

**OPTIMASI KONSENTRASI CARBOPOL 940 DAN KONSENTRASI
ASAM OLEAT DALAM NATRIUM DIKLOFENAK BASIS GEL
DENGAN METODE DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

**OLEH
EKA DIANA RAHMAWATI
NIM. 13670057**



**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU-ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2017**

**OPTIMASI KONSENTRASI CARBOPOL 940 DAN KONSENTRASI
ASAM OLEAT DALAM NATRIUM DIKLOFENAK BASIS GEL
DENGAN METODE DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

Diajukan Kepada

Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan

Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam

Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)

Oleh

Eka Diana Rahmawati

NIM. 13670057

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU-ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2017**

**OPTIMASI KONSENTRASI CARBOPOL 940 DAN KONSENTRASI
ASAM OLEAT DALAM NATRIUM DIKLOFENAK BASIS GEL
DENGAN METODE DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

Oleh

Eka Diana Rahmawati

NIM. 13670057

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji

Tanggal 29 September 2017

Pembimbing I,



Weka Sidha Bhagawan, M.Farm., Apt
NIDT. 19881124 20160801 1 085

Pembimbing II,



Dr. Ahmad Barizi, M.A
NIP. 19731212 199803 1 001

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi



Dr. Romatul Munirah, M.Kes, Apt
NIP. 19800203 200912 2 003

**OPTIMASI KONSENTRASI CARBOPOL 940 DAN KONSENTRASI
ASAM OLEAT DALAM NATRIUM DIKLOFENAK BASIS GEL
DENGAN METODE DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

Oleh

Eka Diana Rahmawati

NIM. 13670057

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
dan Dinyatakan Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)

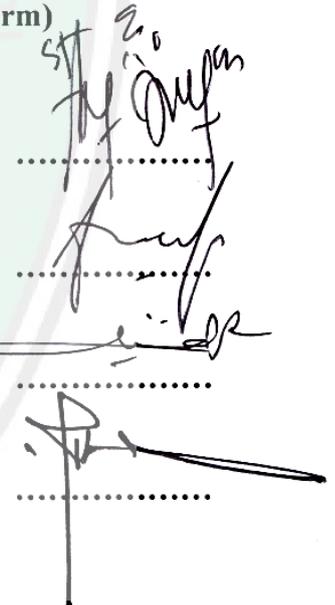
Tanggal: 29 September 2017

Penguji Utama : Siti Maimunah, M.Farm., Apt
NIDT. 19870408 20160801 2 084

Ketua Penguji : Fidia Rizkiah I, SST., M.Keb
NIP. 19851209 200912 2 004

Sekretaris Penguji : Weka Sidha Bhagawan, M.Farm., Apt
NIDT. 19881124 20160801 1 085

Anggota Penguji : Dr. H. Ahmad Barizi, M.A
NIP. 19731212 199803 1 001



Mengesahkan,
Ketua Jurusan Farmasi



Dr. Roihatul Mutiah, M.Kes, Apt
NIP. 19800203 200912 2 003

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Eka Diana Rahmawati

NIM : 13670057

Jurusan : Farmasi

Fakultas : Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan

Judul Skripsi : Optimasi Konsentrasi Carbopol 940 dan Konsentrasi Asam Oleat dalam Natrium Diklofenak Basis Gel dengan Metode Desain Faktorial

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

Malang, 28 September 2017

Yang membuat pernyataan,



Eka Diana Rahmawati

NIM. 13670057

MOTTO

“OPO JARE GUSTI ALLAH”

لَهُ مُعَقَّبَاتٌ مِّنْ بَيْنِ يَدَيْهِ وَمِنْ خَلْفِهِ يَحْفَظُونَهُ مِنْ أَمْرِ اللَّهِ إِنَّ اللَّهَ لَا يُغَيِّرُ مَا بِقَوْمٍ حَتَّىٰ يُغَيِّرُوا مَا بِأَنْفُسِهِمْ وَإِذَا أَرَادَ اللَّهُ بِقَوْمٍ سُوءًا فَلَا مَرَدَّ لَهُ وَمَا لَهُمْ مِنْ دُونِهِ مِنْ وَالٍ

“Bagi manusia ada malaikat-malaikat yang selalu mengikutinya bergiliran, di muka dan di belakangnya, mereka menjaganya atas perintah Allah. Sesungguhnya Allah tidak merubah keadaan sesuatu kaum sehingga mereka merubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri. Dan apabila Allah menghendaki keburukan terhadap sesuatu kaum, maka tak ada yang dapat menolaknya; dan sekali-kali tak ada pelindung bagi mereka selain Dia”

Ar-Ra'd ayat 11

وَإِذَا سَأَلَكَ عِبَادِي عَنِّي فَإِنِّي قَرِيبٌ أُجِيبُ دَعْوَةَ الدَّاعِ إِذَا دَعَانِ فَلْيَسْتَجِيبُوا لِي وَلْيُؤْمِنُوا بِي لَعَلَّهُمْ يَرْشُدُونَ

“Dan apabila hamba-hamba-Ku bertanya kepadamu tentang Aku, maka (jawablah), bahwasanya Aku adalah dekat. Aku mengabulkan permohonan orang yang berdoa apabila ia memohon kepada-Ku, maka hendaklah mereka itu memenuhi (segala perintah-Ku) dan hendaklah mereka beriman kepada-Ku, agar mereka selalu berada dalam kebenaran”

Al-Baqarah : 186

LEMBAR PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk
Kedua orang tua yang sangat penulis cintai,
bapak Chairul Anam dan ibu Aminur Hidayati.
Terimakasih karena tak pernah lelah memperjuangkan dan memanjatkan doa bagi
penulis.



KATA PENGANTAR

Assalamu 'alaikum Wr. Wb.

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat dan karunia-Nya yang tiada henti mengalir dalam tiap detik kehidupan. Shalawat serta salam kehadiran junjungan agung Nabi Muhammad SAW sebagai anugerah terindah bagi umat manusia, menjadi tuntunan menuju jalan yang lurus. Seiring dengan terselesaikannya tugas akhir yang berjudul “Optimasi Konsentrasi Carbopol 940 dan Konsentrasi Asam Oleat dalam Natrium Diklofenak Basis Gel” penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. H. Abd Haris, M.Ag, selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Dr. dr. Bambang Pardjianto, Sp.B, Sp.BP-RE (K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan.
3. Dr. RoihatulMutiah, M.Kes., Apt.,selaku Ketua Jurusan Farmasi.
4. Weka Sidha Bhagawan, S.Farm., Apt selaku pembimbing Utama yang selalu sabar dalam membimbing mulai dari penyusunan proposal hingga skripsi ini selesai.
5. Fidia Rizkiah I, SST., M.Keb selaku konsultan yang senantiasa memberikan saran serta solusi dalam hal penulisan selama penyusunan skripsi.
6. Dr. H. Ahmad Barizi, M.A selaku dosen Pembimbing Agama dan bapak kos tercinta atas bimbingan dalam hal integrasi ilmu dan Islam dan juga telah menjadi bapak kos yang baik bagi saya karena selalu membimbing saya dalam hal nilai-nilai kehidupan.
7. Siti Maimunah, S.Farm., Apt selaku penguji utama yang memotivasi penulis untuk lebih menguasai materi-materi dalam skripsi.
8. Para dosen Jurusan Farmasi yang telah menyemaikan ilmu, wawasan, dan pengetahuan selama penulis berproses meraih gelar sarjana.
9. Teman-teman angkatan pertama Jurusan Farmasi “Golfy 2013” atas kebersamaanya selama empat tahun. You're the best!
1. Teman-teman kos angkatan pertama; Imamah, Lisa, Fahda, Zizi, Astri,

Khofifah, Yeyen, Uswah, Fida, Andin atas kebersamaan selama tiga tahun hidup bersama. Thaks Guys!

2. Teman kamar, Jauhar Husnia yang secara tidak langsung mengajari banyak hal tentang kehidupan.

Penulis menyadari penyusunan skripsi tidak luput dari kekurangan. Segala kritik dan saran membangun penulis harapkan guna tersusunnya skripsi yang lebih baik. Besar harapan penulis agar tugas akhir ini bermanfaat bagi banyak pihak.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Malang, 22 September 2017

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
MOTTO	vi
HALAMAN PERSEMBAHAN	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT.....	xvii
المخلص	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	7
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.4 Manfaat Penelitian	8
1.5 Batasan Penelitian.....	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1. Natrium Diklofenak	9
2.2. Tinjauan Tentang Gel	11
2.3. <i>Gelling Agent</i> (carbopol 940)	12
2.4. Peningkat Penetrasi (Asam Oleat)	14
2.5. Metode Desain Faktorial.....	16
2.6. Tinjauan Bahan Tambahan	19
2.6.1. Trietanolamin (TEA)	19
2.6.2. Tween 80 (Polioxyethilen 20 Sorbiton Monooleat)	20
2.6.3. Metil Paraben	20
2.6.4. Propil Paraben	21
2.7 Integrasi Kesehatan, Ilmu Pengatahuan dan Teknologi Kefarmasian dengan Islam	22
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....	30
3.1. Bagan Kerangka Konseptual	30
3.2. Uraian Kerangka Konseptual.....	31
3.3. Hipotesa Penelitian	34
BAB IV METODE PENELITIAN	35

4.1. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	35
4.2. Waktu dan Tempat Penelitian.....	36
4.3. Variabel dan Definisi Operasional.....	37
4.3.1. Variabel Penelitian	37
4.3.2. Definisi Operasional.....	37
4.4. Alat dan Bahan Penelitian	38
4.4.1. Alat Penelitian	38
4.4.2. Bahan Penelitian	38
4.5. Prosedur Penelitian	38
4.5.1. Formulasi Gel Natrium Diklofenak.....	38
4.5.2. Pengujian Sifat Sediaan Gel	41
4.5.3. Uji Pelepasan Natrium Diklofenak dari Sediaan Gel	43
4.6. Analisis Data.....	47
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	50
5.1. Pembuatan Gel Natrium Diklofenak	50
5.2. Hasil Evaluasi Sediaan Gel Natrium Diklofenak	53
5.2.1. Pengujian Organoleptis	53
5.2.2. Pengujian pH	55
5.2.3. Pengujian Daya sebar	59
5.3. Pengujian viskositas	62
5.4. Pengujian Pelepasan Natrium Diklofenak dari Sediaan Gel	66
5.4.1. Pengujian Homogenitas.....	66
5.4.2. Pengujian Pelepasan	69
5.5 Hasil Analisis Desain Faktorial dan Daerah Optimum.....	76
BAB VI PENUTUP	80
6.1. Kesimpulan	80
6.2. Saran	81
DAFTAR PUSTAKA	82
LAMPIRAN – LAMPIRAN	88

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Rancangan percobaan desain faktorial dua faktor dan dua level	17
Tabel 4.1 Susunan level faktor berdasarkan desain faktorial.....	39
Tabel 4.2 Rancangan formula desain faktorial	40
Tabel 4.3 Susunan formula gel natrium diklofenak	41
Tabel 5.1 Komposisi carbopol 940 dan asam oleat	50
Tabel 5.2 Hasil pengujian organoleptis gel natrium diklofenak	53
Tabel 5.3 Hasil uji pH gel natrium diklofenak.....	56
Tabel 5.4 <i>P-value</i> uji normalitas <i>Shapiro-Wilk</i> pH gel natrium diklofenak	56
Tabel 5.5 <i>P-value</i> uji homogenitas <i>Levene's test</i> pH gel natrium diklofenak	57
Tabel 5.6 <i>P-value One Way ANOVA</i> pH gel natrium diklofenak.....	57
Tabel 5.7. Hasil uji LSD nilai pH antar formula gel natrium diklofenak	58
Tabel 5.8 Hasil pengujian daya sebar gel natrium diklofenak	59
Tabel 5.9 <i>P-value</i> uji normalitas <i>Shapiro-Wilk</i> daya sebar gel natrium diklofenak	60
Tabel 5.10 <i>P-value</i> uji homogenitas <i>Levene's test</i> daya sebar gel natrium diklofenak.....	60
Tabel 5.11 <i>P-value One Way ANOVA</i> daya sebar gel natrium diklofenak.....	61
Tabel 5.12. Hasil uji LSD nilai dayar sebar antar formula gel natrium diklofenak.....	61
Tabel 5.13 Hasil uji viskositas gel natrium diklofenak.....	63
Tabel 5.14 <i>P-value</i> uji normalitas <i>Shapiro-Wilk</i> viskositas gel natrium diklofenak.....	63
Tabel 5.15 <i>P-value</i> uji homogenitas <i>Levene's test</i> viskositas gel natrium diklofenak.....	64
Tabel 5.16 Nilai efek faktor dan interaksi keduanya terhadap viskositas gel natrium diklofenak	64
Tabel 5.17 Hasil absorbansi kurva baku natrium diklofenak dalam metanol	67
Tabel 5.18 Hasil perhitungan % <i>recovery</i> dan CV	68
Tabel 5.19 Hasil absorbansi kurva baku natrium diklofenak dalam larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$	69
Tabel 5.20 Hasil fluks pelepasan natrium diklofenak.....	71
Tabel 5.21 <i>P-value</i> uji normalitas <i>Shapiro-Wilk</i> fluks pelepasan natrium diklofenak dalam basis gel	72
Tabel 5.22 <i>P-value</i> uji homogenitas <i>Levene's test</i> fluks pelepasan natrium diklofenak dalam basis gel	72
Tabel 5.23 Nilai efek faktor dan interaksi keduanya terhadap fluks pelepasan gel natrium diklofenak	72

Tabel 5.24 Hasil respon viskositas dan fluks keempat formula natrium diklofenak dalam basis gel76
Tabel 5.25 Nilai efek faktor carbopol, asam oleat dan interaksi keduanya77



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur kimia natrium diklofenak	9
Gambar 2.2 Struktur asam akrilat penyusun carbopol	14
Gambar 2.3 Struktur asam oleat	16
Gambar 2.4 Struktur trietanolamin	19
Gambar 2.5 Struktur tween 80	20
Gambar 2.6 Struktur metil paraben	21
Gambar 2.7 Struktur propil paraben	22
Gambar 4.1 Skema penelitian	36
Gambar 5.1 Gambar gel natrium diklofenak keempat formula	54
Gambar 5.2 Diagram batang uji organoleptis oleh 20 responden	55
Gambar 5.3 <i>Contour plot</i> 2D respon viskositas	65
Gambar 5.4 Kurva baku natrium diklofenak dalam larutan metanol	67
Gambar 5.5 Kurva baku natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH 7,4 ±0,05	70
Gambar 5.6 Profil pelepasan natrium diklofenak dari empat formula	71
Gambar 5.7 <i>Contour plot</i> 2D respon fluks pelepasan	75
Gambar 5.8 <i>Overlay plot</i> daerah optimum	78

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil Uji Organoleptis	89
Lampiran 2 Hasil Uji pH.....	90
Lampiran 3 Hasil Uji Daya Sebar	92
Lampiran 4 Hasil Uji Viskositas	93
Lampiran 5 Hasil Uji Homogenitas	96
Lampiran 6 Hasil Uji Pelepasan	98
Lampiran 7 Hasil Uji Optimasi Formula	110
Lampiran 8 Sertifikat Analisis	113
Lampiran 9 Dokumentasi Alat dan Pengujian	116
Lampiran 10 Perhitungan Pengambilan Bahan	117



ABSTRAK

Rahmawati, Eka D. 2017. Optimasi Konsentrasi Carbopol 940 dan Konsentrasi Asam Oleat dalam Natrium Diklofenak Basis Gel dengan Metode Desain Faktorial. Skripsi. Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing I: Weka Sidha Bhagawan, M.Farm.,Apt; Pembimbing II: Dr. H. Ahmad Barizi, M.A; Konsultan: Fidia Rizkiah I, SST.,M.Keb

Kata Kunci: natrium diklofenak, gel, carbopol 940, asam oleat, desain faktorial

Natrium diklofenak merupakan obat golongan *Anti Inflammatory Non Steroid (AINS)* yang berkhasiat sebagai analgesik, antipiretik dan antiinflamasi. Apabila dikonsumsi secara oral, natrium diklofenak mengalami *First Past Effect (FPE)* sekitar 50% dan berefek samping pada sistem gastrointestinal. Natrium diklofenak dibentuk sediaan topikal untuk menghindari hal tersebut. Sediaan topikal yang paling baik untuk natrium diklofenak yaitu gel. *Gelling agent* dan *enhancer* merupakan bahan tambahan yang berperan penting dalam sediaan gel. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh konsentrasi *gelling agent* carbopol 940, konsentrasi *enhancer* asam oleat dan interaksi keduanya dalam menentukan respon viskositas dan fluks pelepasan natrium diklofenak dalam basis gel serta untuk menemukan komposisi optimum carbopol 940 dan asam oleat yang dapat memberikan respon viskositas antara 20 dPa.s - 200 dPa.s dan respon fluks pelepasan antara $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$ – $150 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$.

Penelitian ini merupakan rancangan eksperimen laboratorium menggunakan desain faktorial dua faktor dan dua level yaitu level rendah dan level tinggi. Faktor carbopol 940 berlevel rendah 0,8% dan berlevel tinggi 1,3%, sedangkan faktor asam oleat berlevel rendah 5% dan berlevel tinggi 20%. Analisis pengaruh (efek) kedua faktor terhadap respon serta penentuan formula optimum dianalisis menggunakan *software Design Expert 10*. Uji Anova dilakukan untuk mengetahui signifikansi efek faktor yang didapat terhadap respon.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa carbopol 940 dan asam oleat berpengaruh signifikan dalam menentukan respon viskositas dan fluks pelepasan. Penambahan carbopol 940 dan asam oleat akan meningkatkan respon viskositas dan penambahan carbopol 940 dan asam oleat akan menurunkan respon fluks pelepasan. Terdapat 100 komposisi optimum kombinasi carbopol 940 antara 0,8% sampai 1,194% dan asam oleat antara 5% sampai 19,95% yang dapat digunakan untuk memperoleh sediaan gel natrium diklofenak dengan respon viskositas antara 76,042 dPa.s – 199,570 dPa.s dan respon fluks pelepasan antara $101,000 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$ – $124,250 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$

ABSTRACT

Rahmawati, Eka D. 2017. Optimization of Carbopol 940 Concentration and Oleic Acid Concentration in Gel-Based Diclofenac Sodium with Factorial Design Method. Thesis. Department of Pharmacy. Faculty of Medical and Health Sciences. Maulana Malik Ibrahim State Islamic University of Malang. Advisor I: Weka Sidha Bhagawan, M.Farm., Apt; Advisor II: Dr. H. Ahmad Barizi, M.A; Consultant: Fidia Rizkiah I, SST., M.Keb

Keywords: diclofenac sodium, gel, Carbopol 940, oleic acid, factorial design

Diclofenac sodium is categorized as Anti Inflammatory Non-Steroid (AINS) and used as analgesic, antipyretic and antiinflammation. When it is consumed orally, diclofenac sodium undergoes First Past Effect (FPE) around 50% and has side effect on gastrointestinal track. In order to prevent it, diclofenac sodium then formed into topical preparation. The best topical preparation for diclofenac natrium is gel. Gelling agent and enhancer is the additional material which are fundamental for the gel preparation. The purpose of this research is to find out the influence of Carbopol 940 gelling agent concentration, oleic acid concentration enhancer and the interaction between them in deciding the respons of viscosity and flux of diclofenac sodium release in gel-based, also to find out the optimum composition of Carbopol 940 and oleic acid which respond to viscosity between 20dPa.s – 200dPa.s and response of flux release between 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{minutes}^{1/2}$ – 150 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{minutes}^{1/2}$.

This research is considered as laboratory experimental plan using factorial design with two factors and two levels, low and high level. The low level of Carbopol 940 factor is 0.8% and the high level is 1.3%, while low level of oleic acid factor is 5% and the high level is 20%. The effect analysis of bot factors toward the response and formula optimum determination was analyzed using Design Expert 10 software. Anova test was conducted to find out the significance of factor effect obtained towards the response.

The result of this research shows that Carbopol 940 and oleic acid have a significance influence in determining the viscosity and flux release response. Addition of Carbopol 940 and oleic acid will increase the viscosity response and addition of Carbopol 940 and oleic acid will decrease flux release response. There are 100 optimum combinations composition of Carbopol 940 between 0.8% up to 1.194% and oleic acid between 5% up to 19.95% which can be used to obtain diclofenac sodium gel preparation with viscosity response between 76.042 dPa.s – 119.570 dPa.s and flux release response between 10.1000 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{minutes}^{1/2}$ –124,250 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{minutes}^{1/2}$

المخلص

أيقا ديانا رحمواتي. 2017. الاستفادة من تركيز كربوبول 940 وتركيز حمض الأوليك في هلام قاعدة ديكلوفيناك الصوديوم من قبل طريقة تصميم المصانع. بحث العلمي. قسم الصيدلة، كلية الطب والعلوم الصحة جامعة الإسلامية الحكومية مولانا مالك إبراهيم مالانج. المشرف: (1) ويكا صيدا باغوان الماجستير (2) الدكتور الحاج أحمد بارزي الماجستير
المستشار: فيديبا رزية الماجستير كلمة المفتاح: ديكلوفيناك الصوديوم، كربوبول 940، حمض الأوليك، تصميم المصانع

ديكلوفيناك الصوديوم هو فئة من المضادة للالتهابات غير الستيرويد، وهو أمر مفيد كما مسكن، خافض للحرارة ومضادة للالتهابات. عندما تؤخذ عن طريق الفم، تجربة ديكلوفيناك الصوديوم تأثير الماضي الأول حوالي 50% والآثار الجانبية على المسار المعدي المعوي. وهكذا يتم تشكيل ديكلوفيناك الصوديوم الاستعدادات الموضعية لتجنب ذلك. أفضل إعداد موضعي للديكلوفيناك الصوديوم هو هلام. وكلاء جليينغ والمحسنتات هي مواد إضافية التي تلعب دورا هاما في إعداد هلام. وكان الغرض من هذه الدراسة هو تحديد تأثير كربوبول 940 تركيز عامل التبلور، وتركيز محسن حامض الأوليك والتفاعل في كل من في تحديد استجابة اللزوجة والصوديوم ديكلوفيناك تدفق الإفراج في قاعدة هلام والعثور على التركيب الأمثل للكربوبول 940 وحامض الأوليك التي يمكن أن تستجيب فيسكويستاس بين 20 dPa.s - 200 dPa.s واستجابة تدفق الإفراج عن 50 ميكروجرام / سنتيمتر 2. دقيقة 2/1 - 150 ميكروغرام / سم 2. دقيقة 2/1. هذا البحث هو تصميم تجريبي مختبر باستخدام عاملين عامل تصميم ومستويين وهو مستوى منخفض ومستوى عال. عامل كربوبول 940 هو مستوى منخفض 0.8% ومستوى عال 1.3%، في حين انخفاض مستوى حامض الأوليك عامل 5% ومستوى عال 20%. تم تحليل تحليل تأثير (تأثير) كل من العوامل على الاستجابة وتحديد الصيغة المثلى باستخدام برنامج تصميم الخبراء 10. تم إجراء اختبار أنوفا لمعرفة أهمية تأثير العوامل المكتسبة على الاستجابة. وأظهرت النتائج أن كربوبول 940 وحامض الأوليك كان لهما تأثير كبير في تحديد استجابة اللزوجة وتدفق الإفراج. إضافة كربوبول 940 وحامض الأوليك سوف تزيد من استجابة اللزوجة وإضافة كربوبول 940 وحامض الأوليك سوف يقلل من استجابة تدفق الإفراج. هناك 100 التراكيب المثلى من مزيج من كربوبول 940 بين 0.8% إلى 1.194% وحامض الأوليك بين 5% و 19.95% والتي يمكن استخدامها للحصول على ديكلوفيناك إعداد هلام الصوديوم مع استجابة اللزوجة بين 76,042 dPa.s - 199,570 dPa.s والاستجابة تدفق بين 101,000 ميكروغرام / سنتيمتر 2. دقيقة 1 / 2-124,250 ميكروغرام / سنتيمتر 2. دقيقة 2/1

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Inflamasi adalah suatu respons protektif sistem kekebalan tubuh terhadap luka jaringan yang bisa disebabkan oleh trauma fisik, zat mikrobiologi atau zat kimia yang merusak. Tujuan proses inflamasi adalah untuk merusak organisme yang menyerang, menghilangkan zat iritan, serta mengatur zat perbaikan jaringan tubuh (Mycek *et al.*, 2001). Sistem kekebalan tubuh manusia merupakan salah satu tanda bahwa tubuh manusia mempunyai susunan struktural dan fungsional yang sempurna dan seimbang. Sehingga masing-masing komponen yang ada dalam tubuh manusia mempunyai fungsi masing-masing yang tidak saling bertentangan satu sama lain. Hal ini telah dijelaskan dalam Al-Quran surat At-Tin/95 ayat 4.

لَقَدْ خَلَقْنَا الْإِنْسَانَ فِي أَحْسَن تَقْوِيمٍ

Artinya : *Sesungguhnya Kami telah menciptakan manusia dalam bentuk yang sebaik-baiknya (QS. At-Tin/95 : 4)*

Kata **الْإِنْسَانَ** yang dimaksud dalam ayat ini ialah jenis manusia secara umum, mencakup yang mukmin maupun yang kafir (Al-Qurthubi, 2006). Kata **تَقْوِيمٍ** secara bahasa berarti: acuan, simetris, bentuk, kodrat dan sosok tubuh. Tak ada yang salah dalam ciptaan Allah. Allah memberikan sifat yang terbaik dan paling murni kepada manusia, dan kewajiban manusia ialah menjaga pola yang

telah dibuat Allah untuk manusia (Ali,1995). Dalam *Tafsir Jalalain* di jelaskan “*sesungguhnya Kami telah menciptakan manusia*” artinya semua manusia “*dalam bentuk yang sebaik-baiknya*” artinya baik bentuk atau pun penampilannya amatlah baik. Dan ayat inilah subjek sumpahnya, yaitu bahwa Allah Swt. telah menciptakan manusia dalam bentuk yang paling baik dan rupa yang paling sempurna, tegak jalannya dan sempurna, lagi baik semua anggota tubuhnya.

Gejala yang timbul akibat inflamasi berupa kemerahan (rubor), panas (kalor), rasa nyeri (dolor), bengkak (tumor) dan *functiolaesa* (Corwin, 2007). Timbulnya gejala tersebut bisa diobati dengan obat antiinflamasi non steroid (AINS). Hal ini menunjukkan bahwa setiap penyakit pasti juga ada obatnya. Sebagaimana hadits Nabi Muhammad Saw:

عن ابي هريره رضي الله عنه عن النبي صلى الله عليه وسلم قال : مَا أَنْزَلَ اللهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً . رواه البخاري

Artinya: *Diriwayatkan dari Hurairah r.a bahwa Nabi Saw pernah bersabda “Allah tidaklah menurunkan suatu penyakit melainkan dia juga menurunkan obat nya (penawarnya) (HR Al-Bukhori)*

Berdasarkan hadits tersebut dapat diketahui bahwa setiap penyakit pasti ada obatnya karena Allah SWT tidak akan menurunkan suatu penyakit kecuali Allah SWT juga menurunkan obatnya pula. Salah satu obat yang termasuk dalam golongan AINS adalah natrium diklofenak yang merupakan turunan fenil asetat. Selain berkhasiat sebagai antiinflamasi, ia juga mempunyai khasiat analgesik dan antipiretik. Obat ini paling banyak digunakan dalam pengobatan nyeri di daerah topikal daripada AINS lainnya. AINS adalah salah satu obat yang banyak

diresepkan di seluruh dunia (Dhikav *et al.*, 2003). Waktu paruh natrium diklofenak sangat pendek yaitu 1 – 2 jam (Hendradi dkk, 2012). Apabila dikonsumsi secara oral, natrium diklofenak mengalami *First Past Effect* sekitar 50% dan berefek samping pada sistem gastrointestinal. Efek samping yang berdampak pada sistem gastrointestinal tersebut seperti nyeri epigastrium, mual, muntah, diare, perdarahan dan ulserasi atau perforasi dinding intestinal (Sweetman, 2009). Menurut Katzung (2007), sekitar 20% pasien mengalami ulkus lambung akibat efek samping dari penggunaan natrium diklofenak. Pada pemakaian rektal dapat menimbulkan rasa tidak nyaman, sedangkan pada pemakaian parenteral dapat menimbulkan rasa sakit, kerusakan jaringan dan membutuhkan tenaga medis dalam pengaplikasiannya. Alternatif untuk mengurangi efek samping tersebut adalah diberikan secara topikal. Dosis lazim natrium diklofenak yang digunakan dalam sediaan topikal adalah 1% (Gaddam and Aukunuru, 2010).

