dikonfirmasi sebagai inhibitor kompetitif pada enzim tirosin yang bekerja dengan menghambat oksidasi DOPA dan hidroksilasi tirosin (Maeda and Fukuda, 1996). Arbutin atau *2-Hydroxymethyl-6-(4hydroxyphenoxy)oxane-3,4,5-triol* telah lama digunakan sebagai bahan pemutih dalam produk kosmetik (Winarni dkk., 2015).

Arbutin dibagi menjadi dua macam yaitu alpha dan beta, alpha arbutin memiliki aktivitas penghambatan tirosinase lebih efektif dan bersifat lebih stabil daripada versi beta (SCCS, 2015).  $\alpha$ -arbutin lebih direkomendasikan karena hasilnya yang cepat dan hanya memiliki sedikit efek samping seperti alergi dermatitis yang sangat jarang terjadi bila dibandingkan dengan *kojic acid* yang memiliki banyak efek samping seperti ruam merah, rasa gatal, kulit kering, meningkatnya sensitivitas kulit serta dapat memberikan efek samping pada organ tubuh seperti ginjal dan liver. *Kojic acid* juga memiliki beberapa kekurangan diantaranya tidak stabil pada suhu tinggi (Abere, 2015; Lajis *et al.*, 2012). Arbutin dapat menghambat produksi melanin pada manusia dengan menghambat aktivitas tirosinase, aktivitas depigmentasi dari agen ini lebih kuat daripada *kojic acid* dan *ascorbic acid* (Maeda dan Fukuda, 1991).

Pada penelitian lain disebutkan bahwa arbutin memiliki efek inhibitor melanogenesis lebih kuat daripada vitamin C (Park *et al.*, 2015). Pada sisi lain vitamin C memiliki kekurangan yakni tidak stabil, mudah teroksidasi dan terdekomposisi serta sensitif terhadap beberapa faktor luar seperti temperatur tinggi, oxygen dan cahaya, dimana penyebab dari degradasi vitamin C itu sendiri merupakan akibat dari adanya enzim APX dan AAO yang memfasilitasi oksidasi vitamin C (Wang *et al.*, 2017).  $\alpha$ -arbutin dapat digunakan pada formulasi kosmetik untuk mengatasi pigmentasi kulit dengan konsentrasi maksimal 2% (SCCS, 2015).

Arbutin memiliki sifat hidrofil sehingga sulit menembus barier kulit terluar yaitu stratum korneum, sedangkan target kerja arbutin adalah lapisan stratum germinativum yang terletak di bagian paling bawah dari lapisan epidermis (Suciati

dkk., 2011). Arbutin telah banyak diformulasikan menjadi gel, krim dan lotion, tetapi dengan formulasi tersebut, arbutin masih sulit untuk berpenetrasi ke dalam kulit dan mencapai sisi aktifnya (Boonme *et al.*, 2009). Untuk meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit dapat dilakukan dengan 3 metode yaitu dengan optimasi formula, enhancer kimia dan enhancer fisika (Bharkatiya and Nema, 2009).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa  $\alpha$ -arbutin yang dibuat dalam sediaan gel dengan sistem pembawa niosom dapat meningkatkan penetrasi  $\alpha$ -arbutin melewati stratum korneum dibandingkan dengan sediaan gel yang mengandung  $\alpha$ -arbutin tanpa sistem pembawa apapun (Desnita dkk., 2017). Hal tersebut dapat membuktikan bahwa penetrasi  $\alpha$ -arbutin dapat ditingkatkan dengan memodifikasi formula pada sistem pembawa seperti mikroemulsi, nanoemulsi, liposom, niosom ataupun sistem pembawa lain . Sistem mikroemulsi dapat membuat pelepasan dan penetrasi bahan obat menembus kulit menjadi lebih baik (Hendradi dkk., 2013). Selain itu, arbutin lebih stabil pada sistem mikroemulsi daripada dalam larutan biasa (Gallarate *et al.*, 2004)

Mikroemulsi adalah salah satu bentuk yang dapat digunakan untuk penghantaran obat maupun kosmetik melalui kulit yang memberikan hasil lebih baik dibanding bentuk sediaan lain (Suciati dkk., 2011). Mikroemulsi memiliki kelebihan yaitu stabil secara termodinamik, transparan, isotropik, kemudahan dalam preparasi dan tingkat difusi serta tingkat absorpsi tinggi. Komposisi dari mikroemulsi dapat mengurangi difusi barrier dari stratum korneum dan meningkatkan permeasi dari obat (Lee *et al.*, 2010). Mikroemulsi memiliki

keunggulan yaitu lebih stabil apabila dibandingkan dengan sistem pembawa lain seperti liposom, niosom dan nanoemulsi yang sifatnya tidak stabil (Nastiti *et al.*, 2017; Vyas *et al.*, 2014). Namun, mikroemulsi memiliki kekurangan yaitu viskositasnya yang rendah sehingga mikroemulsi kurang *acceptable* untuk penggunaan topikal, untuk mengatasinya sediaan mikroemulsi dapat diinkorporasikan ke dalam sediaan gel (Lee *et al.*, 2010). Penyatuan mikroemulsi dan ke dalam gel ini dapat meningkatkan stabilitas serta memiliki mekanisme pelepasan ganda (Purushottam *et al.*, 2013). Pembuatan mikroemulgel ini sesuai dengan Firman Allah SWT. dalam surat Al-Furqan/25 : 2

الَّذِي لَهُ مُلْكُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ وَهُوَ يُتَّخَذُ وَكُلاًّ وَلَدًا وَلَمْ يَكُنْ لَهُ شَرِيكٌ فِي الْمُلْكِ وَخَلَقَ كُلَّ شَيْءٍ فَقَدَرَهُ تَقْدِيرًا ﴿٢﴾

Artinya : yang kepunyaan-Nya-lah kerajaan langit dan bumi, dan Dia tidak mempunyai anak, dan tidak ada sekutu bagi-Nya dalam kekuasaan (Nya), dan Dia telah menciptakan segala sesuatu, dan Dia menetapkan ukuran-ukurannya dengan serapi-rapinya. (QS. Al-Furqan 25:2).

Tafsir ayat diatas menurut tafsir jalalain yaitu Yang kepunyaan-Nyalah kerajaan langit dan bumi, dan Dia tidak mempunyai anak, dan tidak ada sekutu bagi-Nya dalam kekuasaan-Nya, dan Dia telah menciptakan segala sesuatu) karena hanya Dialah yang mampu menciptakan kesemuanya itu (dan Dia menetapkan ukuran-ukurannya dengan serapi-rapinya) secara tepat dan sempurna.

Menurut tafsir diatas, ayat tersebut menjelaskan bahwa Allah SWT adalah pemilik langit dan bumi yang telah menciptakan segala sesuatu termasuk ilmu-ilmu pengobatan sesuai dengan ukuran-ukuran yang tepat, maka sebagai makhluk kita

hendaklah memikirkan tentang ukuran-ukuran yang sesuai untuk diaplikasikan ke dalam kehidupan. Berdasarkan hal tersebut maka salah satu penelitian yang menerapkan prinsip tersebut, yakni pembuatan mikroemulsi dengan ukuran partikel kecil yang sesuai sebagai obat transdermal sehingga dapat meningkatkan penetrasi obat dan bekerja secara maksimal. Mikroemulsi yang dibuat mengandung  $\alpha$ -arbutin yang selanjutnya dibuat dalam bentuk gel dengan perbandingan ukuran konsentrasi gelling agent sebesar 0,5 %; 0,75% dan 1%.

Kombinasi mikroemulsi dan gel telah muncul sebagai salah satu sediaan topikal yang menarik dalam sistem penghantaran obat karena memiliki dua sistem pelepasan yaitu mikroemulsi dan gel. Berbanding lurus dengan itu sisi gel dapat menambah estetika dan kepuasan pasien yang menggunakannya karena sisi gelnya yang memiliki efek lokal dengan meredam reaksi inflamasi serta mudah dibersihkan. Ketika stratum korneum rusak, maka sediaan gel akan melindungi kulit dari dehidrasi yang berlebihan (Mutmainnah, 2015). Gel merupakan sediaan semipadat yang jernih, tembus cahaya dan mengandung zat aktif, untuk membuat gel maka dibutuhkan bahan tambahan untuk membentuk masa gel yaitu *gelling agent* seperti polimer (Ansel, 1989). *Gelling agent* memiliki beberapa keuntungan yaitu memberikan efek pendinginan saat digunakan pada kulit dan daya lekat yang tinggi karena pembentukan lapisan film pada permukaan kulit (Tamboto, 2015).

Pemilihan jenis *gelling agent* dengan konsentrasi yang tepat merupakan salah satu parameter penentu yang dapat mempengaruhi sifat dan stabilitas fisik sediaan, dimana hal tersebut dapat mempengaruhi dan menentukan pelepasan zat aktif yang

sesuai dari matriks gel ketika diaplikasikan ke tempat target. Dalam penelitian pembuatan gel minyak biji jintan hitam dihasilkan karakteristik yang baik dan stabil dengan *gelling agent* carbopol 940 pada konsentrasi 1%, karena hasil evaluasi stabilitas fisik dan profil uji difusi menunjukkan stabilitas fisik yang baik serta laju pelepasan bahan aktif yang paling tinggi apabila dibandingkan dengan *gelling agent* lainnya yaitu HPMC dan CMC Na (Nurhakim, 2010). Penelitian lainnya disebutkan bahwa gel sodium diklofenak dengan *gelling agent* carbopol memiliki viskositas paling tinggi dan karakteristik tampilan paling baik yaitu gel transparan. Sedangkan *gelling agent* HPMC dan CMC Na memberikan tampilan berwarna putih dan lengket, dan dengan *gelling agent* sodium alginate memiliki tampilan berwarna coklat (Tanwar and Amit, 2011).

Carbopol 940 digunakan sebagai basis gel karena bersifat non toksik dan tidak menimbulkan reaksi hipersensitif ataupun reaksi-reaksi alergi terhadap penggunaan secara topikal (Rowe *et al.*, 2006). Sediaan emulgel dengan *gelling agent* carbopol 940 menghasilkan sediaan yang lebih stabil pada konsentrasi 0,75% apabila dibandingkan dengan konsentrasi 0,5% dan 1% (Khasanah, 2016).

Kemampuan pelapasan obat dari polimer merupakan salah satu hal yang sangat mempengaruhi keberhasilan sediaan. Partikel obat pertama-tama harus terlarut sehingga terbentuk molekul yang dapat berdifusi melewati polimer, kemudian obat akan berpenetrasi melewati barrier kulit (Purnama dan Soraya, 2016). Laju pelepasan obat ditentukan oleh koefisien partisi pembawa ke fase reseptor (Lachman *et al.*, 1994). Proses pelepasan bahan obat dari pembawanya merupakan proses difusi yang juga merupakan proses kesetimbangan. Proses difusi

dipengaruhi oleh bentuk obat-obat yang ter-ionisasi maupun tidak terionisasi (Shargel and Yu 2005). Semakin rendah konsentrasi carbopol 940 maka profil penetrasi *gamma oryzanol* dalam sediaan emulgel semakin meningkat (Khoirunisa, 2017).

Berdasarkan uraian diatas, maka dalam penelitian ini dibuat sediaan mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin dengan variasi konsentrasi *gelling agent* carbopol 940 sebesar 0,5 %; 0,75% dan 1%. Pengaruh variasi konsentrasi carbopol 940 sebagai *gelling agent* diamati dari karakteristik fisikokimia mikroemulgel yang terdiri dari pengamatan organoleptik, pH, viskositas, homogenitas, daya sebar, stabilitas, ukuran partikel, tipe mikroemulsi dan efisiensi pengebakan. Selain dilakukan karakterisasi fisikokimia juga dilakukan uji pelepasan  $\alpha$ - arbutin dari sediaan ini.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat diperoleh rumusan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimana karakteristik fisikokimia sediaan mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin dengan variasi konsentrasi carbopol 940 (0,5, 0,75% dan 1%) ?
2. Bagaimana laju pelepasan  $\alpha$ -arbutin dalam sediaan mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin ?

## 1.3 Tujuan

### 1.3.1 Tujuan Umum

Secara umum penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi carbopol 940 sebesar 0,5%, 0,75% dan 1% terhadap

karakteristik fisikokimia dan laju pelepasan  $\alpha$ -arbutin dalam sediaan mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui bagaimana karakteristik fisikokimia sediaan mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin dengan variasi konsentrasi carbopol 940 (0,5%, 0,75% dan 1%)
2. Mengetahui laju pelepasan  $\alpha$ -arbutin dalam sediaan mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin ?

### 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin berupa :

1. Dapat memberikan pengetahuan, wawasan dan pengalaman pada peneliti.
2. Dapat dijadikan sebagai sumber informasi untuk pengembangan sediaan farmasi selanjutnya.

### 1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini adalah :

1. Karakteristik fisikokimia yang dilakukan dalam penelitian ini adalah pengamatan organoleptik, tipe mikroemulsi, ukuran partikel, efisiensi penjebakan, pH, viskositas, homogenitas, stabilitas dan daya sebar.
2. Metode yang digunakan untuk membuat mikroemulsi adalah emulsifikasi spontan.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Arbutin

Arbutin adalah turunan hidroquinon yang mempunyai struktur molekul C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>. Arbutin alami merupakan metabolit sekunder yang masuk golongan glikosida fenolik. Saat ini kegunaan arbutin sebagai zat pemutih pada produk-produk kosmetik. Arbutin banyak ditemukan pada beberapa jenis tanaman, baik daun, bunga, buah ataupun kulit batang pada species pear, euphorbiaceae, dan golongan berry (Pyka et al., 2007). Hal ini sesuai dengan salah satu firman Allah SWT, yaitu :

أَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ (٧)

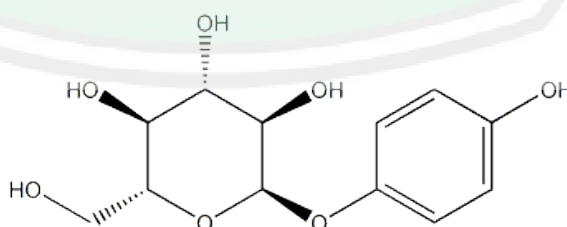
Artinya: *dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu pelbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik? (QS. asy-syuara 26:7).*

Ayat diatas menerangkan bahwa Allah SWT telah menciptakan di dalamnya tumbuh-tumbuhan yang baik untuk kemaslahatan manusia. Allah menciptakan tumbuhan dengan manfaat masing-masing, salah satunya yaitu sebagai pengobatan.

Arbutin merupakan agen pemutih kulit yang efektif dan dapat berfungsi sebagai antioksidan. Efek pemutih kulit dari arbutin berdasarkan inhibisi enzim tironase yang merupakan enzim utama dalam biosintesis melanin. Arbutin meningkatkan disintegrasi melanin sehingga warna kulit merata dan kulit menjadi terlihat lebih cerah (Council of Europe. 2008)

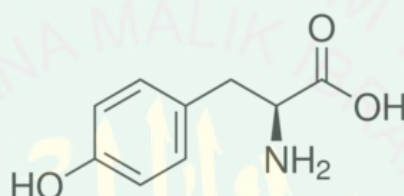
Arbutin dapat menghambat produksi enzim tirosinase, sehingga tidak terjadi hiperpigmentasi seperti melasma, lentigo dan melanosis. Arbutin digunakan secara luas untuk mencerahkan kulit karena dapat mencegah biosintesis melanin dengan menghambat oksidasi tirosin dan L-3,4-dihydroxyphenylalanine. Namun arbutin tidak mudah berpenetrasi melalui barrier kulit yang hidrofobik karena sifat hidrofliknya yang tinggi. Bahan kimia tertentu seperti surfaktan dan alkohol dapat diaplikasikan untuk meningkatkan sistem penghantaran trans-epidermal dari senyawa ini, sehingga dapat menghantarkan senyawa arbutin lebih banyak (Won and Jin, 2014).

Arbutin alami dikenal dengan nama  $\beta$ -arbutin(4-hydroxyphenyl-  $\beta$  - Dglucopyranoside) yang dapat diekstraksi dari beberapa tanaman termasuk bearberry (*Arctostaphylos uva-ursi*), bergenia (*Bergenia crassiflora*) dan cowberry (*Vaccinium vitisidaea*). Sedangkan arbutin sintetis yang dikenal dengan  $\alpha$ - arbutin yang dapat diproduksi dengan dua macam metode yaitu sintesis enzimatik dan sintesis kimia. Umumnya hydroquinon dan gula ataupun pati diperlukan untuk produksi arbutin. Arbutin sintetis dilaporkan lebih aman dari pada arbutin yang alami (Boonme *et al.*, 2009).



Gambar 2.1 Struktur Alpa Arbutin (Wen *et al.*, 2006)

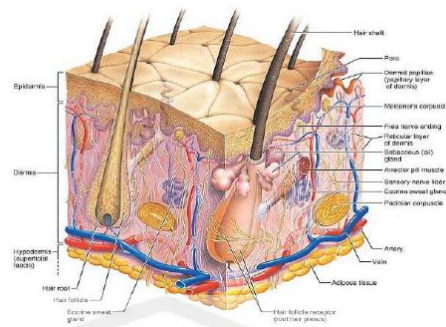
$\alpha$ - glikosida yang terikat pada  $\alpha$ - arbutin menghasilkan efek yang lebih baik dari pada  $\beta$ -glikosida yang terikat pada  $\beta$ -arbutin. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa penghambatan  $\alpha$ - arbutin terhadap tirosinase pada sel melanoma 10 kali lebih potent dari pada  $\beta$ -arbutin (Surini dan Tina, 2017). Arbutin digunakan untuk menghambat aktivitas tirosinase karena strukturnya yang mirip dengan substrat tyrosinosisin (Ephrem *et al.*, 2017). Adapun struktur tirosin adalah sebagai berikut :



Gambar 2.2 Struktur Tyrosin (Pubchem, 2018)

## 2.2 Kulit

Kulit adalah lapisan atau jaringan yang menutupi seluruh tubuh dan melindungi tubuh dari bahaya yang datang dari luar. Kulit merupakan bagian tubuh khusus yang perlu mendapatkan perhatian khusus untuk memperindah kecantikan, selain itu kulit dapat membantu menemukan penyakit yang diderita manusia. Kulit disebut juga integumen atau kutis yang tumbuh dari dua macam jaringan yaitu jaringan epitel yang menumbuhkan lapisan epidermis dan jaringan pengikat (penunjang) yang menumbuhkan lapisan dermis (kulit dalam) (Syarifuddin, 2011). Kulit terdiri dari lapisan epidermis, dermis, dan jaringan subkutan. Terdapat juga komponen kulit seperti folikel rambut, saluran keringat, kelenjar apokrin, dan kuku. Secara umum, kulit berfungsi sebagai pelindung, pengatur suhu tubuh, dan indra peraba (Walter, 2002).



Gambar 2.3 Struktur kulit (Pack, 2007)

Pembagian kulit secara garis besar tersusun atas tiga lapisan utama yaitu lapisan epidermis atau kutikel, lapisan dermis, dan lapisan subkutis. Tidak ada garis tegas yang memisahkan dermis dan subkutis, subkutis ditandai dengan adanya jaringan ikat longgar dan adanya sel dan jaringan lemak (Tortora and Derrickson, 2009).

### 1. Epidermis

Epidermis tersusun atas epitelium berlapis dan terdiri atas sejumlah lapisan sel yang disusun atas dua lapis yang jelas tampak : selapis lapisan tanduk dan selapis zona germinalis (Pearce, 2010). Jaringan epidermis tidak memiliki pembuluh darah dan sel-selnya sangat rapat. Bagian epidermis paling tebal dapat ditemukan pada telapak tangan dan telapak kaki yang mengalami stratifikasi menjadi lima lapisan berikut (Sloane, 2004) :

- a. **Stratum basalis (germinativum)** adalah lapisan tunggal sel-sel yang melekat pada jaringan ikat dari lapisan kulit di bawahnya, dermis. Pembelahan sel yang cepat berlangsung pada lapisan ini dan sel-sel baru didorong masuk ke lapisan berikutnya.

- b. **Stratum spinosum** adalah lapisan sel spina atau tanduk, disebut demikian karena sel-sel tersebut disatukan oleh tonjolan yang menyerupai spina. Spina adalah bagian penghubung intraseluler yang disebut desmosom.
- c. **Stratum Granulosum** terdiri dari tiga atau lima lapisan atau barisan sel dengan granula-granula keratohialin yang merupakan prekursor keratin
- d. **Stratum Lusidum** adalah lapisan jernih dan tembus cahaya dari sel-sel gepeng tidak bernukleus yang mati atau hampir mati dengan ketebalan empat sampai tujuh lapisan sel.
- e. **Stratum Korneum** adalah lapisan epidermis teratas, terdiri dari 25 sampai 30 lapisan sisik tidak hidup yang sangat terkeratinisasi dan semakin gepeng saat mendekati permukaan kulit.

## 2. Dermis

Dermis dipisahkan dari lapisan epidermis dengan adanya membran dasar atau lamina, Membran ini tersusun dari dua lapisan jaringan ikat (Sloane, 2004) :

- a. **Lapisan Papilar** adalah jaringan ikat aerolar longgar dengan fibroblas, sel mast dan makrofag. Lapisan ini mengandung banyak pembuluh darah, yang memberi nutrisi pada epidermis di atasnya
- b. **lapisan retikular** terletak lebih dalam dari lapisan papilar. Lapisan ini tersusun dari jaringan ikat iregular yang rapat, kolagen dan serat elastik. Sejalan dengan penambahan usia, deteriorasi normal pada simpul kolagen dan serat elastik megakibatkan pengeriputan kulit.

### 3. Lapisan subkutan atau hipodermis

Lapisan subkutan adalah lapisan yang mengandung jumlah sel lemak yang beragam, bergantung pada area tubuh dan nutrisi individu, serta berisi banyak pembuluh darah dan ujung saraf (Sloane, 2004).

Warna kulit ditentukan oleh faktor warna kulitnya sendiri, karena kandungan karoten (pigmen) darah pada pembuluh darah dermis yang memberikan warna kemerahan dan kandungan pigmen melanin memberikan bayangan coklat. Melanin terletak di dalam lapisan basal dan bagian bawah lapisan taju dibuat oleh epidermis khusus yaitu melanosit yang bertebaran diantara keratinosit lapisan basal, lapisan taju, dalam folikel rambut dan jaringan ikat dermis (Syaifuddin, 2011).

Perbedaan warna kulit disebabkan oleh perbedaan jumlah dan ukuran melanosom di dalam keratinosit. Pigmentasi kulit tergantung pada beberapa pengaruh termasuk faktor keturunan, hormon dan lingkungan. Faktor genetik mempengaruhi ukuran satuan melanin epidermis, hormon pemicu melanosit (*Melanosit Stimulating Hormon / MSH*) untuk merangsang perpindahan melanosom ke dalam cabang-cabang sitoplasma melanosit dan keratinosit. Faktor lingkungan seperti ultraviolet akan meningkatkan kegiatan enzim melanosit serta meningkatkan produksi melanin dan penimbunannya di dalam keratinosit sehingga kulit menjadi coklat (Syaifuddin, 2011). Produksi melanin yang berlebih dibawa ke dalam oleh sel epidermis sambil didorong ke permukaan. Melanin memberikan warna gelap pada kulit, yang mencegah stratum germinativum hidup terpajan lebih banyak sinar ultraviolet (Scanlon and Tia, 2007).

### 2.3 Penetrasi Perkutan

Absorpsi perkutan suatu obat pada umumnya disebabkan oleh penetrasi langsung obat melalui stratum korneum 10-15  $\mu\text{m}$ . Stratum korneum terdiri dari kurang lebih 40 % air dengan lemak berupa penimbungannya terutama sebagai trigliserida, asam lemak bebas, kolesterol dan fosfat lemak. Kandungan lemak dipisahkan dalam fase ekstraselular stratum korneum dan sebegitu jauh akan membentuk membran yang mengelilingi sel. Komponen lemak dipandang sebagai faktor utama yang secara langsung bertanggung jawab terhadap rendahnya penetrasi obat melalui stratum korneum. Sekali molekul obat melalui stratum korneum kemudian dapat terus melalui jaringan epidermis yang lebih dalam dan masuk ke dermis apabila obat mencapai lapisan pembuluh kulit maka obat tersebut siap untuk diabsorpsi ke dalam sirkulasi umum (Ansel, 1989).

Stratum korneum sebagai jaringan keratin akan berlaku sebagai membran buatan yang semi permeabel dan molekul obat berpenetrasi dengan cara difusi pasif. Jadi, jumlah obat yang pindah menyebrangi lapisan kulit tergantung pada konsentrasi obat, kelarutannya dalam air dan koefisien partisi minyak atau airnya. Bahan-bahan yang mempunyai sifat larut dalam keduanya, minyak dan air, merupakan bahan yang baik untuk difusi melalui stratum korneum seperti uga melalui epidermis dan lapisan-lapisan kulit (Ansel, 1989).

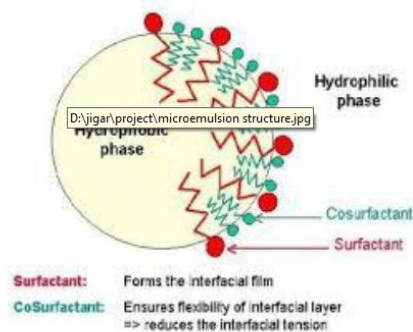
Diantara faktor-faktor yang berperan dalam absorpsi perkutan dari obat adalah sifat dari obat itu sendiri, sifat dari pembawa, kondisi dari kulit dan adanya uap air (Ansel, 1989) :

1. Obat yang dicampurkan dalam pembawa tertentu harus bersatu pada permukaan dalam konsentrasi yang cukup
2. Jumlah obat yang diabsorpsi secara perkutan perunit luas permukaan setiap periode waktu bertambah sebanding dengan bertambahnya konsentrasi obat dalam suatu pembawa
3. Obat lebih banyak diserap dengan pemakaian pada permukaan yang lebih luas
4. Bahan obat harus mempunyai suatu daya tarik fisiologi yang lebih besar pada kulit daripada terhadap pembawa, supaya obat dapat meninggalkan pembawa menuju kulit
5. Derajat kelarutan bahan obat dalam minyak dan air dipandang penting untuk efektivitas absorpsi perkutan. Zat terlarut dengan bobot molekul di bawah 800 sampai 100 dengan kelarutan yang sesuai dalam minyak mineral dan air (>1 mg/mL) dapat meresap ke dalam kulit.
6. Absorpsi obat dapat ditingkatkan dari pembawa yang dapat dengan mudah menyebar pada permukaan kulit, sesudah dicampur cairan berlemak, dan membawa obat pada jaringan sel untuk diasorpsi.
7. Pembawa yang meningkatkan jumlah uap air yang ditahan kulit umumnya cenderung baik bagi absorpsi pelarut obat.
8. Hidrasi stratum korneum dapat meningkatkan derajat lintasan dari semua obat yang menembusi kulit.
9. Pemakaian pembungkus yang tidak menutup seperti pembawa yang bercampur dengan air akan mempengaruhi efek pelembab dari kulit dan akan mempengaruhi absorpsi obat.

10. Semakin lama waktu untuk mengoleskan dan menggosok obat pada kulit juga mempengaruhi seberapa banyak obat yang dapat diabsorpsi
11. Absorpsi perkutan lebih besar apabila obat dipakai pada kulit dengan lapisan tanduk yang tipis daripada yang tebal.
12. Semakin lama waktu pemakaian obat menempel pada kulit, semakin banyak kemungkinan absorpsi.

#### **2.4 Mikroemulsi**

Mikroemulsi terbentuk secara spontan, sistem stabil secara termodinamika terdiri dari sekurang kurangnya tiga komponen: pelarut nonpolar, air, dan surfaktan. Sistem ini memiliki beberapa keunggulan dari pelarut yang digunakan, yaitu dapat meningkatkan solubilitas dari cairan yang tidak bercampur, memiliki antarmuka yang besar antara air dan pelarut non polar, dan juga memungkinkan koeksistensi bahan yang larut air dan larut dalam minyak. Mikroemulsi mengandung mikrodomains yang berbeda polaritas dalam larutan fase tunggal yang sama, yang terjadi sebagai nanophases untuk melakukan berbagai reaksi. Karena sifat unik yang dimiliki mikroemulsi, sistem ini telah digunakan dalam berbagai aplikasi teknologi, termasuk produk pembersih, produk formulasi, sistem penghantaran, media polimerisasi, dan media reaksi kimia (Papadimitriou, 2007).



Gambar 2.4 Struktur mikroemulsi (Talegaonkar, 2008)

Mikroemulsi bersifat isotropik, stabil secara termodinamik, transparan, sistem terdiri dari fase minyak air dan surfaktan, biasanya juga dikombinasikan dengan co-surfatan dengan ukuran droplet sekitar 0,1 - 10  $\mu\text{m}$ . Sistem yang homogen ini dapat dibuat dengan konsentrasi surfaktan yang besar dengan perbandingan antara air dan minyak yang sama, semua cairan tersebut memiliki viskositas yang rendah (Kumar, 1999).

Mikroemulsi merupakan sistem dinamik yang memiliki antarmuka secara langsung dan spontan yang berfluktuasi. Secara struktural sistem ini dibagi menjadi dua yaitu minyak dalam air, air dalam minyak dan mikroemulsi yang berlanjut. Pada sistem air dalam minyak droplet air didispersikan ke fase minyak, sedangkan pada fase minyak dalam air mikroemulsi terbentuk ketika droplet minyak didispersikan ke fase air (Talegaonkar, 2008).

Pada prinsipnya, mikroemulsi dapat digunakan sebagai sistem penghantaran obat kepada pasien melalui beberapa rute, tetapi peminat mikroemulsi yang diaplikasikan secara topikal meningkat. Adapun tiga faktor utama yang dapat menentukan permeasi transdermal dari obat yaitu mobilitas obat dalam pembawa, pelepasan obat dari pembawa dan permeasi obat pada kulit. Faktor-faktor ini dapat mempengaruhi aktivitas termodinamik yang membawa obat ke dalam kulit atau

permeabilitas obat di kulit, terutama stratum korneum. Mikroemulsi meningkatkan sistem penghantaran transdermal beberapa obat melalui sediaan topikal konvensional. Fluks transdermal superior dari mikroemulsi telah terbukti diutamakan karena potensi pelarutannya yang tinggi untuk obat lipofilik dan hidrofilik. Dalam formulasi topikal, mikroemulsi telah terbukti meningkatkan penyerapan kulit obat lipofilik dan hidrofilik apabila dibandingkan dengan pembawa konvensional (emulsi, minyak murni, larutan berair) (Yogi, 2015). Mikroemulsion memberikan alternatif lain sebagai pembawa transdermal untuk obat hidrofilik (Kreilgaard, 2002).