Salah satu bentuk sediaan topikal adalah gel. Penelitian yang dilakukan oleh Shah *et al* (2009) menunjukkan bahwa laju pelepasan natrium diklofenak secara *in vitro* pada sediaan gel lebih tinggi dibandingkan dengan krim dan salep. Sediaan gel mempunyai kadar air yang tinggi, sehingga dapat menghidrasi permukaan kulit teratas (*stratum corneum*) dan mengurangi resiko timbulnya peradangan lebih lanjut akibat menumpuknya minyak pada pori-pori. Daya lekat gel sangat lama karena terdiri sebagian besar air serta hampir tidak adanya sediaan padat didalamnya sehingga mudah diserap (Ansel, 1989).

Sediaan inovator gel natrium diklofenak yang telah beredar dipasaran dan paling banyak digunakan masyarakat mengandung eksipien carbomer homopolimer tipe C, cocoil caprilokaprata, isopropil alkohol, mineral oil, polioksil 20 cetoceteraril eter, propilen glikol, aquades, amonia dan zat pengharum tambahan. Berdasarkan hal tersebut dapat diketahui bahwa *gelling agent* yang digunakan dalam gel tersebut adalah carbomer homopolimer tipe C. Sedangkan *enhancer* yang digunakan adalah propilen glikol.

Salah satu komponen penting dalam sediaan gel adalah *gelling agent*. *Gelling agent* yang digunakan dalam penelitian ini adalah carbopol 940. Carbopol 940 merupakan salah satu kelompok dari polimer akrilat yang berikatan saling silang dengan polialkenil eter. Beberapa keuntungan menggunakan basis gel carbopol 940 yaitu memiliki viskositas yang tinggi pada konsentrasi rendah, interval viskositas yang lebar, kompatibel dengan beberapa bahan aktif, mempunyai karakteristik organoleptis yang baik sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien (Islam *et al.*, 2004). Penelitian Abrar *et al* (2012) menemukan suatu *gelling agent* yang biokompatibel dan *biodegradable* untuk natrium diklofenak yang salah satunya adalah carbopol 940. Berdasarkan penelitian tersebut disebutkan bahwa laju permeasi in vitro natrium diklofenak dalam basis gel carbopol 940 lebih baik dibandingkan dengan produk gel inovator yang menggunakan *gelling agent* carbomer homopolimer tipe c. Carbopol dapat membentuk konsistensi gel yang baik ketika digunakan pada konsentrasi 0,5%-2% (Rowe *et al.*, 2009). Penelitian Puspita (2010) telah menemukan bahwa carbopol 940 dapat mempengaruhi nilai viskositas dan fluks pelepasan yaitu

penambahan carbopol 940 dalam sediaan gel natrium diklofenak dapat meningkatkan nilai viskositas dan menurunkan fluks pelepasan. Berdasarkan hal tersebut maka carbopol 940 ditetapkan sebagai faktor yang dapat mempengaruhi respon penelitian ini yaitu viskositas dan fluks pelepasan natrium diklofenak.

Sediaan topikal yang efektif harus dapat menghantarkan bahan obat sampai menuju reseptor yang dituju. Bahan obat harus lepas dari basis dan berpenetrasi menembus *stratum corneum*, berinteraksi dengan reseptor dan memberikan aksi farmakologis yang diinginkan (Ansel, 1989). Natrium diklofenak merupakan bahan obat yang agak sukar larut dalam air dan bersifat lipofil dengan koefisien partisi 13,4 sehingga natrium diklofenak memiliki penetrasi yang kurang baik dalam menembus kulit (Sweetman, 2009). Kandungan air yang tinggi dalam basis gel dapat juga berfungsi sebagai peningkat penetrasi dengan mekanisme hidrasi pada lapisan *stratum corneum*. Untuk lebih meningkatkan fluks obat yang melewati membran dapat juga ditambahkan senyawa-senyawa peningkat penetrasi dalam formulasi gel.

Enhancer (peningkat penetrasi) yang cocok untuk natrium diklofenak adalah asam oleat. Asam oleat merupakan *enhancer* tradisional paling populer diantara berbagai asam lemak (Zhong *et al.*, 2001). Asam oleat bekerja sebagai peningkat penetrasi dengan membentuk lapisan lipid baru bersama lapisan lipid *stratum corneum* untuk menurunkan kapasitas fungsi sawar kulit (Hanafi *et al.*, 1997). Pada penelitian Rao *et al* (2015) asam oleat dipilih sebagai fase minyak dan *enhancer* natrium diklofenak dikarenakan ia dapat membawa natrium diklofenak lebih besar dibandingkan dengan *enhancer* lainnya seperti isopropil

miristat, *castor oil*, *olive oil* dan isopropil palminat. Jumlah asam oleat optimum sebagai fase minyak dalam penelitian tersebut adalah 20 % (6 % (w/v) in 30 % (w/v). Berdasarkan penelitian Anita (2010), *enhancer* asam oleat dapat meningkatkan natrium diklofenak yang terdifusi 3,26 kali dan daripada sediaan gel natrium diklofenak tanpa *enhancer*. Sedangkan propilen glikol yang merupakan *enhancer* yang digunakan dalam produk inovator diatas hanya dapat meningkatkan difusi natrium diklofenak 2,85 kali dibandingkan dengan sediaan gel tanpa *enhancer* (Anita, 2010). Berdasarkan beberapa referensi tersebut, maka asam oleat yang berfungsi sebagai *enhancer* natrium diklofenak ditetapkan sebagai faktor pada penelitian ini.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi carbopol 940 dan konsentrasi asam oleat terhadap viskositas dan fluks pelepasan gel natrium diklofenak sehingga nantinya diperoleh konsentrasi optimum. Pemilihan respon berdasarkan adanya pengaruh masing-masing faktor terhadap respon. Masing-masing faktor tersebut diketahui dapat mempengaruhi respon berdasarkan studi literatur. Penelitian ini menggunakan metode desain faktorial dengan dua faktor (konsentrasi carbopol 940 dan konsentrasi asam oleat) dan dua level (tinggi dan rendah). Desain faktorial merupakan metode rasional untuk menyimpulkan dan mengevaluasi secara obyektif pengaruh dari faktor-faktor dan interaksi antar faktor terhadap respon yaitu viskositas dan fluks pelepasan. Formula optimum gel natrium diklofenak didapatkan dari analisis faktor dan respon menggunakan aplikasi *Design Expert 10* dan kemudian didapat persamaan

rumus matematika yang nantinya digunakan untuk mendapatkan formula optimum tersebut.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Apakah konsentrasi carbopol 940, konsentrasi asam oleat dan interaksi keduanya berpengaruh dalam menentukan nilai viskositas gel natrium diklofenak?
2. Apakah konsentrasi carbopol 940, konsentrasi asam oleat dan interaksi keduanya berpengaruh dalam menentukan nilai fluks pelepasan natrium diklofenak dalam basis gel?
3. Apakah dapat ditemukan komposisi optimum konsentrasi carbopol 940 dan konsentrasi asam oleat untuk menghasilkan gel natrium diklofenak dengan nilai viskositas dan fluks pelepasan yang dikehendaki?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dalam penelitian ini adalah untuk:

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi carbopol 940, konsentrasi asam oleat dan interaksi antar keduanya dalam menentukan nilai viskositas gel natrium diklofenak?
2. Mengetahui pengaruh konsentrasi carbopol 940, konsentrasi asam oleat dan interaksi antar keduanya dalam menentukan nilai fluks pelepasan natrium diklofenak dalam basis gel?

3. Menemukan komposisi optimum konsentrasi carbopol 940 dan konsentrasi asam oleat dalam gel natrium diklofenak dengan nilai viskositas dan fluks pelepasan yang dikehendaki

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi ilmiah dan bermanfaat untuk pengembangan formula sediaan gel natrium diklofenak dengan penambahan bahan *gelling agent* carbopol 940 dan *enhancer* asam oleat dengan nilai viskositas dan fluks pelepasan yang dikehendaki.

1.5 Batasan Penelitian

Adapun batasan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

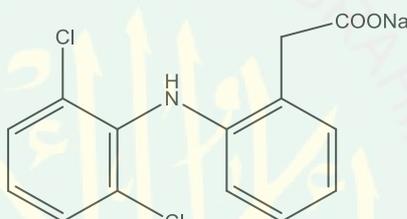
1. Sediaan natrium diklofenak dibuat dalam sediaan gel dengan *gelling agent* carbopol 940 dan *enhancer* asam oleat
2. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode desain faktorial dengan dua faktor dan dua level
3. Respon yang dianalisis dalam penelitian ini adalah respon viskositas dan fluks pelepasan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Natrium Diklofenak

Natrium diklofenak memiliki nama kimia *Sodium 2-[(2,6-dichlorophenyl)-amino] phenyl]-acetate*, dengan formula molekul $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$. Bobot molekul yang dimiliki natrium diklofenak adalah sebesar 318,1 (Reynold, 1982).



Gambar 2.1 Struktur kimia natrium diklofenak

Natrium diklofenak praktis tidak berbau, berwarna putih kekuningan, berbentuk bubuk kristal atau serbuk yang sedikit higroskopis dan memiliki pK sekitar 4. Natrium diklofenak sedikit larut dalam air, larut dalam alkohol, sedikit larut dalam aseton, mudah larut dalam metil alkohol (Reynold, 1982). Serta memiliki titik lebur 280°C (British Pharmacopoea, 2009).

Kelarutan natrium diklofenak yaitu dalam akuades (1: > 9), dalam metanol (1: > 24), dalam aseton (1: 6), dalam asetonitril, sikloheksana dan HCl (1:< 1), dan dalam dapar fosfat pH 7,2 (1: 6) (Moffat *et al.*, 2011). Natrium diklofenak diklasifikasikan ke dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II (Chuasawan *et al.*, 2008). BCS kelas II merupakan kategori bahan aktif yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (Kurdi, 2015).

Seperti NSAID lainnya model aksi dari natrium diklofenak tidak diketahui secara pasti, kemungkinan karena kemampuannya dalam menghambat sintesis prostaglandin yang berhubungan dengan efek anti-inflamasi (Reynold, 1982). Diklofenak menghambat sintesis prostaglandin di jaringan, dengan menghambat COX1 dan COX2 (AHFS, 2002).

Natrium natrium diklofenak digunakan untuk penanganan nyeri dan inflamasi di beberapa kondisi, seperti nyeri sendi, *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, natrium diklofenak juga digunakan dalam penanganan nyeri seperti nyeri pada ginjal, gout akut, *dysmenorrhoea* dan migren (Reynold, 1982). Dosis lazim natrium diklofenak yang diberikan secara oral dan rektal sebesar 75 hingga 150 mg sehari (Reynold, 1982).

Efek samping yang banyak dilaporkan dari penggunaan diklofenak adalah efek terhadap saluran cerna. Reaksi yang terjadi antara lain nyeri lambung, mual, muntah dan diare. Kadang-kadang dapat menyebabkan juga tukak lambung (*peptic ulcer*) dan perdarahan pada saluran cerna dapat terjadi. Diklofenak dapat menjadi penyebab tukak lambung kronik, *small bowel perforation* dan *pseudomembranous colitis*. Kerusakan ginjal dan hati dapat terjadi pada pasien yang mengkonsumsi diklofenak. Hepatotoksik akibat penggunaan diklofenak dapat diketahui setelah pemberian selama 6 bulan (Reynold, 1982).

Bentuk senyawa aktif anti-inflamasi adalah bentuk garam natrium dan garam dietil ammonium yang mengiritasi lambung dan mengalami metabolisme lintas pertama sehingga hanya 50% obat yang mencapai sirkulasi sistemik bila

diberikan peroral. Kadar terapeutik 99% terikat protein plasma dengan waktu paruh 1-2 jam (Anggraeni dkk, 2012).

Berdasarkan pedoman pelayanan farmasi untuk ibu hamil dan menyusui yang dikeluarkan oleh Depkes RI natrium diklofenak digolongkan pada katagori B dan D untuk wanita hamil dengan usia kehamilan di trimester ketiga dan menjelang kelahiran. Semua obat anti radang non-steroid (NSAID) mengurangi peradangan dengan menghambat sintesis prostaglandin sampai derajat tertentu. Karena prostaglandin memainkan peran yang sangat besar pada perkembangan janin, penghambatan ini menyebabkan berbagai efek pada ibu, janin dan neonatus. Efek samping yang dialami oleh ibu hamil antara lain adalah pemanjangan kehamilan, pemanjangan proses persalinan, kehilangan banyak darah sebelum dan setelah melahirkan, anemia dan pre-eklampsia. Sedangkan efek terhadap janin dan bayi baru lahir antara lain adalah adanya kelainan hemostatik, peningkatan insiden perdarahan intrakranial, penutupan prematur duktus arteriosus dan hipertensi paru persisten (Rubin, 2000)

2.2. Tinjauan Tentang Gel

Gel merupakan suatu sistem setengah padat yang terdiri dari suatu dispersi yang tersusun baik dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar dan saling diresapi cairan (Ansel, 1989). Beberapa sistem gel jernih karena tampilan dari air, lainnya keruh karena bahan-bahannya tidak terdispersi molekuler atau mereka membentuk agregat yang bersinar. Untuk menarik konsumen, gel harus memiliki *clarity* dan kilau (Allen and Loyd, 2002).

Gel memiliki beberapa sifat khusus yang tidak dimiliki oleh sediaan lainnya seperti imbibisi, *swelling* (pembengangan), dan tiksotropi. Imbibisi adalah penarikan kembali sejumlah cairan dari luar ke dalam gel sehingga gel mengembang dan meningkat volumenya. Tiksotropi merupakan pembentukan reversibel gel-sol tanpa adanya perubahan volume ataupun suhu dalam waktu yang cukup lama, hal ini merupakan sifat alir non newtonian. Sifat alir gel umumnya adalah pseudoplastis dimana viskositas akan menurun ketika laju pengadukan ditingkatkan. Gel tidak memiliki sifat alir yang bebas seperti bahan yang lebih padat. Gel akan kembali mengalir ketika pengadukan ditingkatkan hingga volume *yield value* (Lieberman *et al.*, 1996).

Keuntungan dari sediaan gel yaitu, kemampuan penyebarannya baik pada kulit, efek dingin yang dikarenakan adanya penguapan lambat dari kulit, tidak ada penghambatan fungsi rambut secara fisiologis, dan memudahkan pencuciannya dengan air, serta pelepasan obat yang baik (Voight, 1994).

2.3. Gelling Agent (carbopol 940)

Gelling agent yang digunakan dalam bidang farmasi dan kosmetik harus *inert*, aman, dan tidak reaktif terhadap komponen formulasi lainnya. *Gelling agent* yang digunakan dalam formulasi cair harus dapat memberikan atau menyediakan bentuk matriks selama penyimpanan sediaan, dan matriks tersebut harus dapat pecah dengan mudah ketika diberikan *shear forces* pada saat penggojogan atau ketika diaplikasikan secara topikal (Zatz and Kushla, 1996).

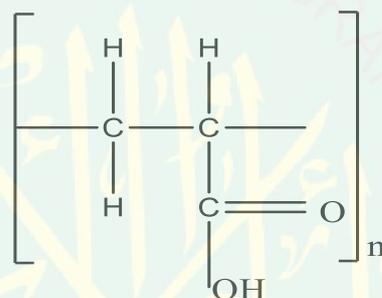
Carbopol 940 lebih dikenal dengan nama karbomer 940. Rentang konsentrasi carbopol 940 sebagai *gelling agent* yaitu 0,5%-2%. Secara kimia,

carbopol ini merupakan polimer sintetik dari asam akrilat dengan bobot molekul tinggi (Rowe *et al.*, 2009). Carbopol 940 berbentuk serbuk, berwarna putih dan higroskopis, memiliki *bulk density* 208 kg/m³, dengan pH yang dihasilkan jika 1% terdispersi di air adalah 2,5-3,0 dan apabila 0,5% terdispersi di air adalah 2,7-3,5 (Salomone, 1996). Jika konsentrasi carbopol 940 rendah, gel bersifat pseudoplastis, sebaliknya jika konsentrasi carbopol 940 tinggi akan menjadi plastis. Carbopol 940 tidak toksis dan tidak mempengaruhi aktivitas biologi obat tertentu (Barry, 1983). Penelitian Puspita (2010), telah ditemukan konsentrasi optimum carbopol 940 dalam sediaan gel natrium diklofenak yaitu antar 0,90 – 1,12 gram yang dapat memberikan nilai viskositas, daya sebar dan fluks pelepasan natrium diklofenak yang baik.

Pada kondisi asam, sebagian gugus karboksil pada rantai polimer akan membentuk gulungan. Penambahan basa akan memutuskan gugus karboksil dan akan meningkatkan muatan negatif sehingga timbul gaya tolak-menolak elektrostatis yang akan membuatnya menjadi gel yang *rigid* (kaku) dan mengembang. Penambahan basa yang berlebihan membuat gel menjadi encer karena kation-kation melindungi gugus-gugus karboksil dan juga mengurangi gaya tolak-menolak elektrostatis. Jika ditambahkan amina yang berlebih pada sistem dispersi carbopol 940, konsistensinya tidak berkurang, kemungkinan karena efek sterik mencegah pelindung karboksil yang diserang (Barry, 1983).

Karbomer bersifat stabil, higroskopik, penambahan temperatur berlebih dapat mengakibatkan kekentalan menurun sehingga mengurangi stabilitas. Carbomer 940 mempunyai viskositas antara 40.000-60.000 (cP) digunakan

sebagai bahan pengental yang baik, viskositasnya tinggi, menghasilkan gel yang bening (Rowe *et al.*, 2006). Mekanisme pembentukan gel terjadi saat struktur polimer dari carbomer terikat dengan pelarut, dan terjadi ikatan silang pada polimer-polimer sehingga molekul pelarut akan terjebak didalamnya, kemudian terjadi immobilisasi molekul pelarut dan terbentuk struktur yang kaku dan tegar yang tahan terhadap gaya maupun tekanan tertentu (Martin *et al.*, 1993). Berikut ini adalah rumus struktur monomer asam akrilat penyusun carbopol yang diperlihatkan pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Struktur asam akrilat penyusun carbopol

2.4. Peningkat Penetrasi (Asam Oleat)

Zat peningkat penetrasi merupakan zat yang dapat berpartisipasi ke dalam dan berinteraksi dengan kulit untuk menurunkan *barrier* kulit sehingga dapat meningkatkan jumlah zat yang terpenetrasi (Roberts *and* Walters, 1998). Zat peningkat penetrasi harus *inert* secara farmakologi, tidak toksik, tidak mengiritasi, tidak menyebabkan alergi, onset dan durasi zat peningkat penetrasi dapat diprediksi dan dikontrol, tidak berbau, tidak berasa, tidak berwarna, kompatibel dengan berbagai macam bahan aktif dan bahan tambahan lainnya, tidak mahal, dan dapat menjadi pelarut yang baik bagi obat (Ranade *and* Hollinger, 2004). Zat peningkat penetrasi ini seharusnya juga tidak menyebabkan hilangnya cairan

tubuh, elektrolit, dan bahan endogen lainnya, kulit dapat segera menjadi normal kembali ketika zat peningkat penetrasi telah meninggalkan jaringan kulit (Sinha and Kaur, 2000).

Asam oleat ((Z) asam *-octadec-9- enoic*) adalah asam lemak tak jenuh omega- 9 dan komponen alami lemak yang berasal baik dari minyak nabati atau lemak hewan (Rogers *et al.*, 2001). Asam oleat merupakan *enhancer* tradisional paling populer diantara berbagai asam lemak. (Zhong *et al.*, 2001).

Pada beberapa literatur disebutkan bahwa penggunaan asam oleat sebagai *enhancer*, baik secara tunggal maupun kombinasi , dapat meningkatkan jumlah zat aktif obat yang berpenetrasi ke dalam kulit, bahkan ada pula literatur yang menyebutkan bahwa asam oleat lebih baik daripada *enhancer* lain seperti *azone* dan *cineole* untuk zat aktif tertentu (Zhong *et al.*, 2001).

Pada berbagai literatur disebutkan bahwa asam oleat bekerja dengan memodifikasi lapisan lemak dari stratum korneum untuk membentuk rantai panjang asam lemak dengan konfigurasi cis. Asam oleat bekerja sebagai peningkat penetrasi dengan membentuk lapisan lipid baru bersama lapisan lipid *stratum corneum* untuk menurunkan kapasitas fungsi sawar kulit setelah pengobatan dengan asam oleat (Hanafi *et al.*, 1997). Literatur lainnya menyatakan bahwa karena sifat asam oleat yang mirip dengan *stratum corneum*, maka asam oleat lebih mudah untuk penetrasi ke dalam sawar kulit. Setelah masuk ke dalam kulit, struktur 'tertekuk' (berasal dari cis ganda) dari asam oleat akan mengganggu dan meningkatkan fluiditas lipid. Hal ini menyebabkan penurunan permeabilitas difusi (Barry,1983).

perubahan respon yang disebabkan oleh perbedaan *level* dari faktor. Interaksi adalah respon yang menunjukkan hubungan antar faktor (Bolton *and* Bon, 2010).

Terdapat dua tipe dari desain faktorial, yaitu *simple factorial design* dan *complex factorial design*. *Simple factorial design* juga sering disebut sebagai desain faktorial menggunakan dua faktor sedangkan *complex factorial design* sering disebut sebagai desain faktorial menggunakan multifaktor (Kothari, 2004).

Desain faktorial dua level berarti terdapat dua faktor (A dan B) masing-masing faktor diuji pada dua level berbeda (level rendah dan level tinggi). Melalui desain faktorial, faktor dominan yang berpengaruh secara signifikan terhadap suatu respon dapat diketahui (Bolton, 1990).

Persamaan umum desain faktorial: $y = b_0 + b_1XA + b_2XB + b_{12}XAXB$

Keterangan:

- Y = respon hasil atau sifat yang diamati
 XA, XB = level faktor bagian A dan B
 b0 = rata-rata semua percobaan
 b1, b2, b12 = koefisien yang dihitung dari hasil percobaan

Desain faktorial dua level dan dua faktor memerlukan empat percobaan ($2n = 4$, dengan 2 merupakan level dan n merupakan jumlah faktor), yaitu formula 1 untuk percobaan I, formula a untuk percobaan II, formula b untuk percobaan III, dan formula ab untuk percobaan IV.

Tabel 2.1 Rancangan percobaan desain faktorial dua faktor dan dua level

Formula	Faktor A	Faktor B	Interaksi A dan B
1	-	-	+
a	+	-	-
b	-	+	-
ab	+	+	+

Keterangan:

Faktor A	= Konsentrasi carbopol 940
Faktor B	= Konsentrasi asam oleat
Formula 1	= Faktor A level rendah, faktor B level rendah
Formula a	= Faktor A level tinggi, faktor B level rendah
Fomula b	= Faktor A level rendah, faktor B level tinggi
Formula ab	= Faktor A level tinggi, faktor B level tinggi

Dengan substitusi secara matematis dari persamaan di atas, dapat dihitung besar efek masing-masing faktor maupun efek interaksi, menggunakan rumus:

$$\text{a. Efek faktor A} = \frac{(a-(1))+(ab-b)}{2}$$

$$\text{b. Efek faktor B} = \frac{(b-(1))+(ab-a)}{2}$$

$$\text{c. Efek interaksi faktor A dan B} = \frac{(ab-b)+((1)-a)}{2}$$

(Bolton, 1990).

Metode desain faktorial memiliki keuntungan sebagai berikut (Bolton *and* Bon, 2010; Kothari, 2004):

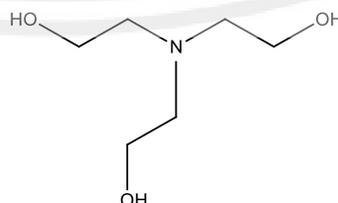
1. Dapat menghemat biaya dibandingkan melakukan penelitian tunggal untuk mendapat tingkat ketelitian yang sama
2. Dapat menentukan efek utama dari dua faktor dengan hanya satu penelitian tunggal
3. Desain faktorial memiliki efisiensi maksimum dalam memperkirakan efek utama jika tidak ada interaksi. Jika terdapat interaksi desain faktorial dapat menentukan interaksi dari beberapa faktor yang digunakan yang umumnya tidak bisa didapatkan pada satu penelitian tunggal
4. Hasil kesimpulan dari penelitian dapat digunakan dalam berbagai kondisi

5. Metode ini memiliki efisiensi yang maksimum untuk memperkirakan efek yang dominan dalam menentukan respon.
6. Metode desain faktorial memungkinkan untuk mengidentifikasi efek masing-masing faktor, maupun efek interaksi antar faktor

2.6. Tinjauan Bahan Tambahan

2.6.1. Trietanolamin (TEA)

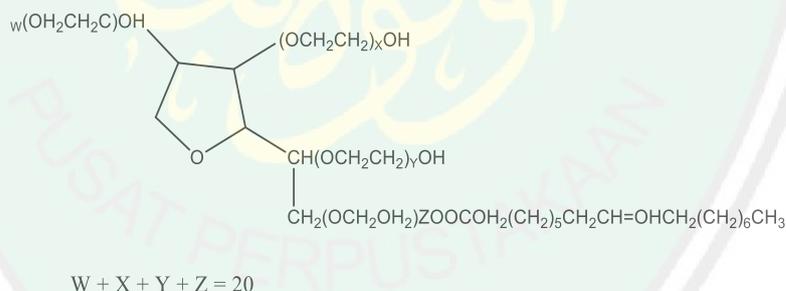
Trietanolamin merupakan campuran basa yang tersusun atas 2,2',2''-nitriilotrietanol, 2,2'-iminobisetanol (dietanolamin), dan sejumlah kecil 2-aminoetanol (monoetanolamin). Rumus empiris dan berat molekul dari trietanolamin adalah $C_6H_{15}NO_3$ dan 149,19 Dalton. Trietanolamin berupa cairan kental yang sangat higroskopis dengan bau amoniak ringan, jernih, tidak berwarna sampai kuning pucat. Kelarutan trietanolamin pada 20°C yaitu larut dalam etil eter 1:63, larut dalam benzena 1:24 dan dapat bercampur dengan air, aseton, dan metanol. Trietanolamin mengalami inkompatibilitas terhadap amin tersier yang mengandung gugus hidroksi dan bahan ini akan membentuk garam yang larut air serta memiliki karakteristik seperti sabun jika direaksikan dengan asam lemak bermolekul tinggi. Trietanolamin telah digunakan secara luas dalam sediaan topikal sebagai *alkalizing agent* dan *emulsifying agent* (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 2.4 Struktur trietanolamin

2.6.2. Tween 80 (Polioxyethilen 20 Sorbiton Monooleat)

Polioxyethilen sorbiton monooleat (Tween 80) merupakan ester asam lemak dari sorbitol dan bagian anhidridanya mengalami kopolimerisasi dengan 20 mol etilen oksida. Rumus empiris dan berat molekul dari tween 80 adalah $C_{64}H_{124}O_{26}$ dan 1310. Tween 80 berupa cairan kuning yang berminyak pada suhu $25^{\circ}C$ dengan rasa sedikit pahit dan bau yang spesifik. Kelarutan tween 80 yaitu larut dalam etanol dan air tetapi tidak larut dalam minyak mineral dan minyak dari tanaman. Tween 80 akan mengalami perubahan warna atau mengendap bila campur dengan substansi seperti fenol, tanin, dan material seperti arang. Tween 80 digunakan secara luas dalam sediaan farmasi sebagai *dispersing agent*, *emulsifying agent*, *nonionic surfactant*, *solubilizing agent*, *suspending agent*, dan agen pembasah. (Rowe *et al.*, 2009). Bentuk struktur dari tween 80 dapat dilihat pada gambar 2.5.

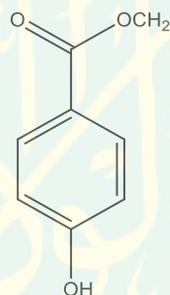


Gambar 2.5 Struktur tween 80

2.6.3. Metil Paraben (Rowe *et al.*, 2009)

Metil paraben mempunyai pemerian berupa kristal tidak berwarna atau serbuk kristal putih dan tidak berbau dengan rasa menyengat. Metil paraben mempunyai kelarutan dalam etanol 95 % (1:3), etanol 50 % (1 : 6), propilen glikol (1 : 5), air $25^{\circ}C$ (1: 400), air $50^{\circ}C$ (1: 50), dan air $80^{\circ}C$ (1: 30).

Aktivitas antimikroba metil paraben adalah yang paling rendah daripada golongan paraben lainnya karena aktivitas antimikroba golongan ini ditentukan oleh panjang rantai alkilnya. Semakin panjang gugus alkil, maka aktivitas antimikroba akan meningkat. Selain itu, aktivitas akan meningkat bila menggunakan kombinasi metil paraben dengan golongan paraben lain yang mempunyai gugus alkil lebih panjang seperti etil, propil dan butil paraben. Aktivitas antimikroba juga akan meningkat dengan adanya propilen glikol, feniletanol dan asam edetat. Produk hasil hidrolisis golongan paraben praktis tidak mempunyai aktivitas antimikroba. Bentuk struktur dari metil paraben dapat dilihat pada gambar 2.6.



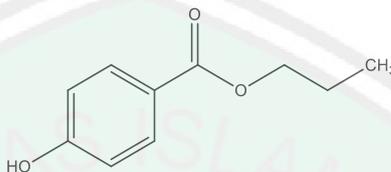
Gambar 2.6 Struktur metil paraben

2.6.4. Propil Paraben (Rowe *et al.*, 2009)

Propil paraben mempunyai pemerian berupa serbuk kristal putih, tidak berbau dan tidak mempunyai rasa. Kelarutan propil paraben yaitu mempunyai sifat larut dalam etanol 95% (1 : 1,1), etanol 50 % (1: 5,6), propilen glikol (1: 3,9), air 15°C (1 : 4350), air 80°C (1: 225).

Aktivitas antimikroba propil paraben sama seperti metil paraben. Aktivitas antimikroba propil paraben juga menurun dengan adanya surfaktan non ionik karena adanya miselisasi. Zat-zat tertentu seperti magnesium aluminium silikat,

magnesium trisilikat dan besi oksida mampu mengabsorpsi propil paraben sehingga akan mengurangi efektivitas anti mikroba. Propil paraben akan berubah warna dengan adanya besi dan akan terhidrolisis dengan adanya alkali lemah dan asam kuat. Bentuk struktur dari propil paraben dapat dilihat pada gambar 2.7.



Gambar 2.7. Struktur propil paraben

2.7 Konsep Kesehatan, Ilmu Pengatahuan dan Teknologi Kefarmasian dalam Islam

Majelis Ulama Indonesia (MUI) dalam musyawarah Nasional Ulama tahun 1983 merumuskan kesehatan sebagai ketahanan “jasmaniah, ruhaniyah dan sosial” yang dimiliki manusia sebagai karunia Allah yang wajib disyukuri dengan mengamalkan tuntunan-Nya, dan memelihara serta mengembangkannya (Shihab, 1998).

Berdasarkan rumusan MUI tersebut, kesehatan merupakan karunia Allah yang wajib disyukuri dan dikembangkan. Salah satu bentuk mensyukuri nikmat sehat yang diberikan oleh Allah adalah dengan senantiasa menjaga kesehatan tersebut. Sebab apa yang bisa dilakukan oleh seseorang dalam keadaan sehat lebih banyak daripada yang apa yang bisa dilakukannya dalam keadaan sakit. Jika manusia dalam keadaan sehat, maka ia akan lebih mudah dalam menjalankan tugasnya sebagai khalifah di bumi dan beribadah kepada Allah.

Perintah menjaga kesehatan juga terdapat dalam hadist Nabi Muhammad SAW yang diriwayatkan oleh Imam Al-Hakim yang terdapat dalam kitabnya yaitu *Al-Mustadrok*.

إِغْتَنِمِ خَمْسًا قَبْلَ خَمْسٍ : شَبَابِكَ قَبْلَ هَرَمِكَ وَ صِحَّتِكَ قَبْلَ سَقَمِكَ وَ غِنَاكَ قَبْلَ فَقْرِكَ وَ فَرَاغَكَ قَبْلَ شُغْلِكَ وَ حَيَاتَكَ قَبْلَ مَوْتِكَ

Artinya : *Manfaatkanlah lima perkara sebelum lima perkara, waktu mudamu sebelum datang waktu tuamu, waktu sehatmu sebelum datang waktu sakitmu, masa kayamu sebelum datang masa kefakiranmu, masa luangmu sebelum datang masa sibukmu, hidupmu sebelum datang matimu* (HR. Al-Hakim).

Hadits tersebut menganjurkan untuk memanfaatkan lima perkara sebelum datang lima perkara setelahnya. Salah satu lima perkara tersebut adalah sehat. Nabi SAW menganjurkan untuk memanfaatkan kesehatan yang di anugerahkan Allah tersebut sebelum datang waktu sakit. Suatu usaha menjaga kesehatan juga berbanding lurus dengan usaha mengobati suatu penyakit agar kembali kepada keadaan normal yaitu sehat.

Dadang Hawari, seorang guru besar psikologi Universitas Indonesia, mengatakan bahwa manusia yang sakit adalah orang yang tidak lagi mampu berfungsi secara wajar dalam kehidupannya sehari-hari, karena fisiknya yang sakit atau kejiwaannya yang sedang terganggu (Endang dan Jumarodin, 2008). Pengobatan suatu penyakit memerlukan obat yang sesuai dengan penyakit tersebut. Untuk mengetahui pengobatan yang sesuai tersebut diperlukan suatu penelitian. Penelitian tersebut harus didasari dengan iman bahwa tiada satu penyakitpun yang tidak ada obatnya. Hal ini sesuai dengan hadist nabi yang

menyatakan bahwa “Allah tidaklah menurunkan suatu penyakit melainkan dia juga menurunkan obat nya (penawarnya)” (HR Al-Bukhori).

Penelitian adalah suatu upaya yang dilakukan manusia untuk mengembangkan ilmu pengetahuan dan teknologi. Kata dasar ilmu diambil dari bahasa Arab علم yang lazim diterjemahkan menjadi 'ilmu' atau 'pengetahuan' karena merujuk pada proses mendapatkan pengetahuan dan pada informasi yang diperoleh melalui belajar (Esposito, 2001). Sedangkan teknologi adalah suatu praktek atau cara penerapan sains untuk memanfaatkan alam bagi kesejahteraan dan kenyamanan manusia (Syaifullah, 2006). Hubungan ilmu dan teknologi sebenarnya sangat sulit untuk dicarikan pemaknaannya. Hal ini disebabkan karena ilmu dan teknologi adalah suatu keterkaitan antara teori dan praktek yang diinginkan oleh sesuatu.

Islam memandang penting ilmu pengetahuan dan teknologi dan menjadikannya kunci untuk memimpin peradaban. Pandangan Al-Qur'an tentang ilmu pengetahuan dapat diketahui dari analisis wahyu pertama yang diterima oleh Nabi Muhammad SAW yaitu surat Al-Alaq/96 ayat 1-5.

اقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ (1) خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ (2) اقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ (3) الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ (4) عَلَّمَ
الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ

Artinya: Bacalah dengan (menyebut) nama Tuhanmu Yang Menciptakan. Dia menciptakan manusia dari segumpal darah. Bacalah dan Tuhanmulah Yang Maha Pemurah. Yang Mengajar (manusia) dengan perantaraan kalam (tulis baca). Dia Mengajarkan manusia apa yang tidak diketahuinya (QS al-‘Alaq/96: 1-5).

Kata *iqra'*, menurut Quraish Shihab, diambil dari akar kata yang berarti menghimpun. Dari menghimpun lahir aneka makna seperti menyampaikan, menelaah, mendalami, meneliti, mengetahui ciri sesuatu, dan membaca baik yang tertulis maupun tidak. Sedangkan dari segi obyeknya, perintah *iqra'* itu mencakup segala sesuatu yang dapat dijangkau oleh manusia. (Shihab, 1998)

Perintah *iqra'* dalam surat tersebut terulang dua kali, yaitu pada ayat pertama dan pada ayat ketiga. Perintah membaca pada ayat pertama berkaitan dengan syarat yang harus dipenuhi oleh seseorang ketika akan membaca, yaitu dengan menyebut nama Tuhannya (Allah). Maka perintah membaca pada ayat ketiga berkaitan dengan manfaat yang diperoleh dari hasil bacaan tersebut. Tafsir ini dapat dipahami dari ayat keempat yang menyatakan bahwa dari kerja membaca, seseorang akan memperoleh ilmu pengetahuan (Shihab, 2005).

Dalam konsep Ibrahim (2005), bahwa perintah membaca ini harus diterjemahkan sebagai membaca dalam arti luas dan tidak hanya terhadap objek yang tertulis (ayat *qur'aniyah*), tetapi juga pada objek yang tercipta semesta (ayat *kauniyah*). Menghayati secara seksama model yang tercipta ini diharapkan dapat menangkap pesan yang tersirat dari fenomena alam yang ada (Kaelany, 1992). Selanjutnya Kaelany mengatakan bahwa implikasi dari perintah membaca itu merangsang manusia untuk giat menulis, meneliti, mengobservasi, menganalisis dan kemudian merumuskannya sebagai teori ilmu.

Praktek dari suatu ilmu pengetahuan yang telah dipelajari oleh manusia adalah teknologi. Dalam Al-Qur'an, secara tersirat Allah menganjurkan manusia untuk selalu mengembangkan ilmu pengetahuan dan teknologi untuk menjangkau

apa-apa yang sejatinya manusia tidak bisa melakukannya. Salah satu anjuran Allah tersebut tersirat dalam surat Ar-Rahman/55 ayat 33 sebagai berikut:

يَا مَعْشَرَ الْجِنِّ وَالْإِنسِ إِنَّ اسْتَطَعْتُمْ أَنْ تَنْفُذُوا مِنْ أَقْطَارِ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ فَانفُذُوا ۚ لَا تَنْفُذُونَ إِلَّا بِسُلْطَانٍ

Artinya: *Hai jama'ah jin dan manusia, jika kamu sanggup menembus (melintasi) penjuru langit dan bumi, maka lintasilah, kamu tidak dapat menembusnya kecuali dengan kekuatan (QS. Ar-Rahman/55:33).*

Abd. Al-Razzaq Naufal dalam bukunya *Al-Muslimun wa Ilm Al-Hadis*, mengartikan kata *sulthan* dengan ilmu pengetahuan dan kemampuan atau teknologi. Kemudian beliau menjelaskan bahwa ayat ini memberi isyarat kepada manusia bahwa mereka tidak mustahil untuk menembus ruang angkasa, bila ilmu pengetahuan dan kemampuannya atau teknologinya memadai.

Teknologi diciptakan sebagai perpanjangan alat indera dan tubuh manusia. Misalnya, sepeda diciptakan sebagai perpanjangan fungsi alat indera kaki manusia dan kamera diciptakan sebagai perpanjangan dari fungsi alat indera mata manusia (Faizin, 2012). Teknologi juga diciptakan sebagai bukti bahawa manusia adalah *khalifah* di muka bumi. Dengan teknologi, manusia bisa melakukan sesuatu menyerupai bahkan melebihi makhluk Allah lainnya. Misalnya, teknologi kapal terbang membuat manusia bisa terbang ke suatu tempat dalam waktu yang singkat menyerupai burung, bahkan kecepatan yang di hasilkan oleh teknologi kapal terbang tersebut melebihi kecepatan terbang burung.

Salah satu cabang ilmu pengetahuan dan teknologi yaitu ilmu kefarmasian yang mempunyai tujuan untuk mengembangkan obat-obatan guna sebagai perantara pengobatan dan penyembuhan suatu penyakit. Allah mengisyaratkan

untuk meneliti obat dari suatu penyakit sehingga nantinya dapat dipraktikkan menjadi suatu teknologi yang dapat menjadi perantara kesembuhan suatu penyakit. Salah satu ayat A-Qur'an yang merupakan isyarat Allah untuk mengkaji serta meneliti tentang dunia kefarmasian yaitu pada firman Allah dalam surat An-Nahl/16 ayat 69 sebagai berikut:

ثُمَّ كُلِي مِنْ كُلِّ الثَّمَرَاتِ فَاسْلُكِي سُبُلَ رَبِّكِ ذُلًّا يَخْرُجُ مِنْ بُطُونِهَا شَرَابٌ مُخْتَلِفٌ أَلْوَانُهُ فِيهِ شِفَاءٌ لِلنَّاسِ ۗ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ

Artinya: *Kemudian makanlah dari tiap-tiap (macam) buah-buahan dan tempuhlah jalan Tuhanmu yang telah dimudahkan (bagimu). dari perut lebah itu ke luar minuman (madu) yang bermacam-macam warnanya, di dalamnya terdapat obat yang menyembuhkan bagi manusia. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda (kebesaran Tuhan) bagi orang-orang yang memikirkan (QS. An-Nahl/16 : 69).*

Untuk memahami ayat di atas, menurut Trianto (2007) tidaklah cukup dengan hanya mengadakan pemahaman secara bahasa saja, melainkan memerlukan penelitian dan eksperimen, yaitu untuk mengetahui zat apakah yang terkandung dalam madu yang keluar dari perut lebah dan penyakit apa saja yang dapat disembuhkan oleh zat tersebut.

Berdasarkan kajian secara eksperimental, terbukti dalam madu terkandung zat gula buah-buahan (fruktosa), yaitu jenis gula yang paling manis dan gula anggur (glukosa), yaitu jenis gula terpenting bagi manusia. Selain itu juga terdapat unit-unit zat sederhana untuk membentuk energi pada semua makhluk hidup. Madu juga terkandung protein yang disebut kloikoprotein, yang berguna untuk

tiga hal, yaitu (1) membentuk pembantu organ tubuh (enzim); (2) menyusun bermacam-macam hormon; dan (3) membantu jasad-jasad pelawan bibit penyakit (Kaelany, 1992).

Salah satu teknologi dalam ilmu kefarmasian adalah pengembangan bahan tambahan dalam suatu sediaan obat seperti halnya yang dilakukan oleh penulis. Penulis mengembangkan gelling agent carbopol 940 dan peningkat penetrasi asam oleat dalam natrium diklofenak basis gel dengan metode desain faktorial. Tujuan dari teknologi tersebut adalah menemukan komposisi optimum dari gelling agent carbopol 940 dan peningkat penetrasi asam oleat pada sediaan gel natrium diklofenak sehingga diperoleh sediaan dengan kriteria yang baik. Apabila telah diperoleh komposisi yang optimum dalam sediaan tersebut, maka akan mempermudah proses penyembuhan suatu penyakit yang proses penyembuhannya diperantarai oleh bahan aktif yang ada dalam sediaan tersebut. Pada ininya, pengembangan teknologi adalah untuk memperbaiki dan mengembangkan segala sesuatu yang berkaitan dengan obat guna mempermudah dan mempercepat penyembuhan suatu penyakit.

Hakikat tujuan Allah menyeru manusia untuk mengembangkan ilmu pengetahuan dan teknologi adalah agar manusia bisa merenungkan kebesaran Allah dan sebagai alat bagi manusia dalam menunaikan tugasnya di muka bumi sebagai *khalifah* di bumi. Untuk mencapai tujuan tersebut, Allah menganugerahi manusia dengan akal untuk memikirkan ayat-ayat Allah yang tidak dikaruniakan kepada makhluk selain manusia dan mempermudah proses tersebut dengan menundukkan segala sesuatu yang ada di langit dan di bumi untuk dimanfaatkan

oleh manusia menuju kesejahteraan hidupnya. Hal ini terdapat dalam surat Al-Jatsiyah/45 ayat 13 berikut ini:

وَسَخَّرَ لَكُمْ مَا فِي السَّمَاوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ جَمِيعًا مِنْهُ ۗ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ

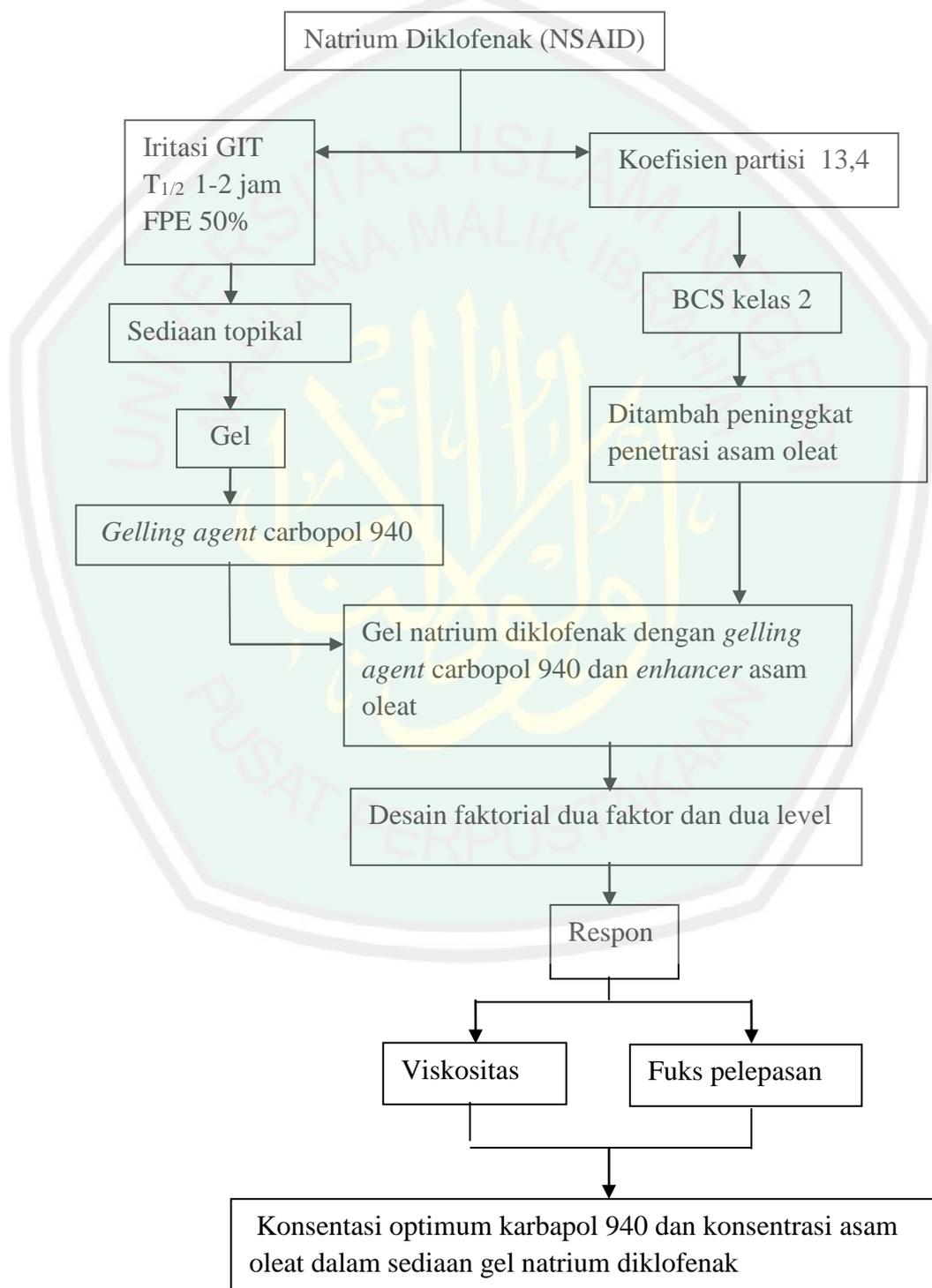
Artinya: *Dan Dia telah menundukkan untukmu apa yang di langit dan apa yang di bumi semuanya, (sebagai rahmat) daripada-Nya. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang berfikir (QS. Al-Jatsiyah/45:13).*

Tafsir dari ayat tersebut dalam tafsir *Jalalain* adalah (Dan Dia menundukkan untuk kalian apa yang ada di langit) berupa matahari bulan bintang-bintang, air hujan dan lain-lainnya (dan apa yang ada di bumi) berupa binatang-binatang, pohon-pohonan, tumbuh-tumbuhan, sungai-sungai dan lain-lainnya. Maksudnya, Dia menciptakan kesemuanya itu untuk dimanfaatkan oleh kalian (semuanya) lafal Jamii'an ini berkedudukan menjadi Tauhid, atau mengukuhkan makna lafal sebelumnya (dari-Nya) lafal *Minhu* ini menjadi hal atau kata keterangan keadaan, maksudnya semuanya itu ditundukkan oleh-Nya. (Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda-tanda kekuasaan dan keesaan Allah bagi kaum yang berpikir) mengenaunya, karena itu lalu mereka beriman.

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

3.1. Bagan Kerangka Konseptual



3.2. Uraian Kerangka Konseptual

Natrium diklofenak merupakan salah satu obat golongan Antiinflamasi Non Steroid (AINS) derivat fenil asetat. Waktu paruh natrium diklofenak sangat pendek yaitu 1 – 2 jam (Hendradi dkk, 2012). Apabila diberikan secara oral, natrium diklofenak mengalami FPE sekitar 50% dan berefek samping pada GIT. Natrium diklofenak mempunyai efek yang merugikan pada saluran pencernaan yaitu sekitar 20% pasien mengalami ulkus lambung (Katzung, 2004).

Sistem penghantaran obat secara topikal dikembangkan untuk meningkatkan efektivitas terapi, bioavailabilitas obat, dan mencegah terjadinya efek samping yang dapat muncul saat pemberian secara oral terutama untuk mendapatkan efek terapi lokal. Fluks pelepasan natrium diklofenak lebih tinggi dalam sediaan gel dibandingkan dengan sediaan topikal lainnya yaitu cream dan salep (Shah *et al.*, 2009). Hal tersebut dikarenakan sediaan gel memiliki komponen air yang lebih besar yang memungkinkan disolusi obat menjadi lebih besar dengan mekanisme hidrasi pada lapisan *stratum corneum* sehingga penetrasi percutan obat menembus kulit menjadi lebih mudah dibandingkan dengan salep dan krim.

Salah satu hal yang terpenting dalam sediaan gel adalah *gelling agent*. Penelitian Abrar *et al* (2012) telah menemukan suatu *gelling agent* yang biokompatibel dan *biodegradable* untuk natrium diklofenak yang salah satunya adalah carbopol 940. Berdasarkan penelitian tersebut disebutkan bahwa laju permeasi *in vitro* natrium diklofenak dalam basis gel carbopol 940 lebih baik dibandingkan dengan produk inovator yang menggunakan *gelling agent* carbomer

homopolimer tipe c. *Gelling agent* yang dipilih dalam penelitian ini adalah carbopol 940. Carbopol dapat membentuk konsistensi gel yang baik ketika digunakan pada konsentrasi 0,5%-2% (Rowe *et al.*, 2009). Penelitian Puspita (2010) telah ditemukan konsentrasi optimum carbopol 940 dalam sediaan gel natrium diklofenak yaitu antar 0,90 – 1,12 gram yang dapat memberikan nilai viskositas, daya sebar dan fluks pelepasan natrium diklofenak yang baik. Carbopol 940 sebagai *gelling agent* mempunyai keuntungan yaitu dapat dicampur dengan banyak zat aktif, *acceptable*, serta memiliki penampilan secara organoleptis yang menarik, viskositasnya yang tinggi pada konsentrasi yang rendah (Islam *et al.*, 2004). Carbopol sebagai *gelling agent* berfungsi meningkatkan viskositas dengan memerangkap air dan membentuk jaringan struktural sehingga faktor ini menjadi penting didalam sistem gel. Penambahan jumlah *gelling agent* akan memperkuat jaringan struktural gel sehingga menyebabkan kenaikan viskositas gel. Viskositas gel yang tinggi akan mengakibatkan fluks pelepasan menurun.

Natrium diklofenak memiliki koefisien partisi (P) sebesar 13,4 ($\log P = 1,13$) (Budavari, 1996). Berdasarkan nilai koefisien partisi tersebut dapat diketahui bahwa natrium diklofenak cenderung bersifat lipofil. BCS natrium diklofenak termasuk dalam kategori kelas 2 yaitu kelarutannya dalam air rendah dan permeabilitasnya tinggi. Untuk itu, perlu ditambahkan bahan *enhancer* (peningkat penetrasi) yaitu asam oleat. Berdasarkan penelitian Anita (2010) asam oleat dapat meningkatkan difusi natrium diklofenak 3,26 kali dibandingkan dengan natrium diklofenak basis gel tanpa *enhancer*. Jumlah tersebut lebih besar

jika dibandingkan dengan kemampuan *enhancer* propilen glikol yang merupakan *enhancer* yang digunakan dalam produk inovator gel natrium diklofenak yang telah banyak dikonsumsi masyarakat di pasaran. Penelitian Rao *et al* (2015) asam oleat dipilih sebagai fase minyak dan *enhancer* natrium diklofenak dikarenakan ia dapat membawa 180 mg obat natrium diklofenak didalam 10 g asam oleat. Kemampuannya sebagai *enhancer* natrium diklofenak lebih besar dibandingkan dengan *enhancer* lainnya seperti isopropil miristat, *castor oil*, *olive oil* dan isopropil palmitat. Jumlah asam oleat optimum sebagai penetrasi kedalam kulit melalui percobaan *in vitro* dalam penelitian tersebut adalah 20 % (6 % (w/v) in 30 % (w/v). Dalam penelitian tersebut juga disebutkan bahwa semakin tinggi penambahan asam oleat dalam suatu formula, maka semakin tinggi pula viskositas dan pH nya. Viskositas sediaan yang tinggi akan mengakibatkan turunnya fluks pelepasan obat.

Penelitian ini dilakukan untuk mencari komposisi optimum kombinasi carbopol 940 dan asam oleat yang dapat memberikan nilai viskositas, dan fluks pelepasan yang memenuhi kriteria dalam sediaan gel dengan bahan aktif natrium diklofenak. Penelitian ini menggunakan metode desain faktorial dengan dua faktor (konsentrasi carbopol 940 dan konsentrasi asam oleat) dan dua level (tinggi dan rendah). Formula optimum gel natrium diklofenak didapatkan dengan optimasi faktor terhadap respon menggunakan aplikasi *Design Expert 10*. Analisis faktor terhadap respon tersebut dilakukan menggunakan urutan analisis yaitu uji normalitas data (*Shapiro Wilk*), uji homogenitas data (*Levene's Test*), analisis efek faktor terhadap respon dan kemudian diuji ANOVA (*one way ANOVA*). *Contour*

plot yang dihasilkan dari persamaan rumus masing-masing respon kemudian digabungkan menjadi satu yaitu *overlay contour plot* untuk mendapatkan formula optimum.

3.3. Hipotesis Penelitian

1. Konsentrasi carbopol 940, konsentrasi asam oleat dan interaksi antar keduanya berpengaruh dalam menentukan nilai viskositas gel natrium diklofenak.
2. Konsentrasi carbopol 940, konsentrasi asam oleat dan interaksi antar keduanya berpengaruh dalam menentukan nilai fluks pelepasan natrium diklofenak dalam basis gel.
3. Ditemukan komposisi optimum konsentrasi carbopol 940 dan konsentrasi asam oleat sesuai dengan nilai viskositas dan fluks pelepasan yang dikehendaki.