Beberapa mekanisme telah diberikan untuk menjelaskan peningkatan penetrasi kulit mikroemulsi terkait dengan komposisinya. Misalnya, surfaktan pada formulasi dapat mengurangi penghalang diffusional dari stratum korneum, menghasilkan penetrasi kosmetik yang tinggi. Jika kandungan air dalam formulasi cukup tinggi, penyerapan percutan pada kosmetik dapat ditingkatkan karena efek hidrasi lapisan korneum. Selain itu efek penyempurnaan bisa dilakukan oleh droplet yang terdispersi di fase kontinu mikroemulsi yang bisa bergerak dengan mudah melalui stratum korneum dan membawa bahan aktif melalui barrier kulit (Grampurohit, 2009).

Mikroemulsi memiliki kelebihan dibandingkan dengan sistem koloidal, emulsi konvensional, suspensi, larutan micellar dan pembawa lainnya. Mikroemulsi memberikan pelepasan obat yang berkelanjutan atau terkontrol untuk obat-obatan percutan, peroral, topikal, transdermal, okular dan parenteral. Sistem ini menawarkan keuntungan formasi secara spontan, kemudahan manufaktur,

peningkatan stabilitas termodinamika, meningkatkan kelarutan obat-obat yang hidrofobik dan bioavailabilitasnya. Mikroemulsi yang memiliki struktur micellar yang terbalik. Lebih tidak komedogenik dari pada krim atau larutan lainnya (Grampurohit, 2009). 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).

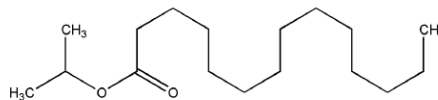
## 2.5 Komponen pembentuk mikroemulsi

### 2.5.1 Isopropil Myristate

Isopropil myristate adalah emolien yang tidak mudah diserap siap oleh kulit. Ini digunakan sebagai komponen basis semipadat dan sebagai pelarut untuk banyak zat yang diterapkan secara topikal. Aplikasi dalam formulasi farmasi dan kosmetik topikal termasuk minyak mandi; make up; produk perawatan rambut dan kuku; krim; lotion; produk bibir; produk pencukur; pelumas kulit; deodoran; suspensi mata dan krim vagina (Rowe *et al.*, 2009).

Isopropil miristat digunakan sebagai peningkat penetrasi untuk formulasi transdermal dan telah digunakan bersama dengan ultrasound terapeutik dan iontoforesis. Sudah digunakan dalam gel air-minyak emulsi dan dalam berbagai mikroemulsi. Isopropil miristat juga telah digunakan dalam mikrosfer dan secara signifikan meningkatkan pelepasan obat dari mikrosfer etoposida yang dimuat (Rowe *et al.*, 2009). Adapun sifat fisika kimia isopropil myristat dalam *Handbook of Pharmaceutical Exipient* (2009):

a. Struktur Kimia :



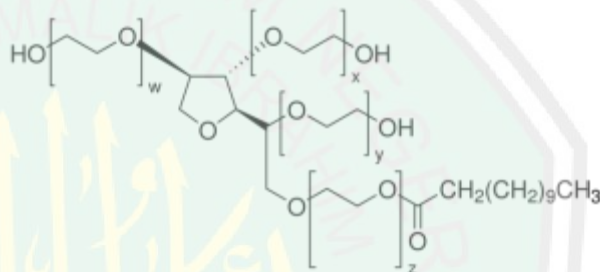
Gambar 2.5 Struktur Kimia Isopropil Myristat

- b. Pemerian : Jernih, tidak berwarna, hampir tidak berbau, cairan viskositas rendah yang mengental sekitar 58 °C. Terdiri dari ester dari propan-2-ol dan lemak dengan berat molekul tinggi jenuh asam, terutama asam miristat.
- c. Kelarutan : larut dalam aseton, kloroform, etanol (95%), etil asetat, lemak, alkohol lemak, minyak tetap, hidrokarbon cair, toluena, dan lilin. Melarutkan banyak lilin, kolesterol, atau lanolin. Praktis tidak larut dalam gliserin, glikol, dan air.
- d. Viskositas : 5–7 mPa s (5–7 cP) pada 258 °C
- e. Titik didih : 140.28 °C pada 266 Pa (2mmHg)
- f. Titik nyala : 153,58 °C (cawan tertutup)
- g. Titik beku : 58 °C
- h. Stabilitas : Tahan terhadap oksidasi dan hidrolisis dan tidak menjadi tengik. Ini harus disimpan dalam keadaan terlindung dari cahaya.
- i. Konsentrasi : >50 % untuk mikroemulsi

### 2.5.2 Tween 80

Tween 80 adalah golongan surfaktan nonionik hidrofilik yang memiliki nilai HLB 15 dan digunakan secara luas sebagai *emulsifying agent* dalam pembuatan emulsi minyak dalam air. Tidak bersifat toksik dan tidak menimbulkan iritasi (Dewi, 2010). Adapun sifat fisika kimia tween 80 dalam *Handbook of Pharmaceutical Exipient* (2009) dan FI III (1979) :

a. Struktur Kimia :

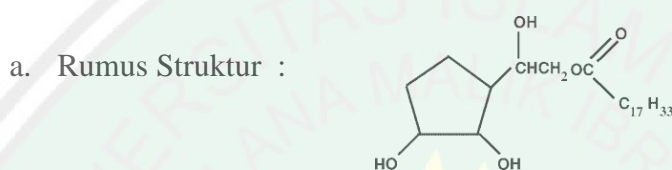


Gambar 2.6 Struktur Kimia Tween 80

- b. Pemerian : Cairan kental, transparan, tidak berwarna hampir tidak mempunyai rasa.
- c. Kelarutan : Mudah larut dalam air, dalam etanol (95%) dalam etil asetat P. dan dalam methanol P. sukar larut dalam parafin cair P dan dalam biji kapas P.
- d. Kegunaan : Sebagai emulgator fase air
- e. Penyimpanan : Dalam wadah tertutup rapat

### 2.5.3 Span 80

Span adalah turunan dari reaksi sorbitol dengan asam lemak. Span merupakan jenis emulsifier nonionik lipofilik dengan nilai HLB rendah yang memiliki berat molekul rendah dan permukaan aktif. (Nawangasasi, I. 2017). Adapun sifat fisika kimia span 80 dalam *Handbook of Pharmaceutical Exipient* (2009) dan FI III (1979) :



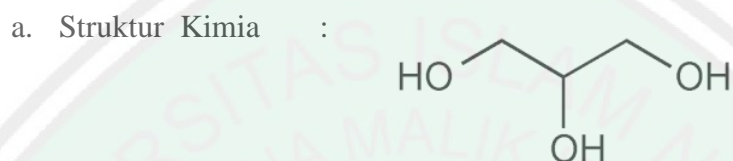
Gambar 2.7 Struktur Kimia Span 80

- b. Pemerian : Larutan berminyak, tidak berwarna, bau karakteristik dari asam lemak.
- c. Bobot Jenis : 1,01
- d. Kelarutan : Praktis tidak larut tetapi terdispersi dalam air dan dapat bercampur dengan alkohol sedikit, larut dalam minyak biji kapas.
- e. Kegunaan : Sebagai emulgator dalam fase minyak.
- f. Penyimpanan : Dalam wadah tertutup rapat

### 2.5.4 Gliserin

Gliserin digunakan dalam berbagai macam formulasi farmasi termasuk sediaan oral, otic, ophthalmic, topical, dan parenteral. Dalam formulasi farmasi dan

kosmetik topikal, gliserin digunakan untuk humektan dan emolien. Gliserin digunakan sebagai *solvent* atau *cosolven* dalam krim dan emulsi. Gliserin juga digunakan dalam gel berair dan tidak berair dan juga sebagai aditif dalam aplikasi patch (Rowe *et al.*, 2009). Adapun sifat fisika kimia gliserin dalam *Handbook of Pharmaceutical Exipient* (2009) :



Gambar 2.8 Struktur Kimia Gliserin

- b. Pemerian : Jernih tidak berwarna, tidak berbau, kental, cairan higroskopis, berasa manis 0,6 kali dari sukrosa
- c. Titik Didih : 290 °C
- d. Densitas : 1.2656 g/cm<sup>3</sup> pada suhu 15 °C; 1.636 g/cm<sup>3</sup> pada suhu 20 °C; 1.2620 g/cm<sup>3</sup> pada suhu 25 °C
- e. Titik leleh : 17,8 °C
- f. Kelarutan : Larut dalam etanol 95%, metanol dan air, tidak larut dalam benzen, minyak dan kloroform.

### 2.5.5 Aquades

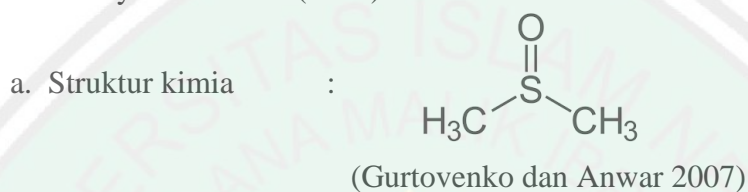
Aquades banyak digunakan sebagai bahan baku, bahan dan pelarut di pengolahan, formulasi dan pembuatan produk farmasi, Air digunakan dalam

konsentrasi sampai 100% (Rowe *et al.*, 2009). Adapun sifat fisika Aquades dalam *Handbook of Pharmaceutical Exipient* (2009) dan FI III (1979) :

- a. Struktur kimia : H-O-H
- b. Pemerian : cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, tidak mempunyai rasa.
- c. Bobot Molekul : 18.02
- d. Kelarutan : sangat sukar larut dalam air, larut dalam 3.5 bagian etanol (95%) P, dalam 3 bagian aseton P, dalam 140 bagian gliserol P dan dalam 40 bagian minyak lemak, mudah larut dalam larutan alkali hidroksida. Dicampur dengan kebanyakan pelarut polar.
- e. pH stabil : 7
- f. Titik didih : 100 °C
- g. titik leleh : 0 °C
- h. Stabilitas : stabil dalam segala bentuk
- i. Inkompatibilitas : bereaksi dengan obat atau eksipien lain, rentan mengalami hidrolisis pada suhu lingkungan, bereaksi dengan logam alkali dan oksida lain seperti kalsium oksida dan magnesium oksida.
- j. penyimpanan : dalam wadah tertutup baik
- k. Kegunaan : pelarut

### 2.5.6 DMSO (Dimetil Sulfoksida)

DMSO atau dimetil sulfoksida adalah senyawa organosulfur dengan rumus kimia  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ . Cairan ini merupakan pelarut polar aprotik yang dapat melarutkan baik senyawa polar maupun nonpolar, dan larut dalam berbagai pelarut organik maupun air (Badan POM RI, 2010). Adapun sifat fisika DMSO dalam Material Safety Data Sheet (2006):



Gambar 2.9 Struktur Kimia DMSO

- b. Pemerian : bentuk cair, tidak berwarna
- c. Titik lebur : 18,5 °C
- d. Titik didih : 189 °C
- e. Kelarutan dalam air : 1.000 g/l pada 20 °C
- f. Viskositas : 2,14 mPa.s pada 20 °C
- g. Stabilitas : higroskopik

### 2.6 Tinjauan tentang gel

Gel merupakan sistem semi padat terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar terpenetrasi oleh suatu cairan (Dirjen Badan POM RI, 1995). Gel didefinisikan sebagai suatu sistem setengah padat yang terdiri dari suatu dispersi yang tersusun baik dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar atau saling diserapi cairan. Gel satu fase merupakan gel dimana makro molekulnya disebarkan keseluruhan

cairan sampai tidak terlihat ada batas diantaranya. Dalam hal dimana massa gel terdiri dari kelompok-kelompok partikel kecil yang berbeda, maka gel dikelompokkan sebagai sistem dua fase dan sering disebut magma atau susu. Gel dan magma dianggap sebagai dispersi koloidal oleh karena masing-masing mengandung partikel-partikel dengan ukuran koloidal. (Ansel, 1989).

Polimer-polimer yang biasa digunakan untuk membuat gel-gel farmasetik meliputi gom alam tragakan, pektin, karagen, agar, asam alginat, serta bahan-bahan sintesis dan semisintesis seperti metil-selulosa, hidroksietil selulosa, karboksimetil selulosa dan carbopol yang merupakan polimer vinil sintesis dengan gugus karboksil yang terinosasi (Lachman *et al.*, 1994). Adapun Sifat gel yang sangat khas menurut (Lieberman *et al.*, 1996) yaitu :

1. Dapat mengembang karena komponen pembentuk gel dapat mengabsorpsi larutan yang mengakibatkan terjadi penambahan volume.
2. Sineresis, suatu proses yang terjadi akibat adanya kontraksi dalam massa gel. Apabila gel didiamkan secara spontan akan terjadi pengerutan dan cairan dipaksa keluar dari kapiler meninggalkan permukaan yang basah.
3. Bentuk struktur gel resisten terhadap perubahan atau deformasi atau aliran viskoelastis. Struktur gel dapat bermacam-macam tergantung dari komponen pembentuk gel.

Sediaan gel memiliki Keuntungan dan Kerugian (Lieberman *et al.*, 1996) yaitu:

a. Keuntungan

Sediaan gel memiliki efek pendinginan pada kulit saat digunakan, penampilan sediaan yang jernih dan elegan, pada pemakaian di kulit setelah kering meninggalkan film tembus pandang, elastis, mudah dicuci dengan air, pelepasan obatnya baik, kemampuan penyebarannya pada kulit baik, tidak lengket, tidak mengotori pakaian, mudah dioleskan, mudah dicuci, tidak meninggalkan lapisan berminyak pada kulit, viskositas gel tidak mengalami perubahan yang berarti selama penyimpanan

b. Kekurangan

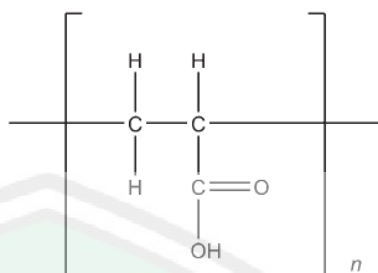
Sediaan gel harus menggunakan zat aktif yang larut di dalam air sehingga diperlukan penggunaan peningkat kelarutan seperti surfaktan agar gel tetap jernih pada berbagai perubahan temperatur, tetapi gel tersebut sangat mudah dicuci atau hilang ketika berkeringat, kandungan surfaktan yang tinggi dapat menyebabkan iritasi dan harga lebih mahal.

### 2.7 *Gelling agent* (Carbopol 940)

Karbomer atau carbopol adalah sebuah polimer sintesis yang stabil, higroskopis, dan dapat digunakan sebagai bahan pengemulsi dalam sediaan gel, krim lotion, dan salep. Bahan ini berwarna putih, halus, bersifat asam, higroskopis, material koloid hidrofilik, larut dalam air hangat, etanol, dan gliserin, tidak toksik dan tidak mengiritasi pada kulit, *gelling agent* yang kuat, serta dapat meningkatkan viskositas pada sediaan (Rowe *et al.*, 2009).

Konsentrasi yang lazim digunakan dalam *gelling agent* sebesar 0,5-2% pada pH optimum 6-11 (Rowe *et al.*, 2009). Karbomer dipilih karena memiliki bentuk basis yang bening transparan dan dengan tekstur yang baik, memiliki stabilitas yang baik seperti dapat mengikat air dengan cepat sedangkan pelepasan cairannya lambat. Inkompatibel dengan senyawa fenol, polimer kationik, asam kuat, elektrolit kuat. Viskositas sediaan bisa menurun apabila ada ion-ion dan mikroba, oleh karena itu sediaan ditambahkan 0,18 % w/v metil paraben dan 0,02 % w/v propil paraben. Pembuatannya dengan cara mendispersikan atau melarutkan serbuk karbomer ke dalam air panas atau pelarut organik sambil diaduk untuk menghindari penggumpalan. Selanjutnya pengadukan dilakukan hingga terbentuk viskositas yang rendah, lalu dilanjutkan dengan penambahan zat penetral atau alkali (Rowe *et al.*, 2009). Carbopol yang paling baik digunakan sebagai pembentuk gel adalah carbopol 934 dan 940. Mereka memiliki viskositas yang paling baik. Carbopol 934 dapat memberikan hidrogel yang transparan. Sementara carbopol 940 menghasilkan sistem hidroalkohol yang lebih transparan (Voight, 1995). Carbopol 940 akan mengembang jika didispersikan dalam air dengan adanya zat-zat pengalkali seperti trietanolamin atau diisopropanolamin untuk membentuk suatu sediaan semi padat (Lachman *et al.*, 1994). Sifat fisika dan kimia yang dimiliki carbopol 940 menurut *Handbook of Pharmaceutical Exipient* (Rowe *et al.*, 2009). adalah

a. Struktur Kimia :



Gambar 2.10 Struktur Kimia Carbopol 940

- b. Pemerian : berwarna putih berbentuk serbuk halus, bersifat asam, higroskopik, dengan sedikit karakteristik bau.
- c. Kelarutan : dapat larut di dalam air, di dalam etanol (95%) dan gliserin, dapat terdispersi di dalam air untuk membentuk larutan koloidal bersifat asam, sifat merekatnya rendah.
- d. Stabilitas : bersifat stabil dan higroskopik, penambahan temperatur berlebih dapat mengakibatkan kekentalan menurun sehingga mengurangi stabilitas.
- e. Titik leleh : 260 °C
- f. viskositas : 40.000 – 60.000 cP
- g. pH : 2,7-3,5 untuk 0,5% b/v dispersi di air  
2,5-3,0 untuk 1% b/v dispersi di air

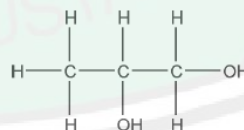
- h. kegunaan : *Bioadhesive material; controlled-release agent; emulsifying agent; emulsion stabilizer; rheology modifier; stabilizing agent; suspending agent; tablet binder.*

## 2.8 Tinjauan Bahan Tambahan

### 2.8.1 Propilen Glikol

Propilen glikol telah banyak digunakan sebagai pelarut, ekstraktan, dan pengawet dalam berbagai parenteral dan formulasi farmasi nonparenteral. Umumnya propilen glikol lebih baik dari gliserin dalam melarutkan berbagai macam bahan, seperti kortikosteroid, fenol, obat sulfa, barbiturat, vitamin (A dan D), sebagian besar alkaloid, dan banyak lagi anestesi lokal. Sebagai antiseptik itu mirip dengan etanol, dan melawan jamur itu mirip dengan gliserin dan hanya sedikit kurang efektif daripada etanol. Propilen glikol digunakan sebagai pelarut dalam sediaan topikal dalam rentang 5% -80% (Rowe *et al.*, 2009). Adapun sifat fisika kimia propilen glikol dalam *Handbook of Pharmaceutical Exipient* (2009).

- a. Struktur molekul :



Gambar 2.11 Struktur Kimia Propilen Glikol

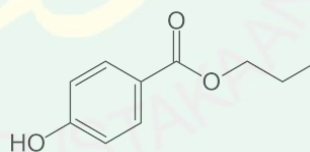
- b. Pemerian : Jernih , tidak berwarna, kental, praktis cairan tidak berbau dengan rasa manis.
- c. Titik didih : 1888 °C
- d. Densitas : 1.038 g / cm<sup>3</sup> pada 208 °C

- e. Titik lebur : 598 °C
- f. Kelarutan : dicampur dengan aseton, kloroform, etanol (95%), gliserin, dan air; larut pada 1 dalam 6 bagian eter.

### 2.8.2 Propyl Paraben/Nipasol / (*Handbook of Pharmaceutical Exipient*, 2009)

Propilparaben banyak digunakan sebagai pengawet antimikroba pada kosmetik, produk makanan, dan formulasi farmasi. Bahan ini bisa digunakan sendiri, dikombinasikan dengan ester paraben lainnya, atau dengan agen antimikroba lainnya. Nipasol merupakan pengawet yang paling digunakan dalam kosmetik. Paraben efektif pada rentang pH yang luas dan memiliki spektrum aktivitas antimikroba yang luas. Karena kelarutan paraben yang buruk, garam paraben, terutama garam natrium, sering digunakan dalam formulasi. Hal ini dapat menyebabkan pH formulasi buffering yang buruk lebih basa (Rowe, 2009). Adapun sifat fisika kimia metil paraben dalam *Handbook of Pharmaceutical Exipient* (2009) :

- a. Struktur molekul :



Gambar 2.12 Struktur Kimia Nipasol

- b. Pemerian : Kristal putih, tidak berbau dan tidak berasa.
- c. Kelarutan : sukar larut dalam etanol ( 95 % ), mudah larut dalam air dan etanol 30 %
- d. Konsentrasi : 0,01-0,6 %
- e. OTT : surfaktan non-ionik

f. .Kegunaan : pengawet

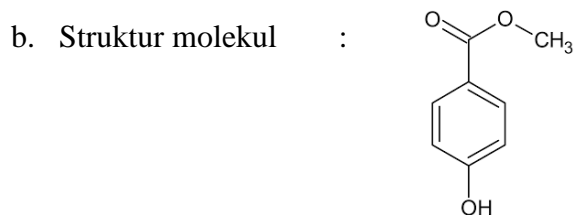
g. pH : stabil pada ph 3-6

h. Wadah &penyimpanan : dalam wadah tertutup baik, ditempat sejuk dan Kering

### 2.8.3 Metil Paraben/Nipagin

Metil paraben umumnya digunakan sebagai bahan pengawet antimikroba di dalam kosmetik, produk makanan, dan formulasi sediaan farmasi lainnya. Bisa digunakan tunggal atau kombinasi dengan paraben lain atau bahan pengawet lain. Golongan paraben ini efektif pada kisaran pH yang luas, yaitu pada pH 4-8 dan mempunyai aktivitas antimikroba spektrum luas. Efikasinya menurun seiring peningkatan pH, karena adanya pembentukan anion fenolat. Aktivitas antimikroba dari metil paraben ini menurun dengan adanya surfaktan nonionik seperti polisorbitat 80, sehingga membantu misel. Akan tetapi dengan adanya propilen glikol berpotensi untuk menunjang aktivitas antimikroba dari nipagin dan mencegah interaksi dengan surfaktan nonionik. Propilparaben (0,02% b/v) bersama dengan metilparaben (0,18% b/v) telah digunakan untuk mengawetkan berbagai macam formulasi parenteral (Rowe *et al.*, 2009). Adapun sifat fisika kimia metil paraben dalam *Handbook of Pharmaceutical Exipient* (2009) :

a. Rumus Molekul :  $C_8H_8O_3$



Gambar 2.13 Struktur Kimia Nipagin

- c. Berat Molekul : 152,15
- d. Pemerian : hablur atau serbuk tidak berwarna, atau kristal putih, tidak berbau atau berbau khas lemah, dan mempunyai rasa sedikit panas.
- e. Kelarutan : mudah larut dalam etanol, eter; praktis tidak larut dalam minyak; larut dalam 400 bagian air
- f. OTT : surfaktan non-ionik seperti polisorbat 80, bentonit, magnesium trisilikat, talk, tragakan, dan sodium alginat
- g. Kegunaan : antifungi
- h. Konsentrasi : 0.02–0.3% untuk topikal

#### 2.8.4 Trietanolamina (TEA)

Trietanolamina banyak digunakan dalam farmasi topikal formulasi terutama dalam pembentukan emulsi. Ketika dicampur dalam proporsi equimolar dengan asam lemak, seperti asam stearat atau asam oleat, trietanolamina membentuk suatu sabun anionik dengan pH sekitar 8, yang dapat digunakan sebagai agen pengemulsi untuk menghasilkan minyak di dalam air yang halus dan stabil emulsi. Konsentrasi yang biasanya digunakan untuk emulsifikasi 2-4% v / v dari trietanolamina dan 2-

5 kali dari asam lemak. Dalam kasus minyak mineral, 5% v / v trietanolamina akan dibutuhkan, dengan peningkatan yang sesuai dalam jumlah asam lemak yang digunakan. Preparasi yang mengandung trietanolamina sabun cenderung gelap pada penyimpanan. Namun, perubahan warna dapat dikurangi dengan menghindari paparan cahaya dan kontak dengan logam dan ion logam (Rowe, 2009).

Trietanolamina juga digunakan dalam pembentukan garam untuk disuntikkan solusi dan preparat analgesik topikal. Ini juga digunakan pada preparasi sun-screen. Trietanolamina digunakan sebagai perantara dalam pembuatan surfaktan, spesialisasi tekstil, lilin, poles, herbisida, demulsifiers minyak bumi, barang toilet, aditif semen, dan memotong minyak. Trietanolamin juga diklaim digunakan untuk produksi pelumas untuk sarung tangan karet dan industri tekstil. Penggunaan umum lainnya adalah sebagai penyangga, pelarut, dan plasticizer polimer, dan sebagai humektan (Rowe *et al.*, 2009). Adapun sifat fisika kimia metil paraben dalam *Handbook of Pharmaceutical Exipient* (2009) :



Gambar 2.14 Struktur Kimia TEA

- b. Pemerian : Jernih , tidak berwarna hingga kuning pucat cairan kental memiliki sedikit bau amoniak.
- c. Kelarutan : mudah larut dalam etanol, eter; praktis tidak larut dalam minyak; larut dalam 400 bagian air

- d. Keasaman / alkalinitas: pH = 10,5 (0,1 N solusi)
- e. Titik didih : 3358 °C
- f. Titik nyala : 2088 °C
- g. Titik beku : 21.68 °C
- h. Titik lebur : 20 °C –218 °C
- i. Kadar air : 0,09 %
- j. Stabilitas : dapat berubah menjadi coklat saat terpapar udara dan cahaya. Tingkat 85% dari trietanolamin cenderung stratifikasi di bawah ini 158 °C; homogeneity dapat dipulihkan dengan pemanasan dan pencampuran sebelum digunakan. Trietanolamin harus disimpan dalam wadah kedap udara terlindung dari cahaya, di tempat yang sejuk dan kering.

## 2.9 Uji Karakteristik Mikroemulgel

### 2.9.1 Uji Organoleptis

Pada uji organoleptis merupakan salah satu parameter fisik untuk mengetahui stabilitas gel. Terjadinya perubahan organoleptis yang berupa tekstur, warna dan bau (Husnani dan firdaus, 2017).

### 2.9.2 Uji pH

Pengujian kadar pH bertujuan untuk melihat pH pada sediaan, apakah aman untuk pemakaian pada kulit atau tidak. Keadaan pH harus diatur sedemikian rupa

sehingga tidak mengganggu fungsi membran sel dan tidak mengiritasi kulit (Husnani dan Firdaus, 2017). Uji pH digunakan untuk mengetahui pH gel, apakah sesuai dengan pH kulit yaitu 4,5- 6,5 (Tranggono, 2007). pH yang terlalu asam dapat mengiritasi kulit, sedangkan apabila terlalu basa dapat menyebabkan kulit kering (Walter and Roberts, 2008).

### **2.9.3 Uji Viskositas**

Pengujian viskositas ini dilakukan untuk mengetahui besarnya suatu viskositas dari sediaan, dimana viskositas tersebut menyatakan besarnya tahanan suatu cairan untuk mengalir. Makin tinggi viskositas maka makin besar tahanannya (Voigt, 1994). Pengujian viskositas bertujuan untuk menentukan nilai kekentalan suatu zat. Semakin tinggi nilai viskositasnya maka semakin tinggi tingkat kekentalan zat tersebut (Martin, 1993).

### **2.9.4 Uji Homogenitas**

Pengujian homogenitas ini dilakukan untuk melihat apakah bahan-bahan yang digunakan dalam pembuatan sudah tercampur atau belum secara merata. Homogenitas sediaan gel dapat dilihat secara visual dengan melihat gel yang dihasilkan memiliki warna merata serta tidak ada partikel dalam gel (Syamsuni, 2006)

### **2.9.5 Uji daya Sebar**

Pengujian daya sebar dilakukan untuk mengetahui luas penyebaran gel pada kulit. Permukaan penyebaran yang dihasilkan dengan meningkatkan beban, merupakan karakteristik daya sebar. Daya sebar yang baik akan menjamin

pelepasan bahan obat yang memuaskan (Voigt, 1995). Daya sebar gel yang baik yaitu antara 5 sampai 7 cm (Garg *et al.*, 2002).

### 2.9.6 Uji Stabilitas

Stabilitas didefinisikan sebagai kemampuan zat obat atau produk obat untuk tetap di dalam spesifikasi yang dibentuk untuk menjaga identitas, kekuatan, kualitas dan kemurnian dalam batasan yang ditetapkan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan. (Voight, 1995)

Berdasarkan lama pengujian, uji stabilitas dibagi menjadi dua yakni uji stabilitas jangka pendek (dipercepat) dan jangka panjang (real time study). Uji stabilitas jangka pendek dilakukan selama 6 bulan dengan kondisi ekstrim (suhu  $40^{\circ}\text{C} \pm 20^{\circ}\text{C}$  dan RH  $75 \pm 5\%$ ), sedangkan uji stabilitas jangka panjang dilakukan sampai dengan waktu kadaluwarsa produk seperti yang tertera pada kemasan. (Rismana dkk., 2015).

Uji dipercepat yang dimaksudkan untuk mendapatkan informasi yang diinginkan pada waktu sesingkat mungkin dengan cara menyimpan sample pada kondisi yang dirancang untuk mempercepat terjadinya perubahan yang biasanya terjadi pada kondisi normal (Djajadisastra, 2004). Pengujian tersebut antara lain (Hendrian, 2016) :

#### 1. *Elevated temperature* (indikator kestabilan)

Setiap kenaikan  $10^{\circ}\text{C}$  akan mempercepat reaksi dua sampai tiga kalinya, namun cara ini terbatas karena suhu yang jauh diatas normal akan

menyebabkan perubahan yang tidak pernah terjadi pada suhu normal. Biasa dilakukan pada suhu  $40 \pm 2$  °C RH  $75 \pm 5\%$ . Jika diperoleh hasil yang baik, maka sediaan tersebut akan stabil pada penyimpanan suhu kamar selama setahun

## 2. *Elevated humidities* (menguji kemasan produk)

Umumnya uji ini dilakukan untuk menguji kemasan produk. Jika terjadi perubahan pada produk dalam kemasan karena pengaruh kelembapan, hal ini menandakan bahwa kemasannya tidak memberikan perlindungan yang cukup terhadap cahaya.

## 3. *Cycling test* termasuk *freeze thaw test* (menguji terbentuknya kristal /awan)

*Cycling test* biasa ditujukan untuk menguji terjadinya sinersis pada gel. Sinersis terjadi arena sebagaimana cairan antarsel keluar ke permukaan dan menyebabkan gel mengkerut. Pengujian ini dilakukan dalam interval waktu (siklus), suhu, dan kelembapan tertentu, yang biasanya lebih ekstrim dari kondisi penyimpanan normal.