BAB IV

METODE PENELITIAN

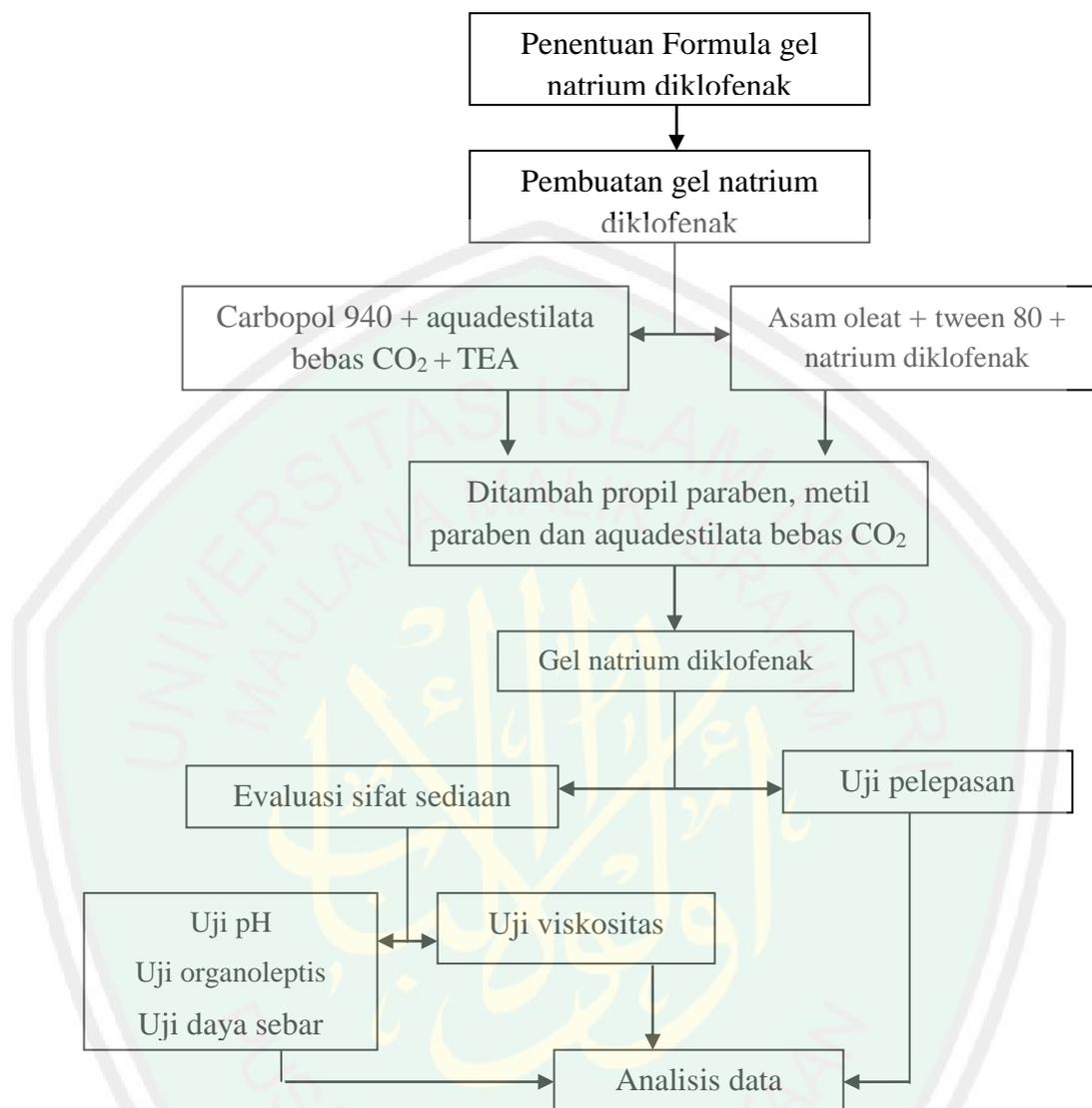
4.1. Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik menggunakan metode desain faktorial dengan dua faktor dan dua level untuk mencari pengaruh antara dua faktor dan interaksi keduanya terhadap respon viskositas dan nilai fluks pelepasan gel natrium diklofenak. Dua faktor tersebut adalah konsentrasi carbopol 940 sebagai *gelling agent* dan konsentrasi asam oleat sebagai *enhancer*. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan konsentrasi optimum masing-masing faktor dalam gel natrium diklofenak yang memiliki viskositas dan nilai fluks pelepasan gel natrium diklofenak yang sesuai dengan kriteria yang dikehendaki.

Formula gel terdiri dari bahan aktif natrium diklofenak, asam oleat, carbopol 940, tween 80, TEA, propil paraben, metil paraben dan akuades . Respon pada penelitian ini adalah nilai viskositas dan nilai fluks pelepasan gel natrium diklofenak. Penelitian ini akan dilakukan dengan tahapan sebagai berikut:

- (1) penentuan formula gel natrium diklofenak;
- (2) pembuatan gel natrium diklofenak;
- (3) Pengujian sifat gel (organoleptis, pH, daya sebar dan viskositas);
- (4) Pengujian pelepasan natrium diklofenak
- (4) Analisis data.

Skema langkah kerja penelitian dapat dilihat pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1 Skema penelitian

4.2. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang dan Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang. Waktu pelaksanaan penelitian dilakukan pada bulan Mei 2017 sampai dengan Agustus 2017.

4.3. Variabel dan Definisi Operasional

4.3.1. Variabel Penelitian

1. Variabel bebas : konsentrasi carbopol 940 sebagai *gelling agent* dan konsentrasi asam oleat sebagai *enhancer*
2. Variabel terikat: viskositas dan fluks pelepasan gel natrium diklofenak.

4.3.2. Definisi Operasional

1. *Gelling agent* adalah bahan pembawa dalam sediaan gel yang mana dapat mempengaruhi sifat fisik sediaan, dalam penelitian ini dilakukan optimasi terhadap konsentrasi *gelling agent* carbopol 940
2. *Enhancer* adalah adalah bahan-bahan peningkat penetrasi yang dapat meningkatkan permeabilitas kulit dengan cara mengubah sifat fisika kimia *stratum corneum* sehingga mengurangi daya tahan difusi, dalam penelitian ini dilakukan optimasi terhadap konsentrasi *enhancer* asam oleat
3. Konsentrasi carbopol 940 adalah konsentrasi carbopol 940 dalam sediaan gel natrium diklofenak 1% dengan dua level konsentrasi yaitu level tinggi dan level rendah. Level konsentrasi tinggi yaitu 1,3% dan level konsentrasi rendah yaitu 0,8%.
4. Konsentrasi asam oleat adalah konsentrasi asam oleat dalam sediaan gel natrium diklofenak 1% dengan dua level konsentrasi yaitu level tinggi dan level rendah. Level konsentrasi tinggi yaitu 20% dan level konsentrasi rendah yaitu 5%.

5. Viskositas adalah ketahanan gel natrium diklofenak untuk mengalir setelah diberi gaya. Respon viskositas yang dikehendaki antara 20 - 200 dPa.s
6. Fluks pelepasan adalah jumlah pelepasan obat ke dalam suatu luas membran permeabel per satuan waktu. Respon fluks pelepasan yang dikehendaki antara $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2} - 150 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$

4.4. Alat dan Bahan Penelitian

4.4.1. Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: gelas ukur, *beaker glass*, mortar, stamper, mangkok stainless steel, timbangan analitik, pipet tetes, penangas air, *stopwatch*, alat uji daya sebar, viskotester (*Viscometer Brookfield*), pH meter (*Denver*), *hot plate*, spektrofotometer UV-Vis (*Shimadzu UV-1800*), alat uji disolusi (*Erweka DT-700*), membran selofan, termometer, ultrasonic, *software SPSS* dan *software Design Expert 10*.

4.4.2. Bahan Penelitian

Bahan yang diperlukan dalam penelitian ini antara lain: natrium diklofenak (BPFI), asam oleat (Avantor), carbopol 940 (Sumutomo Seika Chemicals), tween 80, metil paraben, propil paraben, TEA, aquades bebas CO₂, kalium dihidrogen fosfat dan natrium hidroksida.

4.5. Prosedur Penelitian

4.5.1. Formulasi Gel Natrium Diklofenak

- a. Preparasi Gel Natrium Diklofenak dengan Desain Faktorial

Desain faktorial dua faktor dua level dipersiapkan untuk mengevaluasi kombinasi yang optimal dari efek konsentrasi *gelling agent* carbopol 940 dan

konsentrasi *enhancer* asam oleat dalam sistem gel. Variabel bebas berupa konsentrasi *gelling agent* carbopol 940 dan konsentrasi *enhancer* asam oleat, dan variabel tergantung (Y1) viskositas dan (Y2) nilai fluks pelepasana. Kandungan natrium diklofenak dibuat konstan yaitu 1%. Susunan level pada masing-masing faktor terdapat dalam tabel 4.1.

Tabel 4.1 Susunan level faktor berdasarkan desain faktorial

Faktor	Level	
	(-) Rendah	(+) Tinggi
Carbopol 940 (XA)	0,8 %	1,3 %
Asam Oleat (XB)	5 %	20 %

Formula yang akan dibuat sesuai desain faktorial memiliki dua faktor yaitu konsentrasi carbopol 940 sebagai faktor A (XA) dan konsentrasi asam oleat sebagai faktor B (XB). Kedua faktor ini ditentukan interaksinya yaitu interaksi dari level tinggi (+1) dan level rendah (-1) pada masing-masing faktor. Level tinggi dan level rendah carbopol 940 ditentukan berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Puspita (2010), mengenai optimasi komposisi carbopol 940 dan propilenglikol pada sediaan gel natrium diklofenak menggunakan metode desain faktorial. Dalam penelitian tersebut, ditemukan konsentrasi optimum carbopol 940 dalam sediaan gel natrium diklofenak yaitu antara 0,90 – 1,12 gram dalam 100 gram sediaan. Artinya dalam penelitian tersebut carbopol 940 berlevel rendah sebesar 0,90% dan berlevel tinggi sebesar 1,12%. Rentang kriteria respon viskositas yang ada dalam penelitian Puspita (2010) tersebut lebih kecil yaitu antara 50 – 150 dPa.s daripada rentang kriteria respon yang diinginkan dalam penelitian ini yaitu sebesar 20 – 200 dPa.s. Hal inilah yang menjadi dasar rentang level carbopol 940 dalam penelitian ini di perlebar menjadi 0,8 % – 1,3 % dari

penelitian Puspita (2010). Oleh karena itu, konsentrasi carbopol 940 sejumlah 0,8 % ditetapkan sebagai level rendah dan level tingginya yaitu 1,3 %. Penentuan level tinggi konsentasi asam oleat berdasarkan penelitian Rao *et al* (2015) yang menyatakan bahwa asam oleat dipilih sebagai fase minyak dan *enhancer* natrium diklofenak dikarenakan ia dapat membawa 180 mg obat natrium diklofenak didalam 10 g asam oleat. Kemampuannya sebagai *enhancer* natrium diklofenak lebih besar dibandingkan dengan *enhancer* lainnya seperti isopropil miristat, *castor oil*, *olive oil* dan isopropil miristat. Jumlah asam oleat optimum sebagai penetrasi kedalam kulit melalui percobaan *in vitro* dalam penelitian tersebut adalah 20 % (6 % (w/v) in 30 % (w/v)). Berdasarkan hal tersebut, maka 20 % asam oleat ditetapkan sebagai level tinggi dalam penelitian ini. Penentuan level rendah asam oleat berdasarkan penelitian Wongpayapkul (2006) yang menyatakan bahwa permeasi obat ketoprofen tertinggi dan fluks pelepasan paling singkat pada konsentrasi *enhancer* asam oleat 5%. Kemampuan *enhancer* ini lebih baik dibandingkan dengan *enhancer* lainnya. Rancangan formula desain faktorial dengan dua faktor dan dua level terdapat dalam tabel 4.2.

Tabel 4.2 Rancangan formula desain faktorial

Formula	Faktor	
	XA	XB
1	-1	-1
a	+1	-1
b	-1	+1
ab	+1	+1

Tabel 4.3 Susunan formula gel natrium diklofenak

Bahan	Fungsi	1 (%)	a (%)	b (%)	ab (%)
Natrium Diklofenak	Bahan aktif	1	1	1	1
Carbopol 940	<i>Gelling agent</i>	0,8	1,3	0,8	1,3
TEA	<i>Alkalizing agent</i>	0,4	0,65	0,4	0,65
Asam oleat	<i>Enhancer</i>	5	5	20	20
Tween 80	<i>Emulsifying agent</i>	2	2	2	2
Metil paraben	<i>Preservative</i>	0,18	0,18	0,18	0,18
Propil paraben	<i>Preservative</i>	0,02	0,02	0,02	0,02
Aquadestilata bebas CO ₂		Ad 100	Ad 100	Ad 100	Ad 100

b. Pembuatan gel natrium diklofenak

Pembuatan gel natrium diklofenak dilakukan dengan beberapa langkah sebagai berikut:

1. Pembuatan basis gel dengan menimbang carbopol 940 kemudian didispersikan dalam 20 mL aquadest bebas CO₂ tiap satu gram nya. Campuran tersebut didiamkan selama semalaman dan kemudian ditambah TEA ke dalam dispersi carbopol untuk menetralkan pH carbopol dan diaduk sampai terbentuk basis gel berwarna bening.
2. Asam oleat dicampur dengan tween 80 diaduk sampai homogen.
3. Campuran satu dan campuran dua dijadikan satu dan ditambahkan propil paraben, metil paraben, natrium diklofenak dan sisa aquadest bebas CO₂. Kemudian, diaduk sampai homogen.

4.5.2. Pengujian Sifat Sediaan Gel

4.5.2.1 Uji Organoleptis dan Homogenitas

Sediaan gel natrium diklofenak yang telah diformulasi dilakukan pengamatan secara fisik meliputi bau, warna dan homogenitas sediaan. Gel

biasanya jernih dengan konsistensi setengah padat (Ansel, 1989). 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 (Ditjen POM, 1985).

4.5.2.2 Uji pH

Penentuan pH dilakukan dengan alat pH meter. Ditimbang 1 gram sediaan lalu diencerkan dengan 9 mL akuades bebas CO₂ dan diaduk. Selanjutnya elektroda dimasukkan kedalam sediaan yang untuk ditentukan nilai pH nya (Hendradi dkk, 2013). Persyaratan pH yang dapat ditoleransi untuk tidak mengiritasi kulit yaitu 5–9 (Murahata *and* Aronson, 1994).

4.5.2.3 Uji Daya Sebar

Dilakukan setelah 48 jam pembuatan. Uji ini dilakukan dengan cara 1 gram gel diletakkan ditengah kaca yang berskala. Diatas gel tersebut diletakkan lagi kaca lain dan pemberat yang total berat keduanya adalah 125 gram. Didiamkan selama 1 menit kemudian pemberat diambil dan dicatat diameter penyebarannya. Daya sebar yang menunjukkan konsistensi semisolid yang sangat nyaman dalam penggunaannya adalah sebesar 5-7 cm (Garg *et al.*, 2002).

4.5.2.4 Uji Viskositas

Sebanyak 50 gram sediaan gel dimasukkan kedalam gelas beaker 100 mL. Sediaan di letakkan di bawah alat *viscometer Brookfield. Spindle* diarahkan kedalam gelas beaker sampai sebagian *spindle* tercelup kedalam sediaan gel. Kemudian alat dinyalakan dan diatur kecepatan *spindle* yang akan digunakan. Nilai viskositas dibaca dalam skala pada rotor. Nilai viskositas yang

dipersyaratkan yaitu 20 dPa.s – 200 dPa.s karena pada kekentalan ini gel dapat menyebar dengan baik dan nyaman untuk pemakaiannya (Langenbacher *and* Lange, 2007).

4.5.3. Uji Pelepasan Natrium Diklofenak dari Sediaan Gel

4.5.3.1 Pengujian Homogenitas

1) Penentuan panjang gelombang maksimum

Ditimbang 50 mg natrium diklofenak, dimasukkan dalam labu ukur 100 mL, ditambahkan 100 mL larutan metanol sampai tanda batas (larutan baku 500 ppm). Kemudian dipipet 3 mL, dimasukkan dalam labu ukur 100 mL ditambahkan larutan metanol sampai tanda batas sehingga didapat kadar 15 ppm. Diamati serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200 – 400 nm dan ditentukan panjang gelombang maksimum.

2) Pembuatan kurva baku natrium diklofenak

Larutan baku kerja natrium diklofenak dibuat melalui pengenceran larutan baku induk natrium diklofenak dalam metanol. Dilakukan pengenceran sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 0,5; 1; 5; 10; 15; 20 ppm. Larutan ini kemudian digunakan untuk menentukan panjang gelombang natrium diklofenak dan membuat kurva baku. Larutan blanko yang digunakan adalah metanol.

3) Penentuan % *recovery* dan CV natrium diklofenak dalam sediaan gel

% *recovery* natrium diklofenak dalam gel ditentukan dengan membandingkan konsentrasi natrium diklofenak dalam sediaan gel secara teoritis dengan konsentrasi natrium diklofenak dalam sediaan gel berdasarkan penelitian dikalikan seratus. Ditimbang 150 mg sampel gel kemudian dilarutkan dalam

metanol sebanyak 100 mL dalam sebuah labu ukur. Dilarutkan dengan bantuan ultrasonik selama 30 menit dan disaring. Secara teoritis larutan ini mengandung natrium diklofenak dengan kadar 15 ppm. Filtrat yang diperoleh diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum terpilih dan dihitung konsentrasi natrium diklofenaknya. Kemudian dihitung koefisien variasi (CV) dan % *recovery*.

4.5.3.2 Pembuatan Media Pelepasan

Larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ yang dibuat dengan menambahkan 50 mL KH_2PO_4 0,1 M (diperoleh dengan melarutkan 6,8 g KH_2PO_4 dalam 500 mL aqua bebas CO_2) ke dalam 39,1 mL NaOH 0,1 M (diperoleh dengan melarutkan 4,1 g NaOH dalam 500 mL aqua bebas CO_2) lalu ditambahkan aquades hingga volume 100 mL (Mulyono, 2006).

4.5.3.3 Pembuatan Larutan Baku Induk 500 ppm

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

4.5.3.4 Pembuatan Larutan Baku Kerja Natrium Diklofenak

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

4.5.3.5 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Natrium Diklofenak

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

4.5.3.6 Pembuatan Kurva Baku Natrium Diklofenak

Kurva baku dibuat dengan melakukan pengukuran serapan larutan baku kerja pada panjang gelombang maksimum kemudian dibuat kurva absorban versus kadar larutan baku kerja. Cara pengukuran absorban yaitu sampel larutan baku kerja dimasukkan kedalam kuvet kemudian diamati absorbannya pada panjang gelombang maksimum yang telah diamati sebelumnya. Selanjutnya dibuat persamaan garis regresi linier.

4.5.3.7 Penyiapan Membran Selofan

Membran difusi yang digunakan adalah membran selofan. Membran selofan digunting sesuai ukuran sel difusi (± 3 cm) kemudian direndam dengan aquades selama satu malam (± 12 jam). Sesaat sebelum digunakan, membran ditiriskan sampai tidak ada air yang menetes (Sherly dkk, 2012)

4.5.3.8 Penyiapan Alat Uji Pelepasan

Uji pelepasan natrium diklofenak dari sediaan gel dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe *paddle over disk* yang dilengkapi dengan sel difusi. Chamber disolusi diisi dengan larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ sebanyak 500 mL kemudian diatur suhunya pada $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

4.5.3.9 Penyiapan Sel Difusi

Cakram bagian bawah ditimbang, sediaan gel dimasukkan ke bagian tengah cakram sampai penuh, diratakan bagian atasnya dan ditimbang lagi untuk mengetahui bobot sediaan gel yang digunakan untuk pengujian. Membran selofan diletakkan di atas sediaan gel. Karet berwarna hitam dipasang di atas membran agar membran melekat erat dengan cakram bagian bawah yang telah berisi sediaan gel. Cakram bagian atas dengan cakram bagian bawah digabungkan dengan menggunakan baut.

4.5.3.10 Uji Pelepasan

Cakram dimasukkan ke dalam alat uji yang berisi dapar kemudian dipasang pedal hingga jarak ujung pedal dengan bagian atas cakram 25 ± 2 mm dan diatur kecepatan putar pedal 50 rpm. Ditekan tombol start dan proses dilakukan selama 4 jam. Sampel diambil dari kompartemen reseptor sebanyak 5,0 mL pada menit ke-0, 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, dan 240. Setiap kali selesai sampling dilakukan penambahan 5,0 mL larutan dapar yang baru agar volume cairan tetap sehingga tidak pekat. Sampel yang diperoleh kemudian dianalisis kadar bahan aktif menggunakan spektrofotometri Uv-Vis pada panjang gelombang maksimum untuk memperoleh konsentrasi bahan aktif tertransportasi tiap waktu (Sayed dan Reza, 2003). Untuk memperhitungkan pengenceran 1 mL media, kadar terukur dikoreksi dengan persamaan Wurster :

$$C_n = C'n + \frac{V_s}{V_m} \sum_{s=1}^{N-1} C_s$$

Keterangan :

- C_n : Kadar sebenarnya setelah dikoreksi (ppm)
 C'_n : Kadar terbaca (hasil perhitungan dari nilai serapan sampel yang terbaca pada spektrofotometer dalam ppm)
 C_s : Kadar terbaca dari sampel sebelumnya
 V_s : Volume sampel yang diambil
 V_m : Volume media

Penentuan fluks pelepasan diawali dengan penentuan jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terlepas per satuan luas membran setiap waktu ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dihitung dari konsentrasi yang diperoleh setiap waktu ($\mu\text{g}/\text{mL}$) kemudian dikoreksi Wurster selanjutnya konsentrasi dikalikan dengan jumlah media serta dibagi dengan luas permukaan membran. Hasil yang diperoleh merupakan jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terlepas per satuan waktu/ cm^2 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$). Selanjutnya dibuat kurva hubungan antara jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terlepas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap akar waktu. Dari kurva yang dihasilkan dapat dibuat suatu persamaan regresi. Dari gambar profil pelepasan natrium diklofenak yang dihasilkan ditentukan keadaan *steady state* terlebih dahulu, selanjutnya dibuat persamaan regresi pada daerah *steady state* tersebut. Kondisi *steady state* adalah kondisi di mana membran berada dalam keadaan jenuh atau proses difusi sudah berjalan konstan (Sherly dkk, 2012). Berdasarkan hukum difusi Higuchi, *slope* dari persamaan regresi merupakan kecepatan pelepasan (fluks) natrium diklofenak (Hendradi dkk, 2013).

4.6. Analisis Data

Tahapan analisis data untuk nilai pH dan nilai daya sebar adalah uji normalitas data, uji variansi data, uji ANOVA dan uji LSD. Uji normalitas data dilakukan dengan *Shapiro Wilk*. Data dapat dikatakan normal apabila memiliki *p-value* $> 0,05$. Selanjutnya dilakukan uji variansi data dengan *Levene's test* untuk

mengetahui homogenitas data. Data dikatakan memiliki kesamaan varian bila memiliki $p\text{-value} > 0,05$. Apabila data terdistribusi normal dan memiliki kesamaan varian maka dilanjutkan dengan uji *one way* ANOVA. Uji ANOVA ini bertujuan untuk mengetahui signifikansi perbedaan formula. Data dikatakan berbeda signifikan apabila memiliki nilai $p\text{-value} < 0,05$. Jika terdapat perbedaan yang signifikan, maka dilanjutkan pada uji *Least Significant Differences* (LSD). Uji ini bertujuan untuk mengetahui formula mana saja yang berbeda secara signifikan dengan formula yang lainnya. Adanya perbedaan signifikan pada uji ini di tandai dengan nilai $p\text{-value} < 0,05$.

Tahapan analisis untuk data viskositas dan nilai fluks pelepasan meliputi uji normalitas data, uji variansi data, uji ANOVA. Uji ANOVA ini bertujuan untuk mengetahui signifikansi efek dari masing-masing faktor serta interaksi keduanya sehingga dapat diketahui faktor dominan yang mempengaruhi respon. Uji ANOVA juga bertujuan untuk mengetahui signifikansi persamaan desain faktorial. Hal tersebut dapat dilihat dari nilai $p\text{-value}$. Hipotesis alternatif (H1) menyatakan bahwa konsentrasi carbopol 940, konsentrasi asam oleat serta interaksi antar keduanya berpengaruh signifikan dalam menentukan nilai viskositas dan fluks pelepasan gel natrium diklofenak, sedangkan H0 merupakan negasi dari H1 yang menyatakan bahwa konsentrasi carbopol 940, konsentrasi asam oleat serta interaksi antar keduanya tidak berpengaruh signifikan dalam menentukan nilai viskositas dan fluks pelepasan gel natrium diklofenak. H1 diterima dan H0 ditolak bila $p\text{-value}$ lebih kecil dari 0,05 yang berarti bahwa faktor berpengaruh signifikan terhadap respon dengan tingkat kepercayaan 95%.

Faktor paling dominan dalam mempengaruhi respon viskositas, dan fluks pelepasan dapat diketahui dengan cara perhitungan nilai efek.

Data yang telah diuji ANOVA, kemudian dianalisis sesuai dengan metode perhitungan desain faktorial untuk mengetahui efek dari carbopol 940, asam oleat, dan interaksinya. Analisis menggunakan pendekatan desain faktorial untuk menghitung koefisien B_0 , B_1 , B_2 , B_{12} sehingga didapatkan persamaan $Y = B_0 + B_1X_A + B_2X_B + B_{12}X_A X_B$. Persamaan desain faktorial dinyatakan signifikan dalam menghitung efek terhadap respon apabila memiliki $p\text{-value} < 0,05$. Dari persamaan tersebut lalu dapat dibuat *contour plot* setiap respon, kemudian digabungkan menjadi *overlay contour plot* untuk mengetahui area komposisi optimal *gelling agent* carbopol 940 dan *enhancer* asam oleat terbatas pada area yang diteliti.

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1. Pembuatan Gel Natrium Diklofenak

Gel adalah suatu sistem semisolid yang tersusun atas dispersi molekul kecil atau besar dalam pembawa berair seperti jeli dengan penambahan bahan pembentuk gel (*gelling agent*) (Allen *et al.*, 2010). Pada penelitian ini dibuat 4 formula gel natrium diklofenak dengan komposisi carbopol 940 dan asam oleat yang sesuai dengan susunan level faktor pada desain faktorial. Susunan komposisi carbopol 940 dan asam oleat dalam keempat formula seperti pada tabel 5.1.

Tabel 5.1 Komposisi carbopol 940 dan asam oleat

Formula	Komposisi	
	Carbopol 940	Asam Oleat
1	0,8 %	5 %
a	1,3 %	5 %
b	0,8 %	20 %
ab	1,3 %	20 %

Sediaan gel terdiri dari zat aktif dan eksipien. Zat aktif yang digunakan dalam pembuatan gel ini adalah natrium diklofenak yang memiliki fungsi sebagai antiinflamasi, antipiretik dan analgesik. Eksipien adalah bahan tambahan yang diperlukan dalam suatu sediaan dan memiliki fungsi penting dalam suatu sediaan. Eksipien yang digunakan dalam sediaan semisolid topikal harus memiliki kemampuan untuk meningkatkan kelarutan zat aktif, mengatur pelepasan dan permeasi obat, meningkatkan estetika, meningkatkan stabilitas dan mencegah kontaminasi serta pertumbuhan mikroba (Sweetman, 2009). Eksipien yang

digunakan dalam gel ini adalah carbopol 940, asam oleat, tween 80, TEA, meti paraben dan propil paraben.

Pembuatan gel natrium diklofenak ini menggunakan carbopol 940 sebagai *gelling agent* serta asam oleat sebagai *enhancer* (peningkat penetrasi). Pemilihan carbopol 940 sebagai *gelling agent* pada penelitian ini berdasarkan penelitian Abrar *et al* (2010) yang menyatakan bahwa carbopol 940 merupakan *gelling agent* yang biokompatibel dan *biodegradable* terhadap natrium diklofenak. Menurut Rowe *et al* (2009) carbopol 940 dapat digunakan sebagai *gelling agent* pada konsentrasi 0,5%-2%. Carbopol mempunyai rentang pH yang sangat rendah yaitu 2,5-3,0. Bahan ini dapat menyebabkan iritasi apabila digunakan sendiri dalam sediaan topikal maka pH carbopol harus ditingkatkan sampai netral (Singh and Singh 2009). pH carbopol dapat ditingkatkan dengan penambahan basa amin. Dalam penelitian ini digunakan TEA untuk meningkatkan pH carbopol tersebut. TEA ditambahkan ke dalam carbopol yang telah didispersikan di dalam air. Sebelum ditambahkan TEA, carbopol yang telah didispersikan di dalam air berada dalam bentuk tidak terionkan dengan pH 3. Ketika dinetralisasi, pH carbopol mengalami peningkatan menjadi pH 6, dan pada kondisi tersebut carbopol menjadi lebih kental. Hal ini disebabkan pada saat penambahan TEA, gugus karboksil dari carbopol akan berubah menjadi COO^- . Adanya gaya tolak menolak elektrostatis antara gugus karboksil yang telah berubah menjadi COO^- mengakibatkan carbopol mengembang dan menjadi lebih rigid (Barry, 1983).

Asam oleat berfungsi sebagai *enhancer* natrium diklofenak. Penggunaan asam oleat sebagai *enhancer* dalam penelitian ini berdasarkan pada penelitian

Rao *et al* (2015) yang menyatakan bahwa asam oleat memiliki kemampuan sebagai peningkat penetrasi natrium diklofenak yang paling besar dibandingkan dengan peningkat penetrasi lainnya seperti isopropil miristat, *castor oil*, *olive oil* dan isopropil miristat. Asam oleat merupakan golongan asam lemak yang tak larut dalam air. Penambahan asam lemak pada sediaan gel yang mayoritas komposisinya adalah air memerlukan suatu *emulsifying agent*. *Emulsifying agent* dalam penelitian ini menggunakan tween 80. Pada sediaan topikal tween 80 dapat berfungsi sebagai *emulsifying agents* dan surfaktan yang mempunyai nilai HLB 12 (Rowe *et al.*, 2009). Ansel (1989) menyatakan bahwa emulgator yang mempunyai nilai HLB 8-18 berfungsi sebagai emulgator tipe minyak dalam air. Emulsi yang dibuat dalam penelitian ini adalah emulsi tipe minyak dalam air.

Penelitian ini menggunakan dua pengawet yaitu metil paraben dan propil paraben. Tujuan penggunaan kombinasi pengawet tersebut adalah untuk menghambat pertumbuhan mikroorganisme dalam sediaan gel yang tinggi kadar airnya. Kombinasi metil paraben 0,18 % dan propil paraben 0,002% dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme dengan efektif dan kombinasi tersebut biasa digunakan dalam sediaan topikal farmasi (Rowe *et al.*, 2009).

Keempat formula masing-masing di replikasi sebanyak tiga kali. Pembuatan keempat formula gel natrium diklofenak tersebut dimulai dengan mendispersikan carbopol 940 dalam 20 aquades bebas CO₂ tiap gramnya. Campuran tersebut didiamkan semalam dengan tujuan agar *gelling agent* tersebut mengembang. Kemudian ditambahkan TEA pada campuran sampai pH sediaan menjadi 6. Keempat formula gel menghasilkan basis gel yang berwarna bening

dan tidak berbau. Asam oleat dan tween 80 dicampur terlebih dahulu dalam wadah terpisah dan kemudian dicampurkan dengan basis gel. Campuran keempat formula menjadi berwarna putih. Hal ini dikarenakan penambahan asam oleat yang merupakan golongan asam lemak yang tak larut dalam air. Sehingga membutuhkan *emulsifying agent*. Tween 80 ditambahkan ke dalam setiap formula gel untuk mengemulsikan asam oleat dalam basis gel. Natrium diklofenak, metil paraben dan propil paraben kemudian ditambahkan kedalam campuran setelah campuran homogen. Rowe *et al* (2009) menyatakan bahwa penambahan metil paraben dan propil paraben dalam suatu sediaan dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme dengan efektif.

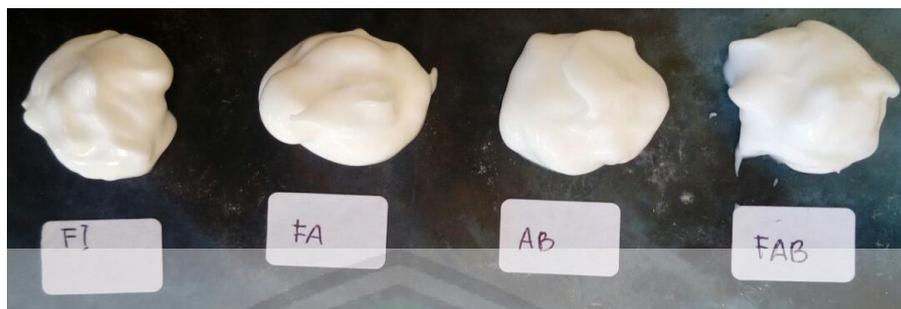
5.2. Hasil Evaluasi Sediaan Gel Natrium Diklofenak

5.2.1. Pengujian Organoleptis

Uji organoleptis adalah suatu pengujian yang menggunakan indera manusia sebagai alat utama dalam pengukurannya. Pengamatan organoleptis gel natrium diklofenak pada penelitian ini dilakukan terhadap warna, bau dan homogenitas sediaan. Warna dan homogenitas sediaan diamati dengan indera penglihatan dan bau sediaan diamati dengan indera pembau. Hasil pengujian organoleptis oleh peneliti dapat dilihat pada tabel 5.2 dan gambar hasil pembuatan gel dapat dilihat pada gambar 5.1.

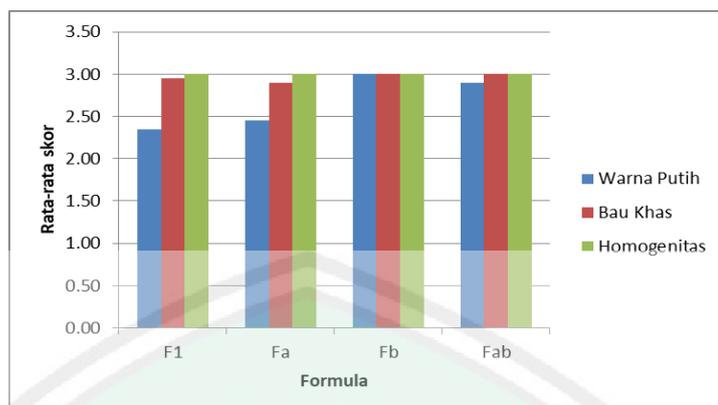
Tabel 5.2 Hasil pengujian organoleptis gel natrium diklofenak

Formula	Warna	Bau	Homogenitas
1	Putih	Khas asam oleat	Homogen
a	Putih	Khas asam oleat	Homogen
b	Putih	Khas asam oleat	Homogen
ab	Putih	Khas asam oleat	Homogen



Gambar 5.1 Gambar gel natrium diklofenak keempat formula

Keempat formula gel yang dibuat memiliki karakteristik organoleptis yaitu berwarna putih, berbau khas asam oleat dan homogen. Namun penulis menilai bahwa kadar warna putih dan bau khas asam oleat masing-masing formula berbeda. Hal ini dikarenakan perbedaan konsentrasi carbopol 940 dan asam oleat dalam sediaan. Sediaan yang dihasilkan berwarna putih karena asam oleat yang merupakan fase minyak yang tidak larut dalam pembawa air (Rowe *et al.*, 2009). Selanjutnya, penulis melakukan uji organoleptis dengan melibatkan 20 responden untuk menilai kadar perbedaan warna dan bau keempat formula. Responden merupakan mahasiswa Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang yang tidak buta warna dan memiliki indera pembau yang normal. Pada pengujian ini responden mengamati warna, bau dan homogenitas keempat sediaan gel. Responden diminta menilai warna, bau dan homogenitas sediaan dengan nilai 1 atau 2 atau 3. Nilai satu menunjukkan kadar yang lemah, nilai 2 menunjukkan kadar yang sedang dan nilai 3 menunjukkan kadar yang kuat pada setiap komponen respon yang diteliti. Hasil pengamatan dari responden diisikan pada kuisioner yang terdapat pada lampiran 1.A. Hasil pengujian organoleptis tersebut disajikan dalam rata-rata pada diagram batang pada gambar 5.2. Sedangkan seluruh data hasil uji organoleptis tersebut terdapat pada lampiran 1.B.



Gambar 5.2 Diagram batang uji organoleptis oleh 20 responden

berdasarkan uji organoleptis terhadap 20 responden, dapat dilihat bahwa warna formula (1) dan formula (a) berbeda dengan warna formula (b) dan formula (ab). Warna putih pada formula (a) dan formula (1) cenderung terlihat sedang (dibawah 2,5). Perbedaan warna tersebut dikarenakan adanya perbedaan penambahan asam oleat dalam sediaan. Formula (1) dan formula (a) mempunyai kandungan asam oleat yang sedikit yaitu 5% sedangkan formula (b) dan formula (ab) memiliki kandungan asam oleat yang besar yaitu 20%. Asam oleat adalah golongan asam lemak yang bersifat lipofil. Apabila asam oleat dicampur dengan bahan hidrofil seperti carbopol 940 dan air, maka akan terbentuk warna putih yang merupakan akibat dari terbentuknya suatu sistem emulsi dengan penambahan tween 80 sebagai *emulsifying agent* (Istiqomah, 2014).

5.2.2. Pengujian pH

Pengujian pH dilakukan untuk mengetahui pH sediaan dan memastikan sediaan yang dibuat tidak menyebabkan iritasi pada kulit. Kriteria pH yang dapat ditoleransi untuk tidak mengiritasi kulit yaitu 5 – 9 (Murahata *and* Aronson, 1994). Pengujian ini juga dilakukan untuk mengetahui perbedaan nilai pH tiap

formula. Pengujian dilakukan pada setiap formula. Hasil pengujian pH keempat formula dapat dilihat pada tabel 5.3 dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 2.A.

Tabel 5.3 Hasil uji pH gel natrium diklofenak

Formula	Nilai pH*
1	6.53 ± 0.015
a	6.52 ± 0.015
b	6.49 ± 0.02
ab	6.48 ± 0.015

*) Data disajikan sebagai rerata ± SD dari 3 replikasi

pH yang dihasilkan dari keempat formula telah memenuhi kriteria pH yang dapat ditoleransi untuk tidak mengiritasi kulit. Selanjutnya data pH tersebut dianalisis statistik dengan tahapan uji normalitas, uji homogenitas, uji perbedaan dan uji perbedaan nyata terkecil menggunakan *software* SPSS 23. Uji normalitas pH keempat formula gel natrium diklofenak menggunakan *Shapiro-Wilk*. Hasil uji normalitas tersebut dianggap normal apabila nilai *p-value* > 0.05. *P-value* hasil uji normalitas pH terdapat pada tabel 5.4.

Tabel 5.4 *P-value* uji normalitas *Shapiro-Wilk* pH gel natrium diklofenak

Formula	<i>P-value Shapiro-Wilk</i>	Keterangan
1	0.637	Normal
a	0.637	Normal
b	1.000	Normal
ab	0.637	Normal

Berdasarkan tabel 5.4 didapatkan *p-value* keempat formula > 0,05, maka nilai pH keempat formula gel natrium diklofenak normal. Setelah dinyatakan normal, maka dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan *Levene's test*.

Nilai pH keempat formula dinyatakan homogen apabila memiliki $p\text{-value} > 0,05$.

Hasil uji homogenitas dapat dilihat pada table 5.5.

Tabel 5.5 $P\text{-value}$ uji homogenitas *Levene's test* pH gel natrium diklofenak

Formula	$P\text{-value}$ <i>Levene's test</i>	Keterangan
1	0,983	Homogen
a		
b		
ab		

Berdasarkan table 5.5 didapatkan $p\text{-value} > 0,05$, maka nilai pH keempat formula gel natrium diklofenak homogen. Setelah data dinyatakan normal dan homogen, maka analisis selanjutnya adalah analisis perbedaan dengan *One Way* ANOVA. Keempat formula memiliki nilai pH yang berbeda apabila $p\text{-value} < 0,05$. Hasil uji perbedaan dengan *One Way* ANOVA dapat dilihat pada table 5.6.

Tabel 5.6 $P\text{-value}$ *One Way* ANOVA pH gel natrium diklofenak

Formula	$P\text{-value}$ <i>One Way</i> ANOVA	Keterangan
1	0,035	Berbeda signifikan
a		
b		
ab		

Berdasarkan uji *One Way* ANOVA data pH memiliki signifikansi $p\text{-value}$ 0,035, artinya terdapat perbedaan nilai pH yang signifikan antar formula. Analisis kemudian dilanjutkan dengan uji beda nyata terkecil menggunakan uji LSD. Nilai pH suatu formula dinyatakan berbeda signifikan dengan pH formula lainnya apabila memiliki $p\text{-value} < 0,05$. Hasil uji LSD dapat dilihat pada tabel 5.7 dan secara lengkap dapat dilihat di lampiran 2.E.

Tabel 5.7. Hasil uji LSD nilai pH antar formula gel natrium diklofenak

Formula	1	a	b	ab
1		BTS**	BTS**	BTS**
a	BTS**		BTS**	BTS**
b	BS*	BTS**		BTS**
ab	BS*	BS*	BTS**	

*BS= Berbeda Signifikan; **BTS= Tidak Berbeda Signifikan

Hasil uji LSD menunjukkan bahwa tidak semua formula memiliki pH yang berbeda secara signifikan dengan formula lainnya. Nilai pH F(1) berbeda signifikan dengan F(ab) dan F(b). Sedangkan nilai pH F(a) juga berbeda signifikan dengan F(ab). Nilai pH F(1) berbeda signifikan dengan nilai pH F(ab) dikarenakan masing-masing formula memiliki perbedaan konsentrasi carbopol 940 dan konsentrasi asam oleat dan juga berbeda signifikan dengan nilai pH F(b) dikarenakan kedua formula tersebut mempunyai konsentrasi asam oleat yang berbeda. Sedangkan nilai pH F(a) berbeda signifikan dengan nilai pH F(ab) dikarenakan kedua formula tersebut memiliki konsentrasi asam oleat yang berbeda.

F(ab) yang mengandung asam oleat 20% memiliki nilai pH yang lebih besar daripada F(1) dan F(a) dengan komposisi asam oleat 5%. Berdasarkan hal tersebut dapat dinyatakan bahwa semakin besar asam oleat maka pH sediaan akan semakin kecil. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Romadhonyah (2007) bahwa semakin banyak asam oleat yang ditambahkan dalam sediaan gel maka pH sediaan tersebut akan turun. Pengaruh tersebut dikarenakan asam oleat merupakan golongan asam lemak tak jenuh yang bersifat

asam (pH 3-5) (Rowe *et al.*, 2009). Sehingga penambahannya akan membuat pH sediaan turun.

Penambahan carbopol 940 juga dapat menambah nilai pH sediaan namun penambahannya kurang memberikan pengaruh jika dibandingkan dengan asam oleat. Hal ini dikarenakan perbedaan signifikannya hanya terdapat pada F(1) dengan F(ab).

5.2.3. Pengujian Daya sebar

Hasil pengujian daya sebar sediaan gel dapat dilihat pada Tabel 5.8 sedangkan hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 3.A. Pengujian daya sebar dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui daya sebar gel dan juga untuk mengetahui perbedaan nilai daya sebar tiap formula. Daya sebar gel diperlihatkan oleh diameter sebar gel. Daya sebar gel yang baik adalah berdiameter 5-7 cm (Garg *et al.*, 2002). Suatu sediaan akan lebih disukai apabila dapat menyebar dengan mudah di kulit karena pemakaiannya akan lebih nyaman.

Tabel 5.8 Hasil pengujian daya sebar gel natrium diklofenak

Formula	Nilai Daya Sebar*
1	6.83 ± 0.152
a	5.97 ± 0.152
b	6.30 ± 0.1
ab	5.53 ± 0.208

*) Data disajikan sebagai rerata ± SD dari 3 replikasi

Tabel 5.8 menunjukkan bahwa keempat formula yang diuji telah memenuhi kriteria daya sebar untuk sediaan topikal. Selanjutnya data daya sebar tersebut dianalisis statistik dengan tahapan uji normalitas, uji homogenitas, uji perbedaan dan uji beda nyata terkecil menggunakan *software* SPSS 23. Uji normalitas daya sebar keempat formula gel natrium diklofenak menggunakan uji

Shapiro-Wilk. Hasil uji normalitas tersebut dianggap normal apabila nilai *p-value* > 0.05 . *P-value* hasil uji normalitas daya sebar terdapat pada tabel 5.9.

Tabel 5.9 *P-value* uji normalitas *Shapiro-Wilk* daya sebar gel natrium diklofenak

Formula	<i>P-value Shapiro-Wilk</i>	Keterangan
1	0.637	Normal
a	0.637	Normal
b	1.000	Normal
ab	0.463	Normal

Berdasarkan tabel 5.9 didapatkan *p-value* keempat formula $> 0,05$, maka nilai daya sebar keempat formula gel natrium diklofenak normal. Setelah dinyatakan normal, maka dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan *Levene's test*. Nilai daya sebar keempat formula dinyatakan homogen apabila memiliki *p-value* $> 0,05$. Hasil uji homogenitas dapat dilihat pada table 5.10.

Tabel 5.10 *P-value* uji homogenitas *Levene's test* daya sebar gel natrium diklofenak

Formula	<i>P-value Levene's test</i>	Keterangan
1	0,533	Homogen
a		
b		
ab		

Berdasarkan table 5.10 didapatkan *p-value* $> 0,05$, maka nilai daya sebar keempat formula gel natrium diklofenak homogen. Setelah data dinyatakan normal dan homogen, maka analisis selanjutnya adalah analisis perbedaan dengan *One Way ANOVA*. Keempat formula memiliki nilai daya sebar yang berbeda signifikan apabila *p-value* $< 0,05$. Hasil uji perbedaan dengan *One Way ANOVA* dapat dilihat pada table 5.11.

Tabel 5.11 *P-value One Way ANOVA* daya sebar gel natrium diklofenak

Formula	<i>P-value One Way ANOVA</i>	Keterangan
1	0,000	Berbeda signifikan
a		
b		
ab		

Berdasarkan uji *One Way ANOVA* data pH memiliki signifikansi *p-value* 0,000, artinya terdapat perbedaan yang signifikan pada masing–masing formula. Analisis kemudian dilanjutkan dengan uji beda nyata terkecil menggunakan uji LSD. Nilai pH suatu formula dinyatakan berbeda signifikan dengan pH formula lainnya apabila memiliki *p-value* < 0,05. Hasil uji LSD dapat dilihat pada tabel 5.12 dan secara lengkap dapat dilihat di lampiran 3.E

Tabel 5.12. Hasil uji LSD nilai dayar sebar antar formula gel natrium diklofenak

Formula	1	a	b	ab
1		BS*	BS*	BS*
a	BS*		BS*	BS*
b	BS*	BS*		BS*
ab	BS*	BS*	BS*	

*BS = Berbeda Signifikan

Berdasarkan uji LSD tersebut dinyatakan bahwa keempat formula mempunyai nilai daya sebar yang berbeda signifikan antara satu dengan yang lainnya. Urutan nilai daya sebar dari yang paling tinggi yaitu $F(1) > F(b) > F(a) > F(ab)$. Daya sebar gel tertinggi adalah sediaan gel F(1) yang mengandung komposisi carbopol 940 dan asam oleat yang kecil yaitu 0,8% dan 5%. Penambahan eksipien dala jumlah kecil kedalam suatu sediaan gel membuat

penambahan air ke dalam sediaan tersebut menjadi lebih besar. Jumlah air yang banyak dari suatu sediaan gel membuat sediaan tersebut mudah menyebar. F(1) mengandung eksipien dalam jumlah terkecil sehingga ia mampu menyebar lebih mudah daripada formula lainnya yang mengandung eksipien lebih besar darinya. Daya sebar gel yang paling rendah adalah sediaan gel F(ab) yang mengandung carbopol 940 dan asam oleat yang tinggi yaitu 1,3% dan 20% . Hal ini menandakan bahwa semakin banyak konsentrasi carbopol 940 dan asam oleat maka daya sebar semakin kecil dan semakin sedikit konsentrasi carbopol 940 dan asam oleat yang ditambahkan maka nilai daya sebar semakin besar. Pernyataan tersebut sejalan dengan penelitian Romadhoniyah (2007) dan penelitian Puspita (2010). Penelitian Romadhoniyah (2007) menyebutkan bahwa penambahan konsentrasi asam oleat akan menurunkan nilai daya sebar sediaan gel secara signifikan. Sedangkan penelitian Puspita (2010) menyatakan bahwa carbopol 940 memiliki efek negatif artinya makin banyak jumlah carbopol yang ditambahkan dalam sediaan gel natrium diklofenak maka daya sebar akan menurun.

Daya sebar keempat formula ini dipengaruhi oleh viskositas masing-masing sediaan. Semakin tinggi viskositas sediaan maka tahanan atau hambatan gel untuk mengalir atau menyebar akan semakin menurun. Begitu pula sebaliknya, semakin rendah viskositas maka daya sebar gel akan semakin naik.

5.3. Pengujian viskositas

Hasil pengujian viskositas gel dapat dilihat pada tabel 5.13 dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 4.A. Pengujian viskositas dilakukan untuk mengetahui viskositas masing-masing formula dan pengaruh penambahan

konsentrasi carbopol 940 dan asam oleat terhadap viskositas gel pada masing-masing formula. Respon viskositas yang diinginkan adalah antara 20-200 dPa.s. Viskositas merupakan tahanan suatu sediaan semipadat untuk mengalir atau menyebar. Semakin tinggi viskositas maka tahanannya semakin besar (Sinko, 2011).

Tabel 5.13 Hasil uji viskositas gel natrium diklofenak

Formula	Nilai Viskositas*
1	75.83 ± 3.819
a	230.83 ± 5.204
b	100.00 ± 5.000
ab	254.17 ± 0.204

*) Data disajikan sebagai rerata ± SD dari 3 replikasi

Data viskositas tersebut selanjutnya dianalisis statistik dengan tahapan uji normalitas dan uji homogenitas menggunakan *software* SPSS 23. Uji normalitas viskositas keempat formula gel natrium diklofenak menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Hasil uji normalitas tersebut dianggap normal apabila nilai *p-value* > 0.05. *P-value* hasil uji normalitas viskositas terdapat pada tabel 5.14.

Tabel 5.14 *P-value* uji normalitas *Shapiro-Wilk* viskositas gel natrium diklofenak

Formula	<i>P-value Shapiro-Wilk</i>	Keterangan
1	0.637	Normal
a	0.463	Normal
b	1.000	Normal
ab	0.463	Normal

Berdasarkan tabel 5.14 didapatkan *p-value* keempat formula > 0,05, maka nilai viskositas keempat formula gel natrium diklofenak normal. Setelah dinyatakan normal, maka dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan

Levene's test. Nilai viskositas keempat formula dinyatakan homogen apabila memiliki $p\text{-value} > 0,05$. Hasil uji homogenitas dapat dilihat pada table 5.15.

Tabel 5.15 $P\text{-value}$ uji homogenitas *Levene's test* viskositas gel natrium diklofenak

Formula	$P\text{-value Levene's test}$	Keterangan
1	0,913	Homogen
a		
b		
ab		

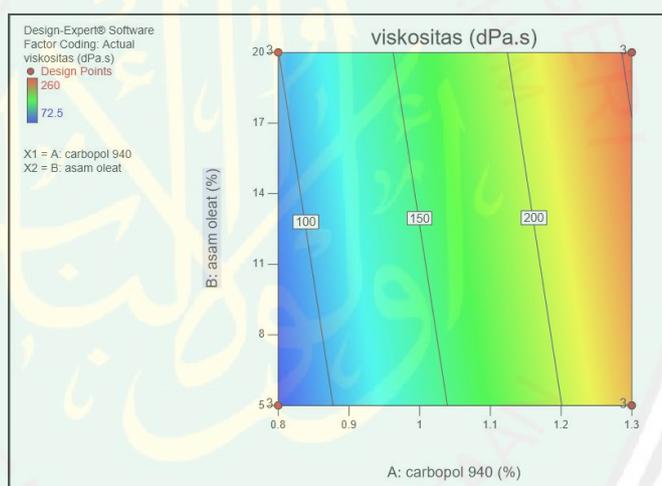
Berdasarkan table 5.15 didapatkan $p\text{-value} > 0,05$, maka nilai viskositas keempat formula gel natrium diklofenak homogen. Setelah data dinyatakan normal dan homogen data viskositas keempat formula kemudian dianalisis dengan aplikasi *design expert* 10 untuk menentukan nilai efek masing-masing faktor dan interaksi antar faktor terhadap respon viskositas beserta signifikansinya dan untuk menentukan formula optimum gel natrium diklofenak. Nilai efek faktor carbopol 940, asam oleat dan interaksi keduanya terhadap viskositas dapat dilihat pada tabel 5.16. Hasil perhitungan selengkapnya dapat dilihat pada 4.D.

Tabel 5.16 Nilai efek faktor dan interaksi keduanya terhadap viskositas gel natrium diklofenak

Faktor dan Interaksi	Efek	$p\text{-value ANOVA}$	Kontribusi (%)
Carbopol 940	154,58	< 0,0001	97,44
Asam oleat	23,75	< 0,0001	2,30
Interaksi	-0,42	-	-

Suatu faktor atau interaksi yang berpengaruh signifikan dalam menentukan nilai respon viskositas akan memberikan $p\text{-value}$ lebih kecil dari 0,05. Dari tabel 5.16 dapat dilihat bahwa carbopol 940 dan asam oleat berefek signifikan dalam

menentukan nilai viskositas gel natrium diklofenak. Carbopol 940 memiliki efek positif terhadap viskositas sediaan. Hal ini berarti bahwa semakin banyak jumlah carbopol yang ditambahkan dalam sediaan, maka viskositas sediaan akan semakin tinggi. Kontribusi carbopol 940 dalam peningkatan viskositas sediaan adalah 97,44 %. Asam oleat memiliki efek positif terhadap viskositas sediaan. Semakin besar penambahan jumlah asam oleat kedalam sediaan, maka viskositas sediaan akan semakin bertambah. Namun, efek penambahan asam oleat ini berkontribusi lebih kecil daripada carbopol 940 dalam menambah nilai viskositas yakni sebesar 2,30%. *Contour plot* 2D untuk respon viskositas dapat dilihat pada gambar 5.3.



Gambar 5.3 *Contour plot* 2D respon viskositas

Contour plot respon viskositas menggambarkan efek carbopol 940 dan asam oleat terhadap viskositas. Daerah yang berwarna biru menunjukkan nilai viskositas terendah sedangkan daerah yang berwarna merah menunjukkan nilai viskositas tertinggi.

Gambar 5.3 menunjukkan bahwa semakin banyak carbopol 940 yang ditambahkan maka kurva garis akan bergeser ke kanan mendekati daerah yang

berwarna merah (viskositas meningkat) sedangkan semakin sedikit carbopol 940 yang ditambahkan maka kurva garis akan bergeser ke kiri mendekati daerah yang berwarna biru (viskositas turun). Berdasarkan *Contour plot* diatas dapat dilihat bahwa asam oleat berpengaruh kecil terhadap viskositas gel natrium diklofenak. Hal ini dikarenakan kontribusi efeknya hanya sebesar 2,30% dalam menentukan respon viskositas.

Carbopol 940 adalah *gelling agent* yang memiliki viskositas yang sangat tinggi yaitu 40.000-60.000 (cP) (Rowe *et al.*, 2009), sehingga penambahannya berpengaruh positif terhadap viskositas sediaan gel natrium diklofenak. Hal ini sesuai dengan penelitian Puspita (2010) bahwa carbopol 940 berefek positif terhadap viskositas gel natrium diklofenak, artinya semakin banyak carbopol 940 yang ditambahkan maka viskositas gel akan semakin meningkat.

5.4. Pengujian Pelepasan Natrium Diklofenak dari Sediaan Gel

5.4.1. Pengujian Homogenitas

a) Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Natrium Diklofenak

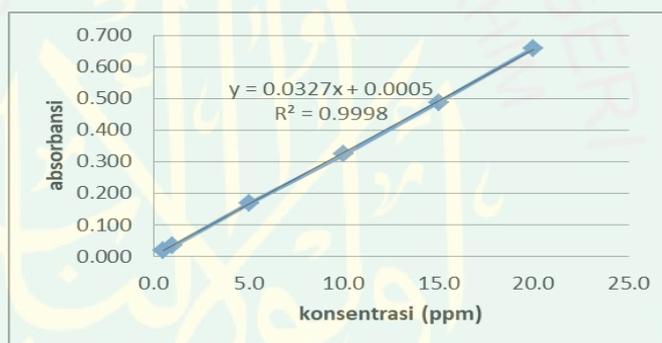
Pengujian homogenitas diawali dengan penentuan panjang gelombang maksimum natrium diklofenak dalam larutan metanol. Panjang gelombang maksimum natrium diklofenak ditentukan dengan cara membuat larutan natrium diklofenak konsentrasi 15 ppm dalam larutan metanol dan kemudian diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200 – 400 nm. Hasil serapan tersebut diketahui natrium diklofenak memberikan serapan maksimum sebesar 0,491 pada panjang gelombang 282 nm. Kurva serapan natrium diklofenak dapat dilihat pada 5.A.

b) Hasil Pembuatan Kurva Baku Natrium Diklofenak dalam Larutan Metanol

Hasil serapan kurva baku natrium diklofenak dalam larutan metanol dapat dilihat pada tabel 5.17 dan gambar 5.4.