### 2.9.7 Uji Ukuran Partikel

Ukuran partikel bahan obat mempunyai peranan penting dalam farmasi, sebab ukuran partikel mempunyai pengaruh yang besar dalam pembuatan sediaan obat dan juga terhadap efek fisiologisnya. Ukuran partikel, yang berarti juga luas permukaan spesifik partikel, dapat dihubungkan dengan sifat-sifat fisika, kimiawi dan farmakologik suatu obat. Formulasi yang berhasil dari suspensi, emulsi dan tablet, baik dipandang dari segi stabilitas fisika maupun dari segiresponbiologiknya

juga tergantung dari ukuran partikel bahan obatnya. Secara klinik, ukura partikel mempengaruhi pelepasan obat dari sediaan yang diberikan baik secara oral, parenteral, rektal dan topikal (Moechtar, 1990).

Metode untuk menentukan ukuran partikel ada banyak sekali, namun dalam praktek kefarmasian metode yang banyak digunakan yaitu mikroskopi, pengayakan (*sleving*), penganapan dan penentuan volume partikel (Moechtar, 1990):

### **1. Mikroskop Optik**

Pada metode ini dapat digunakan mikroskop biasa untuk pengukuran ukuran partikel dalam jarak  $0,2 \mu$  sampai kira-kira  $100 \mu$ . Menurut metode mikroskop, suatu emulsi atau suspensi, diencerkan atau tidak, ditaruh pada slide atau "ruled cell" dan diletakkan dibawah mikroskop. Eye piece mikroskop diperlengkapi dengan suatu mikrometer dimana ukuran partikel dapat diperkirakan

### **2. Pengayakan**

Metode ini menggunakan satu seri ayakan standar atau ayakan umum untuk memilah partikel-partikel yang lebih kasar. Namun sekarang sudah terdapat electroformed sieves dengan lubang (aperature) dari 5 sampai 30 mikron.

### **3. Pengendapan**

Ukuran partikel dalam jarak bawah ayakan (subieve) dapat diperoleh dengan cara pengendapan gravitasi yang dinyatakan dalam hukum stokes. Persamaan dalam hukum tersebut dapat digunakan untuk partikel-partikel

berbentuk bola yang dapat jatuh bebas tanpa hambatan dan pada suatu kecepatan yang konstan

#### 4. Pengukuran Volume Partikel

Alat yang dapat digunakan untuk mengukur volume partikel adalah coulter counter, yang bekerja dengan berdasarkan bahwa jika suatu partikel diuspensikan dalam suatu cairan konduktor yang bergerak melalui suatu lubang yang kecil, sedang pada keduasisisnya ada elektroda-elektroda, maka terjadi suatu perubahan tahanan listrik.

#### 5. *Laser Diffraction*

*Laser Diffraction* adalah ketika partikel-partikel melewati berkas sinar laser dan cahaya dihamburkan oleh partikel-partikel tersebut. Distribusi dari intensitas yang dihamburkan ini yang akan dianalisis oleh komputer sebagai hasil distribusi ukuran partikel (Rawle and Paul, 2010). Instrumen yang menggunakan prinsip *lasser diffraction* dalam pengukuran partikel adalah PSA (*Particel Size Analyzer*)

Pengukuran partikel dengan menggunakan PSA dapat dilakukan dengan dua metode yaitu metode basah dan kering, namun biasanya lebih banyak digunakan metode basah. Metode ini dinilai lebih akurat apabila dibandingkan dengan metode kering ataupun pengukuran partikel dengan metode ayakan dan analisa gambar. Ukuran partikel yang terukur adalah ukuran dari *single particle*. Selain itu hasil pengukuran ditampilkan dalam bentuk distribusi, sehingga hasil pengukuran dapat diasumsikan sudah menggambarkan keseluruhan kondisi sampel (Kusuma, 2016).

### 2.9.8 Uji Tipe Emulsi

Penentuan tipe emulsi dapat dilakukan dengan 4 cara, yaitu kelarutan warna dan uji pengenceran (Lachman *et al.*, 1994) :

#### 1. Uji Kobal Klorida (CoCl)

Basahi kertas saring dengan larutan kobal klorida dan biarkan kering. Untuk emulsi minyak dalam air akan terjadi perubahan dari biru ke merah muda. Uji ini tidak dapat dipakai pada emulsi yang tidak stabil atau adanya elektrolit.

#### 2. Uji Konduktivitas

Emulsi diuji terhadap penghantaran listrik. Emulsi M/A dapat menghantarkan arus listrik, sedangkan emulsi A/M tidak dapat menghantarkan arus listrik. Uji ini dapat memberikan hasil palsu pada emulsi M/A non ionik.

#### 3. Uji Pengenceran

Hanya dapat digunakan untuk menguji emulsi cair saja. Emulsi M/A dapat diencerkan dengan pelarut aqueous (dapat terlarut dalam pelarut aqueous), sedangkan emulsi A/M tidak dapat diencerkan dengan pelarut aqueous. Pengujian ini harus dilakukan dengan hati-hati karena inversi fasa dapat terjadi.

#### 4. Creaming test

Creaming adalah proses sedimentasi dari tetesan-tetesan terdispersi berdasarkan densitas dari fase internal dan fase eksternal. Jika densitas relative dari kedua fase diketahui, pembentukan arah krim dari fase

dispers dapat menunjukkan tipe emulsi yang ada. Pada sebagian besar sistem farmasetik, densitas fase minyak atau lemak kurang dibandingkan fase air, sehingga jika terjadi krim pada bagian atas maka emulsi tersebut adalah tipe m/a, jika emulsi krim terjadi pada bagian bawah, maka emulsi tersebut merupakan tipe a/m.

### 2.9.9 Uji Efisiensi Penjebakan

Uji ini dilakukan untuk mengetahui berapa % jumlah bahan aktif yang terjebak dalam mikroemulsi yang terbentuk. Efisiensi penjebakan dapat diselesaikan dengan memisahkan obat yang tidak terjebak dengan teknik dialisis, sentrifugasi, atau filtrasi gel (Sudhamani dkk., 2010). Bahan aktif yang tidak terjebak dapat dihilangkan atau dipisahkan dengan berbagai teknik, yaitu (Putri, 2015) :

#### 1. Dialisis

Dispersi cairan mikroemulsi didialisis dalam tabung dialisis dengan menggunakan buffer fosfat atau normal saline atau larutan glukosa.

#### 2. *Gel filtration*

Obat yang tidak terjebak dihilangkan dari mikroemulsi menggunakan filtrasi gel melalui kolom sphadex-G-50 dan di elusi dengan buffer garam fosfat atau normal saline.

#### 3. Sentrifugasi

Suspensi mikroemulsi disentrifugasi dan supernatannya dipisahkan. Pelet yang diperoleh dicuci kemudian disuspensikan kembali untuk mendapatkan mikroemulsi yang bebas dari bahan aktif yang tidak terjebak.

### 2.10 Uji Pelepasan $\alpha$ - arbutin

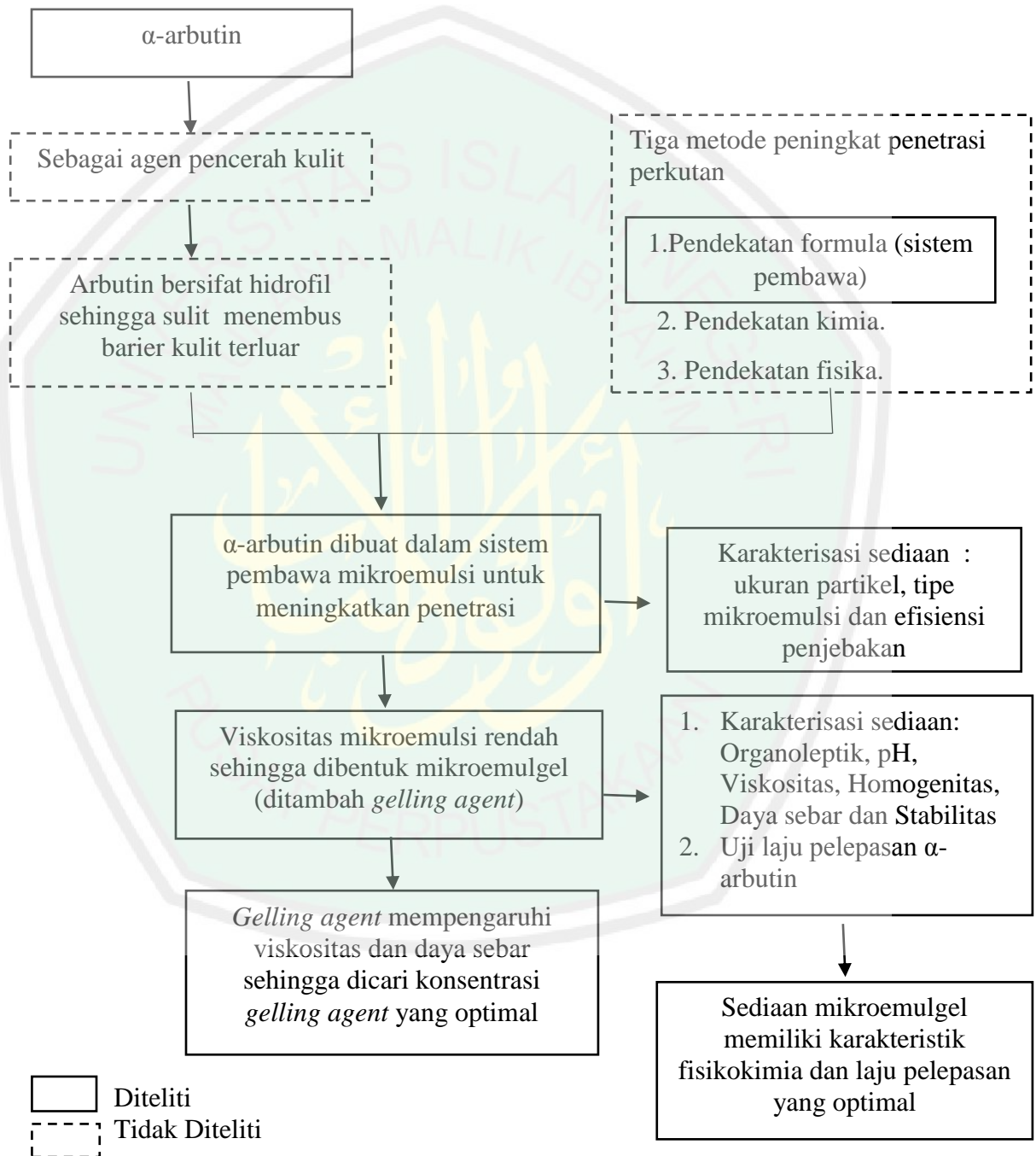
Laju pelepasan dapat diuji dengan uji disolusi. Uji disolusi merupakan suatu metode fisika yang penting sebagai parameter dalam pengembangan mutu sediaan obat yang berdasarkan pengukuran kecepatan pelepasan dan pelarutan zat aktif dari sediaanya, uji disolusi digunakan untuk uji bioavailibilitas secara in vitro, karena hasil dari uji disolusi berhubungan dengan ketersediaan hayati obat dalam tubuh (Banakar, 1992)

Uji pelepasan dilakukan untuk mengetahui adanya pengaruh sistem mikroemulsi terhadap pelepasan  $\alpha$ - arbutin dari basis gel. Pelepasan bahan obat dari sediaan dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu afinitas bahan obat terhadap basis, kelarutan difusan dan viskositas sediaan itu sendiri (Hendrati dkk., 2013).

## BAB III

### KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

#### 3.1 Kerangka Konsep Penelitian



### 3.2 Kerangka Konseptual

Arbutin digunakan secara luas untuk mencerahkan kulit karena dapat mencegah biosintesis melanin dengan menghambat oksidasi tirosin dan L-3,4-dihydroxyphenylalanine. Namun arbutin tidak mudah berpenetrasi melalui barier kulit yang hidrofobik karena sifat hidrofliknya yang tinggi. Bahan kimia tertentu seperti surfaktan dan alkohol dapat diaplikasikan untuk meningkatkan sistem penghantaran trans-epidermal dari senyawa ini, sehingga dapat menghantarkan senyawa arbutin lebih banyak (Won and Jin, 2014).

Sifat arbutin yang hidrofil sehingga tidak mudah berpenetrasi ke dalam barier kulit dapat diatasi salah satunya dengan memodifikasi sistem pembawa obat yaitu dengan sistem mikroemulsi. Mikroemulsi telah terbukti meningkatkan penyerapan pada kulit baik untuk obat lipofilik ataupun hidrofilik jika dibandingkan dengan sistem pembawa konvensional (Lawrence and Rees, 2000) Mikroemulsi yang dibuat harus memenuhi karakteristik yang telah ditetapkan, baik itu ukuran partikel, tipe emulsi dan efisiensi penjejakan. Apabila karakteristik mikroemulsi tersebut sudah sesuai maka didapatkan mikroemulsi yang baik dan siap digunakan.

Mikroemulsi memiliki kekurangan yaitu viskositasnya yang rendah sehingga mikroemulsi kurang *acceptable* untuk penggunaan topikal, untuk mengatasinya sediaan mikroemulsi dapat diinkorporasikan ke dalam sediaan gel (Lee *et al.*, 2010) *Gelling agent* yang merupakan bahan utama dalam pembuatan gel memiliki peranan penting, pemilihan konsentrasi *gelling agent* dalam pembuatan gel juga berpengaruh terhadap hasil akhir pembuatan gel. Pada penelitian ini dilakukan pemilihan konsentrasi *gelling agent* carbopol 940 yang paling optimum untuk

menghasilkan karakteristik fisik yang paling baik. Sediaan mikroemulgel juga diukur laju pelepasannya untuk mengetahui waktu yang dibutuhkan bahan aktif terlepas dari sistem pembawa dan terpenetrasi ke dalam kulit. Sehingga dengan pemilihan konsentrasi *gelling agent* tersebut diharapkan memiliki sifat yang baik sehingga lebih nyaman digunakan secara transdermal.

### 3.3 Hipotesis penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah

1. Karakteristik sediaan pada ketiga variasi konsentrasi Carbopol 940 berupa organoleptik, homogenitas, ukuran partikel, stabilitas dan efisiensi penjebakan memenuhi standart yang baik. Carbopol 940 pada konsentrasi terbesar yaitu 1% menghasilkan viskositas terbesar serta memiliki nilai pH dan daya sebar terkecil.
2. Laju pelepasan  $\alpha$ -arbutin menurun seiring dengan meningkatnya konsentrasi carbopol 940.

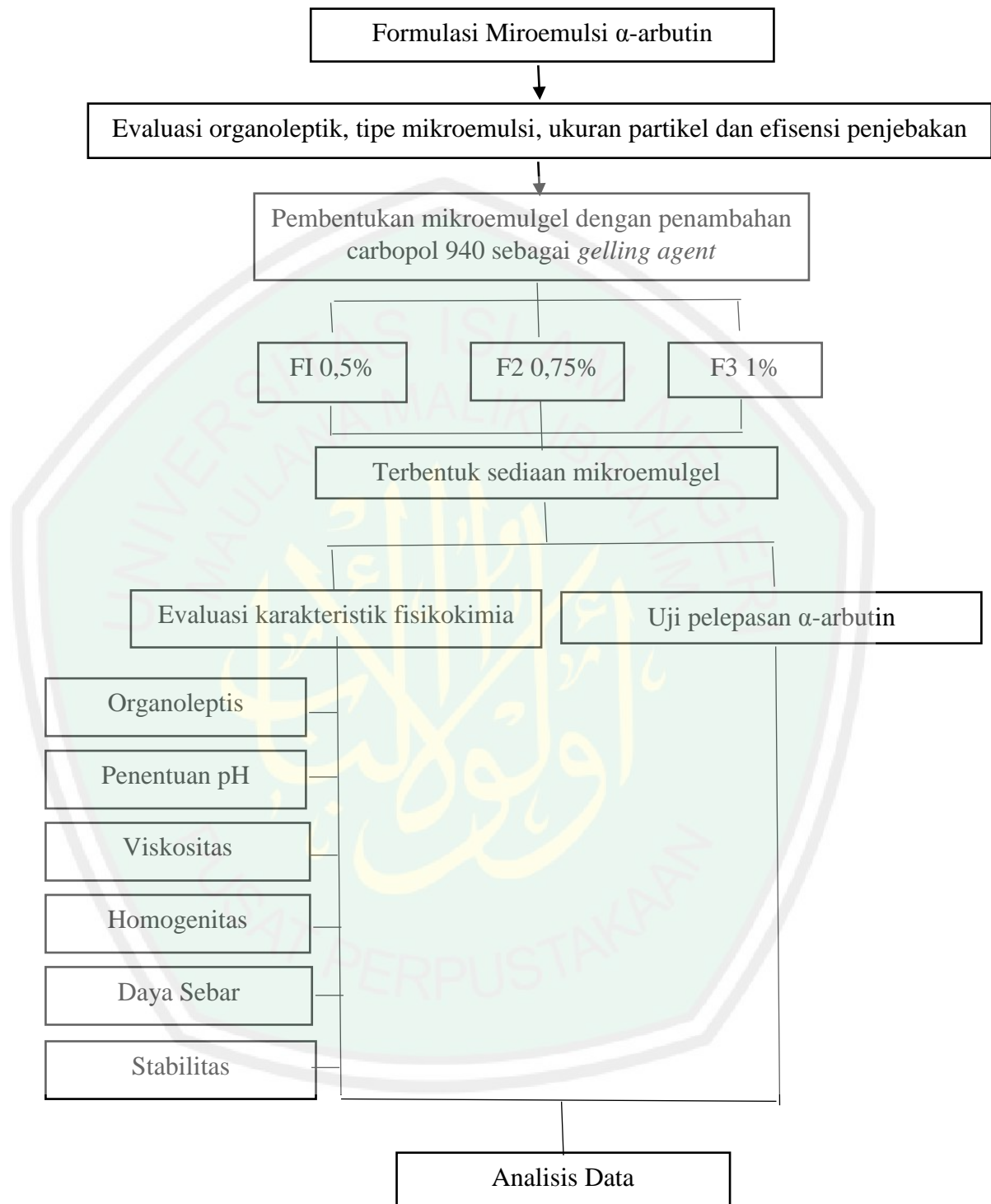
## BAB IV

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Rancangan Penelitian

Pada penelitian ini digunakan rancangan *pra experimental design* yang ditandai dengan tidak adanya variabel kontrol dan sampel tidak dipilih secara random (Sugiyono, 2011). Dalam penelitian ini tahap yang dilakukan adalah:

1. Membuat mikroemulsi  $\alpha$ -arbutin dengan metode emulsifikasi spontan.
2. Melakukan karakterisasi sediaan mikroemulsi meliputi tipe emulsi, ukuran partikel dan efisiensi pengebakan.
3. Mengubah sediaan menjadi mikroemulgel dengan penambahan *gelling agent* carbopol 940 dengan variasi konsentrasi 0,5% , 0,75% dan 1 %.
4. Melakukan karakterisasi sediaan mikroemulgel meliputi pengamatan organoleptik, pH, viskositas, homogenitas, daya sebar, stabilitas, ukuran partikel dan tipe emulsi.
5. Mengukur laju pelepasan  $\alpha$ -arbutin dalam sediaan mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin.
6. Menganalisis data karakteristik fisikokimia dan laju pelepasan  $\alpha$ -arbutin dalam sediaan mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin.



## 4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi program studi Farmasi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang yang dilakukan pada bulan April - Desember 2018.

## 4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

### 4.3.1 Variabel Penelitian

#### 1. Variabel bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah variasi konsentrasi carbopol 940 sebagai *gelling agent* (0,5%, 0,75% dan 1%).

#### 2. Variabel terikat

Variabel terikat pada penelitian adalah karakteristik fisikokimia mikroemulsi  $\alpha$ -arbutin (organoleptik, tipe mikroemulsi, ukuran partikel, dan efisiensi pengebakan). karakteristik mikroemulgel (organoleptik, pH, viskositas, homogenitas, stabilitas dan daya sebar) dan laju pelepasan  $\alpha$ -arbutin.

### 4.3.2 Definisi Operasional

1. Mikroemulsi merupakan sistem pembawa mikroemulsi yang stabil secara termodinamika dengan globul berdiameter 0,1-1  $\mu\text{m}$  yang dikombinasikan dengan *gelling agent* untuk membentuk viskositas yang lebih baik.

2. Karakterisasi : Proses yang dilakukan pada sediaan mikroemulgel untuk mengetahui kesesuaian sediaan yang dibuat dengan parameter yang telah ditentukan meliputi :

### 2.1 Karakterisasi Mikroemulsi $\alpha$ -arbutin

- a. Organoleptik : Tampilan fisik dari sediaan meliputi bentuk, warna dan aroma yang diamati secara langsung pada sediaan. Gel biasanya jernih dengan konsistensi setengah padat (Ansel, 1989)
- b. Ukuran partikel : Ukuran dari suatu partikel yang ada dalam sediaan yang diukur dengan *Partiel Size Analyzer*. Ukuran partikel mikroemulsi berkisar antara 0,1-1  $\mu\text{m}$  (Agrawal dan Satish, 2012).
- c. Tipe mikroemulsi : Tipe dari emulsi yang dibuat, baik itu tipe a/m (air dalam minyak) ataupun m/a (minyak dalam air) yang diuji dengan uji pengenceran.
- d. Efisiensi penjebakan : Kemampuan bahan aktif untuk bercampur dengan pembawa yang dilakukan dengan uji sentrifugas dan UV Visible.

### 2.2 Karakterisasi Mikroemulgel $\alpha$ -arbutin

- a. pH : Ukuran keasaman dari sediaan yang diukur menggunakan pH meter. Sediaan gel harus memiliki pH yang sesuai dengan pH kulit yaitu 4,5 – 6,5 (Tranggono, 2007).

- b. Viskositas : Ukuran kekentalan dari sediaan yang diukur menggunakan viskometer *Brookfield*. Nilai viskositas gel yang baik yaitu 2000-4000 cp (Garg *et al.*, 2002)
  - c. Homogenitas : Kesetaraan distribusi partikel dalam sediaan. Sediaan harus menunjukkan susunan yang homogen dan tidak terlihat adanya butiran kasar (Dirjen POM, 1986).
  - d. Stabilitas : Kestabilan sediaan jika disimpan dalam kondisi tertentu yang diuji dengan metode freeze thaw. Mikroemulgel dikatakan stabil jika viskositas kembali ke bentuk semula, warna tetap jernih dan tidak terjadi pemisahan fase (Jufri dkk., 2006)
  - e. Daya sebar : Kemampuan gel untuk menyebar pada kulit. Daya sebar 5-7 cm menunjukkan konsistensi semisolid yang sangat nyaman dalam penggunaan (Garg *et al.*, 2002).
3. Laju Pelepasan : Waktu yang diperlukan oleh zat aktif untuk lepas dari pembawa hingga dapat diabsorpsi oleh kulit.

#### **4.4 Alat dan Bahan Penelitian**

##### **4.4.1 Alat Penelitian**

Neraca analitik (*Shimadzu AVW 120 D*), beaker glass (*pyrex*), gelas ukur 100 mL (*Pyrex*) , pipet tetes, pipet volume, kaca arloji, batang pengaduk, mortar, stemper, membran selofan, termometer, magnetik stirrer (*Heidolph Germany Hei-Standart*), pH meter (*SenzPal Tester*), oven (*Binder*), Kulkas (Samsung), Sentrifugator (*Hettich Zentrifugen EBA 270*), Viscometer (*Brookfield Cone and*

*Plate, model :DV-III ULTRA CPE*), Spektrofotometer UV-Vis (*Shimadzu UV-1800*), *Particel Size Analyzer (Microtrac USA, Model Nanotrac wave II)*

#### 4.4.2 Bahan Penelitian

Isopropil myristat,  $\alpha$ -Arbutin, Propilen glikol (PT. Bratachem), Tween 80 (PT. Bratachem), Aquades,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , NaOH, Nipagin, Nipasol, Carbopol 940, TEA dan membran selofan.

#### 4.5 Prosedur Penelitian

Mikroemulsi  $\alpha$ -arbutin dibuat dalam tipe m/a (minyak dalam air) sebanyak 30 gr. Setelah terbentuk 30 gr sediaan mikroemulsi kemudian dibentuk menjadi mikroemulgel. Mikroemulgel dibuat dengan cara mencampurkan sediaan mikroemulsi sebanyak 20% dan basis gel sebanyak 80%. Adapun formula sediaan tersebut adalah sebagai berikut :

Tabel 4.1 Formulasi Mikroemulsi  $\alpha$ -Arbutin

No	Bahan	Fungsi	Konsentrasi (% b/b)
1.	$\alpha$ -arbutin	Bahan Aktif	10
2.	Tween 80	Surfaktan	16,82
3.	Span 80	Surfaktan	8,18
4.	Gliserin	Co Surfaktan	10
5.	Isopropil Myristat	Fase Minyak	28
7	DMSO	Pelarut	7
6.	Aquades	Fase Air	20

Tabel 4.2 Formulasi Mikroemulgel

No	Bahan	Fungsi	Konsentrasi (%b/b)		
			F1	F2	F3
1.	Mikroemulsi	Sediaan bahan aktif	20	20	20
2.	Carbopol 940	<i>Gelling agent</i>	<b>0,5</b>	<b>0,75</b>	<b>1</b>
3.	Nipagin	Pengawet	0,18	0,18	0,18
4.	Nipasol	Pengawet	0,02	0,02	0,02
5.	Propilen Glikol	Pelarut	5	5	5
6.	TEA	Pengalkali	0,25	0,5	0,75
7.	Aquades	Fase air	74,05	73,55	73,05

Keterangan :

F1 : Mikroemulgel dengan konsentrasi carbopol 940 0,5%

F2 : Mikroemulgel dengan konsentrasi carbopol 940 0,75%

F3 : Mikroemulgel dengan konsentrasi carbopol 940 1%

#### 4.5.1 Cara Pembuatan

##### 4.5.1.1 Cara Pembuatan Mikroemulsi $\alpha$ -Arbutin

Pembuatan mikroemulsi dilakukan dengan menggunakan metode emulsifikasi spontan yang dilakukan dengan cara membuat fase air yang terdiri dari aquades, tween 80 dan gliserin, serta fase minyak dari Isopropil Myristat dan span 80 kedua fase tersebut masing-masing dihomogenkan dengan stirer dengan kecepatan 500 rpm pada suhu 60 °C selama 10 menit. Setelah itu fase air dimasukkan kedalam fase minyak dan diaduk kecepatan 1000 rpm pada suhu 60 °C selama 10 menit, kemudian  $\alpha$ -arbutin dilarutkan dalam DMSO dan air lalu

dimasukkan dalam mikroemulsi dan diaduk kembali selama 50 menit. Mikroemulsi tersebut berhasil jika tampilan fisiknya jernih. (Levita dkk., 2015).

#### **4.5.1.2 Cara Pembuatan Mikroemulgel**

Gel dibuat dengan mengembangkan carbopol 940 yaitu dengan cara menaburkan carbopol 940 di atas aquades dalam mortar yang telah dipanaskan sebelumnya. Setelah ditaburkan ditunggu hingga mengembang lalu diaduk dan ditambah TEA sampai membentuk massa gel sambil di cek pH nya, kemudian ditambah dengan nipagin dan nipasol yang sebelumnya telah dilarutkan dalam propilen glikol (Wijaya, 2013). Pembentukan mikroemulgel dilakukan dengan menambahkan mikroemulsi  $\alpha$ -arbutin ke dalam basis gel dengan pengadukan hingga homogen.

### **4.6 Uji Karakteristik Sediaan**

Karakteristik sediaan meliputi organoleptik, pH, viskositas, homogenitas, daya sebar, stabilitas, ukuran partikel, tipe mikroemulsi dan efisiensi penjebakan.

#### **4.6.1 Uji Karakteristik Sediaan Mikroemulsi $\alpha$ -arbutin**

##### **A. Uji Organoleptik**

Pengamatan organoleptik dilakukan dengan cara mengamati tampilan fisik dari sediaan, meliputi bentuk, warna dan bau (Depkes RI, 1995). Gel biasanya jernih dengan konsistensi setengah padat (Ansel, 1989).

## **B. Uji Tipe Mikroemulsi**

Metode yang dipilih pada uji tipe emulsi adalah uji pengenceran. Uji ini dipilih karena merupakan uji yang paling sederhana diantara uji-uji yang lain serta membutuhkan waktu yang singkat. Uji tipe emulsi bertujuan untuk mengetahui tipe emulsi yang terbentuk. Uji ini dilakukan dengan cara mikroemulsi dilarutkan dengan aquadest. Jika mikroemulsi dapat larut dan tidak rusak atau membentuk globul maka tipe mikroemulsi adalah M/A. Sebaliknya jika air yang ditambahkan membentuk globul pada mikroemulsi maka tipe mikroemulsi adalah A/M (Putri, 2014)

## **C. Uji Ukuran Partikel**

Pengujian ukuran partikel dilakukan untuk mengetahui ukuran partikel dari mikroemulsi yang dilakukan dengan instrumen PSA (*Particel Size Analyzer*), dipilih metode ini karena hasilnya lebih akurat apabila dibandingkan dengan metode lainnya. Mikroemulsi dimasukkan ke dalam kuvet, kuvet yang telah diisi sampel kemudian dimasukkan kedalam sampel holder dan dilakukan analisis oleh instrumen (Yuliani dkk., 2016). Ukuran partikel mikroemulsi berkisar antara 0,1-1  $\mu\text{m}$  (Agrawal dan Satish, 2012).

## **D. Uji Efisiensi Penjebakan**

### **1. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat**

Larutan dapar fosfat pH 7,4 dibuat dengan cara mencampur 250 mL  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,2 M (6,8 gr  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) dan 195,5 mL NaOH 0,2 N (1,6 gr NaOH) yang kemudian dilarutkan hingga 1000 mL.

## **2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum $\alpha$ - Arbutin dalam Larutan Dapar pH 7,4**

Larutan Standart  $\alpha$ - arbutin konsentrasi 10 ppm diamati serapannya dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm dan ditentukan panjang gelombang maksimumnya dengan memilih panjang gelombang pada absorbansi yang paling tinggi.

## **3. Pembuatan Kurva Standart $\alpha$ -Arbutin dalam Dapar Fosfat pH 7,4**

Standart  $\alpha$ -arbutin ditimbang  $\pm 10$  mg . Kemudian dilarutkan dengan dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur 100 mL (Konsentrasi 100 ppm). Larutan tersebut diencerkan hingga didapatkan konsentrasi 1, 5, 10, 15, 20 dan 25 ppm. Kemudian Larutan tersebut diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis dan ditentukan panjang gelombang maksimumnya serta persamaan regresi liniernya.