Tabel 5.17 Hasil absorbansi kurva baku natrium diklofenak dalam metanol

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
0.5	0.018
1.0	0.033
5.0	0.167
10.0	0.323
15.0	0.487
20.0	0.659



Gambar 5.4 Kurva baku natrium diklofenak dalam larutan metanol

Hasil pengukuran serapan enam baku standar natrium diklofenak dalam metanol menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 282 nm diperoleh persamaan kurva baku $y = 0.0327x + 0.0005$ dengan nilai $r = 0.9998$. Persamaan kurva baku digunakan untuk menetapkan kadar natrium diklofenak dalam sediaan gel.

c) Hasil Pengujian Homogenitas Sediaan Gel

Pengujian homogenitas bertujuan untuk memastikan proses pembuatan gel yang mengandung natrium diklofenak terdistribusi secara homogen. Sampel gel

yang telah dipreparasi sebanyak tiga replikasi diamati serapannya pada panjang gelombang maksimum 282 nm menggunakan spektrofotometer Uv-Vis. Nilai serapan yang diperoleh kemudian dimasukkan ke dalam persamaan regresi kurva baku untuk mengetahui konsentrasinya dan selanjutnya di tentukan % recovery natrium diklofenak dan CV-nya. Parameter pengujian homogenitas suatu sediaan dapat dilihat dari nilai % recovery dan nilai CV. Hasil perhitungan kadar natrium diklofenak pada pengujian homogenitas dari keempat formula dapat dilihat pada tabel 5.18 dan hasil perhitungan selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 5.C.

Tabel 5.18 Hasil perhitungan % *recovery* dan CV

Formula	% <i>Recovery</i> *	CV
1	101.76 % ± 1.59	1.57 %
a	102.2 % ± 0.98	0.96 %
b	100.88 % ± 0.98	0.97 %
ab	100.69 % ± 0.19	0.19 %

*) Data disajikan sebagai rerata ± SD dari 3 replikasi

Menurut Hubber (2007), suatu sediaan dikatakan memenuhi kriteria homogen apabila memiliki nilai % *recovery* tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% dan apabila nilai CV tidak melebihi 2,7%. Hasil penentuan homogenitas sediaan gel yang telah dilakukan menunjukkan bahwa semua formula gel telah memenuhi kriteria homogenitas berdasarkan pustaka, sehingga dapat disimpulkan bahwa kadar natrium diklofenak dalam sediaan pada masing-masing formula adalah homogen.

5.4.2 Pengujian Pelepasan

- a) Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Natrium Diklofenak dalam Larutan Dapar Fosfat pH $7,4 \pm 0,05$

Panjang gelombang maksimum natrium diklofenak ditentukan dengan cara membuat larutan natrium diklofenak konsentrasi 15 ppm dalam larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ kemudian diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200 – 400 nm. Hasil serapan larutan natrium diklofenak menunjukkan bahwa natrium diklofenak memberikan serapan maksimum sebesar 0,572 pada panjang gelombang 276,2 nm. Panjang gelombang yang didapatkan sudah sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Simon (2012) yang menunjukkan panjang gelombang natrium diklofenak dalam larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ adalah 276,2. Kurva serapan natrium diklofenak dapat dilihat pada lampiran 6.A

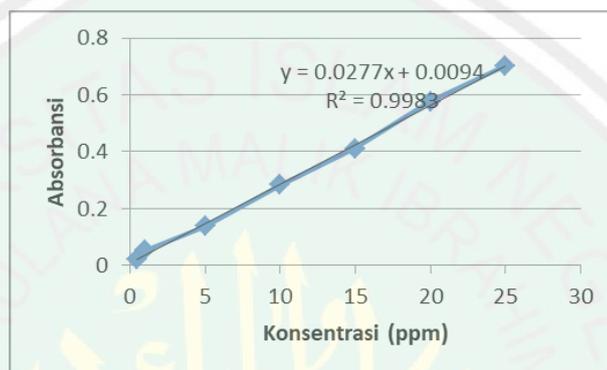
- b) Hasil pembuatan kurva baku natrium diklofenak dalam larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$

Hasil pembuatan kurva baku natrium diklofenak dapat dilihat pada tabel 5.19 dan gambar 5.5.

Tabel 5.19 Hasil absorbansi kurva baku natrium diklofenak dalam larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
0.5	0.021
1	0.053
5	0.137
10	0.283
15	0.412
20	0.576
25	0.702

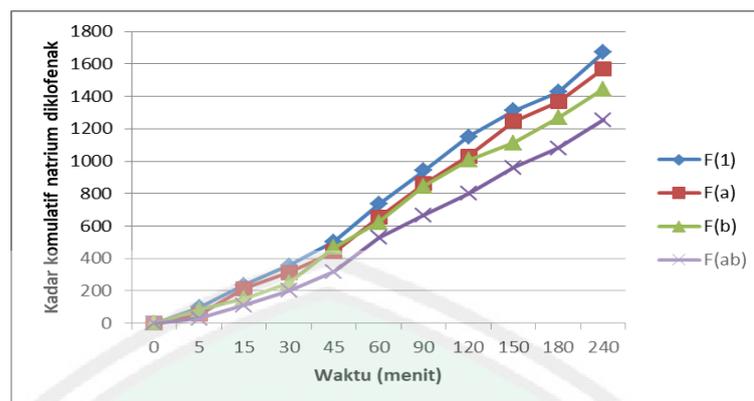
Berdasarkan hasil pengukuran tujuh larutan baku tersebut pada panjang gelombang 276,2 nm, maka diperoleh persamaan regresi linier dari kurva baku natrium diklofenak dalam larutan dapar fosfat pada pH 7,4 yaitu $y = 0,0277x + 0,0094$ dengan nilai r sebesar 0,9983. Persamaan regresi linier yang didapat digunakan untuk menetapkan kadar natrium diklofenak pada uji pelepasan.



Gambar 5.5 Kurva baku natrium diklofenak dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 $\pm 0,05$

c) Hasil penentuan laju pelepasan natrium diklofenak

Pengujian pelepasan bertujuan untuk mengetahui laju pelepasan (fluks) natrium diklofenak dalam sediaan gel. Natrium diklofenak yang dapat telepas dari basis akan tertransport ke dalam medium disolusi melalui membran selofan. Pengujian pelepasan dilakukan menggunakan alat uji disolusi dengan metode *paddle over disk* (Sinko, 2011). Hasil pengujian profil pelepasan natrium diklofenak dapat dilihat pada gambar 5.6 dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 6C – 6F.



Gambar 5.6 Profil pelepasan natrium diklofenak dari empat formula terhadap menit

Gambar 5.6 menunjukkan bahwa kadar kumulatif natrium diklofenak dalam sediaan gel semakin meningkat dengan bertambahnya waktu. Berdasarkan hasil profil pelepasan maka dapat ditentukan nilai fluks dari masing-masing formula. Nilai fluks merupakan slope dari hasil regresi antara kadar kumulatif natrium diklofenak tiap satuan luas terhadap akar waktu pada kondisi *steady state*. Nilai fluks pelepasan natrium diklofenak dalam basis gel dapat dilihat pada tabel 5.20.

Tabel 5.20 Hasil fluks pelepasan natrium diklofenak

Formula	Fluks*
1	124.25 ± 2.80
a	117.77 ± 4.06
b	106.06 ± 2.12
ab	94.15 ± 2.25

*) Data disajikan sebagai rerata ± SD dari 3 replikasi

Tabel 5.20 menunjukkan bahwa keempat formula yang diuji sesuai dengan rentang fluks pelepasan yang diinginkan. Data fluks pelepasan keempat formula tersebut selanjutnya dianalisis statistik dengan tahapan uji normalitas dan uji homogenitas menggunakan *software* SPSS 23. Uji normalitas fluks pelepasan

keempat formula gel natrium diklofenak menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Hasil uji normalitas tersebut dianggap normal apabila nilai *p-value* > 0.05. *P-value* hasil uji normalitas fluks pelepasan terdapat pada tabel 5.21.

Tabel 5.21 *P-value* uji normalitas *Shapiro-Wilk* fluks pelepasan natrium diklofenak dalam basis gel

Formula	<i>P-value Shapiro-Wilk</i>	Keterangan
1	0.852	Normal
a	0.697	Normal
b	0,514	Normal
ab	0.410	Normal

Berdasarkan tabel 5.21 didapatkan *p-value* keempat formula > 0,05, maka fluks pelepasan keempat formula gel natrium diklofenak normal. Setelah dinyatakan normal, maka dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan *Levene's test*. Nilai fluks pelepasan keempat formula dinyatakan homogen apabila memiliki *p-value* > 0,05. Hasil uji homogenitas dapat dilihat pada tabel 5.22.

Tabel 5.22 *P-value* uji homogenitas *Levene's test* fluks pelepasan natrium diklofenak dalam basis gel

Formula	<i>P-value Levene's test</i>	Keterangan
1	0,631	Homogen
a		
b		
ab		

Berdasarkan table 5.22 didapatkan *p-value* > 0,05, maka nilai fluks pelepasan keempat formula gel natrium diklofenak homogen. Setelah data dinyatakan normal dan homogen, data fluks pelepasan keempat formula kemudian dianalisis dengan aplikasi *design expert 10* untuk menentukan nilai efek masing-masing faktor dan interaksi antar faktor terhadap respon fluks pelepasan beserta

signifikansinya dan untuk menentukan formula optimum gel natrium diklofenak. Nilai efek faktor carbopol 940, asam oleat dan interaksi keduanya terhadap fluks pelepasan dapat dilihat pada tabel 5.23. Hasil perhitungan selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 6.P.

Tabel 5.23 Nilai efek faktor dan interaksi keduanya terhadap fluks pelepasan gel natrium diklofenak

Faktor dan Interaksi	Efek	<i>p-value</i> ANOVA	Kontribusi (%)
Carbopol 940	-9,19	0,0006	15,32
Asam oleat	-20,91	< 0,0001	79,24
interaksi	-2,71	0,1452	1,34

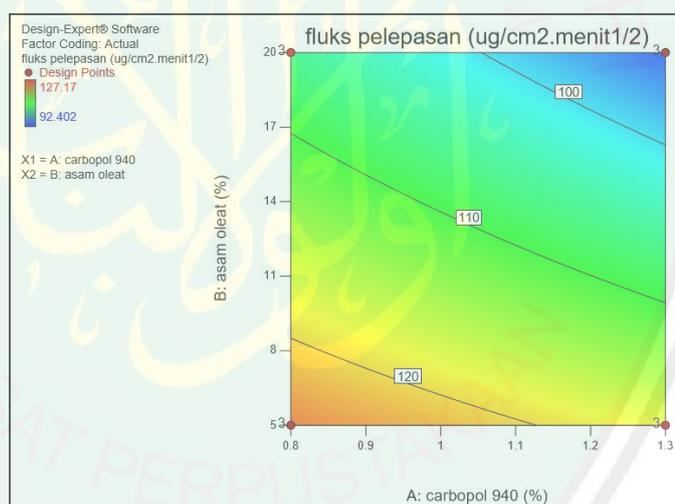
Carbopol 940 dan asam oleat berefek signifikan dalam menentukan nilai fluks pelepasan. Sedangkan interaksi keduanya tidak berefek signifikan. Faktor dan interaksi yang signifikan ditandai dengan *p-value* masing-masing efek yang lebih kecil dari 0,05. Carbopol 940 dan asam oleat berefek negatif terhadap nilai fluks pelepasan natrium diklofenak dalam sediaan gel. Hal ini menunjukkan bahwa semakin banyak carbopol 940 dan asam oleat yang ditambahkan, maka fluks pelepasan natrium diklofenak dalam sediaan gel tersebut semakin menurun. Namun kontribusi efek penurunan respon kedua faktor tersebut berbeda. Efek carbopol 940 memberikan kontribusi sebesar 15,32%. Sedangkan efek asam oleat memberikan kontribusi yang lebih besar dalam menentukan nilai fluks pelepasan daripada efek carbopol 940 yaitu kontribusinya sebesar 79,24%. Asam oleat adalah *enhancer* natrium diklofenak dalam sediaan gel.

Laju pelepasan natrium diklofenak dari sediaan gel sangat dipengaruhi oleh afinitas antara bahan obat dengan pembawa. Bahan obat yang memiliki

afinitas tinggi dalam pembawa akan sulit untuk lepas dan menuju ke tempat absorpsi untuk kemudian diabsorpsi (Idson *and* Lazarus, 1994). Natrium diklofenak merupakan bahan obat yang memiliki lipofilitas yang tinggi (Hendradi dkk, 2012). Akibatnya, natrium diklofenak akan memiliki afinitas yang tinggi dengan suatu bahan yang juga memiliki lipofilitas yang tinggi sehingga akan sulit dilepaskan dari bahan tersebut. Suatu bahan jika memiliki sifat lipofilitas atau hidrofilitas yang sama maka akan saling berikatan kuat dengan bahan yang memiliki sifat yang sama (Sinko, 2011). Pada penelitian ini menunjukkan bahwa semakin banyak asam oleat yang ditambahkan maka laju pelepasan bahan obat dari basisnya semakin menurun. Asam oleat bersifat lipofil karena merupakan golongan asam lemak yang tidak larut dalam air. Semakin banyak asam oleat ditambahkan maka laju pelepasan natrium diklofenak dalam sediaan gel akan menurun dikarenakan natrium diklofenak terikat kuat dengan pembawanya. Hal ini sesuai dengan penelitian Sayed *and* Reza (2003) bahwa penambahan asam oleat dalam jumlah yang tinggi dapat menurunkan laju pelepasan piroxicam dari basisnya. Pada penelitian tersebut didapat laju pelepasan maksimum piroxicam pada konsentrasi 3%. Konsentrasi asam oleat lebih dari 3% menjadikan laju pelepasan bahan aktif semakin turun. Hal tersebut juga sesuai dengan penelitian Ammar *et al*, (2007). Konsentrasi asam oleat 5% dan 10% memberikan peningkatan difusi aspirin yang lebih baik dibandingkan konsentrasi 20% (Ammar *et al*, 2007). Hal demikian mungkin disebabkan kelarutan obat maksimal terjadi pada konsentrasi asam oleat 5% dan setelahnya terdapat kejenuhan sehingga penetrasi dan penyebaran tidak meningkat (Prashar *et al.*, 2014). Hal ini

menandakan bahwa asam oleat dapat menjadi *enhancer* yang dapat meningkatkan laju pelepasan bagi suatu bahan aktif dengan konsentrasi yang sesuai dengan kelarutan bahan aktif tersebut dalam asam oleat.

Carbopol 940 adalah *gelling agent* yang bersifat *rigid*. Sehingga semakin banyak ia ditambahkan dalam sediaan, maka sediaan tersebut akan semakin kental. Hal ini membuat bahan aktif yang bersifat lipofil sulit keluar dari sistem emulgel untuk kemudian menembus membran selofan. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Puspita (2010) bahwa carbopol 940 memiliki efek negatif terhadap respon fluks pelepasan. *Contour plot* 2D untuk respon fluks pelepasan dapat dilihat pada gambar 5.7.



Gambar 5.7 *Contour plot* 2D respon fluks pelepasan

Contour plot respon fluks pelepasan efek menggambarkan carbopol 940 dan asam oleat terhadap fluks pelepasan. Daerah yang berwarna biru menunjukkan nilai viskositas terendah sedangkan daerah yang berwarna merah menunjukkan nilai viskositas tertinggi.

Gambar 5.7 menunjukkan bahwa semakin banyak carbopol 940 dan asam oleat yang ditambahkan maka kurva garis akan bergeser ke kanan atas mendekati daerah yang berwarna biru (viskositas menurun) sedangkan semakin sedikit carbopol 940 dan asam oleat yang ditambahkan maka kurva garis akan bergeser ke kiri bawah mendekati daerah yang berwarna merah (viskositas naik).

5.5 Hasil Analisis Desain Faktorial dan Daerah Optimum

Analisis dan penentuan daerah optimum pada penelitian ini menggunakan program *Design Expert10*. Daerah optimum diasumsikan sebagai daerah yang dapat memenuhi kriteria respon dan rentang level masing-masing faktor dengan metode desain faktorial. Hasil respon yang diperoleh untuk menentukan daerah optimum dengan metode desain faktorial dapat dilihat pada tabel 5.24.

Tabel 5.24 Hasil respon viskositas dan fluks keempat formula natrium diklofenak dalam basis gel

Formula	Notasi Faktor		Replikasi	Viskositas	Fluks Pelepasan
	Carbopol 940	Asam oleat			
1	-1	-1	1	72,2	121,58
			2	75	124,00
			3	80	127,17
a	+1	-1	1	232,5	121,41
			2	225	118,51
			3	235	113,39
b	-1	+1	1	95	105,44
			2	105	104,31
			3	100	108,42
ab	+1	+1	1	260	96,69
			2	250	92,40
			3	252,5	93,36

Data respon yang diperoleh selanjutnya diolah menggunakan *software Design Expert 10*. Respon yang diinginkan untuk viskositas adalah pada rentang

20 dPa.s sampai 200 dPa.s dan respon yang diinginkan untuk fluks adalah $50\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$ - $150\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$. Berdasarkan hasil pengolahan data tersebut diperoleh data efek faktor carbopol, asam oleat dan interaksi keduanya terhadap respon-respon yang dihasilkan, yaitu fluks dan viskositas. Nilai dari efek faktor carbopol, asam oleat dan interaksi keduanya dapat dilihat pada tabel 5.25.

Tabel 5.25 Nilai efek faktor carbopol, asam oleat dan interaksi keduanya

Faktor dan Interaksi	Efek Viskositas	Efek Fluks
Carbopol 940	154,58	-9,19
Asam oleat	23,75	-20,91
interaksi	-0,42	-2,71

Hasil analisis *software Design Expert* 10 dari data respon (viskositas dan fluks) menghasilkan persamaan umum desain faktorial untuk setiap respon. Persamaan umum hubungan antara faktor dan respon yang sesuai dengan persamaan umum $Y = B_0 + B_1X_A + B_2X_B + B_{12}X_AX_B$ sebagai berikut:

a. Viskositas

1. *Final Equation in Terms of Coded Factors:*

$$Y = 165,21 + 77,29X_A + 11,88X_B$$

2. *Final Equation in Terms of Actual Factors:*

$$Y = -179,20833 + 309,16667 * \text{carbopol 940} + 1,58333 * \text{asam oleat}$$

b. Fluks Pelepasan

1. *Final Equation in Terms of Coded Factors:*

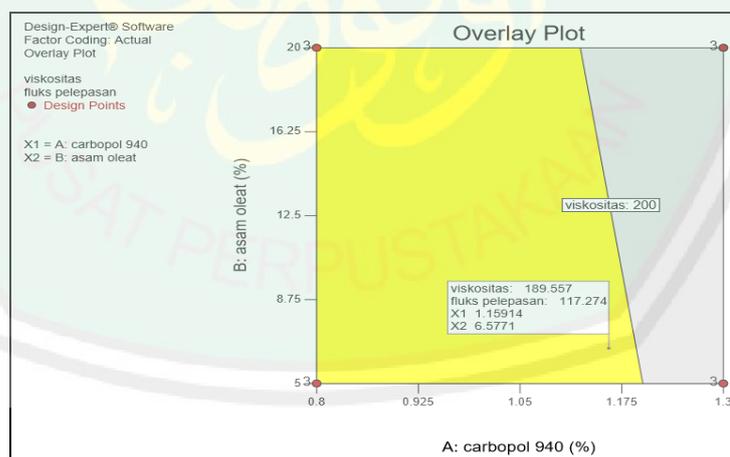
$$Y = 110,56 - 4,60X_A - 10,45X_B - 1,36X_AX_B$$

2. *Final Equation in Terms of Actual Factors:*

$$Y = 137,78787 - 9,34178 \cdot \text{carbopol 940} - 0,63397 \cdot \text{asam oleat} - 0,72364 \cdot \text{carbopol 940} \cdot \text{asam oleat}$$

Rumus persamaan desain faktorial tersebut dinyatakan signifikan apabila memiliki $p\text{-value} < 0,05$. Rumus persamaan desain faktorial viskositas dan fluks pelepasan memiliki $p\text{-value}$ yang sama yaitu sebesar $< 0,0001$. Sehingga rumus persamaan desain faktorial kedua faktor tersebut signifikan dan dapat digunakan untuk membuat *contour plot* dan memprediksi respon.

Penentuan formula optimum dilakukan dengan menggabungkan *contour plot* kedua respon (viskositas dan fluks) menjadi *overlay plot*. Kriteria yang diharapkan dari formula optimum yang dihasilkan menggunakan *overlay plot* adalah gel yang memiliki viskositas antara 20dPa.s – 200dPa.s dan fluks pelepasan antara $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ – $150 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$. Hasil dari *overlay plot* dapat dilihat pada gambar 5.8.



Gambar 5.8 *Overlay plot* daerah optimum

Gambar 5.8 menunjukkan daerah berwarna kuning dan berwarna abu. Daerah berwarna kuning merupakan daerah optimum. Daerah tersebut

menunjukkan jumlah carbopol 940 dan asam oleat yang masuk dalam rentang level dan juga dapat memberikan kriteria kedua respon yang diinginkan.

Berdasarkan optimasi dengan metode desain faktorial ini diperoleh 100 kombinasi jumlah carbopol 940 dan asam oleat yang dapat menghasilkan gel dengan nilai viskositas dan fluks sesuai kriteria yang diinginkan. Kombinasi jumlah carbopol 940 dan asam oleat dapat dilihat pada lampiran 7. Pada lampiran tersebut dapat dilihat komposisi carbopol 940 yang dapat digunakan untuk memperoleh formula optimum adalah antara 0,8% sampai 1,194% sedangkan asam oleat antara 5% sampai 19,95%. Pada *overlay plot* dapat dibuat *flag* disembarang titik yang akan menampilkan jumlah carbopol 940 dan asam oleat beserta respon yang dihasilkan pada titik tersebut. Gambar 5.8 menunjukkan salah satu titik respon optimum yaitu dengan komposisi carbopol 940 1,15914% dan asam oleat 6,5771% akan menghasilkan fluks sebesar $117,274 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$ dan viskositas sebesar 189,557 dPa.s.

BAB VI

PENUTUP

6.1. Kesimpulan

Kesimpulan yang diperoleh dari penelitian ini adalah :

1. Konsentrasi carbopol 940 dan konsentrasi asam oleat memiliki pengaruh yang signifikan dalam menentukan viskositas gel natrium diklofenak. Carbopol 940 dan asam oleat memiliki viskositas yang tinggi, sehingga penambahannya dalam sediaan dapat meningkatkan viskositas sediaan gel natrium diklofenak secara signifikan.
2. Konsentrasi carbopol 940 dan konsentrasi asam oleat memiliki pengaruh yang signifikan dalam menentukan nilai fluks pelepasan natrium diklofenak dalam basis gel. Carbopol 940 dan asam oleat dapat menghalangi natrium diklofenak untuk keluar dari sistem emulgel dan kemudian menembus membran selofan, sehingga penambahannya dalam sediaan gel dapat menurunkan fluks pelepasan natrium diklofenak secara signifikan.
3. Terdapat 100 komposisi optimum kombinasi carbopol 940 antara 0,8% sampai 1,194% dan asam oleat antara 5% sampai 19,95% yang dapat digunakan untuk memperoleh viskositas 76,042 dPa.s –199,570 dPa.s dan fluks pelepasan $101,000 \mu\text{g}/\text{c}^{\text{m}^2} \cdot \text{men}^{\text{t}1/2}$ – $124,250 \mu\text{g}/\text{c}^{\text{m}^2} \cdot \text{men}^{\text{t}1/2}$

6.2. Saran

Orientasi level masing-masing faktor dalam penelitian ini hanya dilakukan dengan studi literatur tanpa pembuktian eksperimen. Untuk mengetahui secara pasti orientasi level faktor yang tepat dalam menentukan kriteria rentang respon, maka penulis menyarankan bagi peneliti selanjutnya untuk melakukan orientasi level dengan studi literatur dan juga dilanjutkan dengan pembuktian eksperiman.



DAFTAR PUSTAKA

- Abrar B, Anis S, Tanu B and Singh S. 2012. Formulation and In-Vitro Evaluation Of NSAID's Gel. *Int J Curr Pharm Res. Vol 4, No 3: 56-58.*
- Allen, Loyd V. 2002. *The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding.* Washington, D.C: American Pharmaceutical Association.
- Ali, Abdulloh yusuf. 1995. *Qur'an Terjemahan dan Tafsirnya.* Terjemahan oleh Ali Audah. 2006. Yogyakarta: Pustaka Firdaus.
- Al-Mahalli, Imam Jalaluddin dan As-Suyuthi, Imam Jalaluddin. 2000. *Tafsir Jalalain.* Bandung: Sinar Baru Algensindo.
- Al-Qurthubi, Muhammad bin Ahmad abi Bakr Abi 'Abdullah. 2006. *Tafsir al-Qurthubi al-Jami' li Ahkam al-Qur'an.* Terjemahan oleh Muhyiddin Masridha. 2008. Jakarta Selatan: Pustaka Azzam.
- Ammar, H.O., Ghorab, S. M. and El- Nahhas. 2007. Evaluation of Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Delivery of Aspirin. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol 2, No 3: 96-105.*
- Anggraeni, Yulia., Hendradi, Esti dan Purwanti, Tutiek. 2012. Karakteristik Sediaan dan Pelepasan Natrium Diklofenak dalam Sistem Niosom dengan Basis Gel Carbomer 940. *Pharma Scientia. Vol 1, No 1: 1-2.*
- Anita, Sukmawati dan Suprpto. 2010. Efek Berbagai Peningkat Penetrasi Terhadap Penetrasi Perkutaneal Gel Natrium Diklofenak Secara In Vitro. *Jurnal Penelitian Sains & Teknologi. Vol 11, No 2: 117 – 125.*
- Ansel, H. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi,* edisi keempat. Jakarta: UI Press
- Barry, B.W. 1983. *Dermatological Formulation.* New York: Marcel Dekker Inc
- Bolton, S. 1990. *Pharmaceutical Statistics, Practical and Clinical Application.* 2nd Edition. New York: Marcel Dekker Inc
- Bolton, S. and Bon, C. 2010. *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications.* 5th Edition. New York: Marcel Dekker Inc
- Budavari, S. 1996. *The Merck Index.* Edisi 12. USA: Merck & Co. Inc.

- Chuasuwana, B., Binjesoh, V and Polli, J.E. 2009. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Diclofenac Sodium and Diclofenac Potassium. *J. Pharm. Sci. Vol 98 No 4*: 1206-1219.
- Corwin, Elizabeth J. 2007. *Buku Saku Patofisiologi*. Edisi Ketiga. Jakarta : EGC
- Department of Health. 2009. *British Pharmacopoeia*. London: Crown Copyright.
- Dhikav, Vikas., Sindhu, Singh., Swati, Pande., Atul Chawla dan Kuljeet Singh Anand. 2003. Non-Steroidal Drug-Induced Gastrointestinal Toxicity: Mechanisms and Management. *Journal Indian Acad Clin Med*, 10
- Ditjen POM. 1985. *Formularium Kosmetik Indonesia*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Endang, Sulistyowati dan Jumarodin. 2008. *Pelatihan Metode Pengobatan Islam*. Yogyakarta: Diva Press
- Esposito, John L. 2001. *The Oxford Encyclopedia of the Modern Islamic Word*, Alih bahasa Eva Y.N. Bandung: Mizan
- Gaddam, Naresh dan Aukunuru, Jithan. 2010. Systemic delivery of Diclofenac Sodium After Topical Application of Gel Incorporated with Drug Loaded Solid Lipid Nanoparticles. *JPHRC Vol 2*: 23 – 32
- Garg, A., Deepika, A., Sanjay, G dan Anil, K. S. 2002. Spreading of Semisolid Formulation: An Update. *Journal Pharmaceutical Technology*: 84 – 105.
- Hanafi, T., Anita, Bos, V. G., Joke, A.B., Hans, E. J and Harry, E.B. 1997. In Vitro Human Skin Perturbation by Oleic Acid: Thermal Analysis and Freeze Fracture Electron Microscopy Studies. *Thermochimica Acta. Vol 293*: 77-85.
- Hendrardi, Esti., Purwanti, Tutiek dan Suryanto, Arycko Andy. 2012. Karakterisasi Sediaan dan Uji Pelepasan Natrium Diklofenak dengan Sistem Mikroemulsi dalam Basis Gel HPC-M . *Pharmascientia, Vol 1, No 2*: 17 – 30.
- Hendrardi, Esti., Erawati, Tristiana., Rosita, Noorma., Makka, Auditya Angga Ariftama Achmad dan Yusrial, Alrysta., 2013. Karakterisasi Sediaan, Pelepasan dan Uji Penetrasi Natrium Diklofenak dengan Sistem Mikroemulsi dalam Gel HPMC 4000. *PharmaScientia, Vol 2, No 2*: 32 – 43
- Hubber, L. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories 2nd Edition*. New York: Informa Healthcare USA, Inc.