Uji Efisiensi pengebakan dilakukan untuk mengetahui kadar  $\alpha$ -arbutin yang tejabak dalam sistem mikroemulsi. Uji efisiensi pengebakan ini dilakukan dengan dengan metode sentrifugasi. Dipilih metode sentrifugasi karena memerlukan waktu relatif singkat dan mampu menghasilkan efisiensi pengebakan relatif lebih besar dibandingkan metode dialisis dan filtrasi (Purwanti dkk., 2013). Sebanyak 1 g sediaan mikroemulsi  $\alpha$ -arbutin dilarutkan dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 hingga 10 mL, kemudian disentrifugasi selama 45 menit pada kecepatan 2500 rpm, sehingga didapatkan supernatan yang mengandung bahan aktif yang tidak terjabak

dalam sistem pembawa, kemudian supernatant tersebut dihitung kadarnya dengan spektrofotometer Uv-Vis pada panjang gelombang yang telah ditentukan (Octarika, 2017).

Efisiensi penjebaran (%EP) dihitung dengan rumus :

$$\%EP = \frac{MA-MB}{MA} \times 100\%$$

Keterangan :

MA = Jumlah senyawa aktif yang terdapat dalam formula

MB = Jumlah senyawa aktif yang terdeteksi pada supernatant (tidak terjerap).

#### 4.6.2 Uji Karakteristik Sediaan Mikroemulgel $\alpha$ -arbutin

##### A. Pengujian pH

Pengujian pH dilakukan untuk melihat pH mikroemulgel dan kesesuaiannya dengan pH kulit. Penentuan pH sediaan dilakukan dengan menggunakan pH meter yang dilakukan dengan cara ditimbang 1 gram sediaan lalu diencerkan dengan 9 mL aquades menggunakan batang pengaduk hingga homogen, kemudian elektroda dimasukkan kedalam sediaan yang telah diencerkan dan dicatat angka yang ditunjukkan oleh pH meter (Hendradi dkk., 2013). Sediaan gel harus memiliki pH yang sesuai dengan pH kulit yaitu 4,5 – 6,5 (Tranggono, 2007).

##### B. Pengujian Viskositas

Pengukuran viskositas dilakukan dengan Viscometer cone and plane vd-1. Sebanyak  $\pm 2$  mg dimasukkan dalam wadah sampel dan dilakukan pengukuran mulai dari kecepatan 0,5 hingga 100 rpm. Hasil viskositas dilihat saat pembacaan stabil. Pembacaan viskositas dilakukan pada setiap kecepatan sehingga diperoleh data berupa kecepatan (rpm), nilai viskositas (cp), dan torsi (%) (Atiqah, 2017).

### **C. Pengujian Homogenitas**

Pengujian homogenitas dilakukan dengan cara sampel gel dioleskan pada sekeping kaca atau bahan transparan lain yang cocok, sediaan harus menunjukkan susunan yang homogen dan tidak terlihat adanya butiran kasar (Dirjen POM, 1985).

### **D. Uji Stabilitas**

Pengujian stabilitas dilakukan untuk mengetahui kestabilan sediaan jika disimpan dalam keadaan tertentu. Uji stabilitas ini dilakukan dengan metode *cycling (Freeze thaw)* karena lebih mudah dalam pengamatan, yaitu dilihat tampilan fisik sediaan. Uji stabilitas ini dilakukan dengan cara sampel sebanyak  $\pm$  5 gram diuji kestabilan secara bergantian pada suhu dingin ( $4\pm 2$  °C) selama 24 jam dan dilanjutkan dengan penyimpanan sediaan pada suhu ( $40\pm 2$  °C) selama 24 jam (1 siklus). Pengujian ini dilakukan sebanyak 6 siklus dan diamati terjadinya perubahan fisik dari sediaan pada awal dan akhir pengujian yang meliputi organoleptik dan pH (Djajadisastra, 2009).

### **E. Pengujian Daya Sebar**

Pengujian daya sebar dilakukan dengan cara sediaan sebanyak 200 mg diletakkan diatas kaca bening berdiameter 20 cm dan ditutup dengan kaca bulat bening berdiameter 20 cm. Setelah itu diatasnya diberi beban seberat  $\pm$  125 g kemudian diukur diameter daya sebar nya (Mursyid, 2017). Daya sebar 5-7 cm menunjukkan konsistensi semisolid yang nyaman dalam penggunaan (Garg *et al.*, 2002).

## 4.7 Uji pelepasan $\alpha$ -arbutin

### 1. Preparasi Membran difusi

Membran difusi yang digunakan adalah membran selofan. Membran ini digunting sesuai dengan ukuran *disk* lalu direndam dalam aquades selama satu malam ( $\pm 12$  jam). Sebelum digunakan membran ditiriskan sampai tidak ada air yang menetes (Handayani dkk., 2012).

### 2. Penyiapan Sel Difusi

Sel difusi diisi dengan sediaan dan permukaannya diratakan dengan menggunakan sudip. Sediaan mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin ditutup dengan membran selofan yang telah disiapkan sebelumnya. Setelah itu diberi *ring* penyekat dari karet untuk mencegah kebocoran kemudian diklem dengan lempengan sel yang lain dengan rapat (Handayani dkk., 2012).

Pengujian pelepasan  $\alpha$ -arbutin menggunakan *sel difusi Franz*, yang dilengkapi dengan kompartemen donor dan reseptor. Sebagai media disolusi digunakan dapar fosfat salin pH 7,4 sebanyak 500 mL dan sebagai membran digunakan selofan yang telah disiapkan sebelumnya. Sel difusi berbentuk pipih yang telah diisi dimasukkan dalam bejana pada alat uji disolusi. Suhu percobaan ditur pada  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Paddle diputar dengan kecepatan 100 rpm dan segera dicatat sebagai waktu ke nol. Pada menit ke ke-15, 30, 60, 90, 240 dan 360 diambil cuplikan sebanyak 5 mL. Setiap cuplikan yang diambil diganti dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 dengan jumlah yang sama. Cuplikan tersebut kemudian diamati serapannya dengan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

Konsentrasi  $\alpha$ -arbutin dihitung dengan menggunakan persamaan regresi kurva standart  $\alpha$ -arbutin dalam dapar fosfat pH 7,4 (Anggraeni dkk., 2012). Kadar zat aktif pada sampel dapat ditentukan dan dikoreksi menggunakan rumus koreksi Wurster untuk mendapatkan kadar yang sebenarnya dengan memperhitungkan pengenceran media pelepasan. Adapun rumus koreksi Wurster adalah :

Keterangan :

C <sub>n</sub>	= Kadar Sebenarnya setelah dikoreksi (ppm)
C' <sub>n</sub>	= Kadar terbaca (hasil perhitungan dari nilai serapan sampel yang terbaca pada spektrofotometer) dalam ppm
C <sub>s</sub>	= Kadar terbaca dari sampel sebelumnya
a	= Volume sampel yang diambil
b	= Volume media

#### 4.8 Analisis Data

Data yang diperoleh kemudian dianalisis dan diolah dengan uji normalitas yang akan menguji data yang dihasilkan berdistribusi normal atau berdistribusi tidak normal. Persamaan regresi dikatakan baik jika mempunyai data variabel bebas dan data variabel terikat berdistribusi mendekati normal atau normal sama sekali, dapat dikatakan normal apabila memiliki  $p$ -value > 0,05 (Sunyoto dan Ari, 2013). Setelah itu dilanjutkan dengan uji homogenitas, dilakukan agar teruji dengan pasti bahwa varians kelompok-kelompok sampel itu homogen, data dikatakan homogen bila memiliki  $p$ -value > 0,05 (Yusri, 2013).

Pengujian akan dilanjutkan dengan uji one way ANOVA apabila nilai P uji normalitas dan homogenitas lebih besar dari taraf nyata (0,05) ( $p > 0,05$ ), maka pengujian dapat dilanjutkan karena telah terpenuhi syarat untuk uji ANOVA (Latuconsina dkk., 2014). Uji one way ANOVA dilakukan dengan software SPSS versi 16. Analisis anova digunakan untuk melihat adanya perbedaan rata-rata dari setiap kelompok perlakuan. Data dikatakan berbeda signifikan apabila memiliki nilai *p-value*  $< 0,05$

Langkah selanjutnya jika terdapat perbedaan yang signifikan maka dilanjutkan dengan Uji LSD yang dilakukan untuk melihat perbedaan signifikan nilai rata-rata antara setiap kelompok perlakuan yang mengalami perbedaan secara statistik (Latuconsina dkk., 2014). Uji ini dimaksudkan untuk membandingkan nilai dari setiap pasangan-pasangan rata-rata (pairs of mean) yang bertujuan untuk menentukan bagian yang ditolak dari serangkaian pengujian (Sudjana, 1994). Adanya perbedaan signifikan pada uji ini di tandai dengan nilai *p-value*  $< 0,05$ .

## BAB V

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Arbutin merupakan salah satu bahan pencerah kulit yang bekerja sebagai penghambat produksi melanin pada manusia dengan menghambat aktivitas tirosinase. Namun arbutin bersifat hidrofil sehingga sulit menembus barrier kulit terluar yaitu stratum korneum (Suciati dkk., 2011). Oleh karena itu untuk mengatasinya dapat dibuat dalam sediaan mikroemulsi, karena mikroemulsi telah terbukti meningkatkan penyerapan pada kulit baik untuk obat lipofilik ataupun hidrofilik jika dibandingkan dengan sistem pembawa konvensional (Lawrence and Rees, 2000).

Mikroemulsi merupakan sediaan transparan yang sifatnya stabil secara termodinamika dan merupakan campuran dari dua larutan yang tidak saling campur yakni air dan minyak yang distabilkan dengan surfaktan. Mikroemulsi juga memiliki tegangan antarmuka yang rendah (Mishra *et al.*, 2014). Mikroemulsi memiliki droplet berukuran 0,1-1  $\mu\text{m}$  (Agrawal dan Satish, 2012). Selain itu mikroemulsi juga dapat meningkatkan sistem penghantaran obat dari sediaan konvensional seperti emulsi dan gel (Madhav and Gupta, 2017). Namun sediaan mikroemulsi memiliki viskositas yang rendah, sehingga kurang cocok untuk kulit, maka dibuat dalam sediaan gel dengan carbopol 940 sebagai *gelling agent*.

Berbagai bentuk sediaan dan sistem penghantaran obat merupakan salah satu bukti kebesaran Allah SWT. seperti dalam Firman Allah SWT. dalam surat Al-Furqan/25 : 2

وَالَّذِي قَدَّرَ فَهَدَىٰ (۳)

Artinya : “*dan yang menentukan kadar (masing-masing) dan memberi petunjuk*”  
(QS. A-A'la 87:3).

Pada ayat diatas dapat dimaknai bahwa Allah telah menciptakan seluruh langit dan bumi sesuai dengan kadarnya, agar dapat menjalankan fungsinya masing-masing. Seperti halnya mikroemulsi yang memiliki ukuran partikel kecil, dapat berfungsi untuk meningkatkan penetrasi bahan aktif. Konsentrasi gelling agent carbopol 940 juga harus diperhatikan kadarnya agar bisa menghasilkan sediaan yang memiliki kemampuan maksimal dalam penghantaran obat transdermal.

## **5.1 Mikroemulsi $\alpha$ -arbutin**

### **5.1.1 Pembuatan Mikroemulsi $\alpha$ -arbutin**

Pembuatan mikroemulsi  $\alpha$ -arbutin diawali dengan percobaan pendahuluan yang dilakukan untuk menentukan komposisi bahan yang sesuai untuk menghasilkan sediaan yang jernih dan stabil. Adapun hal-hal yang harus diperhatikan dalam uji pendahuluan ini yaitu konsentrasi surfaktan, kosurfaktan, minyak dan air, selain itu perlu diperhatikan juga mekanisme pembuatan mikroemulsi itu sendiri yang meliputi kecepatan pengadukan, waktu pengadukan dan suhu.

Mikroemulsi dibuat dengan metode emulsifikasi spontan yang dilakukan dengan cara mencampurkan sebagian konsentrasi air, tween 80 dan gliserin sebagai fase air, kemudian Span 80 dan Isopropil miristat dicampur sebagai fase minyak, masing-masing fase tersebut diaduk dengan kecepatan 500 rpm pada suhu 60 °C

selama 10 menit, setelah itu fase air dimasukkan dalam fase minyak dan diaduk dengan kecepatan 1000 rpm pada suhu 60 °C selama 10 menit. Pemanasan pada tahap ini bertujuan untuk memudahkan pencampuran serta dapat membantu menurunkan tegangan antar muka diantara kedua fase (Wulandari, 2017). Bahan aktif yang digunakan yaitu  $\alpha$ -arbutin dilarutkan dalam campuran Dimethyl Sulfoxide (DMSO) dan aquades. DMSO digunakan karena merupakan pelarut yang dapat melarutkan hampir semua senyawa polar maupun non polar. Proses pelarutan ini disertai dengan pengadukan dan pemanasan pada suhu 60 °C sampai bening. Setelah bahan aktif larut kemudian dimasukkan pada mikroemulsi yang telah terbentuk dan diaduk kembali selama 50 menit.

Proses pengadukan dapat mendispersikan fase air ke dalam fase minyak. Hal ini dapat disebabkan karena pengadukan memberikan energi kinetika yang dapat menyebabkan fase terdispersi terpecah menjadi globul-globul kecil. Proses pengadukan ini mempengaruhi pembentukan mikroemulsi. Jika terlalu cepat akan terjadi turbulensi yang dapat menyebabkan ukuran globul menjadi tidak rata, sedangkan pengadukan yang terlalu lambat akan menyebabkan sediaan tidak homogen (Jufri dkk., 2009). Pengadukan terlalu singkat terhadap mikroemulsi yang jernih akan berkabut karena penggumpalan partikel-partikel (Rahayu, 2015).

Mikroemulsi  $\alpha$ -arbutin dibuat dengan replikasi 3 kali, pada formula mikroemulsi ini digunakan 2 macam surfaktan yaitu tween 80 dan Span 80. Kombinasi kedua surfaktan ini dapat menghasilkan mikroemulsi yang lebih stabil daripada penggunaan tunggal (Kusumowardani, 2010). Hal tersebut disebabkan karena kedua surfaktan tersebut memiliki nilai HLB yang berbeda yaitu Tween 80

nilai HLB nya 15 yang larut dalam air sedangkan Span 80 memiliki nilai HLB 4,3 yang larut dalam minyak. Pada formula ini juga digunakan kosurfaktan yaitu gliserin yang berfungsi untuk mendapatkan nilai tegangan antar muka minyak-air yang lebih rendah. Kosurfaktan akan memperbaiki karakteristik surfaktan apabila dikombinasikan (Ayirala, 2002). Gliserin dapat membantu menstabilkan mikroemulsi yang terbentuk, sehingga dapat memperkuat dinding misel pada mikroemulsi agar zat aktif yang terperangkap dalam misel tetap berada dalam misel untuk menjaga stabilitasnya (Sulastri dkk., 2017).

Fase minyak yang digunakan pada mikroemulsi ini adalah isopropil miristat, penggunaan isopropil miristat dalam mikroemulsi dapat membuat sediaan menjadi lebih stabil (Dewi, 2010). Selain itu juga merupakan salah satu jenis peningkat penetrasi yang tidak mudah teroksidasi dan tidak mengiritasi (Rachmawati, 2013). Konsentrasi isopropil miristat yang dipilih didasarkan pada penggunaan isopropil miristat untuk sediaan topikal yaitu <50 % (Rowe *et al.*, 2009). Bahan aktif yang digunakan yaitu  $\alpha$ -arbutin dilarutkan dalam dimetil sulfoksida (DMSO) karena kelarutannya dalam air pada formula kurang maksimal, sehingga dibutuhkan DMSO sebanyak 7% untuk meningkatkan kelarutan. Sediaan Mikroemulsi yang terbentuk berwarna kuning bening, cair dan juga homogen.

## **5.1.2 Evaluasi Mikroemulsi $\alpha$ -arbutin**

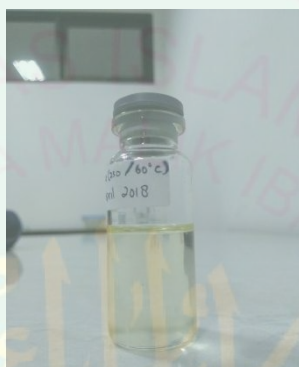
### **5.1.2.1 Uji Organoleptik**

Uji organoleptik dilakukan untuk mengetahui bahwa karakteristik fisik sediaan sudah sesuai dengan kriteria yang diinginkan. Uji ini dilakukan dengan cara

mengamati langsung sediaan secara visual berdasarkan bentuk, warna dan bau sediaan.

Tabel 5.1 Hasil Uji Organoleptis Mikroemulsi  $\alpha$ -arbutin

Bentuk	Warna	Bau
liquid	Kuning bening	Khas (Tween 80)



Gambar 5.1 Sediaan Mikroemulsi  $\alpha$ -arbutin

Berdasarkan gambar 5.1, sediaan mikroemulsi  $\alpha$ -arbutin berbentuk cair/liquid dan berwarna kuning bening hal tersebut sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa mikroemulsi adalah sistem dispersi minyak dan air yang secara termodinamika stabil, transparan atau jernih (El-Laithy, 2003). Sediaan ini memiliki bau khas tween 80 karena formula sediaan ini menggunakan tween 80 yang cukup banyak.

#### 5.1.2.2 Uji Tipe Mikroemulsi

Uji ini dilakukan untuk mengetahui tipe mikroemulsi yang terbentuk apakah memiliki tipe air dalam minyak (a/m) atau minyak dalam air (m/a). Uji ini dilakukan dengan metode pengenceran, yang dilakukan dengan cara mengencerkan mikroemulsi dengan air. Jika mikroemulsi tercampur baik dengan air, maka tipe

mikroemulsi adalah m/a. Sebaliknya jika air yang ditambahkan membentuk globul pada mikroemulsi maka tipe mikroemulsi adalah a/m (Martin *et al.*, 1990).

Pada saat sediaan mikroemulsi diencerkan dalam air maka mikroemulsi tercampur dengan air dan tidak membentuk larutan dengan globul-globul minyak (Gambar 5.2). Oleh karena itu dapat dikatakan bahwa mikroemulsi yang dibuat memiliki tipe minyak dalam air. Mikroemulsi tipe m/a sendiri terjadi jika minyak adalah fase terdispersi dan air adalah medium pendispersi (Gennaro, 1990). Pada formula mikroemulsi digunakan surfaktan tween 80 dan span 80, dimana konsentrasi tween 80 lebih tinggi dan sifatnya hidrofil, sehingga sediaan yang dihasilkan bersifat minyak dalam air.



Gambar 5.2 Hasil Uji Tipe Mikroemulsi  $\alpha$ -arbutin

### 5.1.2.3 Uji Ukuran Partikel

Uji ukuran partikel mikroemulsi dilakukan untuk mengetahui apakah ukuran partikel sediaan yang dihasilkan sudah sesuai dengan ukuran partikel yang seharusnya yaitu 0,1-1  $\mu\text{m}$  (Harwansh *et al.*, 2010). Uji ukuran partikel ini dilakukan dengan *Particel Size Analyzer* (PSA). Hasil yang diperoleh dari uji ini yaitu berupa ukuran partikel (nm) dan Indeks polidispersitas (IP), ukuran IP

menunjukkan keseragaman ukuran partikel dalam sediaan, sehingga diperoleh hasil uji ukuran partikel dan IP dalam sediaan mikroemulsi dan emulsi sebagai berikut :

Tabel 5.2 Hasil Uji Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas

Hasil	Replikasi			Rata-rata $\pm$ SD
	I	II	III	
Ukuran Partikel	0,302 $\mu\text{m}$	0,479 $\mu\text{m}$	0,335 $\mu\text{m}$	0,372 $\pm$ 0,1
IP	0,10	1,49	0,01	0,53 $\pm$ 0,83

Bedasarkan tabel 5.2 dapat dilihat bahwa mikroemulsi memiliki rata-rata ukuran partikel sebesar 0,372  $\mu\text{m}$ , yang telah memasuki rentang ukuran partikel yang sesuai. Mikroemulsi lebih mudah menembus kulit karena mempunyai ukuran partikel yang kecil, sehingga dapat mempengaruhi permeabilitas obat ke dalam kulit (Chandra dan sharma, 2008). Semakin kecil ukuran partikel maka akan semakin mudah masuk ke dalam sel dan semakin meningkat absorpsinya di dalam tubuh (Mannuela, 2016). Partikel berukuran kecil (mikro) dapat membuat pelepasan obat lebih cepat karena memiliki luas area yang lebih lebar daripada partikel yang lebih besar (makro). (Chun *et al.*, 2018).

Nilai IP (Indeks Polidispersitas) menunjukkan distribusi ukuran partikel dalam sediaan, dari tabel 5.2 dapat dilihat rata-rata nilai IP Mikroemulsi sebesar 0,53. Apabila nilai Indeks polidispersitas mendekati 0 menunjukkan dispersi ukuran partikel yang homogen sedangkan lebih dari 0,5 menunjukkan heterogenitas yang tinggi, sampel dengan nilai indeks polidispersitas  $>0,7$  memiliki distribusi ukuran yang sangat luas (Mannuela, 2016), sehingga Nilai IP

Mikroemulsi yaitu 0,53 masih termasuk dalam rentang yang sempit, sehingga ukuran partikelnya homogen.

### 5.1.2.3 Uji Efisiensi Penjebakan

Efisiensi penjebakan dilakukan untuk mengetahui jumlah  $\alpha$ -arbutin yang terjerap dalam sistem mikroemulsi. Sebelum dilakukan uji penjebakan, terlebih dahulu dibuat larutan dapar fosfat 7,4 dan dilakukan pengukuran panjang gelombang maksimum  $\alpha$ -arbutin yang dilakukan seperti dibawah ini:

#### 1. Pembuatan Dapar Fosfat pH 7,4

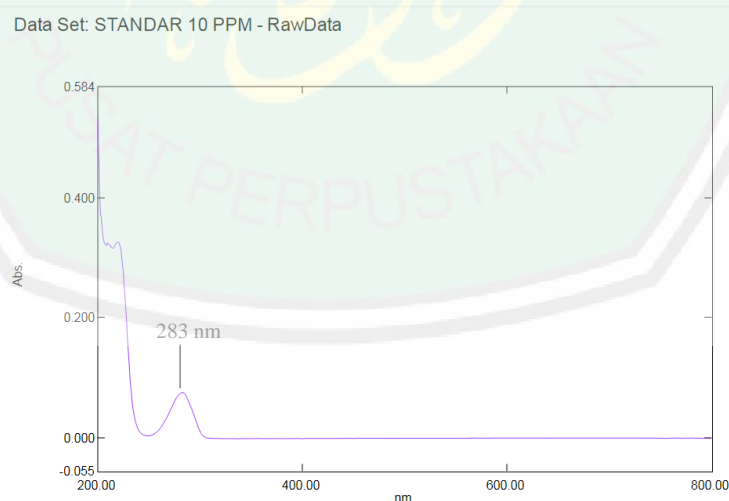
Larutan dapar adalah campuran asam lemah dan basa konjugasinya atau sebaliknya yang dapat mempertahankan pH konstan dengan penambahan asam, basa dan pengenceran (Herawati, 2008). Larutan dapar fosfat pH 7,4 terbuat dari 2 bahan utama yakni kalium dihidrogenfosfat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) sebagai asam lemah dan natrium hidroksida ( $\text{NaOH}$ ) sebagai basa kuat.  $\text{OH}^-$  yang berasal dari  $\text{NaOH}$  bereaksi dengan  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  menghasilkan monohidrogen fosfat sehingga terbentuk larutan dapar.  $\text{NaOH}$  mampu menyeimbangkan  $\text{H}^+$  dari  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  sehingga mampu berfungsi sebagai larutan dapar. Adapun reaksi yang terjadi ketika  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  direaksikan dengan  $\text{NaOH}$  adalah sebagai berikut (Herawati, 2008) :



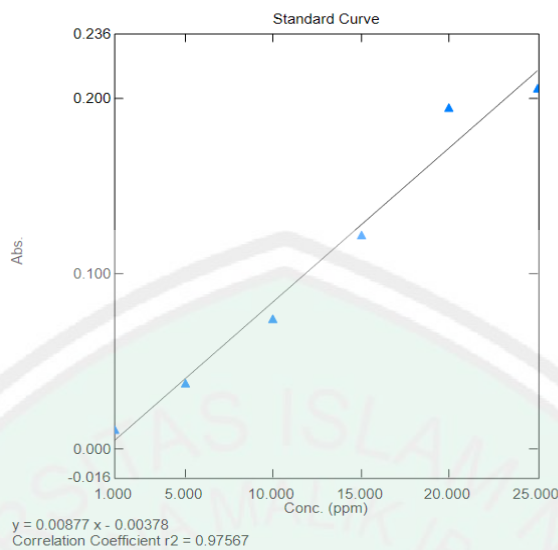
Larutan dapar tersebut digunakan sebagai pelarut saat sentrifugasi serta sebagai larutan dalam uji pelepasan. pH yang dipilih pH 7,4 karena sesuai dengan pH cairan tubuh manusia yaitu 7,4.

## 2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum $\alpha$ -arbutin dalam Dapar Fosfat pH 7,4

Penentuan panjang gelombang maksimum ( $\lambda$ -maks)  $\alpha$ -arbutin dalam Dapar Fosfat pH 7,4 ditentukan dengan mencari serapan standart  $\alpha$ -arbutin 10 ppm pada panjang gelombang 200 - 400 nm. Pengukuran serapan tersebut menghasilkan panjang gelombang sebesar 283 nm seperti pada gambar 5.3. Nilai serapan dari beberapa larutan standart  $\alpha$ -arbutin yaitu 1,5,10,15,20 dan 25 ppm kemudian dihitung persamaan regresi liniernya dan diperoleh nilai  $r = 0,97567$  dengan persamaan  $y = 0,00877x - 0,00378$  seperti pada gambar 5.4.



Gambar 5.3 Kurva Penentuan Panjang Gelombang



Gambar 5.4 Kurva Larutan Standart  $\alpha$ -arbutin dalam Dapar Fosfat pH 7,4

Hasil pembuatan dapar fosfat pH 7,4 yang diperoleh kemudian digunakan sebagai pelarut sampel saat sentrifugasi. Setelah itu hasil sentrifugasi diambil dan diuji dengan UV-Vis menggunakan panjang gelombang maksimum  $\alpha$ -arbutin yaitu 283 nm dan didapatkan nilai serapan. Kemudian dihitung efisiensi penjebakannya (Lampiran 6) dan hasilnya dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 5.3 Hasil Uji Efisiensi Penjebakan Mikroemulsi  $\alpha$ -arbutin

Replikasi			Rata-rata $\pm$ SD
R1	R2	R3	
95,97%	95,64%	96,39%	96% $\pm$ 0,376

Menurut USP 32-NF tahun 2009, suatu sediaan transdermal telah memenuhi standart apabila kadar bahan aktif dalam sediaan berada pada rentang 85%-115%. Berdasarkan hasil perhitungan nilai efisiensi penjebakan pada mikroemulsi diatas dapat dilihat kadar obat yang terjerap telah memenuhi standart yang ditentukan.

## **5.2 Mikroemulgel $\alpha$ -arbutin**

### **5.2.1 Pembuatan Mikroemulgel $\alpha$ -arbutin**

Pembuatan mikroemulgel terdiri dari 20% sistem mikroemulsi dan 80% basis gel. Basis gel terbuat dari carbopol 940 dikembangkan dengan cara menaburkan carbopol 940 diatas aquades panas dalam mortar yang telah dipanaskan sebelumnya agar carbopol dapat mengembang lebih sempurna. Setelah ditaburkan ditunggu hingga mengembang lalu diaduk dan ditambah TEA sampai membentuk massa gel sambil dicek pH nya, kemudian ditambah dengan nipagin dan nipasol sebagai pengawet yang sebelumnya telah dilarutkan dalam propilen glikol.

Setelah basis gel terbentuk kemudian ditambahkan mikroemulsi  $\alpha$ -arbutin ke dalam basis gel disertai pengadukan hingga homogen. Konsentrasi carbopol yang digunakan pada formula ini ada 3 variasi yaitu 0,5%, 0,75% dan 1%, sehingga hasil akhir mikroemulgel ada 3 formula yakni F1 untuk 0,5% carbopol 940, F2 untuk 0,75% carbopol 940 dan F3 untuk 1% carbopol 940.

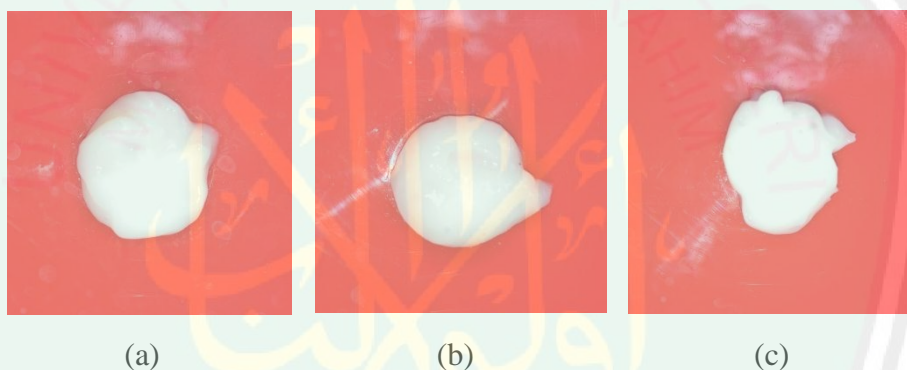
### **5.2.2 Evaluasi Mikroemulgel $\alpha$ -arbutin**

#### **5.2.2.1 Uji Organoleptik**

Uji organoleptik dilakukan untuk mengetahui bahwa karakteristik fisik sediaan sudah sesuai dengan kriteria yang diinginkan. Uji ini dilakukan dengan cara mengamati langsung sediaan secara visual berdasarkan bentuk, warna, dan bau sediaan. Hasil Uji organoleptik sediaan mikroemulgel Mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin dapat dilihat seperti tabel dibawah

Tabel 5.4 Hasil Uji Organoleptik Mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin

Formula	Pemeriksaan	Mikroemulgel $\alpha$ -arbutin
F1	Bentuk	Semisolid
	Warna	Putih
	Bau	Tidak berbau
F2	Bentuk	Semisolid
	Warna	Putih
	Bau	Tidak berbau
F3	Bentuk	Semisolid
	Warna	Putih
	Bau	Tidak berbau

Gambar 5.5 Sediaan Mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin (a) 0,5% (b) 0,75% (c) 1%

Pada gambar 5.5 dapat dilihat bahwa sediaan mikroemulgel pada semua formula memiliki bentuk sediaan semisolid hal tersebut sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa gel merupakan sediaan farmasetik semisolid yang diaplikasikan pada kulit sebagai suatu sistem semi-padat (Priyambodo, 2006). Namun seiring dengan meningkatnya konsentrasi carbopol 940, maka tingkat konsistensi kekentalan (viskositas) sediaan semakin meningkat, hal tersebut

dikarenakan carbopol 940 berperan sebagai *gelling agent* yang dapat meningkatkan kekentalan sediaan.

Sediaan mikroemulgel yang dihasilkan berwarna putih, dimana hal tersebut tidak sesuai dengan standart sediaan gel yang seharusnya jernih dan tembus cahaya. Akan tetapi basis gel (carbopol 940) yang dibuat memiliki tampilan fisik yang sangat jernih dan memenuhi standart seperti pada gambar 5.6. Oleh karena itu, sediaan mikroemulgel yang tidak jernih dimungkinkan berasal dari bahan pembentuk sediaan mikroemulsi. Adapun dari segi aroma, sediaan mikroemulgel ini tidak memiliki bau yang khas.



Gambar 5.6 Basis Gel Sebelum ditambah Mikroemulsi

#### 5.2.2.2 Uji pH

Uji pH ini dilakukan untuk mengetahui apakah pH sediaan sudah sesuai dengan pH kulit yaitu 4,5- 6,5 (Tranggono, 2007). Jika pH terlalu basa dapat mengakibatkan kulit kering, sedangkan jika pH terlalu asam dapat memicu terjadinya iritasi kulit (Mukhlisah dkk., 2016). Uji pH ini dilakukan dengan pH meter dan didapatkan hasil seperti berikut :

Tabel 5.5 Hasil Uji pH Mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin

Formula	Replikasi			Rata-rata $\pm$ SD
	I	II	III	
F1	5,0	5,0	4,9	4,96 $\pm$ 0,06
F2	4,9	4,8	4,8	4,83 $\pm$ 0,06
F3	4,8	4,9	4,8	4,83 $\pm$ 0,06

Hasil pengukuran pH pada tabel 5.5 menunjukkan bahwa semua formula memiliki nilai pH yang sesuai dengan rentang pH kulit yaitu 4,5- 6,5 (Tranggono, 2007). Selain itu juga dapat dilihat bahwa tidak ada perbedaan yang terlalu jauh antara ketiga formula mikroemulgel. Semakin tinggi konsentrasi carbopol 940, maka pH sediaan semakin menurun atau sama. Hal tersebut sesuai dengan penelitian lain dalam sediaan antiseptik tangan minyak atsiri bunga lavender yang menggunakan tiga macam konsentrasi carbopol, didapatkan hasil bahwa semakin tinggi konsentrasi carbopol, maka semakin rendah pH sediaan (Astuti dkk., 2017). Carbopol dalam formula mempengaruhi pH sediaan, kemungkinan dapat disebabkan karena carbopol yang terdispersi dalam air bersifat asam (Nariswari, 2011), sehingga semakin tinggi konsentrasi carbopol akan semakin asam.

Selanjutnya masing-masing data pH dianalisis menggunakan uji normalitas, uji homogenitas dan uji ANOVA menggunakan software SPSS 16.0 (Lampiran 7). Uji normalitas dilakukan menggunakan *One Sample Kolmogorov-Smirnov Test* dimana diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,761, karena  $p\text{-value} > 0,05$  sehingga nilai pH tersebut dinilai normal. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas dengan one way ANOVA dimana diperoleh hasil nilai signifikansi sebesar 1,000, karena

memiliki  $p$ -value  $> 0,05$  sehingga nilai pH tersebut dinilai homogen. Selanjutnya dilakukan uji One way ANOVA untuk mengetahui perbedaan dari tiap formula. Hasil uji One Way ANOVA pada ketiga formula mikroemulgel memiliki nilai 0,068, karena mikroemulgel memiliki  $p$ -value  $> 0,05$ , sehingga dapat dikatakan bahwa tidak ada perbedaan pH yang signifikan antar tiap formula. Hasil uji *Post Hoc* pada mikroemulgel menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan pH yang signifikan antara F1, F2 dan F3.

### 5.2.2.3 Uji Viskositas

Uji viskositas dilakukan untuk mengetahui tingkat kekentalan suatu sediaan, Uji ini dilakukan menggunakan instrument Viscometeter *Brookfield*, sehingga hasil uji viskositas dari sediaan mikroemulgel dapat dilihat seperti pada tabel 5.6.

Tabel 5.6 Hasil Uji Viskosias Mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin

Formula	Replikasi			Rata-rata $\pm$ SD
	I	II	III	
F1	1367	1557	1839	1587,67 $\pm$ 237,49
F2	2432	2016	2309	2252,33 $\pm$ 213,71
F3	2023	3042	2970	2678,33 $\pm$ 568,68

Pada tabel 5.6 dapat dilihat konsentrasi carbopol 940 0,5% memiliki nilai viskositas sebesar 1587,67 Cp, dimana hasil tersebut belum memasuki rentang nilai viskositas sediaan gel yang baik yaitu 2000-4000 cp (Garg *et al.*, 2002). Sedangkan carbopol 940 dengan konsentrasi 0,75% memiliki rata-rata viskositas sebesar 2252,33 dan konsentrasi 1% viskositasnya sebesar 2678,33, kedua konsentrasi tersebut memiliki viskositas yang telah memasuki rentang nilai viskositas yang

baik. Semakin tinggi konsentrasi carbopol 940 maka viskositas sediaan juga semakin meningkat. Hal tersebut disebabkan karena carbopol 940 merupakan polimer, semakin banyak carbopol 940 maka akan semakin banyak polimer yang mengalami *cross link* dan membentuk massa gel. Akibatnya konsistensi sediaan gel pada suatu wadah akan meningkat yang ditandai adanya peningkatan pada nilai viskositas (Ande, 2014).

Viskositas suatu sediaan berbanding terbalik dengan daya sebar sediaan, semakin tinggi viskositas, maka daya sebar sediaan akan semakin rendah begitu pula sebaliknya. Viskositas berbanding lurus dengan daya lekat sediaan pada kulit, semakin tinggi viskositas, maka daya lekatnya semakin tinggi. Begitu juga daya lekat juga berbanding lurus dengan daya serap, semakin lama gel meyerap pada kulit maka sediaan semakin efektif karena absorpsi zat aktifnya meningkat (Octavia, 2016). Oleh karena itu semakin tinggi viskositas sediaan akan semakin efektif absorpsinya ke dalam kulit.

Selanjutnyamasing-masing data daya sebar dianalisis menggunakan uji normalitas, uji homogenitas dan uji ANOVA menggunakan software SPSS 16.0 (Lampiran 8). Uji normalitas dilakukan menggunakan *One Sample Kolmogorov-Smirnov Test* dimana diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,978, karena memiliki  $p\text{-value} > 0,05$  sehingga nilai viskositas tersebut dinilai normal. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas dengan one way ANOVA dimana diperoleh hasil nilai signifikansi sebesar 0,087, karena memiliki  $p\text{-value} > 0,05$  sehingga nilai viskositas tersebut dinilai homogen. Selanjutnya dilakukan uji *One way ANOVA*

untuk mengetahui perbedaan dari tiap formula. Hasil uji *One Way ANOVA* pada ketiga formula mikroemulgel memiliki nilai 0,033, karena memiliki  $p\text{-value} < 0,05$ , maka dapat dikatakan bahwa ada perbedaan viskositas yang signifikan antar formula. Hasil uji *Post Hoc* menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan antara F1 terhadap F3 dan F3 terhadap F1

#### 5.2.2.4 Uji Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan untuk mengetahui kehomogenan sediaan mikroemulgel. Syarat dari homogenitas sediaan yaitu tidak boleh mengandung bahan kasar yang bisa diraba (Syamsuni, 2006). Uji ini dilakukan dengan cara sediaan dioleskan pada sekeping kaca kemudian diamati secara visual. Setelah diamati sediaan pada seluruh formula memiliki sediaan yang homogen yaitu ditandai dengan tidak terlihat adanya partikel-partikel kecil maupun besar yang saling memisah seperti pada gambar 5.7. Hal tersebut telah memenuhi syarat kehomogenan sediaan gel yaitu sediaan harus menunjukkan susunan yang homogen dan tidak terlihat adanya butiran kasar (Dirjen POM, 1985).



Gambar 5.7 Hasil Uji Homogenitas Mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin

### 5.2.2.5 Uji Stabilitas

Uji stabilitas dilakukan untuk mengetahui apakah sediaan yang terbentuk stabil saat disimpan pada berbagai suhu. Pengujian kestabilan ini perlu dilakukan karena untuk memastikan sediaan stabil saat disimpan beberapa lama sampai digunakan oleh pengguna. Ketidakstabilan obat dapat mengakibatkan terjadinya penurunan sampai hilangnya khasiat obat, yang mana juga dapat menyebabkan toksik bagi pengguna. Uji kestabilan suatu sediaan dapat dideteksi dari perubahan sifat fisika, kimia serta penampilan dari suatu sediaan (Ansel, 1989). Stabilitas suatu sediaan dapat dipengaruhi oleh faktor luar seperti suhu, kelembaban, udara dan cahaya (Waney *et al.*, 2012).

Uji stabilitas ini menggunakan metode *freeze-thaw* dimana sediaan akan disimpan pada suhu tinggi ( $40 \pm 2$  °C) selama 24 jam dan dilanjutkan pada suhu rendah ( $4 \pm 2$  °C) selama 24 jam yang dihitung 1 siklus. Uji ini dilakukan sebanyak 6 siklus yang kemudian diikuti dengan pengujian organoleptis dan pH. Nilai pH setelah diuji diharapkan sesuai dengan pH kulit yaitu 4,5- 6,5 (Tranggono, 2007). Setelah itu dilakukan analisis statistik menggunakan *paired t-test* untuk membandingkan nilai pH sebelum dan sesudah uji stabilitas. Hal ini dilakukan untuk mengetahui apakah ada perbedaan nilai pH saat penyimpanan pada suhu berbeda-beda.

#### 1. Suhu Tinggi ( $40 \pm 2$ °C)

Sediaan mikroemulgel saat disimpan pada suhu tinggi tidak mengalami perubahan warna, aroma dan pemisahan fase. Hal tersebut menunjukkan bahwa

sediaan stabil secara fisik saat disimpan pada suhu tinggi, sehingga sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa parameter dari ketidakstabilan sediaan adalah adanya pemisahan, pengendapan, *creaming*, atau *cracking* (Senapati *et al.*, 2016). Nilai pH yang didapatkan dari rata-rata selama 6 siklus pada suhu 40 °C dapat dilihat pada tabel 5.7

Tabel 5.7 Hasil Uji pH Setelah Diuji Stabilitas Pada Suhu 40 °C

Formula	Replikasi			Rata-rata ± SD
	I	II	III	
F1	5,13	5,17	5,0	5,1 ± 0,09
F2	5,07	5,18	5,07	5,11 ± 0,06
F2	5,05	5,1	5,02	5,06 ± 0,04



Gambar 5.8 Grafik pH Pada Suhu Tinggi Mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin

Pada gambar 5.8 dapat dilihat perbandingan nilai pH sebelum dan sesudah diuji stabilitas, yakni pH mikroemulgel mengalami peningkatan setelah diuji stabilitas. Peningkatan nilai pH dapat disebabkan karena media yang terdekomposisi oleh suhu tinggi saat pembuatan atau penyimpanan, dimana hal tersebut dapat menghasilkan asam atau basa. Asam basa inilah yang dapat mempengaruhi pH sediaan (Young, 2002). Setelah di analisis statistik (Lampiran 9) nilai pH

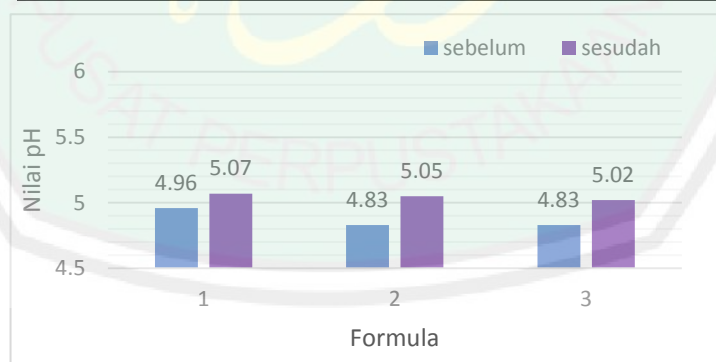
mikroemulgel setelah diuji stabilitas berbeda secara signifikan dengan nilai pH sebelum uji stabilitas. Akan tetapi nilai pH ini pun masih dalam rentang pH yang aman untuk kulit meskipun sudah disimpan beberapa lama dalam suhu tinggi, sehingga dapat dikatakan bahwa pH sediaan ini stabil saat disimpan dalam suhu tinggi.

## 2. Suhu Rendah ( $4 \pm 2$ °C)

Sediaan mikroemulgel saat disimpan pada suhu rendah tidak mengalami perubahan warna, aroma dan pemisahan fase. Nilai pH yang didapatkan dari rata-rata selama 6 siklus pada suhu 4 °C dapat dilihat pada tabel 5.8

Tabel 5.8 Hasil Uji pH Setelah Diuji Stabilitas Pada Suhu 4 °C

Formula	Replikasi			Rata-rata $\pm$ SD
	I	II	III	
F1	5,1	5,12	5	5,07 $\pm$ 0,06
F2	5,02	5,08	5,05	5,05 $\pm$ 0,03
F3	5	5,12	4,95	5,02 $\pm$ 0,09



Gambar 5.9 Grafik pH Pada Suhu Rendah Mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin

Pada gambar 5.9 dapat dilihat bahwa nilai pH mikroemulgel mengalami peningkatan pH setelah diuji stabilitas pada suhu 4 °C. Hal tersebut menunjukkan

bahwa perbedaan suhu dapat mempengaruhi pH sediaan serta dapat juga disebabkan oleh interaksi bahan dalam sediaan. Setelah dianalisis statistik (Lampiran 9) nilai pH mikroemulgel ini berbeda secara signifikan dengan nilai pH sebelum uji stabilitas. Akan tetapi pH setelah diuji stabilitas ini masih dalam rentang pH yang aman untuk kulit meskipun sudah disimpan beberapa lama dalam suhu rendah, sehingga dapat dikatakan bahwa pH sediaan ini stabil saat disimpan dalam suhu rendah.

#### 5.2.2.6 Uji Daya Sebar

Uji daya sebar dilakukan untuk mengetahui luas penyebaran sediaan pada kulit apakah sesuai dengan spesifikasi daya sebar yang baik yaitu 5-7 cm (Garg *et al.*, 2002) sehingga diharapkan dapat menghasilkan sediaan yang nyaman dan dapat digunakan dengan jangkauan yang luas. Uji ini dilakukan dengan cara sediaan sebanyak  $\pm 200$  mg diletakkan diatas sekeping kaca bening kemudian ditutup dengan sekeping kaca dan diberi beban seberat  $\pm 125$  g kemudian diukur diameter penyebarannya. Hasil pengukuran daya sebar dapat dilihat seperti pada tabel 5.9.

Tabel 5.9 Hasil Uji Daya Sebar Mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin

Formula	Replikasi			Rata-rata $\pm$ SD
	I	II	III	
F1	5,6	6,3	5,6	5,83 $\pm$ 0,4
F2	5	5,1	5,2	5,1 $\pm$ 0,1
F3	4,3	4,1	4,7	4,37 $\pm$ 0,31

Bedasarkan hasil pengukuran daya sebar terlihat adanya perbedaan antara ketiga formula. Hanya daya sebar pada konsentrasi 0,5% dan 0,75% yang sesuai dengan daya sebar gel yang baik yaitu 5-7 cm (Garg *et al.*, 2002). Semakin tinggi konsentrasi carbopol 940, maka semakin turun daya sebar sediaan. Hal tersebut sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa semakin kecil konsentrasi carbopol 940 yang digunakan maka konsentrasi air semakin besar begitu pula sebaliknya, hal itulah yang menyebabkan adanya perbedaan tingkat viskositas dari tiap formula. Semakin besar viskositas gel, maka akan menyebabkan peningkatan daya lekat dan akan menurunkan daya sebar (Prमितasari, 2011).

Faktor yang mempengaruhi daya sebar suatu sediaan gel yaitu kekuatan matriks gel. Semakin kuat matriks maka daya sebar gel akan menurun. Terbentuknya matriks gel dipengaruhi oleh *gelling agent*, peningkatan konsentrasi *gelling agent* menyebabkan matriks gel menjadi semakin kuat (Octavia, 2016). Nilai daya sebar ini berpengaruh pada kecepatan difusi zat aktif dalam melewati membran. Semakin luas membran tempat sediaan menyebar maka koefisien difusi makin besar yang menyebabkan difusi obat semakin meningkat, sehingga semakin besar daya sebar suatu sediaan maka semakin baik (Hasyim dkk., 2012).

Selanjutnya masing-masing data daya sebar dianalisis menggunakan uji normalitas, uji homogenitas dan uji ANOVA menggunakan software SPSS 16.0 (Lampiran 10). Uji normalitas dilakukan menggunakan *One Sample Kolmogorov-Smirnov Test* dimana diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,999, karena memiliki  $p\text{-value} > 0,05$  sehingga nilai daya sebar tersebut dinilai normal. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas dengan one way ANOVA dimana diperoleh hasil nilai

signifikansi sebesar 0,104, karena memiliki  $p$ -value  $> 0,05$  sehingga nilai daya sebar tersebut dinilai homogen. Selanjutnya dilakukan uji *One way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan dari tiap formula. Hasil uji *One Way ANOVA* pada ketiga formula mikroemulgel memiliki nilai 0,003, karena memiliki  $p$ -value  $< 0,05$ , sehingga dapat dikatakan bahwa terdapat perbedaan daya sebar yang signifikan. Hasil Post Hoc pada mikroemulgel menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara F1 terhadap F3 dan F3 terhadap F1.

### 5.2.3 Uji Pelepasan

Uji pelepasan sediaan mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin dilakukan secara *in vitro* yaitu dengan menggunakan sel *difusi franz*. Uji pelepasan ini bertujuan untuk mengetahui jumlah  $\alpha$ -arbutin yang terlepas melalui membran selofan tiap satuan luas dan tiap satuan waktu.  $\alpha$ -arbutin akan terlepas dari basis menuju kompartemen reseptor melalui membran *cellophane*.

Uji ini dilakukan dengan cara meletakkan membran selofan diantara kompartemen donor dan reseptor. Kemudian pada kompartemen donor diisi dengan sediaan sebanyak  $\pm 1$  g dengan menggunakan spatula. Sedangkan pada kompartemen reseptor diisi dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 yang dibuat dengan cara seperti pada uji efisiensi penjebakan. Larutan ini dipilih karena sesuai dengan kondisi pH cairan tubuh manusia yaitu pH 7,4. Pengisian larutan dapar ini diusahakan tidak ada gelembung didalamnya agar larutan dapat menempel pada membran secara langsung, sehingga sediaan dapat berpenetrasi melalui membran kedalam larutan.

Uji pelepasan seperti gambar 5.10 disertai dengan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 100 rpm yang berfungsi untuk homogenisasi dan membantu mempercepat proses pelarutan zat yang terlepas. Pengadukan ini disertai pemanasan dengan suhu 37 °C yang dipilih karena sesuai dengan suhu tubuh manusia. Pengujian ini dilakukan selama 6 jam dan dilakukan pengambilan sampel sebanyak 8 kali yaitu pada menit ke-0, 15, 30, 60, 90, 120, 240 dan 360. Sampel diambil sebanyak  $\pm 5$  mL menggunakan *sprit* dan setiap pengambilan sampel tersebut diganti dengan  $\pm 5$  mL larutan dapar yang baru agar kesetimbangan tetap terjaga.



Gambar 5.10 Uji Pelepasan

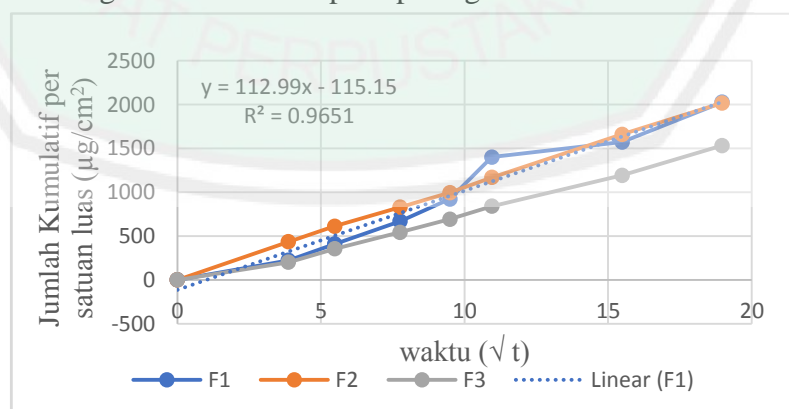
Sampel yang telah didapat kemudian diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis untuk mengukur kadar  $\alpha$ -arbutin yang terlepas dari sediaan. Tiap sampel diukur absorbansinya pada panjang gelombang 283 nm. Berdasarkan nilai absorbansi tersebut, maka didapatkan jumlah kumulatif kadar  $\alpha$ -arbutin yang terlepas dari sampel selama 6 jam, seperti pada tabel 5.10

Tabel 5.10 Jumlah Kadar  $\alpha$ -arbutin dalam 6 jam

Formula	$\Sigma$ Kadar $\alpha$ -arbutin dalam 6 jam (ppm)			Rata-rata $\pm$ SD
	R1	R2	R3	
F1	4,075	4,159	4,103	4,112 $\pm$ 0,04
F2	4,074	4,199	4,101	4,125 $\pm$ 0,07
F3	2,924	2,971	2,944	2,946 $\pm$ 0,02

Bedasarkan tabel 5.10 dapat dilihat bahwa kadar  $\alpha$ -arbutin pada F2 lebih besar dari F1, hal tersebut dapat dikarenakan pada pengukuran awal menit ke-15 sampai menit ke-60 F2 melepaskan bahan aktif lebih banyak dari F1, sehingga kadar akhir  $\alpha$ -arbutin F2 lebih besar. Akan tetapi pada menit ke-90 F1 mulai melepaskan bahan aktif lebih besar dari F2.

Nilai kadar  $\alpha$ -arbutin yang didapat digunakan dalam perhitungan jumlah kumulatif per satuan luas. Jumlah kumulatif tersebut didapatkan dari kadar yang diperoleh setiap waktu ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) ditambah faktor koreksi wurster kemudian dikalikan volume media dan dibagi dengan luas permukaan membran (Purwanti dkk., 2013). Setelah itu dapat ditentukan kurva hubungan antara jumlah kumulatif per satuan luas dengan akar waktu seperti pada gambar 5.11

Gambar 5.11 Kurva Pelepasan Mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin

Bedasarkan gambar 5.11 dapat diketahui bahwa kadar pelepasan  $\alpha$ -arbutin semakin meningkat seiring bertambahnya waktu. Pada kurva diatas dapat ditentukan nilai fluks atau laju pelepasan sediaan mikroemulgel. Nilai fluks merupakan slope dari hasil regresi antara jumlah kumulatif per satuan luas terhadap akar waktu pada kondisi *steady state*. Kondisi *steady state* adalah kondisi dimana membran berada dalam keadaan jenuh atau proses difusi sudah berjalan konstan (Purwanti dkk., 2013). Nilai fluks pelepasan tersebut dapat dilihat pada tabel 5.11.

Tabel 5.11 Fluks Pelepasan Mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin

Formula	Fluks Pelepasan Mikroemulgel $\alpha$ -arbutin ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$ )			Rata-rata $\pm$ SD
	R1	R2	R3	
F1	111,48	113,77	113,72	112,99 $\pm$ 1,31
F2	104,26	107,99	105	105,75 $\pm$ 1,97
F3	81,365	82,895	83,32	82,53 $\pm$ 1,03

Fluks pelepasan  $\alpha$ -arbutin pada mikroemulgel paling besar terdapat pada konsentrasi 0,5% selanjutnya disusul dengan konsentrasi 0,75% dan konsentrasi 1%. Oleh karena itu, pelepasan  $\alpha$ -arbutin menurun seiring meningkatnya konsenetrasi carbopol 940, atau dapat disimpulkan bahwa pelepasan menurun disebabkan karena viskositas sediaan yang meningkat.

Pada sediaan gel ada beberapa faktor yang mempengaruhi pelepasan obat dari sediaan salah satunya yaitu viskositas, semakin tinggi viskositas atau semakin kental sediaan, maka obat akan semakin sulit untuk lepas dari sediaan (Hendradi dkk., 2013). Semakin tinggi viskositas, maka memiliki efek negatif yang terkait dengan laju difusi obat (Shahin *et al.*, 2011). Hal tersebut dapat dibuktikan pada

penelitian lain dimana semakin rendah konsentrasi carbopol 940, maka semakin tinggi profil penetrasi sediaan emulgel gamma-oryzanol (Khoirunisa, 2017).

Data yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan uji normalitas, uji homogenitas dan uji ANOVA menggunakan software SPSS 16.0 (Lampiran 11). Uji normalitas dilakukan menggunakan *One Sample Kolmogorov-Smirnov Test* dimana diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,500, karena memiliki  $p\text{-value} > 0,05$  sehingga nilai fluks pelepasan tersebut dinilai normal. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas dengan one way ANOVA dimana diperoleh hasil nilai signifikansi sebesar 0,330, karena memiliki  $p\text{-value} > 0,05$  sehingga nilai daya sebar tersebut dinilai homogen. Selanjutnya dilakukan uji *One way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan dari tiap formula. Hasil uji *One Way ANOVA* pada ketiga formula mikroemulgel memiliki nilai 0,000, dimana  $p\text{-value} < 0,05$ , sehingga dapat dikatakan bahwa ada perbedaan fluks pelepasan secara signifikan. Hasil uji Post hoc pada menunjukkan ada perbedaan yang signifikan pada F1, F2 dan F3.

## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa :

1. Sediaan mikroemulgel berbentuk gel berwarna putih, homogen dan stabil saat disimpan dalam beberapa macam suhu. Seiring dengan meningkatnya konsentrasi carbopol 940, nilai pH semakin turun dalam rentang 4,83-4,96. Daya sebar paling luas yaitu sediaan dengan konsentrasi carbopol 940 0,5% sebesar 5,83 cm, sedangkan viskositas paling besar yaitu sediaan dengan konsentrasi carbopol 940 1% sebesar 2678,33 Cps.
2. Laju pelepasan mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin semakin turun seiring dengan meningkatnya konsentrasi carbopol 940. Laju pelepasan terbesar yaitu sediaan dengan konsentrasi carbopol 940 0,5% sebesar  $112,99\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$ .

#### 6.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, maka dapat disarankan bahwa perlu dilakukan:

1. Uji viskositas sediaan mikroemulsi agar dapat dibandingkan dengan sediaan mikroemulgel.
2. Penelitian lebih lanjut dengan variasi konsentrasi Carbopol 0,5%; 0,6%; 0,7%; 0,8%; 0,9% dan 1%.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abere, G.K. 2015. Assesment Of Levels Of Some Active Skin Lightening Compounds In Selected Facial Creams And Soaps In The Kenyan Market [Thesis]. Kenya : Kenyatta University.
- Agrawal, Om P. And Satish A. 2012. An Overview Of New Drug Delivery System. Microemulsion. *AJPST* Vol. 2 Issue 1.
- Ande, Baktiman. 2014. Pengaruh Penambahan Konsentrasi Carbopol® 940 Pada Sediaan Sunscreen Gel Ekstrak Temu Giring (*Curcuma heyneana* Val.) Terhadap Sifat Fisik dan Stabilitas Sediaan Dengan Sorbitol Sebagai Humectant [Skripsi]. Yogyakarta : Universitas Sanata Dharma.
- Anggraeni, Y., Esti H. Dan Tutiek P. 2012. Karakteristik Sediaan dan Pelepasan Diklofenak Dalam Sistem Niosom Dengan Basis Gel Carbomer 940. *PharmaScientia*, Vol.1, No.1.
- Ansel, Howard. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan farmasi*, Edisi keempat. Jakarta : Penerbit Universitas Indonesia (UI).
- Astuti, D. P., Patihul H. Dan Kusdi H. 2017. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Antiseptik Tnagan Minyak Atsiri Bunga Lavender (*Lavandula angustifolia* Miller). *Farmaka* : Suplemen Volume 15, Nomor 1.
- Atiqah, S.N., 2017. Optimasi dan Uji Pelepasan Quercetin Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oliefera*) Dalam Sediaan Gel-Mkroemulsi [Skripsi]. Malang : Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Ayirala, S.C. 2002. Surfactant-Induced Relative Permeability Modifications For Oil Recovery Enhancement [Thesis] Louisiana : Louisiana State University.
- Banakar, U. V. 1992. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York : Marcel Dekker.
- Bharkatiya, M. and Nema. 2009. Skin Penetration Enhancement Techniques. *PHARMACEUTICS*, Volume : 1, issue : 2.
- Boonme, P., Varaporn B. J., Nattiya S. and Sarunyoo S.. 2009. Microemulsions and Nanoemulsions: Novel Vehicles for Whitening Cosmeceuticals. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. Vol. 5, 373–383, 2009
- Chandra, A. and Sharma, P.K. 2008. Microemulsions : A Overview. *Pharmainfonet*.
- Chun, H. J., Kwideok P., Chun-Ho K. And Gilson K. 2018. *Novel Biomaterials for Regenerative Medicine*. Singapore : Springer Nature Singapore

- Council of Europe. 2008. *Active Ingredients used in cosmetic : safety survey*. Strasbourg : Council of Europe Publishing.
- Deore, B.V. , Mahajan and Deore U.V. 2009. Development and Characterization of sustained Release microspheres by Quasi Emulsion Solvent Diffusion Method. *International Journal of ChemTech Researh* Vo.,1,No.3 pp 634-642, july-sept 2009
- Desnita, Rise , Sri L. and Silvana A. . 2017. In vitro penetration of alpha arbutin niosome span 60 system in gel preparation Penetrasi alpha arbutin sistem niosom span 60 dalam sediaan gel secara in vitro. *Pharmaciana*.Vol.7, No.2, Nov 2017
- Dewi, Miranti. 2010. Penggunaan Isopropil Miristat Dalam Mikroemulsi Dapat Membuat Sediaan Menjadi Lebih Stabil [Skripsi]. Jakarta : Universitas Indonesia.
- Dirjen POM. 1979. *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dirjen POM. 1986. *Sediaan Galenik. Jilid II*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dirjen POM. 1995. *Farmakope Indonesia. Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Djajadisastra, J. 2004. *Cosmetic Stability*. Jakarta : Seminar Setengah Hari Hiki
- Djajadisastra, J. 2009. Formulasi gel Topikal dari Ekstrak *Nerii Folium* dalam Sediaan Anti Jerawat. *Jurnal Farmasi Indonesia*.
- El-Laithy, H. M. 2003. Preparation and Physicochemical Characteristic of Dioctyl Sodium Sulfosuccinate (aerosol OT) microemulsion for Oral Drug Delivery. *AAPS Pharmscitech* Article 11.
- Ephrem, E., Hamid E. and helene G.. 2017. Improvement of skin whitening agents efficiency through encapsulation: current state of knowledge. *Internatioal Journal of Pharmaceutics*.
- Gallarate, M., Carlotti M., Michelle T. and Grande AE. 2004. Photostability of Naturally Ocuring Whitening Agents In Cosmetic Microemulsions. *Journal of Cosmetic Science* 55(2):139-48
- Garg, A., Deepika A., Sanjay G. and Anil K., 2002. Spreading of Semisolid Formulation : An Update Pharmaceutical Technology. *Pharmaceutical Technology* September 2002.
- Gennaro, A. R. 1990. *Remingtons Pharmaceuticals Science 18<sup>th</sup> ed.*, Easton : Marc Public Co.