- Idson, B and Lazarus, J. 1994. Semipadat dalam Lachman, L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J.L. *Teori dan Praktek Farmasi Industri II. Edisi III*. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Islam, M. T., Nai'r R., Susan C., and Chrisita A. 2004. Rheological Characterization of Topical Carbomer Gels Neutralized to Different pH. *Pharmaceutical Research. Vol 21, No 7*: 1192-1199
- Istiqomah, Hanifia. 2014. Optimasi Propilen Glikol dan Isopropil Miristat Terhadap Laju Pelepasan Ibuprofen dalam Sediaan Gel. *Skripsi*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Negeri Jember
- Kaelany H. D. 1992. *Islam dan Aspek-Aspek Kemasyarakatan*. Jakarta: Bumi Aksara
- Katzung, B. G. 2004. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi IX. Jakarta: Salemba Medika
- Kothari, C.R. 2004. *Research Methodology: Methods & Techniques*. 2nd Edition. New Delhi: New Age International
- Kurdi, M. 2015. *Biowaivers: Criteria and Requirements*. MOPH.
- Langenbucher and Lange. 2007. Reologi Farmasetik dalam Lachman, L., Lieberman, H.A., and Kanig, J.L. *Teori dan Praktek Farmasi Industri II. Edisi III*. Jakarta: Universitas Indonesia Press
- Lieberman, H. A; Ringer, M. M and Banker, G. S. 1996. *Pharmaceutical Dosage Forms*. Second Edition. New York: Marcel Decker inc
- Moffat, Anthony., Osselton, David and Widdop, Brian. 2011. *Clarke's Analysis of Drug and Poison*. 4th Edition. Itali: Pharmaceutical Press
- Muharata, R.I dan Aronson, P.M. 1994. The Relationship Between Solution pH and Clinical Irritancy for Carboxylic Acid-based Personal Washing Product. *Journal Soc. Cosmetic. Chemistry. Vol 45*: 239-246
- Mulyono, HAM. 2006. *Kamus Kimia*. Jakarta: PT Bumi Aksara
- Mycek, M.J., Harvey, R.A dan Champe C.C. 2001. *Farmakologi Ulasan Bergambar, Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. Penerjemah Azwar Agoes. Edisi II. Jakarta: Widya Medika
- Naufal, Abdurrazaq. 1960. *Al-Muslimun wa Al-Ilm Al-Hadith*. Kairo: Muassasah al Matbu'at al Hadithah

- Prashar, Manisha., Aggarwal, Geeta and Harikumar, S, L. 2014. Formulation and Evaluation of Transdermal Drug Delivery System of Simvastatin Using Natural and Synthetic Permeation Enhancer. *Der Pharmacia Lettre. Vol 6 No 5*: 358-368.
- Puspita D, Herawati. 2010. Optimasi Komposisi Carbopol Dan Propilenglikol Pada Sediaan Gel Natrium Diklofenak Menggunakan Metode Desain Faktorial. *Skripsi*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember
- Ranade, V. V dan Hollinger, M. A. 2004. *Drug Delivery Systems*. 2nd Edition. New York: CRC Press
- Rao, Masthan CH.N.V.S., Reddy, Ram Bramha., Kumar. P, Raman. 2015. Formulation Development and Evaluation of Diclofenac Sodium Microemulsion. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences. IAJPS. Vol 2, No 12*: 1673-1688
- Reynold, James E F. 1982. *Martindale The Extra Pharmacopoeia. 35th Edition*. London: The Pharmaceutical press
- Roberts, M. S dan Walters, K. A. 1998. *Dermal Absorption and Toxicity Assesment*. New York: Marcel Dekker Inc
- Rogers, J.B., Dieffenbacher, A and Holm, J.V. 2001. Levicon of Lipid Nutrition (IUPAC Technical report). *Pure Appl. Chem. Vol 73, No 4*: 685-744.
- Romadhonyah, Alim. 2007. Pengaruh Asam Oleat terhadap Karakteristik Fisika Kimia dan Penetrasi Piroksikam dalam Basis Gel HPC. *Skripsi*. Surabaya: Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J and Quinn, M.E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th Edition. Washington D.C: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association 2009
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J and Owen, S. C. 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5th Edition. London: Pharmaceutical
- Rubin, Peter. 2000. *Peresepan Untuk Ibu Hamil*. Edisi II. Jakarta: Hipokrates Press
- Salomone, J. C. 1996. *Polymetric Metrials Encyclopedia*, Vol. 11. USA: CRC Press
- Sapp, M., 2006. *Basic Psychological Measurement, Research Design and Statistics without Math*. USA: Charles Thomas Publisher Ltd

- Sayed,A.M and Reza A. 2003. An Investigation into the Effect of Various Penetration Enhancers on Percutaneous Absorption of Piroxicam. *Irian Journal of Pharmaceutical Research*. Vol 2: 135-140.
- Shah *et al.* 2009. In Vitro Release of Diclofenac Sodium From Different Topical Vehicles. *Pharma Science Monitor An International Journal Of Pharmaceutical Sciences*. Vol 2, Issue 2, Suppl 1: 31-39
- Sherly, Astuti Handayani., Purwanti, Tutiek dan Erawati, Tristiana. 2012. Pelepasan Na-Diklofenak Sistem Niosom Span 20-Kolesterol dalam Basis Gel HPMC . *PharmaScientia*, Vol 1, No 2: 21-28
- Shihab, M. Quraish. 1998. *Wawasan al-Qur'an*. Bandung: Mizan
- Shihab, M. Quraish. 2005. *Tafsir Al-Mishbah: Pesan, Kesan dan Keserasian Al-Qur'an*. Tangerang: Lentera Hati.
- Simon, Patricia. 2012. Formulasi dan Uji Penetrasi Mikroemulsi Natrium Diklofenak dengan Metode Sel Difusi Franz dan Metode *Tape Stripping*. *Skripsi*. Depok: Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia
- Sinko, P. J. 2011. *Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika Edisi 5*. Jakarta: EGC Kedokteran.
- Songkro, Sarunyoo. 2009. An Overview of Skin Penetration Enhancers: Penetration Enhancing Activity, Skin Irritation Potential And Mechanism of Action. *Songklanakarin. J. Sci. Technol*. Vol 31, No 3: 299-32.
- Sweetman, S.C. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 36th Edition. London: Pharmaceutical Press
- Syaifullah, MS . 2006. Konsep Iptek dan Keterpaduannya dalam Alquran . *Jurnal Hunafa* Vol. 3 No. 3: 287-298
- Trianto. 2007. *Model Pembelajaran Terpadu dalam Teori dan Praktek*. Jakarta: Prestasi Pustaka.
- Voigt, R. 1984. *Buku Pelajaran Teknologi Farnasi*. diterjemahkan oleh Soewandi. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press
- Wongpayapkul, L., Leesawat, P., Rittirod, T., Klangtrakul K and Pongpaibul Y. 2006. Effect of Single and Combined Permeation Enhancers on the Skin Permeation of Ketoprofen Transdermal Drug Delivery Systems. *CMU Journal*. Vol 5, No 1: 41

Zatz, J. L and Kushla, G. P. 1996. Gels in Lieberman, HA., Lachman, L and Schwatz, JB. *Pharmaceutical Dosage Form : Dysperse System*. 2nd Edition. New York: Marcell Dekker Inc

Zhong, J.P., Zhou, R.R., Chen, G.S., Wang, Y and Wang, J.G. 1991. Influence of Vehicles on Human Skin Permeation of Norgesterel and Levonorgestrel. *Yao Xue Xue Bao*. Vol 26: 933-937.





LAMPIRAN – LAMPIRAN

Lampiran 1: Hasil Uji Organoleptis

A. Lembar Kuisisioner Oeganoleptis

KUESIONER ORGANOLEPTIS OPTIMASI KONSENTRASI CARBOPOL 940 DAN KONSENTRASI ASAM OLEAT DALAM NATRIUM DIKLOFENAK BASIS GEL DENGAN METODE DESAIN FAKTORIAL

I. Identitas Responden

1. Nama responden :
2. Usia :
3. Jenis Kelamin :

III. Petunjuk Pengisian Penilaian Organoleptis

1. Isilah kolom di bawah ini dengan menuliskan nilai 1/2/3
2. Angka 1 menandakan karakteristik organoleptik yang rendah, angka 2 menandakan sedang dan angka 3 menandakan tinggi.

II. Penilaian Organoleptis

	F1	FA	FB	FAB
Warna Putih				
Bau Khas				
Homogenitas				

Malang, ... Juli 2017
TTD

B. Hasil Uji Organoleptis Oleh 20 Responden

RESPONDENS	Warna Putih				Bau Khas				Tekstur			
	F1	Fa	Fb	Fab	F1	Fa	Fb	Fab	F1	Fa	Fb	Fab
1	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
3	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
4	2	2	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3
5	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
6	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
7	3	2	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3
8	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
9	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
10	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
11	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
12	2	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3
13	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
14	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
15	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
16	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
17	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
18	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
19	3	2	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3
20	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Total	47	49	60	58	59	58	60	60	60	60	60	60
Rata-rata	2.35	2.45	3.00	2.90	2.95	2.90	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00

Lampiran 2 : Hasil Uji pH

A. Hasil Pengukuran pH Keempat Formula Gel Natrium Diklofenak

Replikasi	pH sediaan			
	F(1)	F(a)	F(b)	F(ab)
1	6.54	6.53	6.49	6.5
2	6.53	6.52	6.47	6.48
3	6.51	6.5	6.51	6.47
rata-rata	6.53	6.52	6.49	6.48
SD	0.01528	0.01528	0.02	0.01528

B. Hasil Uji Normalitas pH

Tests of Normality							
	formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ph	formula 1	.253	3	.	.964	3	.637
	formula a	.253	3	.	.964	3	.637
	formula b	.175	3	.	1.000	3	1.000
	formula ab	.253	3	.	.964	3	.637

a. Lilliefors Significance Correction

C. Hasil Uji Homogenitas pH

Test of Homogeneity of Variances

ph			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.053	3	8	.983

D. Hasil Uji ANOVA pH

ANOVA

ph					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.004	3	.001	4.717	.035
Within Groups	.002	8	.000		
Total	.006	11			

E. Hasil Uji LSD pH

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ph
LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula a	.01000	.01354	.481	-.0212	.0412
	formula b	.03667*	.01354	.027	.0054	.0679
	formula ab	.04333*	.01354	.013	.0121	.0746
formula a	formula 1	-.01000	.01354	.481	-.0412	.0212
	formula b	.02667	.01354	.084	-.0046	.0579
	formula ab	.03333*	.01354	.039	.0021	.0646
formula b	formula 1	-.03667*	.01354	.027	-.0679	-.0054
	formula a	-.02667	.01354	.084	-.0579	.0046
	formula ab	.00667	.01354	.636	-.0246	.0379
formula ab	formula 1	-.04333*	.01354	.013	-.0746	-.0121
	formula a	-.03333*	.01354	.039	-.0646	-.0021
	formula b	-.00667	.01354	.636	-.0379	.0246

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

Lampiran 3 : Hasil Uji Daya Sebar

A. Hasil Pengukuran Daya Sebar Keempat Formula Gel Natrium Diklofenak

Replikasi	Daya Sebar			
	F(1)	F(a)	F(b)	F(ab)
1	6.7	6	6.4	5.7
2	7.0	5.8	6.3	5.3
3	6.8	6.1	6.2	5.6
rata-rata	6.83	5.97	6.30	5.53
SD	0.15275	0.15275	0.1	0.20817

B. Hasil Uji Normalitas Daya Sebar

Tests of Normality

	formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
daya sebar	formula 1	.253	3	.	.964	3	.637
	formula a	.253	3	.	.964	3	.637
	formula b	.175	3	.	1.000	3	1.000
	formula ab	.292	3	.	.923	3	.463

a. Lilliefors Significance Correction

C. Hasil Uji Homogenitas Daya Sebar

Test of Homogeneity of Variances

daya sebar

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.790	3	8	.533

D. Hasil Uji ANOVA Daya Sebar

ANOVA

daya sebar

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2.709	3	.903	36.122	.000
Within Groups	.200	8	.025		
Total	2.909	11			

E. Hasil Uji LSD Daya Sebar

Multiple Comparisons

Dependent Variable: daya sebar
LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula a	.86667*	.12910	.000	.5690	1.1644
	formula b	.53333*	.12910	.003	.2356	.8310
	formula ab	1.30000*	.12910	.000	1.0023	1.5977
formula a	formula 1	-.86667*	.12910	.000	-1.1644	-.5690
	formula b	-.33333*	.12910	.033	-.6310	-.0356
	formula ab	.43333*	.12910	.010	.1356	.7310
formula b	formula 1	-.53333*	.12910	.003	-.8310	-.2356
	formula a	.33333*	.12910	.033	.0356	.6310
	formula ab	.76667*	.12910	.000	.4690	1.0644
formula ab	formula 1	-1.30000*	.12910	.000	-1.5977	-1.0023
	formula a	-.43333*	.12910	.010	-.7310	-.1356
	formula b	-.76667*	.12910	.000	-1.0644	-.4690

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

Lampiran 4 : Hasil Uji Viskositas

A. Hasil Pengukuran Viskositas Keempat Formula Gel Natrium Diklofenak

Replikasi	Viskositas			
	F(1)	F(a)	F(b)	F(ab)
1	72.5	232.5	95	260
2	75	225	105	250
3	80	235	100	252.5
rata-rata	75.83	230.83	100.00	254.17
SD	3.81881	5.20416	5	5.20416

B. Hasil Uji Normalitas Viskositas

Tests of Normality

	formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statisti c	df	Sig.	Statisti c	df	Sig.
viskositas	formula 1	.253	3	.	.964	3	.637
	formula a	.292	3	.	.923	3	.463
	formula b	.175	3	.	1.000	3	1.000
	formula ab	.292	3	.	.923	3	.463

a. Lilliefors Significance Correction

C. Hasil Uji Homogenitas Viskositas

Test of Homogeneity of Variances

viskositas

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.169	3	8	.915

D. Tabulasi Hasil Perhitungan Efek Faktor Terhadap Respon Viskositas

Formula	Faktor A	Faktor B	Interaksi A dan B	Viskositas
1	-	-	+	75,83
a	+	-	-	230,83
b	-	+	-	100,00
ab	+	+	+	254,17

$$\text{Efek faktor A} = \frac{230,83+254,17}{2} - \frac{75,83+100,00}{2} = 242,5 - 87,915 = 154,585$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{100,00+254,17}{2} - \frac{75,83+230,83}{2} = 177,085 - 153,33 = 23,755$$

$$\text{Efek interaksi A dan B} = \frac{75,83+254,17}{2} - \frac{230,83+100,00}{2} = 165 - 165,415 = 0,415$$

E. Nilai Efek Faktor terhadap Respon Viskositas Berdasarkan Desain Faktorial pada Design Expert 10

Order:	Main effects	Auto Select...	
Term	Stdized Effect	Sum of Squares	% Contribution
Intercept			
A-carbopol 940	154.58	71688.02	97.44
B-asam oleat	23.75	1692.19	2.30
AB	-0.42	0.52	7.080E-004
Lack of Fit		0.000	0.000
Pure Error		187.50	0.25
Lenth's ME	14.91		
Lenth's SME	19.27		

F. Hasil Uji ANOVA Efek Faktor dan Persamaan Desain Faktorial untuk Respon Viskositas

Use your mouse to right click on individual cells for definitions.

Response 1 viskositas

ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table (Partial sum of squares - Type III)

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	Prob > F
Model	73380.21	2	36690.10	1756.25	< 0.0001 significant
A-carbopol 940*	1658.02	1	1658.02	3431.49	< 0.0001
B-ssam oleat	1092.19	1	1092.19	51.00	< 0.0001
Residual	188.02	9	20.89		
Lack of Fit	0.52	1	0.52	0.022	0.8852 not significant
Pure Error	187.50	8	23.44		
Cor Total	73568.23	11			

The Model F-value of 1756.25 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" less than 0.0500 indicate model terms are significant. In this case A, B are significant model terms.

Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

The "Lack of Fit F-value" of 0.02 implies the Lack of Fit is not significant relative to the pure error. There is a 88.52% chance that a "Lack of Fit F-value" this large could occur due to noise. Non-significant lack of fit is good -- we want the model to fit.

Std. Dev.	4.57	R-Squared	0.9974
Mean	165.21	Adj R-Square <td>0.9969</td>	0.9969
C.V. %	2.77	Pred R-Squa	0.9955
PRESS	334.26	Adoq Precisk	78.033
-2 Log Likellr	67.07	BIC	74.53
		AICc	76.07

The "Pred R-Squared" of 0.9955 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9955. The difference is less than 0.2.

"Adoq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 78.033 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient	Estimate	df	Standard Error	55% CI Low	55% CI High	VIF
Intercept		165.21	1	1.32	162.22	168.19	

A-carbopol 940	77.29	1	1.32	74.31	80.28	1.00
B-ssam oleat	11.88	1	1.32	8.89	14.86	1.00

Final Equation In Terms of Coded Factors:

$$\text{viskositas} = +165.21 + 77.29 * A + 11.88 * B$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels of the factors are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation In Terms of Actual Factors:

$$\text{viskositas} = -179.20833 + 309.16667 * \text{carbopol 940} + 1.58333 * \text{assam oleat}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

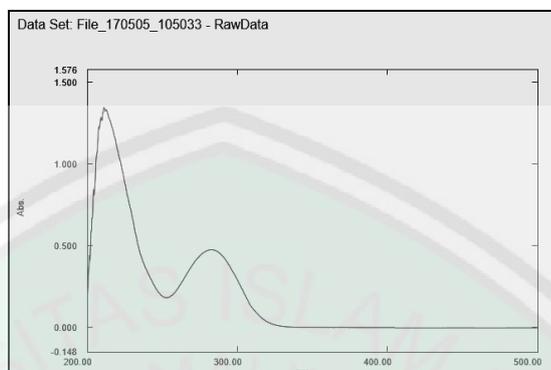
Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

Lampiran 5 : Hasil Uji Homogenitas

A. Gambar Profil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Natrium Diklofenak dalam Larutan Metanol



No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	☺	402.60	0.003	
2	☺	321.00	0.001	
3	☺	282.00	0.491	
4	☺	205.20	1.333	

B. Contoh Perhitungan Pada Pengujian Homogenitas

- ✓ Penimbangan Natrium Diklofenak untuk mendapatkan kadar 15 ppm

$$\frac{x}{100 \text{ ml}} \times 1000 \text{ ml/L} = 15 \text{ mg/L}$$
 Jadi, $x = 1,5 \text{ mg}$ natrium diklofenak
- ✓ Dalam 100 gram gel mengandung 1% natrium diklofenak

$$\frac{1}{100} \times X = 1,5 \text{ mg natrium diklofenak}$$
 Jadi, $X = 150 \text{ mg}$ gel natrium diklofenak.
 Diperlukan 150 mg sediaan gel untuk memperoleh kadar natrium diklofenak 15 ppm dalam sediaan gel.
- ✓ Perhitungan Teoritis F1(R1)

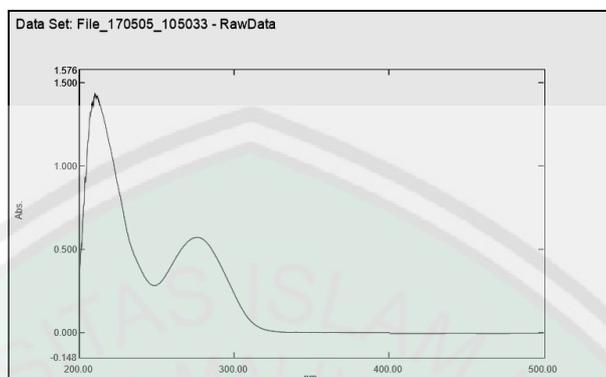
Jika 150 mg sampel gel setara dengan 15 ppm natrium diklofenak, maka kadar teoritis yang diperoleh dari hasil penimbangan:

$$\frac{150 \text{ mg}}{15 \text{ ppm}} = \frac{150,32 \text{ mg}}{x}$$
 Jadi, $x = 15,032 \text{ ppm}$ (teoritis)
- ✓ Rumus %Recovery

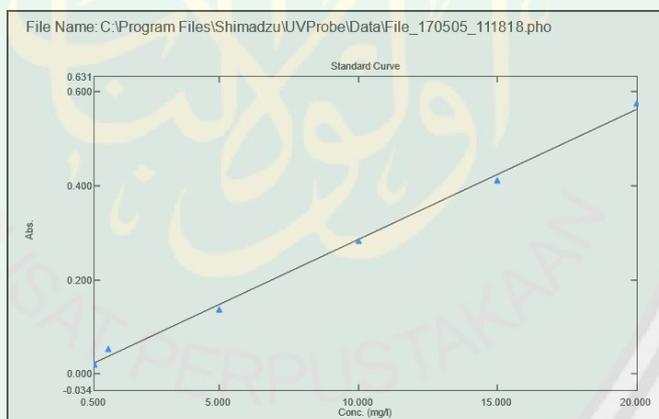
$$\%Recovery = \frac{\text{kadar terukur}}{\text{kadar teoritis}} \times 100\% = \frac{15,306}{15,032} \times 100\% = 101,82\%$$
- ✓ Rumus Coefficient of Variation

$$CV = \frac{SD}{\text{rerata \%recovery}} \times 100\% = \frac{1,595}{101,75} \times 100\% = 1,57\%$$

Formula	Replikasi	Berat Sampel (mg)	Absorbansi	Kadar Natrium Diklofenak Penelitian (ppm)	Kadar Natrium Diklofenak Teoritis (ppm)	%Recovery
F1	1	150.32	0.501	15.3058104	15.032	101.8215167
	2	150.51	0.509	15.55045872	15.051	103.3184421
	3	150.11	0.492	15.03058104	15.011	100.1304446
Rata-rata %Recovery				101.7568011		
SD				1.59498371		
<i>Coefficient of Variation</i>						
Fa	1	150.41	0.506	15.4587156	15.041	102.7771797
	2	150.42	0.506	15.4587156	15.042	102.770347
	3	150.23	0.497	15.18348624	15.023	101.0682702
Rata-rata %Recovery				102.2052656		
SD				0.984672828		
<i>Coefficient of Variation</i>						
Fb	1	150.34	0.502	15.33639144	15.034	102.0113838
	2	150.13	0.493	15.06116208	15.013	100.3208025
	3	150.14	0.493	15.06116208	15.014	100.3141207
Rata-rata %Recovery				100.8821023		
SD				0.977992137		
<i>Coefficient of Variation</i>						
Fbb	1	150.21	0.496	15.1529052	15.021	100.8781386
	2	150.17	0.494	15.09174312	15.017	100.4977234
	3	150.19	0.495	15.12232416	15.019	100.6879563
Rata-rata %Recovery				100.6879394		
SD				0.190207612		
<i>Coefficient of Variation</i>				0.188908039		

Lampiran 6 : Hasil Uji Pelepasan**A. Gambar Profil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Natrium Diklofenak dalam larutan dapar fosfat salin pH 7,4**

No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	●	399.60	0.001	
2	●	340.00	0.003	
3	●	276.20	0.572	
4	●	210.20	1.433	

B. Gambar kurva baku natrium diklofenak dalam larutan dapar fosfat pH 7,4

C. Tabulasi Hasil dan Profil Massa Natrium Diklofenak Tertransportasi pada Pengujian Pelepasan Sediaan Gel F(1)

✓ Replikasi 1

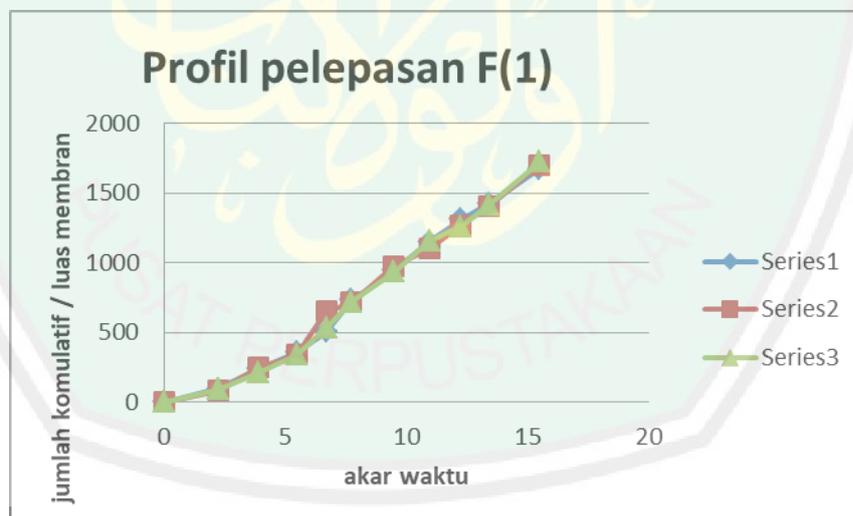
menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi			Kadar natrium diklofenak (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar kumulatif Natrium diklofenak dalam 500 mL per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Basis	Gel F1	Gel - basis			
0	0	0	0	0	0	0	0
5	2.236	0.002	0.049	0.047	1.357	0	96.065
15	3.873	0.001	0.102	0.101	3.307	0.01357	234.992
30	5.477	0.004	0.152	0.148	5.004	0.04664	357.413
45	6.708	0.002	0.206	0.204	7.025	0.08310	503.070
60	7.746	0.005	0.297	0.292	10.202	0.16693	733.836
90	9.487	0.002	0.373	0.371	13.054	0.26895	942.895
120	10.954	0.003	0.452	0.449	15.870	0.39949	1151.418
150	12.247	0.001	0.508	0.507	17.964	0.55819	1310.835
180	13.416	0.005	0.552	0.547	19.408	0.73783	1425.745
240	15.492	0.007	0.645	0.638	22.693	0.93191	1671.978

✓ Replikasi 2

menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi			Kadar natrium diklofenak (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar kumulatif Natrium diklofenak dalam 500 mL per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Basis	Gel F1	Gel - basis			
0	0	0	0	0	0	0	0
5	2.236	0.001	0.041	0.040	1.105	0	78.181
15	3.873	0.003	0.109	0.106	3.487	0.01105	247.588
30	5.477	0.004	0.145	0.141	4.751	0.04592	339.478
45	6.708	0.002	0.263	0.261	9.087	0.08238	648.905
60	7.746	0.006	0.290	0.284	9.913	0.18430	714.625
90	9.487	0.002	0.385	0.383	13.487	0.28343	974.579
120	10.954	0.003	0.431	0.428	15.112	0.41830	1099.095
150	12.247	0.003	0.493	0.490	17.350	0.56942	1268.196
180	13.416	0.005	0.544	0.539	19.119	0.74292	1405.666
240	15.492	0.008	0.658	0.650	23.126	0.93412	1702.793