- Grampurohit, Nirmala, Padmini Ravikumar and Rashmi Mallya. 2009. Microemulsions For Topical Use– A Review Nirmala . *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research* Jan-Mar, 2011/ Vol 45/ Issue 1.
- Handayani, S. A., Tutiek P. dan Tristiana E., 2012. Pelepasan Na-Diklofenak Sistem Niosom Span 20-Kolesterol Dalam Basis Gel HPMC. *PharmaScientia*, Vol.1, No.2.
- Harwansh, R. K., Rahman M. A. and Dangi J. S.. 2010. Microemulsion System for Transdermal Delivery of Diclofenac Sodium for Bioavailability Enhancement. *Journal of Pharmacy Research* Vol.3. Issue 9.
- Hasyim, Nursiah., Kristian L. P., Iradah J. dan Ajeng K., 2012. Formulasi Dan Uji Efektivitas Gel Luka Bakar Ekstrak Daun Cocor Bebek (*Kalanchoe Pinnata* L.) Pada Kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*). *Majalah Farmasi Dan Farmakologi* Vol. 16, No. 2.
- Hendradi, E., Tristiana E., Noorma R., Auditya A. dan Alrysta Y., 2013. Karakterisasi Sediaan, Pelepasan Dan Uji Penetrasi Natrium Diklofenak Dengan Sistem Mikroemulsi Dalamgel HPMC 4000. *Jurnal Unair* .Vol. 2 - No. 2 / 2013-12
- Hendrian, Patricia V. 2016. Pengaruh Konsentrasi CMC-Na Sebagai Gelling Agent dan Propilen Glikol Sebagai Humektan Terhadap Sifat Fisik dan Stabilitas Fisik Gel Ekstrak Pegangan (*Centella asiatica* (L.) Urban ) [Skripsi]. Yogyakarta :Universitas Sanata Dharma.
- Herawati, Susi. 2008. Kajian Materi Larutan Buffer Asam-Basa [Tesis]. Bandung :Institut Teknologi Bandung
- Husnani dan Moh. Firdaus A. 2017.Optimasi Parameter Fisik Viskositas, Daya Sebar dan Daya Lekat Pada Basis Natrium Cmc dan Carbopol 940 Pada Gel Madu Dengan Metode Simplex Lattice Design. *Jurnal Ilmu Farmasi & Farmasi Klinik*, Vol 14 No 1 Juni 2017.
- Jufri, M., Joshita D. dan Ledy M. 2009. Pembuatan Mikroemulsi Dari Minyak Buah Merah. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, Vol. VI, No, 1
- Khasanah, N., 2016. Pengaruh Konsentrasi Polimer Karbopol 940 Sebagai Gelling Agent Terhadap Sifat Fisik Emulgel *Gamma-Oryzanol* [Skripsi]. Jakarta : UIN Syarif Hidayatullah
- Khoirunisa, Auliyani R. 2017. Uji penetrasi *gamma-oryzanol* dalam sediaan emulgel dengan variasi konsentrasi polimer karbopol 940 sebagai gelling agent menggunakan sel difusi franz [Skripsi]. Jakarta : UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.

- King, R. E. 1984. *Dispensing Of Medication*. Pennsylvania : Mack Publishing Company
- Kreilgaard, M. 2002. Influence of Microemulsion on Cutaneous Drug Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 54
- Kumar, promod and K.L. Mittal, 1999. *Handbook Of Microemulsion Science and Technology; 1<sup>st</sup> Edn*. New York : CRC Press.
- Kusuma, F. R. P., 2016. Pembuatan dan Karakterisasi Nanokatalis  $Ni_{0,6}Cu_{0,4}Fe_2O_4$  Serta Uji aktivitas pada Konversi  $(CO_2 + H_2)$ [Skripsi]. Bandar Lampung : Universitas lampung.
- Kusumawardani,R.R., 2010 Optimasi Komposisi Emulsifying Agent Tween 80 dan Span 80 Dalam Virgin Coconut Oil Cream : Aplikasi Desain Faktoral [Skripsi]. Yogyakarta : Universitas Sanata Dharma.
- Lachman, L., Lieberman H. A. and Kanig, J. L.1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, edisi III. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Lajis, A., Muhajir H. dan Abarkariya B., 2012. Depigmenting Effect Of Kojic Acid Esters in Hyperpigmented B16F1 Melanoma Cells. *Journal Of Biomedicineand Botechnology* Volume 2012.
- Lawrence, M.J. and Rees, G.D. 2000. Microemulsion-Based Media as Novel Drug Delivery Systems. *Elseiver Advance Druh Delivery Reviews*. Vol. 45(2000): 89-121.
- Lee, Eun-A., Prabagar B., Chung K. S., Joon H. C., 2010 Microemulsion-based Hydrogel Formulation of Itraconazole for Topical Delivery. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. Vol. 40, No. 5 : 305
- Levita, J., Dolih G., Fara W. dan Anis K., 2015. Peningkatan Permeasi Mikroemulsi Ketoprofen. *IJPST* Volume 2, Nomor 2.
- Lieberman, H.A., Martin M. R., and Gilbert S.B., 1996. *Pharmaceuticl Dosage Forms: Disperse System, Volume 3, Second Edition*. New York : Marcel Dekker,Inc.
- Madhav, S. and Gupta D.. 2017. A Review On Microemulsion Based System. *IJPST Majalah Ilmu Kefarmasian*, Vol. VI, No. 1.
- Maeda, K. and Fukuda M., 1991. In Vitro Effectiveness Of Several Whitening Cosmetics Component In Human Melanocytes. *Journal Of The Society Of Cosmetic Chemists*, Vol. 42, No. 6.

- Maeda, K. and Fukuda M., 1996. Arbutin: mechanism of its depigmenting action in human melanocyte culture. *J Pharmacol Exp Ther.*276(2):765-9.
- Mannuela, Novella. 2016. Preparasi dan Evaluasi Nanopartikel Azitromisin Kitosan dan Uji Aktivitas Antibakteri Terhadap Bakteri *Propionibacterium Acnes* [Skripsi]. Pontianak : Universitas Tanjungpura.
- Martin, Alfred, 1993. *Farmasi Fisika*. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Martin, A., James S. and Arthur C., 1990. *Farmasi fisik (Edisi III)*. Penerjemah : Yoshita. Jakarta : Universitas Indonesia Press.
- Mishra, Amul, Ridhi P. and A.C. Rana. 2014. Microemulsions : As Drug Delivery System. *Journal of Scientific and Innovative Research* Vol. 3, Issue 4.
- Moechtar. 1990. *Farmasi Fisika : Bagian Struktur Atom dan Molekul Zat Padat dan Mikromeritika*. Yogyakarta : Gadjah Mada University Press.
- Mukhlisah, N. R. I., Nining S. dan Tedjo Y. 2016. Daya Iritasi Dan Sifat Fisik Sediaan Salep Minyak Atsiri Bunga Cengkeh (*Syzigium Aromaticum*) Pada Basis Hidrokarbon. *Majalah Farmaseutik*, Vol. 12 No. 1.
- Mursyid, A.M., 2017. Evaluasi Stabilitas Fisik dan Profil Difusi Sediaan Gel (Minyak Zaitun). *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 4 (1),205-211
- Mutmainnah. 2015. Formulasi Dan Uji Karakteristik Emulgel Ekstrak Cair Ikan Gabus (*Channa Striatus*) [Skripsi]. Makassar : Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar.
- Nariswari, Fransisca A. 2011. Efek Carbopol 940 Sebagai *Thickening Agent* dan Gliserol Sebagai *Humectant* Terhadap Sifat Fisis Shampoo Ekstrak Kering Teh Hijau (*Camellia sinesis L.*) : Aplikasi Desain Faktorial [Skripsi]. Yogyakarta : Universitas Sanata Dharma.
- Nastiti, C., Thellie P., Eman A., Jeffrey E., Heather A., and Michael S., 2017. Topical Nano and Microemulsions for Skin Delivery. *Pharmaceutics* 2017, 9, 37
- National Center for Biotechnology Information . Tyrosin. PubChem Compound Database. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tyrosine>. Diakses Februari 2018
- Nawangsasi, Irene R. 2017. 2017. Karakteristik Fisikokimia Emulsi Ganda W/O/W Sodium Klorida (NaCl) Pada Bumbu Mi Instan [Skripsi]. Semarang : Universitas Diponegoro
- Nurhakim, A. S. 2010. Evaluasi Pengaruh Gelling Agent Terhadap Stabilitas Fisik dan Profil Difusi Sediaan Gel Minyak Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* Linn) [Skripsi]. Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah.

- Octarika, A.N.R., 2017. Formulasi Sistem Nanoemulsi Meloxicam Menggunakan *Virgin Coconut Oil* (VCO) Sebagai Fase Minyak [Skripsi].malang : Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Octavia, Nurlina. 2016. Formulasi Sediaan Gel Hand Sanitizer Minyak Atsiri Pala (*Myristica Fragrans Houtt.*): Uji Stabilitas Fisik dan Uji Aktivitas Antibakteri Terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus* [Skripsi]. Surakarta : Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Pack, P.E. 2007. *Fisiologi Manusia*. Bandung : PT. Remaja Rosda Karya
- Papadimitriou, Vassiliki, Theodore G. S. and Aristotelis X., 2007. Olive Oil Microemulsions: Enzymangmatic Activities and Structural Characteristics. *Langmuir*. Vol. 23, No. 4, 2007
- Park, K. M., Kyung M.K. and Seung H. L. 2015. Evaluation of The Antioxidant Activities and Tyrosinase Inhibitory Property From Mycelium Culture Extracts. *Journal Food Science and Biotechnology*.
- Pearce, E. C. 2010. *Anatomi dan Fisiologi Untuk Paramedis*. Jakarta : PT. Gramedia.
- Pramitasari, Y. R. 2011. Efek Penyembuhan Luka Bakar Oleh Lendir Bekicot (*Achatina fulica*) Pada Kulit Punggung Kelinci Jantan [Skripsi]. Surakarta : Universitas Negeri Surakarta.
- Priyambodo, B. 2006. *Manajemen Farmasi Industri*. Yogyakarta : Global Pustaka Utama.
- Purnama, H. dan Soraya R. M., 2016. Studi In-Vitro Ketoprofen Melalui Rute Transdermal. *Jurnal Farmaka* Vol.14, No.1.
- Purushottam, S.S., Gondkar S.B.and Saudagar R., 2013. Gellified Emulsion : A New Born Formulation For Topical Delivery of Hydrophobic Drugs. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science* 3(1) : page 233-351
- Purwanti, T., Tristiana E., Noorma R., Abdullah S., Uci C. 2013. Pelepasan dan Penetrasi Natrium Diklofenak Sistem Niosom Span 60 Dalam Basis gel HPMC 4000. *Pharmascientia* Vol.2, No. 1.
- Putri, E.S.P.S.S, 2014 Pengaruh Perbandingan Surfaktan Tween 80 dan Kosurfaktan PEG 400 Dalam Formulasi Sediaan MIkroemulsi Aksorbil Palmitat dan Alfa Tokoferol Untuk Antiaging [Skripsi]. Yogyakarta : Universitas Sanata Dharma
- Putri, V. R. 2015. Pengaruh Variasi Konsentrasi Surfaktan Pada Ukuran Partikel dan Efisiensi Penjerapan Niosom Yang Mengandung Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Nangka (*Artocarpus heterophyllus*) [Skripsi]. Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah

- Pyka, A., Katarzyna B. And Adam S., 2007. Densitometric Determination of Arbutin In Cowberry Leaves (*Vaccinum vitis idaeae*). *Acta Poloniae Pharmaceutica n Drug Research*, Vol. 63 No. 5 pp. 395-400, 2007
- Rachmawati, Erni. 2013. Pengaruh Isopropil Miristat Terhadap Pelepasan Dan Sifat Fisika Kimia Gel Meloksikam Dengan Basis Carbopol 940 [Skripsi]. Jember : Universitas Jember.
- Rahayu, Sri. 2015. Penggunaan Tween 80 Sebagai Surfaktan Dalam Formulasi Mikroemulsi Minyak Atsiri Daun Jeruk Sambal (*Citrus Microcarpa Bunge*) dan Uji Aktivitas Terhadap *Propionibacterium Acnes* [Skripsi]. Pontianak : Tanjungpura Pontianak.
- Rawle, A. and Paul K., 2010. Setting New Standarts for Lasser Diffraction Particle Size Analysis. *Technical Article* Vol 1, No. 1.
- Remington, Joseph and Alfonso . 1990. *Remington's Pharmaceutical Science 18<sup>th</sup> Edition*. Easton,pa : Mack Pub, co
- Rismana, E., Idah R., Olivia B., Prasetyawan Y., dan Erna. 2015. Pengujian Stabilitas Sediaan Luka Bakar Berbahan Baku Aktif Kitosan Ekstrak Pegangan (*Centella Asiatica*). *JKTI*, Vol. 17, no.1, Juni 2015: 27-37
- Rowe, R. C., Paul J. S. and Marian E. Q., 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6<sup>th</sup> Edition*. America: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Rowe, R. C., Paul J. S. and Sion C. O., 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipients 5<sup>th</sup> Edition*. London : Pharmaceutical Press
- Rufiati, E. 2011. Pengaruh Suhu Terhadap Laju Reaksi [Skripsi]. Surabaya : Universitas Airlangga.
- Rukmini, Ambar. 2013. Aplikasi Teknologi Mikroemulsi Dalam Industri Pangan Indonesia : Potensi dan Regulasinya. *Seminar Nasional PATPI Jember*.
- Sakamoto, Kazutami, Robert Y. L., Howard I. M. and Yuji Y., 2017. *Cosmetic Science and Technology: Theoretical Principles and Applications*. Netherlands : Elsevier
- Scanlon, Valerie and Tina S., 2006. *Buku Ajar Anatomi dan Fisiologi*. Jakarta : EGC
- Scientific Committee on Consumer safety (SCCS). 2016. Opinion on the safety of the use of  $\alpha$ -arbutin in cosmetic products. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* Volume 74, February 2016, Pages 75-7.

- Senapati, P. C., Sahoo S. K. and Sahu A.N., 2016. Mixed Surfactant Based (SNEEDDS) Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Presenting Efavirenz for Enhancement of Oral Bioavailability. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 80.
- Shahin, Mustofa, Seham A. H., Mohammed H. And Nahed M. 2011. Novel Jojoba Oil-Based Emulsion Gel Formulations for Clotrimazole Delivery. *AAPS PharmSciTech*, Vol. 12, No. 1.
- Shahnin, M., Hady S.A., Hammad M. and Mortada N., 2011. Novel Jojoba Oil Based Emulsion Gel Formulation for Clotrimazole Delivery. *AAPS PharmSciTech* Vol.12.
- Shalviri, A., Sharma A., Patel D. and Sayani A., 2011. Low Surfactant Microemulsion for Enhanced Topical Delivery of Poorly Soluble Drug. *Journal Pharm Pharmaceutics Science* 14(3) 315-32.2011
- Shargel, L. and Yu, 2005. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan, Edisi kedua*. Surabaya : Airlangga University Press.
- Sloane, E., 2004. *Anatomy and Physiology*. Jakarta : EGC.
- Suciati, T., Sarlita dan Titi . 2011. Peningkatan Penetrasi Senyawa Hidrofilik Melalui Formulasi Emulsi Ganda A1/M/A2 Dengan Mikroemulsi A1/M Sebagai Fasa Dalam. *Acta Pharmaceutica Indonesia*. Vol. Xxxvi, No. 1 & 2 : 1
- Sudhamani, T., Priyadarisini N. and Radhakrisnan M., 2010. Proniosomes-A Promising Drug Carrier. *International J. Pharm. Tech. Res.*, 2: 1446-1454
- Sudjana. 1994. *Metoda Statistika*. Bandung: Tarsito.
- Sugiyono. 2011. *Metode Penelitian Kuantitatif Kualitatif dan R&D*. Bandung : Alfabeta.
- Sulastri, E., Mohamad I. dan Yuliet. 2017. Uji Stabilitas dan Aktivitas Antioksidan Mikroemulsi Likopen TOMAT (*Solanum lycopersicum L.*). *GALENKA Journal of Pharmacy* Vol. 3
- Sunyoto, Danang dan Ari Setiawan, 2013. *Buku Ajar: Statistik Kesehatan Parametrik, Non Parametrik, Validitas, Dan Reliabilitas*. Yogyakarta: Nuha Medika.
- Supriyanti, F. 2009. Pemanfaatan Senyawa Bioaktif Dari Ekstrak Kulit Batang *Artocarpus Sp* Sebagai Inhibitor Tirosinase Pada Pigmentasi Kulit . *Jurnal Pengajaran Mipa*. Vol. 13 No. 1 : 1

- Surini, Silvia dan Tina Mellani. 2017. Formulation and Physical Evaluation of Microemulsion and W/O/W Multiple Emulsions Dosage Forms With Alpha Arbutin, Lactic Acid, and Niacinamide as Skin-Whitening Cosmetics . *international journal of applied pharmaceutics issn-0975-7058*
- Syaifuddin. 2011. *Anatomi Tubuh Manusia Untuk Mahasiswa Keperawatan*. Jakarta : Salemba Medika.
- Syamsuni, H. 2006. *Farmasetika Dasar dan Hitungan Farmasi*. Jakarta : EGC.
- Talegaonkar, S., Azeem A., Ahmad F.J., Khar R.K., Pathan S.A. and Khan Z.I., 2008. Microemulsion : A Novel Approach to Enhanced Drug Delivery. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 2008;, 2, 238-257
- Tanwar Y.S. and Amit K. J. 2011. Formulation and Evaluation of Topical Diclofenak Sodium Gel Using Different Gelling Agent. *Journal AJPRHC*, Volume 4 Issue 1.
- Tamboto, B.N.C., 2015. Formulasi dan Evaluasi Sediaan Mikroemulsi-Gel Ekstrak Etanol Daun Cincau Hitam (*Mesona palustris BL.*) Sebagai Antioksidan [Skripsi]. Gorontalo : Universitas Negeri Gorontalo.
- Tortora, G.J. and Derrickson B. 2009. *Principles Of Anatomy And Physiology – 12th ed.* USA: John Wiley & Sons, Inc.
- Tranggono. 2007. *Buku Pegangan Ilmu Pengantar Kosmetik*. Jakarta: PT. Gramedia. Pustaka Utama.
- USP Pharmacopeia. 2007. *The National Formulary*. United States: The United States Pharmacopeia Convention.
- Voight, Rudolf.,1994. *Buku Pengantar Teknologi Farmasi*. diterjemahkan oleh Soedani, N., Edisi V, Yogyakarta, Universitas Gadjah Mada Press.
- Voight, Rudolf., 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Vyas, A., Sonker, A.K., Gidwani, B. (2014). Carrier-Based Drug Delivery System for Treatment of Acne. *The Scientific World Journal*, 14, 1-14
- Walter, K. A. and Roberts , M. S. 2008. *Dermatologic, Cosmetic, and Cosmetic Development Therapeutic and Novel Approaches*. New York: Infoma healthcare

- Walters, K. A., 2002, *Dermatological and Transdermal Formulation*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Waney, R., Gayatricitrangingtyas and Jemmy A. 2012. Pengaruh Suhu Terhadap Stabilitas Serta Penetapan Kadar Tablet Furosemida Menggunakan Spektrofotometer Uv-Vis. *Jurnal KESMAS*. Vol.1(2):504-995.
- Wang, Jun, A.S. Mujumdar, Hong W.X. and Chung L.L., 2017. The Degradation Mechanism and Kinetics of Vitamin C in Fruits and Vegetables During Thermal Processing. *Researchgate* chapter November
- Wen, Ai-Hua, Min-Koo Choi and Dae-Duk Kim. 2006. Formulation of Liposome for Topical Delivery of Arbutin. *Arch Pharm Res* Vol 29, No 12, 1187-1192, 2006.
- Wijaya R. A., 2013. Formulasi Krim Ekstrak Lidah Buaya (*Aloe Vera*) Sebagai Alternatif Penyembuh Luka Bakar [Skripsi]. Semarang : Universitas Negeri Semarang.
- Winarni, Dwi, Afendi P. dan Kristiana E., 2015. Perbandingan Antara Krim Arbutin 2% Dengan Serum Arbutin 3% Untuk Mengurangi Hiperpigmentasi Akibat Untuk Paparan Tunggal UV B . *MDVI*. Vol. 42 No. Suplemen Tahun 2015, 18s-20s : 1
- Won, junho and Jin Woo Park. 2014. Improvement of Arbutin Trans-Epidermal Delivery Using Radiofrequency Microporation *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* November 2014; 13 (11): 1775-1781
- Wulandari, S.A.R. 2017. Formulasi dan Uji Aktivitas Antibakteri *Stapylococcus epidermis* Sediaan Mikroemulsi Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* Linn.) Dengan Fase Minyak Isopropil Mirystate. [Skripsi]. Malang : UIN Malang.
- Yogi, Jigar, Vinesh D., Sunita C., Hiral S. .2015. Microemulsion As Advanced Topical Drug Delivery: A Review . *International Journal Of Pharmaceutical Research And Bio-Science* Volume 4(1): 320-340
- Young, Anne. 2002. *Practical Cosmetic Science*. London : Mills and Boon Limited.
- Yuliani, S.H., Medaliana H., Stephanie, Bety P., and Enade P.I. 2016. Perbandingan Stabilitas Fisis Sediaan Nanoemulsi Minyak Biji Delima Dengan Fase Minyak Long-Chain Triglyceride dan medium-chain triglyceride. *Traditional Medicine Journal*, Vol.2(2),p 93-98 2016.
- Yusri. 2013. *Statistik Sosial*, Edisi Pertama. Yogyakarta :Graha Ilmu.

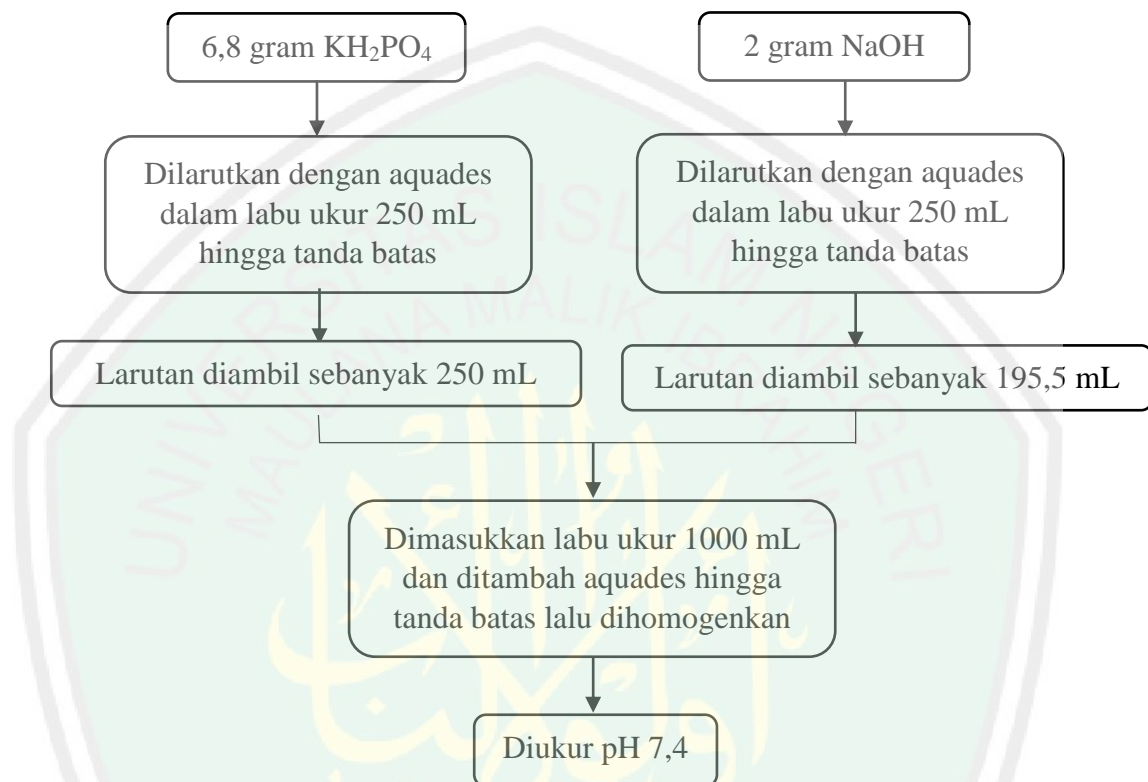


# LAMPIRAN

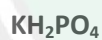
## LAMPIRAN 1

## SKEMA KERJA PEMBUATAN LARUTAN DAPAR FOSFAT pH 7,4

## A. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH7,4



## B. Perhitungan Bahan Pembuatan Dapar pH 7,4



$$M = \frac{\text{massa}}{\text{mr}} \times \frac{1000}{V}$$

$$0,2 = \frac{\text{massa}}{136,09} \times \frac{1000}{250}$$

$$0,2 = \frac{\text{massa} \times 4}{136,09}$$

$$27,22 = \text{massa} \times 4$$

$$\text{Massa} = \frac{27,22}{4}$$

$$\text{Massa} = 6,8 \text{ gram}$$



$$M = \frac{\text{massa}}{\text{mr}} \times \frac{1000}{V}$$

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

$$0,2 = \frac{\text{massa} \times 4}{40}$$

$$8 = \text{massa} \times 4$$

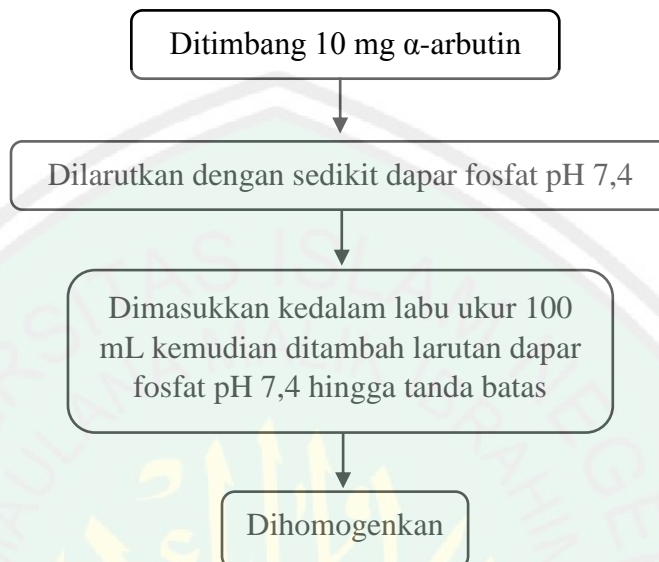
$$\text{massa} = \frac{8}{4}$$

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

## LAMPIRAN 2

### PEMBUATAN KURVA KALIBRASI $\alpha$ -ARBUTIN

#### A. Pembuatan Larutan Baku Induk $\alpha$ -arbutin 100 ppm



#### B. Pembuatan Larutan Baku Kerja $\alpha$ -arbutin

Larutan baku kerja dibuat dari pengenceran larutan baku induk sesuai konsentrasi yang diinginkan. Larutan baku kerja dibuat dalam konsentrasi 1, 5, 10, 15, 20 dan 25 ppm sebanyak 50 mL. Adapun rumus pengenceran yang digunakan adalah sebagai berikut :

$$V1 \cdot M1 = V2 \cdot M2$$

Keterangan : V1 = Volume larutan sebelum pengenceran

M1 = Konsentrasi larutan sebelum pengenceran

V2 = Volume larutan sesudah pengenceran

M2 = Konsentrasi larutan sesudah pengenceran

### C. Perhitungan Larutan Baku Kerja $\alpha$ -arbutin

**a. Larutan 1 ppm**

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

$$V_2 = \frac{50 \times 1}{100}$$

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

**d. Larutan 15 ppm**

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

$$V_2 = \frac{50 \times 15}{100}$$

$$V_2 = 7,5 \text{ mL}$$

**b. Larutan 5 ppm**

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

$$V_2 = \frac{50 \times 5}{100}$$

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

**e. Larutan 20 ppm**

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

$$V_2 = \frac{50 \times 20}{100}$$

$$V_2 = 10 \text{ mL}$$

**c. Larutan 10 ppm**

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

$$V_2 = \frac{50 \times 10}{100}$$

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

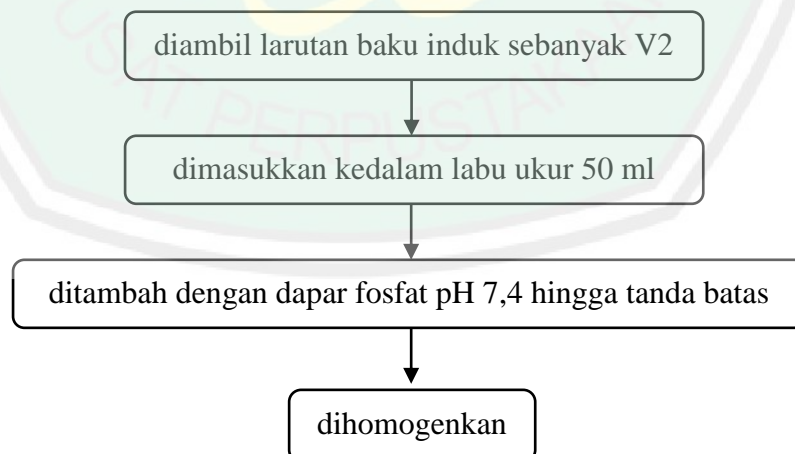
**f. Larutan 25 ppm**

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

$$V_2 = \frac{50 \times 25}{100}$$

$$V_2 = 12,5 \text{ mL}$$

Pembuatan larutan baku kerja dilakukan dengan cara sebagai berikut :



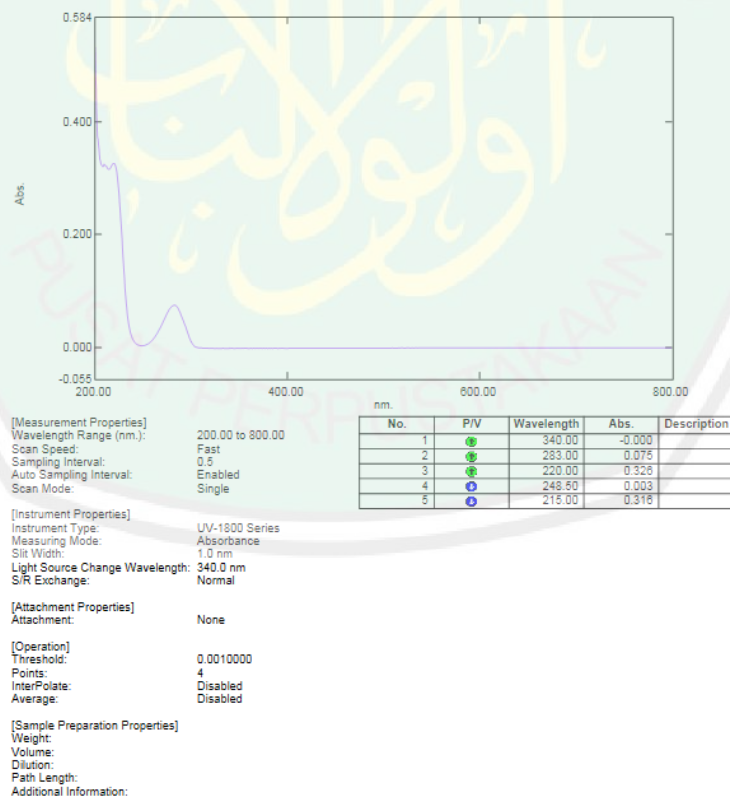
**LAMPIRAN 3**  
**PENENTUAN PANJANG GELOMBANG MAKSIMUM**  
**DAN KURVA STANDART  $\alpha$ -ARBUTIN**

**A. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum**

Diambil larutan baku kerja  $\alpha$ -arbutin 10 ppm

Diukur nilai absorbansi dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang 200-400 nm

Didapatkan nilai panjang gelombang maksimum

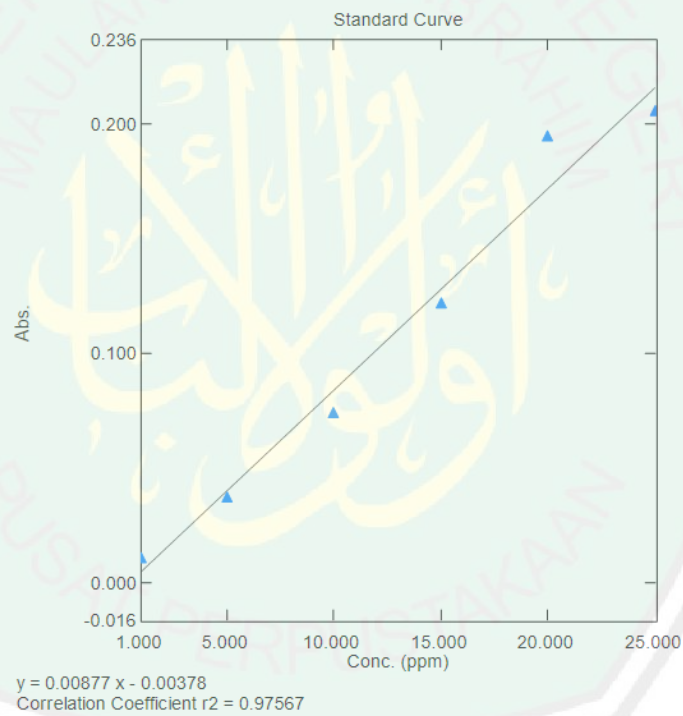


## B. Penentuan Kurva Standart $\alpha$ -Arbutin

Larutan baku kerja diukur serapannya pada panjang gelombang 283 nm

Didapatkan nilai absorbansi pada tiap konsentrasi

Dibuat persamaan regresi absorbansi konsentrasi larutan baku kerja  $\alpha$ -arbutin



**LAMPIRAN 4**  
**PERHITUNGAN HLB**

- a. HLB IPM = 11,5  
b. HLN Tween 80 = 15  
c. HLB Span 80 = 4,3

- $$\% \text{Tween 80} = \frac{\text{HLB butuh} - \text{HLB Span 80}}{\text{HLB Tween 80} - \text{HLB Span 80}} \times 100\%$$

$$= \frac{11,5 - 4,3}{15 - 4,3} \times 100\%$$

$$= 67,29\%$$

$$\text{Bobot Tween 80} = \frac{67,29}{100} \times 25\% \text{ (Total Surfaktan)}$$

$$= 16,82\%$$

- $$\% \text{Span 80} = 100\% - 67,29\%$$

$$= 32,71\%$$

$$\text{Bobot Span 80} = \frac{32,71}{100} \times 25\% \text{ (Total Surfaktan)}$$

$$= 8,18\%$$

**LAMPIRAN 5**  
**PERHITUNGAN PENGAMBILAN BAHAN**

**1. Mikroemulsi  $\alpha$ -arbutin (b/b)**

- a.  $\alpha$ -arbutin (10 %)  $= \frac{10}{100} \times 25 \text{ g} = 2,5 \text{ gr}$
- b. Tween 80 (16,82 %)  $= \frac{16,82}{100} \times 25 \text{ g} = 4,205 \text{ gr}$
- c. Span 80 (8,18 %)  $= \frac{8,18}{100} \times 25 \text{ g} = 2,05 \text{ gr}$
- d. Gliserin (10 %)  $= \frac{10}{100} \times 25 \text{ g} = 2,5 \text{ gr}$
- e. Isopropil Myristat (28 %)  $= \frac{28}{100} \times 25 \text{ g} = 7 \text{ gr}$
- f. DMSO (7 %)  $= \frac{7}{100} \times 25 \text{ g} = 1,75 \text{ gr}$
- g. Aquades (7,5 %)  $= \frac{7,5}{100} \times 25 \text{ g} = 5 \text{ gr}$

**2. Mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin (b/b)**

- a. Mikroemulsi  $\alpha$ -arbutin (20%)  $= \frac{20}{100} \times 30 \text{ g} = 6 \text{ gr}$
- b. - Carbopol 940 a (0,5%)  $= \frac{0,5}{100} \times 30 \text{ g} = 0,15 \text{ gr}$
- Carbopol 940 b (0,75%)  $= \frac{0,75}{100} \times 30 \text{ g} = 0,225 \text{ gr}$
- Carbopol 940 (1%)  $= \frac{1}{100} \times 30 \text{ g} = 0,3 \text{ gr}$

c . Nipagin (0,18%)	$= \frac{0,18}{100} \times 30 \text{ g} = 0,054 \text{ gr}$
d. Nipasol (0,02%)	$= \frac{0,02}{100} \times 30 \text{ g} = 0,006 \text{ gr}$
e. Propilen Glikol (5%)	$= \frac{5}{100} \times 30 \text{ g} = 1,5 \text{ gr}$
f. - TEA a (0,25%)	$= \frac{0,25}{100} \times 30 \text{ g} = 0,075 \text{ gr}$
- TEA b (0,5 %)	$= \frac{0,5}{100} \times 30 \text{ g} = 0,15 \text{ gr}$
- TEA c (0,75%)	$= \frac{0,75}{100} \times 30 \text{ g} = 0,225 \text{ gr}$
g. - Aquades a (74,05 %)	$= \frac{74,05}{100} \times 30 \text{ g} = 22,22 \text{ gr}$
- Aquades c (73,55 %)	$= \frac{73,89}{100} \times 20 \text{ g} = 22,07 \text{ gr}$
- Aquades d (73,05 %)	$= \frac{73,29}{100} \times 20 \text{ g} = 21,92 \text{ gr}$

Keterangan : a = F1 ; b = F2 ; c = F3

**LAMPIRAN 6**  
**UJI EFISIENSI PENJEBAKAN**

Replikasi	Bahan Aktif	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	Slope (b)	Intersep (a)	%EP	Rata-rata	SD
R1	10%	3,543	404,42	0,00877	0,00378	95,97	96	0,376
R2	10%	3,823	434,841	0,00877	0,00378	95,64		
R3	10%	3,161	359,614	0,00877	0,00378	96,39		

Ket : %EP = Persen Efisiensi Penjebakan

Contoh perhitungan % Efisiensi Penjebakan

- Persamaan regresi  $y = 0,00877x - 0,00378$

- Absorbansi Mikroemulsi F1 R1 = 3,543

- Faktor Pengenceran (Fp) = 10

- Konsentrasi senyawa  $\Rightarrow 3,543 = 0,00877x - 0,00378$

$$3,543 + 0,00378 = 0,00877 x$$

$$3,54678 = 0,00877 x$$

$$x = \frac{3,54678}{0,00877}$$

$$x = 404,42 \text{ ppm}$$

- Konsentrasi senyawa yang tidak terjebak (**a**) = Konsentrasi senyawa x Fp

$$= 404,42 \times 10 = 4044,2 \text{ ppm}$$

- Konsentrasi bahan aktif dalam formula (**b**)

- 10 %  $\alpha$ -arbutin

- Karena 1 ppm = 1/10000 %

$$1 \text{ ppm} = 0,0001\%$$

- Sehingga 10 %  $\Rightarrow 10 \times 10000 = 100.000 \text{ ppm}$

- %EP =  $\frac{b - a}{b} \times 100\%$

$$\%EP = \frac{(100.000 - 4044,2)}{100.000} \times 100\% = 95,96\%$$

## LAMPIRAN 7

## UJI pH

Formulasi	Replikasi			Rata-rata ± SD
	I	II	III	
F1	5,0	5,0	4,9	4,96 ± 0,06
F2	4,9	4,8	4,8	4,83 ± 0,06
F3	4,8	4,9	4,8	4,83 ± 0,06

## A. Uji Normalitas

## One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Mikroemulgel
N		9
Normal Parameters <sup>a</sup>	Mean	4.8889
	Std. Deviation	.07817
Most Extreme Differences	Absolute	.223
	Positive	.221
	Negative	-.223
Kolmogorov-Smirnov Z		.670
Asymp. Sig. (2-tailed)		.761
a. Test distribution is Normal.		

## B. Uji Homogenitas

## Test of Homogeneity of Variances

Mikroemulgel

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.000	2	6	1.000

### C. Uji One Way ANOVA

ANOVA					
Mikroemulgel					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.029	2	.014	4.333	.068
Within Groups	.020	6	.003		
Total	.049	8			

### D. Uji Post Hoc

#### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Mikroemulgel

	(I) pH	(J) pH	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	F1	F2	.13333	.04714	.067	-.0113	.2780
		F3	.10000	.04714	.165	-.0446	.2446
	F2	F1	-.13333	.04714	.067	-.2780	.0113
		F3	-.03333	.04714	.768	-.1780	.1113
F3	F1	-.10000	.04714	.165	-.2446	.0446	
	F2	.03333	.04714	.768	-.1113	.1780	

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

#### Mikroemulgel

		Subset for alpha = 0.05	
pH	N	1	
Tukey HSD <sup>a</sup>	F2	3	4.8333
	F3	3	4.8667
	F1	3	4.9667
	Sig.		.067

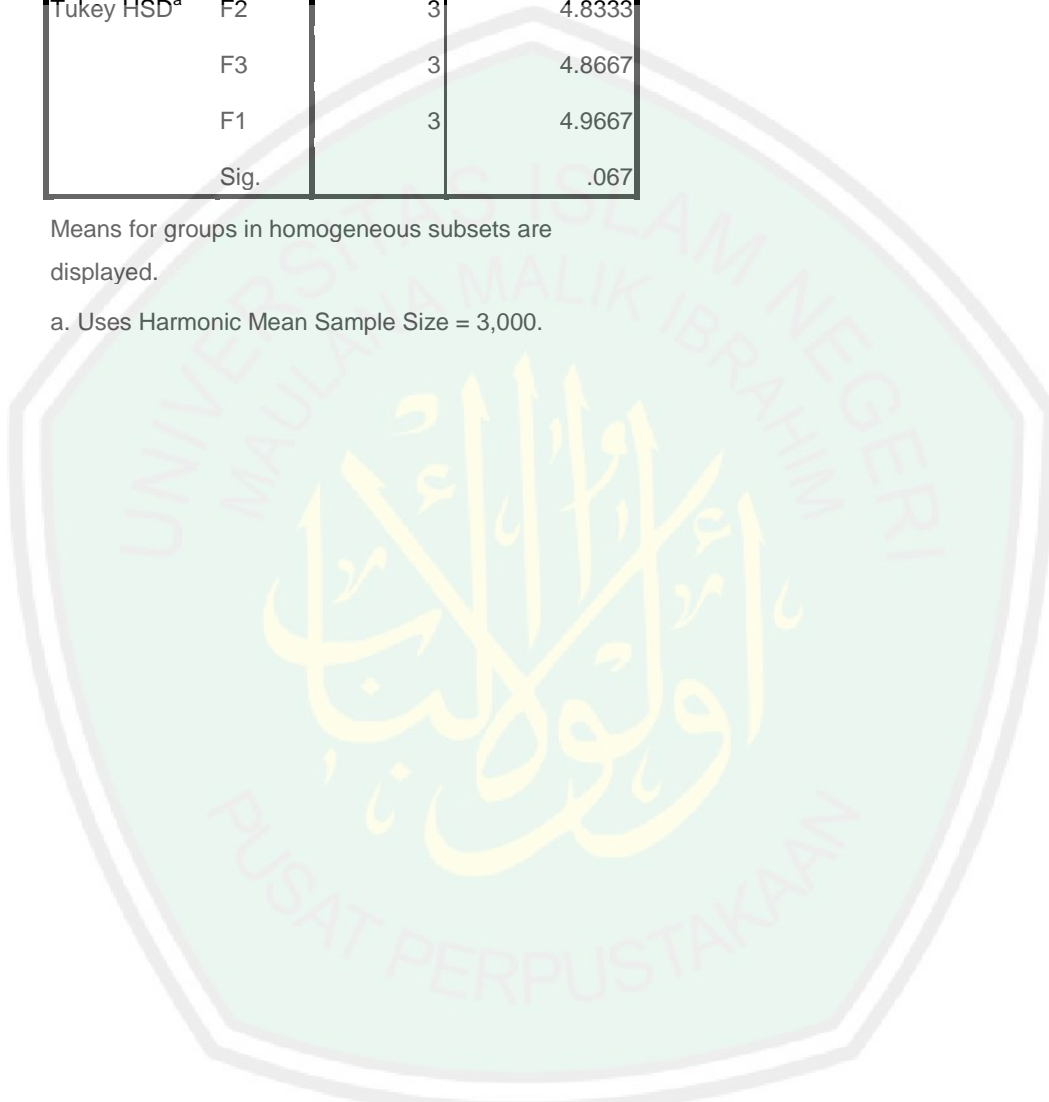
Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

## Mikroemulgel

		Subset for alpha = 0.05	
pH		N	1
Tukey HSD <sup>a</sup>	F2	3	4.8333
	F3	3	4.8667
	F1	3	4.9667
Sig.			.067

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

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



**LAMPIRAN 8**  
**UJI VISKOSITAS**

Formula	Replikasi			Rata-rata ± SD
	I	II	III	
F1	1367	1557	1839	1587,67± 237,49
F2	2432	2016	2309	2252,33± 213,71
F3	2023	3042	2970	2678,33± 568,68

**A. Uji Normalitas**

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		Mikroemulgel
N		9
Normal Parameters <sup>a</sup>	Mean	2172.7778
	Std. Deviation	577.03375
Most Extreme Differences	Absolute	.158
	Positive	.158
	Negative	-.139
Kolmogorov-Smirnov Z		.474
Asymp. Sig. (2-tailed)		.978
a. Test distribution is Normal.		

**B. Uji Homogenitas**

**Test of Homogeneity of Variances**

Mikroemulgel

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.779	2	6	.087

### C. Uji One Way ANOVA

ANOVA					
Mikroemulgel					
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1812811.556	2	906405.778	6.391	.033
Within Groups	850932.000	6	141822.000		
Total	2663743.556	8			

### D. Uji Post Hoc

#### Multiple Comparisons

Mikroemulgel

Tukey HSD

(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
					Lower Bound	Upper Bound	
Viskositas	Viskositas						
	F1	F2	-664.66667	3.07487E2	.157	-1608.1199	278.7866
		F3	-1090.66667*	3.07487E2	.028	-2034.1199	-147.2134
F2	F1	664.66667	3.07487E2	.157	-278.7866	1608.1199	
	F3	-426.00000	3.07487E2	.405	-1369.4533	517.4533	
F3	F1	1090.66667*	3.07487E2	.028	147.2134	2034.1199	
	F2	426.00000	3.07487E2	.405	-517.4533	1369.4533	

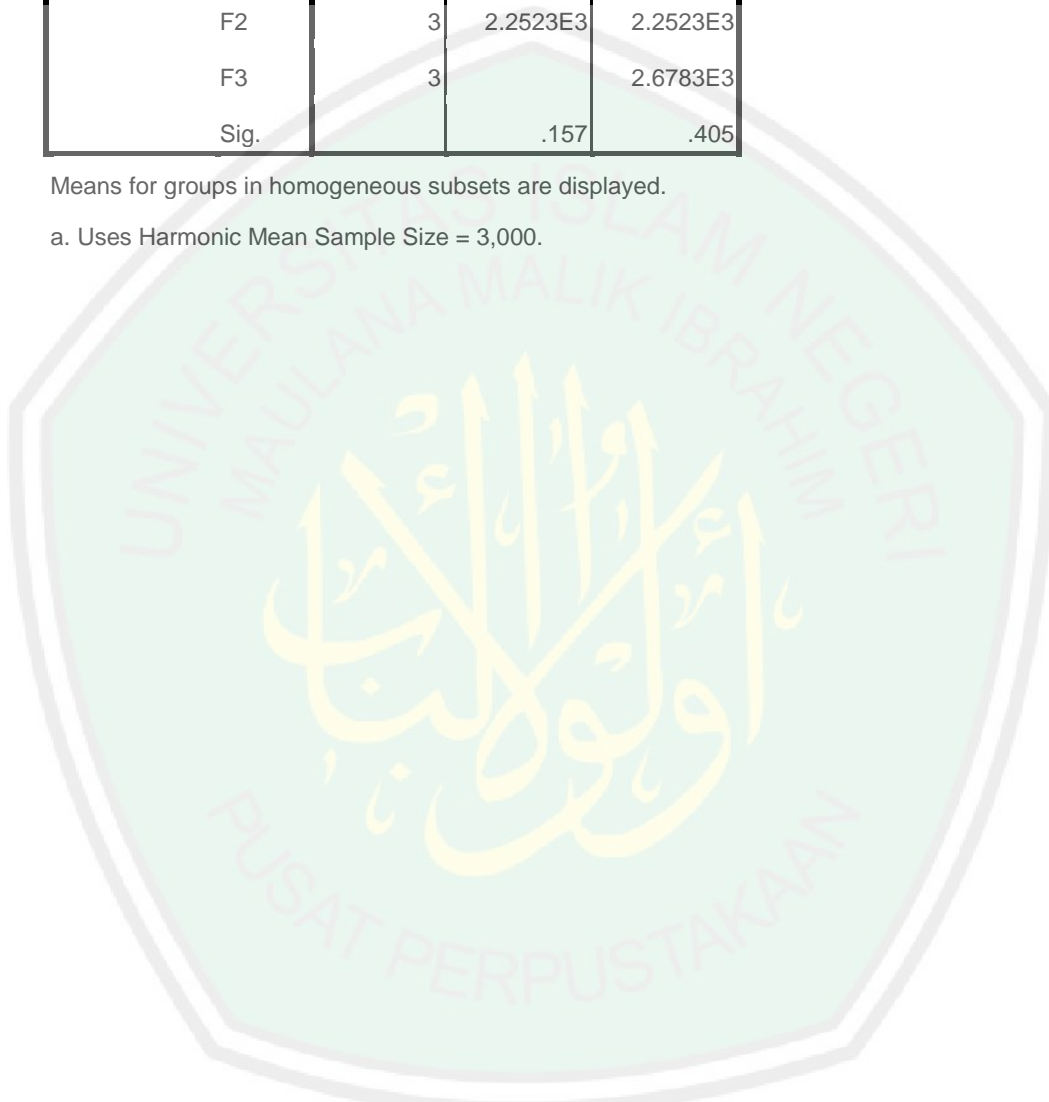
\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Mikroemulgel

Viskositas	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Tukey HSD <sup>a</sup> F1	3	1.5877E3	
F2	3	2.2523E3	2.2523E3
F3	3		2.6783E3
Sig.		.157	.405

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

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



## LAMPIRAN 9 UJI STABILITAS

### 1. Suhu 40 °C

Formula	Replikasi			Rata-rata ± SD
	I	II	III	
F1	5,13	5,17	5,0	5,1 ± 0,09
F2	5,07	5,18	5,07	5,11 ± 0,06
F3	5,05	5,1	5,02	5,06 ± 0,04

- **F1**

#### Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 SEBELUM	4.9667	3	.05774	.03333
SESUDAH	5.1000	3	.08888	.05132

#### Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 SEBELUM & SESUDAH	3	.974	.144

#### Paired Samples Test

	Paired Differences					T	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 SEBELUM - SESUDAH	-.13333	.03512	.02028	-.22057	-.04609	6.576	2	.022

- **F2**

**Paired Samples Statistics**

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	SEBELUM	4.8333	3	.05774	.03333
	SESUDAH	5.1000	3	.07000	.04041

**Paired Samples Correlations**

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	SEBELUM & SESUDAH	3	-.371	.758

**Paired Samples Test**

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	SEBELUM - SESUDAH	-.26667	.10599	.06119	-.52995	-.00338	4.358	2	.049

- **F3**

**Paired Samples Statistics**

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	SEBELUM	4.8333	3	.05774	.03333
	SESUDAH	5.0567	3	.04041	.02333

**Paired Samples Correlations**

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

**Paired Samples Test**

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	SEBELUM - SESUDAH	-.22333	.02517	.01453	-.28585	-.16082	15.371	2	.004

**3.1.3 Suhu 4 °C**

Formula	Replikasi			Rata-rata ± SD
	I	II	III	
F1	5,1	5,12	5	5,07 ± 0,06
F2	5,02	5,08	5,05	5,05 ± 0,03
F3	5	5,12	4,95	5,02 ± 0,09

- **F1**

**Paired Samples Statistics**

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	SEBELUM	4.9667	3	.05774	.03333
	SESUDAH	5.0733	3	.06429	.03712

**Paired Samples Correlations**

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	SEBELUM & SESUDAH	3	.988	.099

**Paired Samples Test**

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	SEBELUM - SESUDAH	-.10667	.01155	.00667	-.13535	-.07798	16.000	2	.004

- **F2**

**Paired Samples Statistics**

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	SEBELUM	4.8333	3	.05774	.03333
	SESUDAH	5.0500	3	.03000	.01732

**Paired Samples Correlations**

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

## Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 SEBELUM - SESUDAH	-.21667	.08505	.04910	-.42794	-.00539	4.412	2	.048

- F3

## Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 SEBELUM	4.8333	3	.05774	.03333
SESUDAH	5.0233	3	.08737	.05044

## Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 SEBELUM & SESUDAH	3	.958	.185

## Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 SEBELUM - SESUDAH	-.19000	.03606	.02082	-.27957	-.10043	9.127	2	.012

**LAMPIRAN 10**  
**UJI DAYA SEBAR**

Formula	Replikasi			Rata-rata ± SD
	I	II	III	
F1	5,6	6,3	5,6	5,83 ± 0,4
F2	5	5,1	5,2	5,1 ± 0,1
F3	4,3	4,1	4,7	4,37 ± 0,31

**A. Uji Normalitas**

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		DAYASEBAR
N		9
Normal Parameters <sup>a</sup>	Mean	5.1000
	Std. Deviation	.68557
Most Extreme Differences	Absolute	.122
	Positive	.122
	Negative	-.109
Kolmogorov-Smirnov Z		.365
Asymp. Sig. (2-tailed)		.999
a. Test distribution is Normal.		

**B. Uji Homogenitas**

**Test of Homogeneity of Variances**

DAYASEBAR

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.382	2	6	.104

### C. Uji One Way ANOVA

ANOVA					
DAYASEBAR					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3.227	2	1.613	18.150	.003
Within Groups	.533	6	.089		
Total	3.760	8			

### D. Uji Post Hoc

#### Multiple Comparisons

Dependent Variable: DAYASEBAR

	(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	FORMU LASI	FORMU LASI	.73333	.24343	.054	-.0136	1.4803
		F3	1.46667*	.24343	.002	.7197	2.2136
	F2	F1	-.73333	.24343	.054	-1.4803	.0136
		F3	.73333	.24343	.054	-.0136	1.4803
	F3	F1	-1.46667*	.24343	.002	-2.2136	-.7197
		F2	-.73333	.24343	.054	-1.4803	.0136

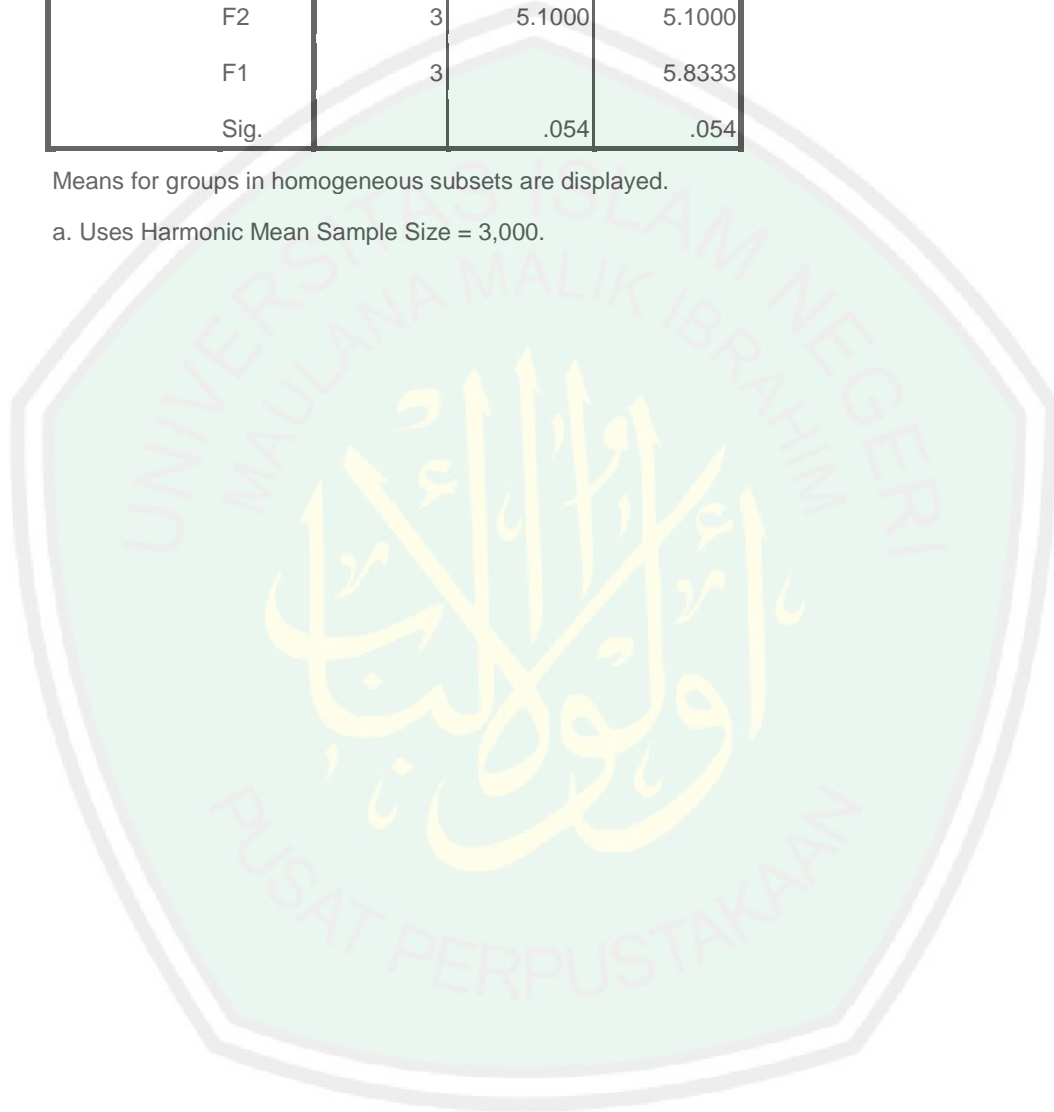
\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Mikroemulgel

Viskositas	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Tukey HSD <sup>a</sup>			
F3	3	4.3667	
F2	3	5.1000	5.1000
F1	3		5.8333
Sig.		.054	.054

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

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

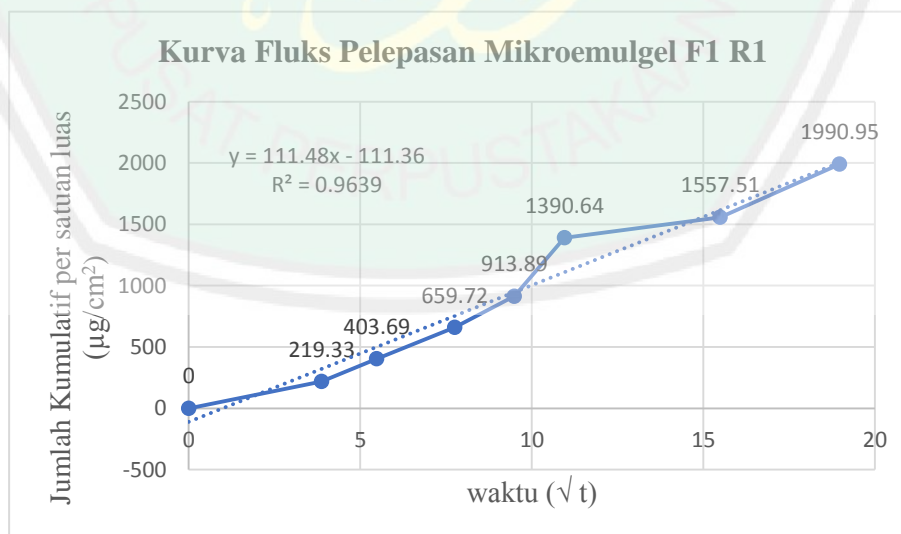


## LAMPIRAN 11 UJI PELEPASAN

### 6.1 Hasil Pelepasan Mikroemulgel

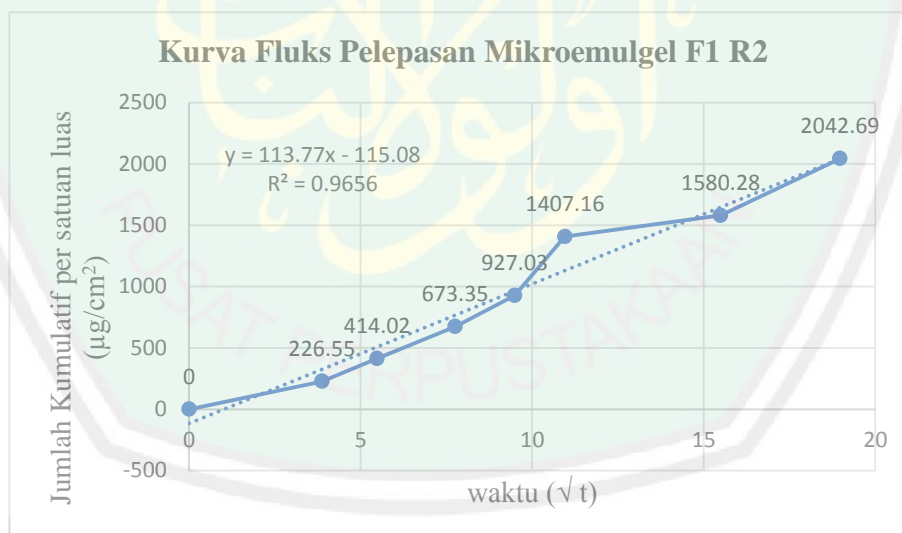
Menit (t)	$\sqrt{t}$	Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar Sebenarnya	Kadar dalam 16 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah kumulatif per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0	0	0	0	0	0	0
15	3,87	0,269	30,98	0	30,98	495,68	219,33
30	5,48	0,413	47,52	9,68	57,02	912,34	404,96
60	7,75	0,601	68,71	24,48	91,19	1490,96	659,72
90	9,49	0,728	83,14	45,95	129,09	2065,39	913,89
120	10,95	1,092	124,5	71,93	196,43	3142,85	1390,64
240	15,49	0,537	61,43	158,57	220	3519,98	1557,51
360	18,97	0,435	49,84	231,38	281,22	4499,54	1990,95

- F1 R1



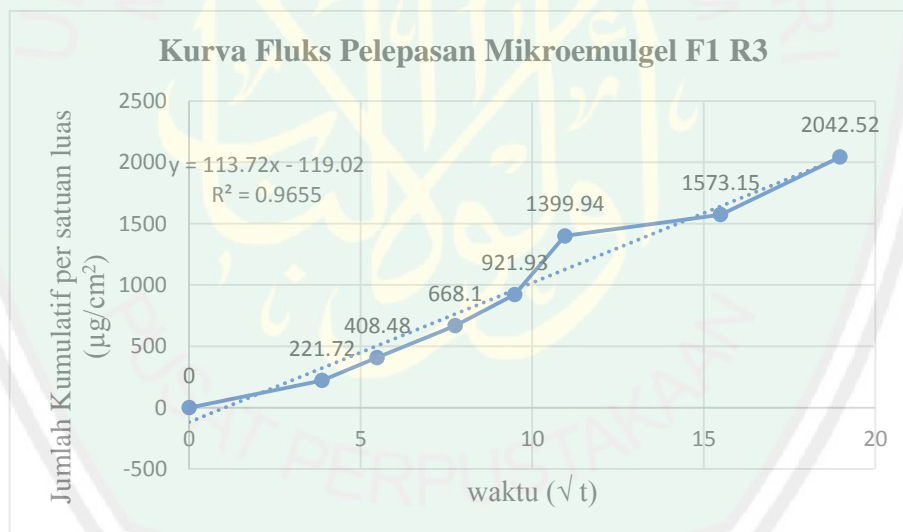
- F1 R2

Menit (t)	$\sqrt{t}$	Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar Sebenarnya	Kadar dalam 16 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah kumulatif per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0	0	0	0	0	0	0
15	3,87	0,278	32	0	32	512	226,55
30	5,48	0,423	48,48	10	58,48	935,68	414,02
60	7,75	0,612	69,96	25,15	95,11	1521,76	673,35
90	9,49	0,735	83,93	47,01	130,94	2095,08	927,03
120	10,95	1,101	125,52	73,24	198,76	3180,17	1407,16
240	15,49	0,545	62,34	160,88	223,22	3571,44	1580,28
360	18,97	0,465	53,25	235,28	288,53	4616,48	2042,69



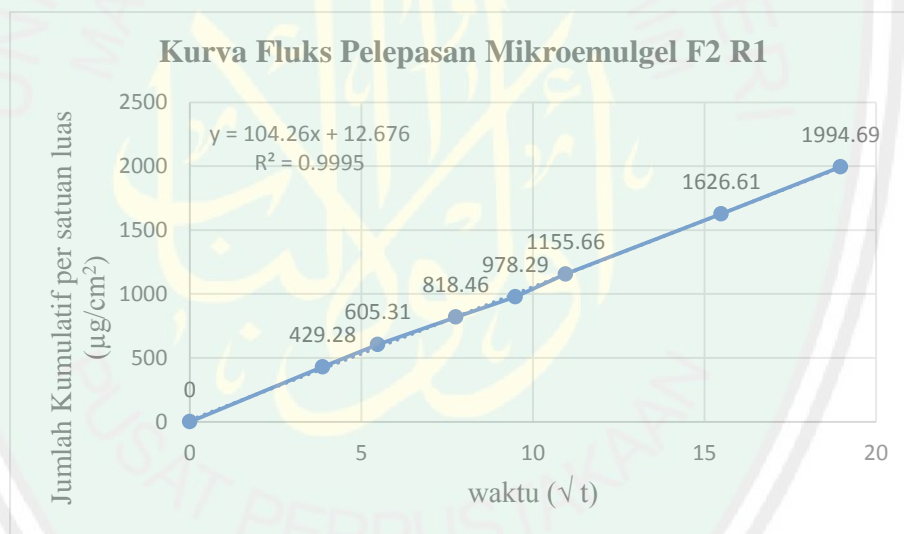
- F1 R3

Menit (t)	$\sqrt{t}$	Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar Sebenarnya	Kadar dalam 16 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah kumulatif per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0	0	0	0	0	0	0
15	3,87	0,272	31,32	0	31,32	501,09	221,72
30	5,48	0,418	47,91	9,79	57,70	923,16	408,48
60	7,75	0,609	69,61	24,76	94,37	1509,91	668,10
90	9,49	0,733	83,71	46,51	130,22	2083,56	921,93
120	10,95	1,097	125,07	71,67	197,74	3163,87	1399,94
240	15,49	0,543	62,11	160,10	222,21	3555,31	1573,15
360	18,97	0,431	49,39	239,12	288,51	4616,10	2042,52



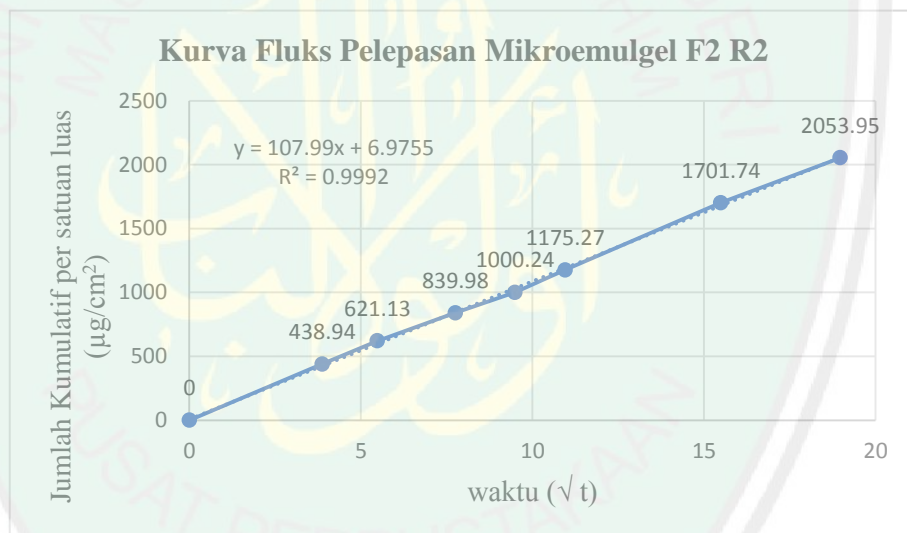
- F2 R1

Menit (t)	$\sqrt{t}$	Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar Sebenarnya	Kadar dalam 16 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah kumulatif per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0	0	0	0	0	0	0
15	3,87	0,530	60,64	0	60,64	970,18	429,28
30	5,48	0,582	66,55	18,95	85,5	1368	605,31
60	7,75	0,664	75,86	39,75	115,61	1849,71	818,46
90	9,49	0,654	74,73	63,45	138,18	2210,93	978,29
120	10,95	0,669	76,43	86,81	163,24	2611,78	1155,66
240	15,49	0,566	64,73	165,03	229,76	3676,13	1626,61
360	18,97	0,409	46,89	234,86	281,75	4507,99	1994,69



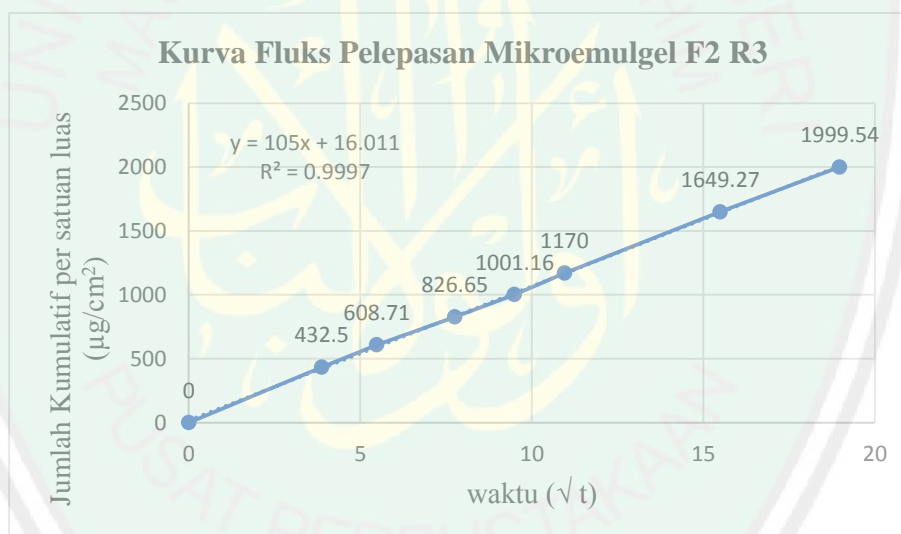
- F2 R2

Menit (t)	$\sqrt{t}$	Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar Sebenarnya	Kadar dalam 16 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah kumulatif per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0	0	0	0	0	0	0
15	3,87	0,542	62	0	62	992	438,94
30	5,48	0,598	68,36	19,38	87,74	1403,76	621,13
60	7,75	0,682	77,91	40,74	118,65	1898,36	839,98
90	9,49	0,667	76,20	65,08	141,28	2265,55	1000,24
120	10,95	0,675	77,11	88,9	166,01	2656,11	1175,27
240	15,49	0,621	70,98	169,39	240,37	3845,93	1701,74
360	18,97	0,414	47,45	242,67	290,12	4641,92	2053,95



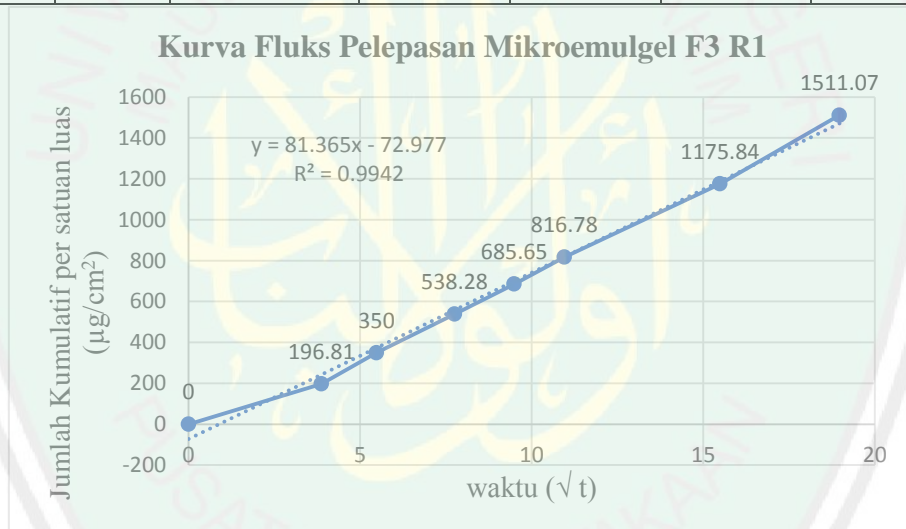
- F2 R3

Menit (t)	$\sqrt{t}$	Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar Sebenarnya	Kadar dalam 16 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah kumulatif per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0	0	0	0	0	0	0
15	3,87	0,534	61,09	0	61,09	977,46	432,5
30	5,48	0,585	66,89	19,09	85,98	1375,69	608,71
60	7,75	0,672	76,77	39,99	116,76	1868,22	826,65
90	9,49	0,667	77,34	63,98	141,41	2262,63	1001,16
120	10,95	0,675	77,11	88,15	165,26	2644,21	1170
240	15,49	0,572	65,41	167,55	232,96	3727,36	1649,27
360	18,97	0,396	45,41	237,03	282,44	4518,96	1999,54



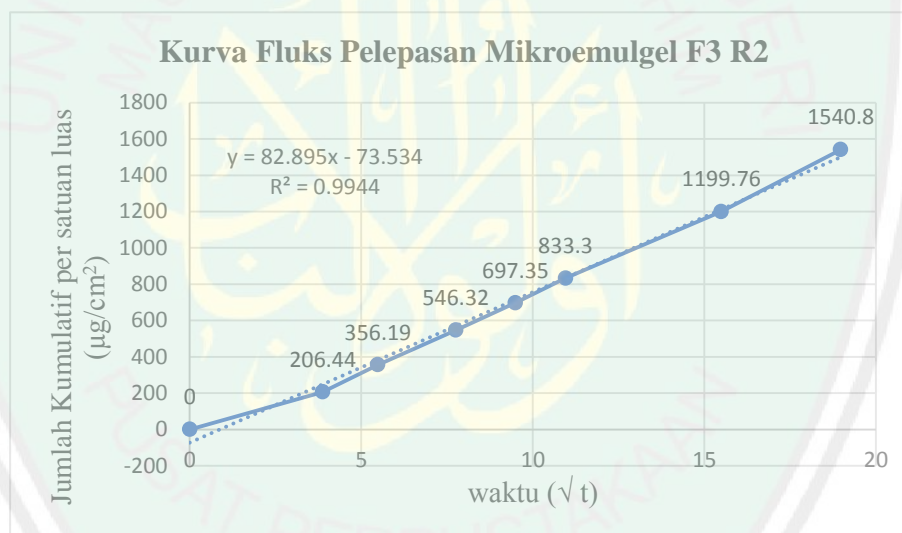
- F3 R1

Menit (t)	$\sqrt{t}$	Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar Sebenarnya	Kadar dalam 16 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah kumulatif per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0	0	0	0	0	0	0
15	3,87	0,241	27,8	0	27,8	444,8	196,81
30	5,48	0,355	40,75	8,69	49,44	791	350
60	7,75	0,477	54,61	21,42	76,03	1216,51	538,28
90	9,49	0,510	58,36	38,49	96,85	1549,56	685,65
120	10,95	0,518	59,27	56,1	115,37	1845,92	816,78
240	15,49	0,464	53,14	112,95	166,09	2657,39	1175,84
360	18,97	0,359	41,21	172,23	213,44	3415,01	1511,07



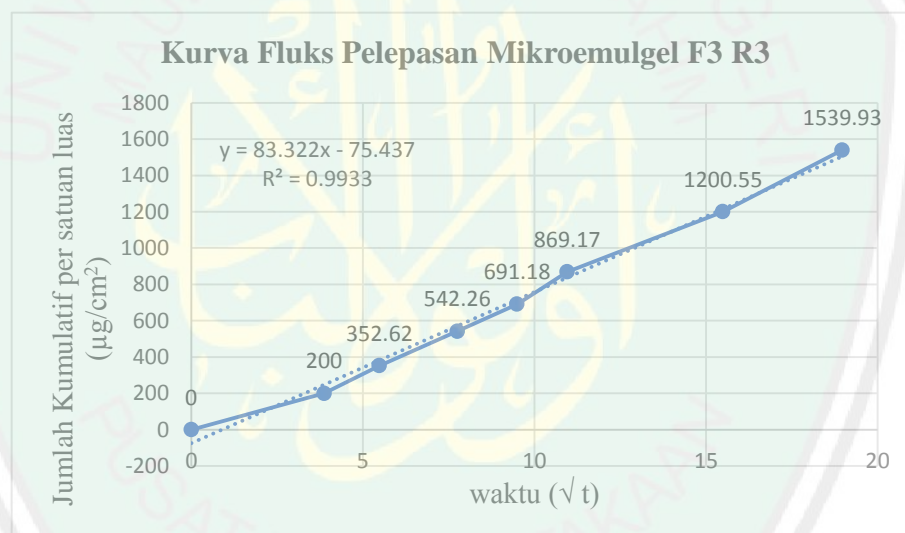
- F3 R2

Menit (t)	$\sqrt{t}$	Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar Sebenarnya	Kadar dalam 16 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah kumulatif per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0	0	0	0	0	0	0
15	3,87	0,253	29,16	0	29,16	466,55	206,44
30	5,48	0,359	41,20	9,11	50,32	805	356,19
60	7,75	0,482	55,18	21,99	77,17	1234,68	546,32
90	9,49	0,518	59,27	39,23	98,5	1576,02	697,35
120	10,95	0,524	59,95	57,75	117,70	1883,25	833,3
240	15,49	0,472	54,05	115,42	169,47	2711,45	1199,76
360	18,97	0,363	41,66	175,98	217,64	3482,21	1540,80



- F3 R3

Menit (t)	$\sqrt{t}$	Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar Sebenarnya	Kadar dalam 16 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah kumulatif per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0	0	0	0	0	0	0
15	3,87	0,245	28,25	0	28,25	452	200
30	5,48	0,357	40,98	8,83	49,81	796,93	352,62
60	7,75	0,480	54,96	21,63	76,59	1255,51	542,26
90	9,49	0,514	58,82	38,81	97,63	1562,07	691,18
120	10,95	0,521	65,58	57,19	122,77	1964,33	869,17
240	15,49	0,465	53,25	116,33	169,58	2713,25	1200,55
360	18,97	0,362	41,55	175,97	217,52	3480,25	1539,93



Contoh perhitungan Jumlah kumulatif pelepasan mikromeulgel  $\alpha$ -arbutin F1 R1

- Serapan menit ke-30 = 0,413
- Persamaan regresi  $y = 0,00877x - 0,00378$
- Volume media = 16 mL
- Volume sampling = 5 mL
- Luas area membran = 2,26 cm
- Pengambilan sampel menit ke- 30 =  $0,413 = 0,0088x - 0,0036$   
 $x = 47,52$  ppm
- Faktor Koreksi =  $\frac{\text{volume sampling} \times \text{jumlah kadar terukur sebelum menit ke n}}{\text{volume media}}$   
 $\frac{5}{16} \times (0 + 30,98) = 9,68$
- Kadar Kumulatif  $\alpha$ -arbutin dalam 16 mL larutan dapar fosfat pH 7,4 per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )

$$\text{Kadar kumulatif} = \frac{\text{kadar } \alpha\text{-arbutin} + \text{faktor koreksi} \times \text{Volume media}}{\text{Luas membran}}$$

$$\frac{47,52 + 9,68 \times 16}{2,26} = 404,96 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

## 6.2 Rata-rata Jumlah Kumulatif per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$ ) per satuan waktu

- F1

Waktu ( $\sqrt{t}$ )	Jumlah Kumulatif per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$ )			Rata-rata $\pm$ SD
	RI	R2	R3	
0	0	0	0	0
3,87	219,33	226,55	221,72	222,53 $\pm$ 3,68
5,48	403,69	414,02	408,48	408,73 $\pm$ 5,17
7,75	659,72	673,35	668,10	667,06 $\pm$ 6,87
9,49	913,89	927,03	921,93	920,95 $\pm$ 6,63
10,95	1390,64	1407,16	1399,94	1399,25 $\pm$ 8,28
15,49	1557,51	1580,28	1573,15	1570,31 $\pm$ 11,65
18,97	1990,95	2042,69	2042,52	2025,39 $\pm$ 29,82

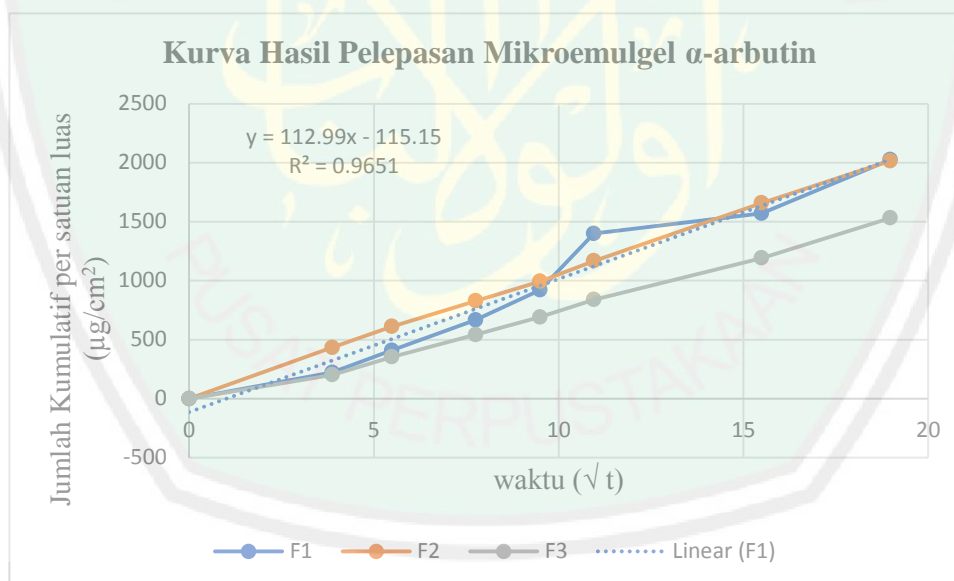
- F2

Waktu ( $\sqrt{t}$ )	Jumlah Kumulatif per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$ )			Rata-rata $\pm$ SD
	RI	R2	R3	
0	0	0	0	828,36 $\pm$ 10,860
3,87	429,28	438,94	432,5	433,57 $\pm$ 4,92
5,48	605,31	621,13	608,71	611,72 $\pm$ 8,33
7,75	818,46	839,98	826,65	828,36 $\pm$ 10,86
9,49	978,29	1000,24	1001,16	993,23 $\pm$ 12,95
10,95	1155,66	1175,27	1170	1166,98 $\pm$ 10,15
15,49	1626,61	1701,74	1649,27	1659,21 $\pm$ 38,54
18,97	1994,69	2053,95	1999,54	2016,06 $\pm$ 32,90

- **F3**

Waktu ( $\sqrt{t}$ )	Jumlah Kumulatif per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$ )			Rata-rata $\pm$ SD
	R1	R2	R3	
0	0	0	0	0
3,87	196,81	206,44	200	201,08 $\pm$ 4,906
5,48	350	356,19	352,62	352,94 $\pm$ 3,11
7,75	538,28	546,32	542,26	542,29 $\pm$ 4,02
9,49	685,65	697,35	691,18	691,39 $\pm$ 5,85
10,95	816,78	833,3	869,17	839,75 $\pm$ 26,78
15,49	1175,84	1199,76	1200,55	1192,05 $\pm$ 14,04
18,97	1511,07	1540,80	1539,93	1530,6 $\pm$ 16,92

- **Kurva Hasil Pelepasan Mikroemulgel  $\alpha$ -arbutin**



### 6.3 Statistik Fluks Pelepasan Mikroemulgel $\alpha$ -arbutin ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$ )

A. Uji Nor mali tas	Formula	Fluks Pelepasan Mikroemulgel $\alpha$ -arbutin ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$ )			Rata-rata $\pm$ SD
		R1	R2	R3	
	F1	111,48	113,77	113,72	112,99 $\pm$ 1,31
	F2	104,26	107,99	105	105,75 $\pm$ 1,97
	F3	81,365	82,895	83,32	82,53 $\pm$ 1,03

#### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Mikroemulgel
N		9
Normal Parameters <sup>a</sup>	Mean	100.4222
	Std. Deviation	13.84328
Most Extreme Differences	Absolute	.276
	Positive	.225
	Negative	-.276
Kolmogorov-Smirnov Z		.828
Asymp. Sig. (2-tailed)		.500
a. Test distribution is Normal.		

### B. Uji Homogenitas

#### Test of Homogeneity of Variances

Mikroemulgel

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.341	2	6	.330

### C. Uji One Way ANOVA

Mikroemulgel	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1519.755	2	759.878	341.874	.000
Within Groups	13.336	6	2.223		
Total	1533.092	8			

### D. Post Hoc

#### Multiple Comparisons

Mikroemulgel

Tukey HSD

(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
FLuksP elepasa n	FLuksP elepasa n					
	F2	7.24000*	1.21729	.002	3.5050	10.9750
F2	F1	-7.24000*	1.21729	.002	-10.9750	-3.5050
	F3	23.22333*	1.21729	.000	19.4884	26.9583
F3	F1	-30.46333*	1.21729	.000	-34.1983	-26.7284
	F2	-23.22333*	1.21729	.000	-26.9583	-19.4884

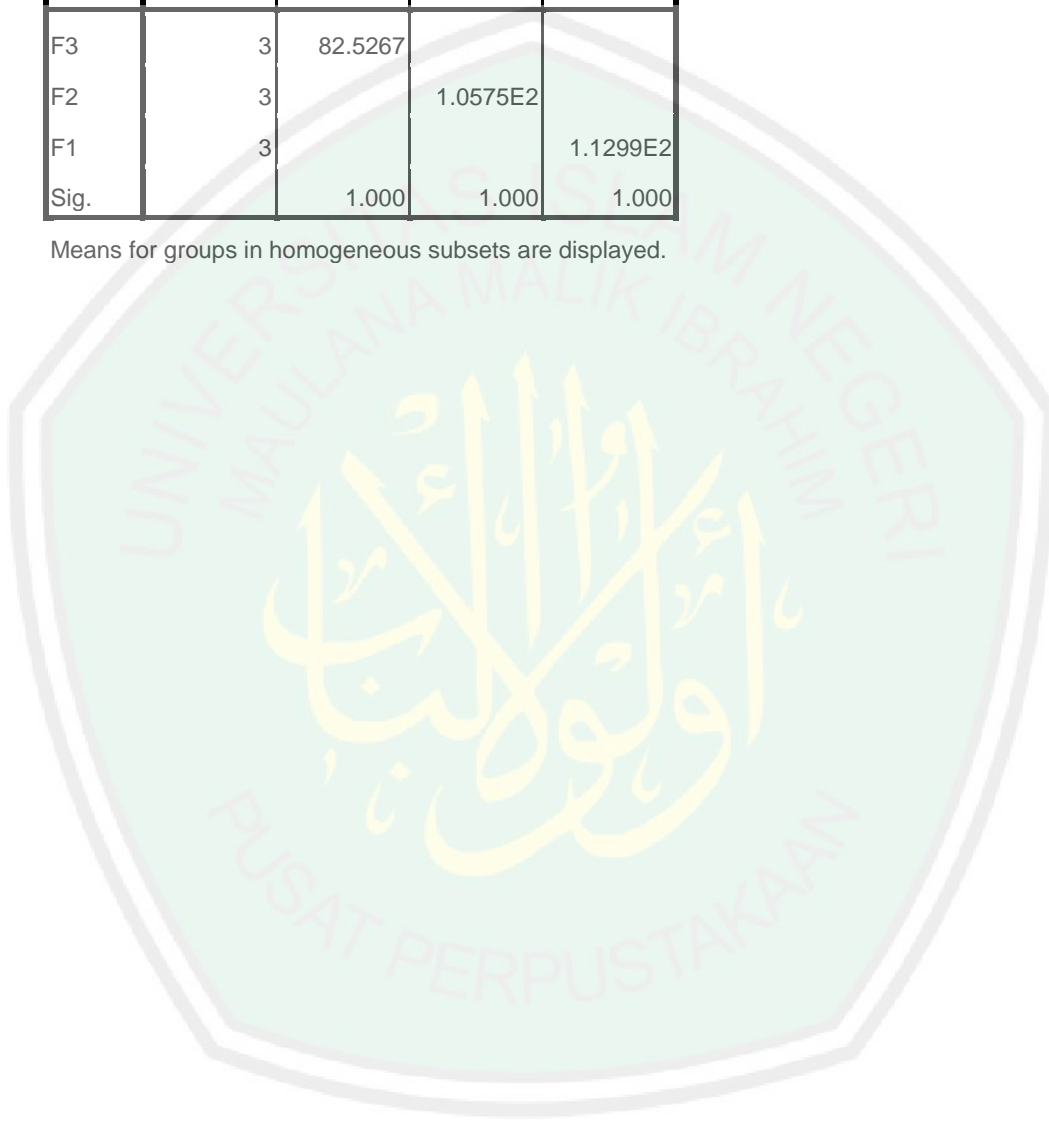
\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

### Mikroemulgel

Tukey HSD

FLuksP elepasa n	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
F3	3	82.5267		
F2	3		1.0575E2	
F1	3			1.1299E2
Sig.		1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.



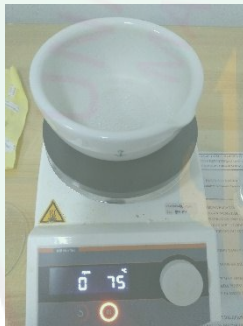
## LAMPIRAN 12

### DOKUMENTASI PENELITIAN

#### 1. Proses Pembuatan Mikroemulsi



#### 2. Proses Pembuatan Sediaan Gel



#### 3. Proses Sentrifugasi Larutan Sampel



#### 4. Proses Uji UV-Vis



### 5. Proses Uji pH Sediaan



### 6. Proses Uji Daya Sebar



### 7. Proses Uji Stabilitas