✓ Replikasi 3

menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi			Kadar natrium diklofenak (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar kumulatif Natrium diklofenak dalam 500 mL per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Basis	Gel F1	Gel - basis			
0	0	0	0	0	0	0	0
5	2.236	0.001	0.045	0.044	1.249	0	88.400
15	3.873	0.002	0.093	0.091	2.946	0.01249	209.366
30	5.477	0.002	0.143	0.141	4.751	0.04195	339.197
45	6.708	0.003	0.217	0.214	7.390	0.07697	528.440
60	7.746	0.006	0.292	0.286	9.986	0.16336	718.253
90	9.487	0.005	0.373	0.368	12.946	0.26321	934.824
120	10.954	0.003	0.454	0.451	15.942	0.39267	1156.045
150	12.247	0.007	0.495	0.488	17.278	0.55209	1261.859
180	13.416	0.005	0.548	0.543	19.264	0.72487	1414.608
240	15.492	0.009	0.667	0.658	23.415	0.91751	1722.057



D. Tabulasi Hasil dan Profil Massa Natrium Diklofenak Tertransportasi pada Pengujian Pelepasan Sediaan Gel F(a)

✓ Replikasi 1

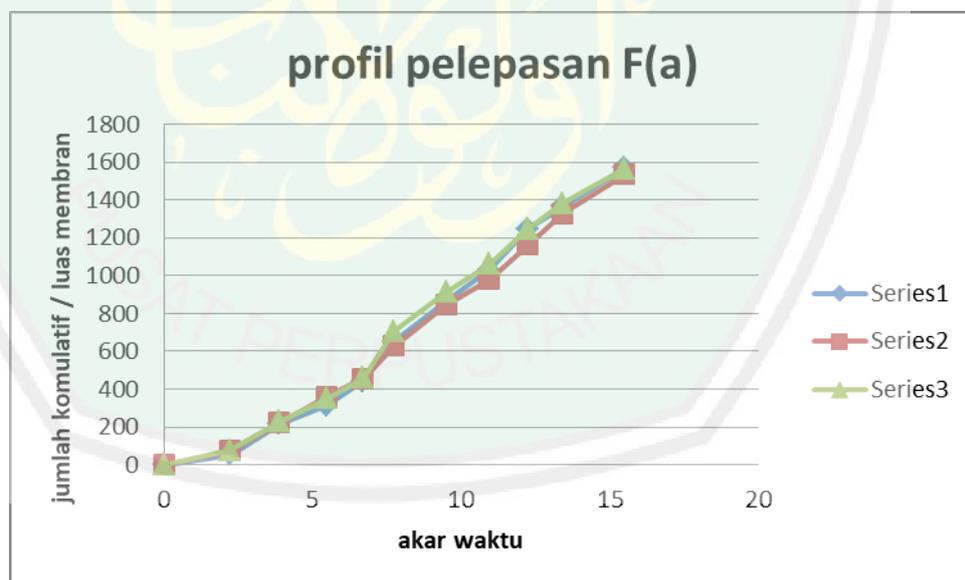
menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi			Kadar natrium diklofenak (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar kumulatif Natrium diklofenak dalam 500 mL per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Basis	Gel F1	Gel - basis			
0	0	0	0	0	0	0	0
5	2.236	0.002	0.032	0.030	0.744	0	52.631
15	3.873	0.004	0.097	0.093	3.022	0.00744	214.373
30	5.477	0.005	0.136	0.131	4.390	0.03765	313.344
45	6.708	0.005	0.185	0.180	6.159	0.07412	441.115
60	7.746	0.008	0.269	0.261	9.083	0.14314	652.949
90	9.487	0.002	0.342	0.340	11.935	0.23397	861.217
120	10.954	0.005	0.408	0.403	14.209	0.35332	1030.623
150	12.247	0.008	0.492	0.484	17.134	0.49542	1247.628
180	13.416	0.005	0.531	0.526	18.650	0.66675	1367.061
240	15.492	0.011	0.611	0.600	21.321	0.85325	1569.324

✓ Replikasi 2

menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi			Kadar natrium diklofenak (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar kumulatif Natrium diklofenak dalam 500 mL per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Basis	Gel F1	Gel - basis			
0	0	0	0	0	0	0	0
5	2.236	0.003	0.041	0.038	1.032	0	73.071
15	3.873	0.005	0.101	0.096	3.126	0.01032	221.987
30	5.477	0.004	0.154	0.150	5.061	0.04159	361.144
45	6.708	0.008	0.194	0.186	6.375	0.08188	456.994
60	7.746	0.006	0.257	0.251	8.722	0.15596	628.307
90	9.487	0.002	0.336	0.334	11.718	0.24318	846.538
120	10.954	0.009	0.392	0.383	13.487	0.36036	980.023
150	12.247	0.008	0.459	0.451	15.942	0.49523	1163.303
180	13.416	0.010	0.521	0.511	18.108	0.65466	1327.881
240	15.492	0.009	0.596	0.587	20.852	0.83574	1534.871

✓ Replikasi 3

menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi			Kadar natrium diklofenak (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar kumulatif Natrium diklofenak dalam 500 mL per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Basis	Gel F1	Gel - basis			
0	0	0	0	0	0	0	0
5	2.236	0.001	0.041	0.040	1.105	0	78.181
15	3.873	0.002	0.101	0.099	3.235	0.01105	229.703
30	5.477	0.004	0.149	0.145	4.895	0.04339	349.519
45	6.708	0.005	0.192	0.187	6.412	0.08130	459.508
60	7.746	0.007	0.289	0.282	9.841	0.15646	707.545
90	9.487	0.002	0.361	0.359	12.621	0.25487	911.239
120	10.954	0.004	0.419	0.415	14.643	0.38108	1063.247
150	12.247	0.008	0.491	0.483	17.097	0.52751	1247.345
180	13.416	0.004	0.536	0.532	18.866	0.69848	1384.636
240	15.492	0.011	0.609	0.598	21.249	0.88715	1566.613



E. Tabulasi Hasil dan Profil Massa Natrium Diklofenak Tertransportasi pada Pengujian Pelepasan Sediaan Gel F(b)

✓ Replikasi 1

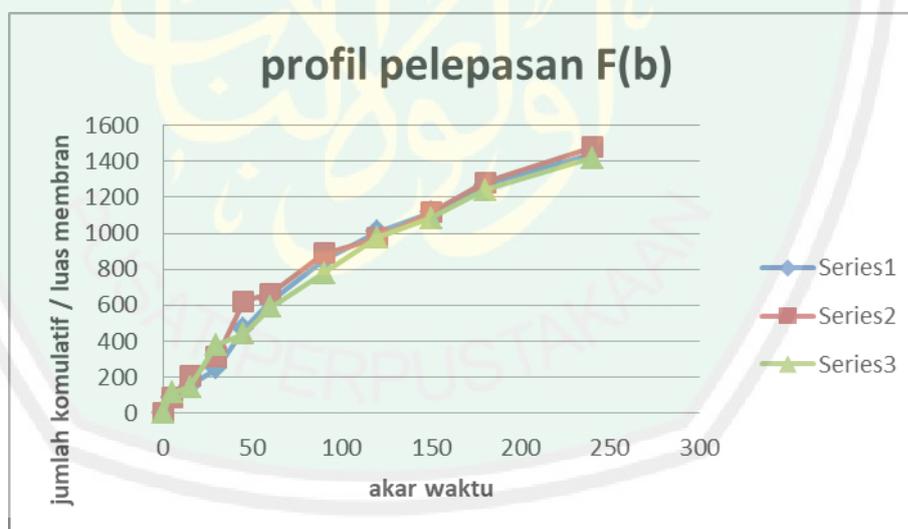
menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi			Kadar natrium diklofenak (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar kumulatif Natrium diklofenak dalam 500 mL per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Basis	Gel F1	Gel - basis			
0	0	0	0	0	0	0	0
5	2.236	0.001	0.043	0.042	1.177	0	83.291
15	3.873	0.004	0.072	0.068	2.116	0.01177	150.551
30	5.477	0.003	0.109	0.106	3.487	0.03292	249.136
45	6.708	0.005	0.196	0.191	6.556	0.05603	467.940
60	7.746	0.006	0.256	0.250	8.686	0.13336	624.153
90	9.487	0.002	0.337	0.335	11.755	0.22022	847.468
120	10.954	0.004	0.398	0.394	13.895	0.33776	1007.294
150	12.247	0.008	0.440	0.432	15.264	0.47671	1113.960
180	13.416	0.004	0.492	0.488	17.278	0.62935	1267.327
240	15.492	0.010	0.563	0.553	19.610	0.80213	1444.603

✓ Replikasi 2

menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi			Kadar natrium diklofenak (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar kumulatif Natrium diklofenak dalam 500 mL per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Basis	Gel F1	Gel - basis			
0	0	0	0	0	0	0	0
5	2.236	0.001	0.043	0.042	1.177	0	83.291
15	3.873	0.003	0.093	0.090	2.910	0.01177	206.760
30	5.477	0.004	0.135	0.131	4.390	0.04087	313.571
45	6.708	0.005	0.256	0.251	8.722	0.07300	622.436
60	7.746	0.004	0.268	0.264	9.191	0.17199	662.655
90	9.487	0.002	0.352	0.350	12.296	0.26390	888.884
120	10.954	0.003	0.383	0.380	13.379	0.38686	974.234
150	12.247	0.007	0.439	0.432	15.256	0.52065	1116.558
180	13.416	0.005	0.498	0.493	17.458	0.67321	1283.206
240	15.492	0.008	0.573	0.565	20.058	0.84780	1479.516

✓ Replikasi 3

menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi			Kadar natrium diklofenak (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar kumulatif Natrium diklofenak dalam 500 mL per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Basis	Gel F1	Gel - basis			
0	0	0	0	0	0	0	0
5	2.236	0.001	0.055	0.054	1.610	0	113.950
15	3.873	0.003	0.069	0.066	2.043	0.01610	145.748
30	5.477	0.004	0.161	0.157	5.329	0.03653	379.692
45	6.708	0.005	0.185	0.180	6.159	0.07372	441.087
60	7.746	0.006	0.242	0.236	8.181	0.15141	589.661
90	9.487	0.002	0.310	0.308	10.762	0.23321	778.128
120	10.954	0.003	0.385	0.382	13.451	0.34083	976.086
150	12.247	0.008	0.428	0.420	14.823	0.47534	1082.693
180	13.416	0.005	0.483	0.478	16.917	0.62357	1241.369
240	15.492	0.009	0.551	0.542	19.227	0.79274	1416.856



F. Tabulasi Hasil dan Profil Massa Natrium Diklofenak Tertransportasi pada Pengujian Pelepasan Sediaan Gel F(ab)

✓ Replikasi 1

menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi			Kadar natrium diklofenak (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar kumulatif Natrium diklofenak dalam 500 mL per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Basis	Gel F1	Gel - basis			
0	0	0	0	0	0	0	0
5	2.236	0.001	0.022	0.021	0.419	0	29.637
15	3.873	0.004	0.057	0.053	1.574	0.00419	111.691
30	5.477	0.004	0.091	0.087	2.801	0.01993	199.672
45	6.708	0.005	0.138	0.133	4.462	0.04375	318.885
60	7.746	0.006	0.219	0.213	7.350	0.09256	526.733
90	9.487	0.003	0.269	0.266	9.264	0.16606	667.346
120	10.954	0.003	0.318	0.315	11.036	0.25870	799.349
150	12.247	0.007	0.382	0.375	13.199	0.36906	960.199
180	13.416	0.004	0.422	0.418	14.751	0.50105	1079.402
240	15.492	0.010	0.492	0.482	17.065	0.64856	1253.612

✓ Replikasi 2

menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi			Kadar natrium diklofenak (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar kumulatif Natrium diklofenak dalam 500 mL per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Basis	Gel F1	Gel - basis			
0	0	0	0	0	0	0	0
5	2.236	0.002	0.012	0.010	0.032	0	2.299
15	3.873	0.002	0.096	0.094	3.054	0.00032	216.170
30	5.477	0.004	0.167	0.163	5.545	0.03087	394.621
45	6.708	0.005	0.175	0.170	5.798	0.08599	416.407
60	7.746	0.004	0.225	0.221	7.639	0.14430	550.834
90	9.487	0.003	0.277	0.274	9.552	0.22069	691.651
120	10.954	0.004	0.328	0.324	11.368	0.31621	826.924
150	12.247	0.007	0.391	0.384	13.523	0.42989	987.499
180	13.416	0.003	0.425	0.422	14.895	0.56513	1094.157
240	15.492	0.009	0.484	0.475	16.809	0.71408	1240.109

✓ Replikasi 3

menit (t)	\sqrt{t}	Absorbansi			Kadar natrium diklofenak (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar kumulatif Natrium diklofenak dalam 500 mL per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Basis	Gel F1	Gel - basis			
0	0	0	0	0	0	0	0
5	2.236	0.001	0.027	0.026	0.599	0	42.412
15	3.873	0.002	0.048	0.046	1.321	0.00599	93.934
30	5.477	0.002	0.107	0.105	3.451	0.01921	245.610
45	6.708	0.005	0.122	0.117	3.884	0.04773	278.287
60	7.746	0.004	0.209	0.205	7.061	0.09256	506.294
90	9.487	0.003	0.265	0.262	9.119	0.16318	656.922
120	10.954	0.004	0.313	0.309	10.816	0.25437	783.457
150	12.247	0.005	0.374	0.369	12.982	0.36253	944.407
180	13.416	0.006	0.414	0.408	14.390	0.49235	1053.237
240	15.492	0.008	0.473	0.465	16.437	0.63625	1208.285



G. Contoh Perhitungan Masa Natrium Diklofenak Tertransport Melalui Membran Selofan Menggunakan Alat Uji Disolusi

Pada pengambilan sampel (replikasi 1) F(1) sebanyak 5 ml sampel
Diketahui :

Serapan menit ke-30 = 0,148 (setelah dikurangi serapan basis)

Persamaan regresi $y = 0,0277x + 0,0094$

Diameter sel difusi = 3 cm

Luas membrane = $\pi r^2 = 3,14 \times (1,5)^2 = 7,065 \text{ cm}^2$

✓ Pengambilan sampel menit ke-30

$$0,148 = 0,0277x + 0,0094$$

$$x = 5,004 \text{ ppm } (\mu\text{g/ml})$$

✓ Faktor koreksi = $\frac{\text{volume sampling}}{\text{volume media}}$ x jumlah kadar terukur sebelum menit ke-

$$n = \frac{5}{500} \times (0 + 1.357 + 3.307) = 0,04664$$

✓ Jumlah komulatif natrium diklofenak persatuan luas

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

$$= \frac{5,004 + 0,04664}{7,065} \times 500 = 357,413 \mu\text{g/cm}^2$$

H. Tabulasi Hasil Perhitungan Fluks Pelepasan Natrium Diklofenak dalam Setiap Formula

Replikasi	Fluks ($\mu\text{g/cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$)			
	F1	F(a)	F(b)	F(ab)
1	121.58	121.41	105.44	96.69
2	124.00	118.51	104.31	92.40
3	127.17	113.39	108.42	93.36
Rata-rata	124.25	117.77	106.06	94.15
SD	2.80	4.06	2.12	2.25

I. Hasil Uji Normalitas Fluks Pelepasan

Tests of Normality

	fluks	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
formula	formula 1	.202	3	.	.994	3	.852
	formula a	.239	3	.	.975	3	.697
	formula b	.281	3	.	.937	3	.514
	formula ab	.304	3	.	.908	3	.410

a. Lilliefors Significance Correction

J. Hasil Uji Homogenitas Fluks Pelepasan

Test of Homogeneity of Variances

formula

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.602	3	8	.631

K. Tabulasi Hasil Perhitungan Efek Faktor Terhadap Respon Fluks Pelepasan

Formula	Faktor A	Faktor B	Interaksi A dan B	Fluks Pelepasan
1	-	-	+	124.25
a	+	-	-	117.77
b	-	+	-	106.06
ab	+	+	+	94.15

$$\text{Efek faktor A} = \frac{117,77 + 94,15}{2} - \frac{124,25 + 106,06}{2} = 105,95 - 115,155 = -9,205$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{106,06 + 94,15}{2} - \frac{124,25 + 117,77}{2} = 100,105 - 121,01 = -20,905$$

$$\text{Efek interaksi A dan B} = \frac{124,25 + 94,15}{2} - \frac{117,77 + 106,06}{2} = 109,2 - 111,915 = -2,715$$

L. Nilai Efek Faktor terhadap Respon Viskositas Berdasarkan Desain Faktorial pada Design Expert 10

Order:	2FI	Auto Select...	
Term	Stdized Effect	Sum of Squares	% Contribution
Intercept			
A-carbopol 940	-9.19	253.57	15.32
B-asam oleat	-20.91	1311.31	79.24
AB	-2.71	22.09	1.34
Lack of Fit		0.000	0.000
Pure Error		67.85	4.10
Lenth's ME	11.00		
Lenth's SME	14.21		

M. Hasil Uji ANOVA Efek Faktor dan Persamaan Desain Faktorial untuk Respon Fluks Pelepasan

ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value
Model	1586.97	3	528.99	62.37	< 0.0001 significant
A-carbopol 940	253.57	1	253.57	29.90	0.0006
B-ssam oleat	1311.31	1	1311.31	154.60	< 0.0001
AB	22.09	1	22.09	2.60	0.1452
Pure Error	67.85	8	8.48		
Cor Total	1854.82	11			

The Model F-value of 62.37 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" less than 0.0500 indicate model terms are significant. In this case A, B are significant model terms.

Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	Mean	R-Squared	Adj R-Square
2.91	110.56	0.9580	0.9438
	2.63		0.9077

C.V. % 2.63 Pred R-Squa 0.9077

PRESS 152.67 Adeq Precisk 17.902

-2 Log Likelit 54.84 BIC 84.78 AICc 88.56

The "Pred R-Squared" of 0.9077 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9438, i.e. the difference is less than 0.2.

"Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 17.902 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	110.56	1	0.84	108.82	112.50	
A-carbopol 940	-4.60	1	0.84	-6.54	-2.68	1.00
B-ssam oleat	-10.45	1	0.84	-12.39	-8.51	1.00
AB	-1.36	1	0.84	-3.30	0.58	1.00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\text{fluks pelepasan} = +110.58 - 4.60 * A - 10.45 * B - 1.36 * AB$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels of the factors are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\text{fluks pelepasan} = +137.78787 - 9.34178 * \text{carbopol 940} - 0.63397 * \text{ssam oleat} - 0.72384 * \text{carbopol 940} * \text{ssam oleat}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

Lampiran 7 : Hasil Uji Optimasi Formula

Constraints

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:carbopol 9	is in range	0.8	1.3	1	1	3
B:asam oleat	is in range	5	20	1	1	3
viskositas	is in range	20	200	1	1	3
fluks pelepas	is in range	50	150	1	1	3

Solutions

Number	Carbopo 940	Asam oleat	viskositas	Fluks pelepasan	Desirability
1	1.159	6.577	189.572	117.273	1.000
2	<u>0.800</u>	<u>5.000</u>	<u>76.042</u>	<u>124.250</u>	<u>1.000</u>
3	0.975	19.250	152.708	102.894	1.000
4	1.087	5.750	166.115	119.458	1.000
5	1.160	6.496	189.597	117.385	1.000
6	1.135	17.052	198.694	102.369	1.000
7	0.974	17.500	149.694	105.256	1.000
8	1.096	14.600	182.686	106.718	1.000
9	1.036	16.076	166.657	105.858	1.000
10	0.897	18.298	127.084	105.930	1.000
11	0.949	8.234	127.231	118.047	1.000
12	0.955	18.186	144.754	104.775	1.000
13	1.194	6.048	199.570	117.571	1.000
14	0.910	12.436	121.757	113.217	1.000
15	1.080	17.075	181.836	103.521	1.000
16	1.145	6.800	185.534	117.148	1.000
17	1.149	5.240	184.198	119.380	1.000
18	<u>0.813</u>	<u>8.016</u>	<u>84.773</u>	<u>120.398</u>	<u>1.000</u>
19	1.031	12.219	158.810	111.299	1.000
20	1.118	5.153	174.611	119.908	1.000
21	1.051	13.354	166.729	109.356	1.000
22	0.987	15.077	149.878	108.236	1.000
23	0.843	16.217	107.203	109.732	1.000
24	0.871	19.957	121.643	104.423	1.000

25	0.888	5.786	104.587	122.103	1.000
26	0.977	15.757	147.841	107.528	1.000
27	1.116	12.937	186.357	108.710	1.000
28	1.058	13.560	169.444	108.920	1.000
29	1.104	17.827	190.296	101.933	1.000
30	1.098	7.760	172.533	116.446	1.000
31	1.128	7.903	181.973	115.792	1.000
32	1.081	16.507	181.288	104.301	1.000
33	1.086	8.481	170.046	115.597	1.000
34	0.948	18.338	142.921	104.725	1.000
35	1.128	15.292	193.755	105.073	1.000
36	1.136	6.290	181.987	118.016	1.000
37	0.820	17.030	101.311	109.223	1.000
38	1.086	15.687	181.308	105.374	1.000
39	1.019	9.252	150.342	115.589	1.000
40	1.050	11.735	163.959	111.624	1.000
41	0.859	9.302	101.197	118.078	1.000
42	1.096	9.044	173.826	114.650	1.000
43	0.996	17.491	156.295	104.797	1.000
44	0.832	14.652	101.095	111.912	1.000
45	0.975	17.307	149.555	105.502	1.000
46	0.900	14.801	122.595	110.349	1.000
47	0.813	6.010	81.625	122.848	1.000
48	0.964	19.374	149.649	102.973	1.000
49	0.908	13.043	122.031	112.475	1.000
50	1.090	5.951	167.152	119.141	1.000
51	0.915	18.699	133.422	104.994	1.000
52	1.017	16.617	161.587	105.519	1.000
53	1.059	15.269	172.388	106.513	1.000
54	1.038	18.921	171.520	101.894	1.000
55	1.095	16.367	185.269	104.212	1.000
56	0.840	5.339	89.054	123.307	1.000
57	0.988	19.867	157.638	101.764	1.000
58	1.138	9.035	186.777	113.996	1.000
59	1.047	8.596	157.969	116.051	1.000
60	0.917	6.619	114.859	120.629	1.000

61	1.085	17.698	184.296	102.533	1.000
62	0.921	6.527	115.834	120.698	1.000
63	1.101	13.694	182.922	107.907	1.000
64	1.033	7.713	152.432	117.480	1.000
65	0.989	10.397	142.942	114.521	1.000
66	1.027	8.716	152.144	116.189	1.000
67	1.095	10.721	176.318	112.266	1.000
68	0.827	19.003	106.668	106.635	1.000
69	0.887	6.071	104.616	121.757	1.000
70	1.137	13.899	194.269	106.922	1.000
71	0.874	12.931	111.610	113.238	1.000
72	1.086	16.268	182.192	104.552	1.000
73	1.052	10.697	163.050	113.031	1.000
74	0.916	8.618	117.658	118.054	1.000
75	1.014	14.585	157.424	108.363	1.000
76	1.050	7.974	158.030	116.866	1.000
77	0.878	8.059	105.082	119.352	1.000
78	1.058	19.230	178.202	101.000	1.000
79	1.072	14.599	175.214	107.201	1.000
80	0.909	14.621	124.826	110.419	1.000
81	1.121	7.962	179.994	115.808	1.000
82	0.931	9.250	123.299	116.993	1.000
83	0.884	11.954	113.092	114.300	1.000
84	1.111	11.188	181.928	111.325	1.000
85	1.118	10.523	183.180	112.155	1.000
86	0.987	7.991	138.654	117.791	1.000
87	1.045	11.703	162.333	111.760	1.000
88	0.961	14.814	141.271	109.122	1.000
89	0.870	18.315	118.637	106.528	1.000
90	1.093	12.395	178.293	109.919	1.000
91	1.075	16.998	179.949	103.754	1.000
92	1.127	10.502	185.753	112.042	1.000
93	0.946	19.464	144.212	103.277	1.000
94	0.861	7.024	97.986	120.921	1.000
95	1.043	16.506	169.483	105.115	1.000
96	1.158	8.662	192.427	114.225	1.000

97	0.838	9.936	95.457	117.642	1.000
98	1.061	5.629	157.595	119.992	1.000
99	0.941	11.531	130.125	113.826	1.000
100	0.952	17.046	142.215	106.337	1.000

Lampiran 8 : Sertifikat Analisis

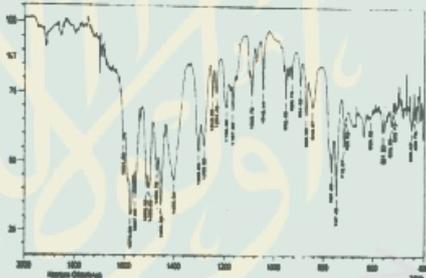
A. Natrium Diklofenak

BADAN POM RI
SERTIFIKAT PENGUJIAN
NATRIUM DIKLOFENAK
No. Kontrol 312024

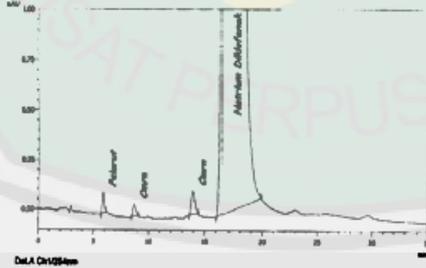
Tujuan penggunaan :
Natrium Diklofenak Baku Pembanding Farmakope Indonesia no. kontrol 312024 dapat digunakan sebagai pembanding dalam identifikasi secara spektrofotometri inframerah, kromatografi lapis tipis dan kromatografi cair kinerja tinggi; uji senyawa sejenis secara kromatografi cair kinerja tinggi; serta penetapan kadar secara kromatografi cair kinerja tinggi.

Pemerian : Serbuk hablur, putih atau sedikit kekuningan, sedikit higroskopis.

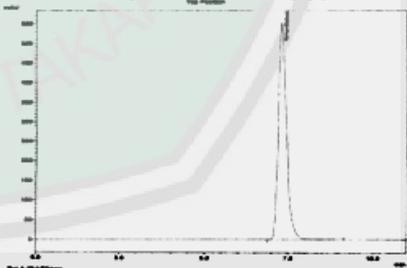
Identifikasi :
Spektrofotometri inframerah : Dispersi lebih kurang 2 mg zat dalam lebih kurang 200 mg kalium bromida menunjukkan spektrum inframerah seperti yang tercantum dalam gambar 1.
Kromatografi lapis tipis : Bercak pada kromatogram sesuai posisi dan ukuran dengan bercak larutan baku *Diclofenac Sodium USPRS* no. Lot H1F325.
Kromatografi cair kinerja tinggi : Waktu retensi puncak diklofenak sesuai dengan larutan baku *Diclofenac Sodium USPRS* no. Lot H1F325, dengan kromatogram seperti yang tercantum dalam gambar 3.



Gambar 1. Spektrum inframerah *Natrium Diklofenak*



Gambar 2. Kromatogram KCKT senyawa sejenis *Natrium Diklofenak*



Gambar 3. Kromatogram KCKT penetapan kadar *Natrium Diklofenak*

Susut penguapan : 0,30% (n = 3; SD = 0,07%)

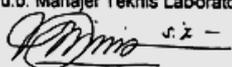
Uji senyawa sejenis secara kromatografi cair kinerja tinggi : Memenuhi kriteria. Tidak terdeteksi adanya puncak yang sesuai dengan diklofenak cemaran A. Jumlah semua cemaran adalah 0,05%, dengan kromatogram seperti yang tercantum dalam gambar 2.

Penetapan kadar :
Kromatografi cair kinerja tinggi : 99,74 ± 1,37% $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ (n = 23; RSDp = 0,34%) dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, dengan kromatogram seperti yang tercantum dalam gambar 3.

Kesimpulan : *Natrium Diklofenak* no. kontrol 312024 dapat dinyatakan sebagai Baku Pembanding Farmakope Indonesia sesuai dengan tujuan penggunaannya

Wadah dan penyimpanan : Dalam wadah kedap udara, tidak tembus cahaya.

Kepala Pusat Pengujian Obat dan Makanan Nasional
u.b. Manajer Teknis Laboratorium Bahan Baku Pembanding


Dra. Dini Prapti Karyani, M.Si
NIP. 19601223 199503 2 001

BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA
Jl. Percetakan Negara No. 23, Jakarta Pusat 10560 Telp. 4245075, Fax. : 4201427, 4245150, E-mail. : ppomn@pom.go.id

B. Asam Oleat

Oleic Acid
NF - GenAR®




Material No. 2213-05
Batch No. 0000042900
Manufactured Date: 2013-01-09
Retest Date: 2018-01-08

Certificate of Analysis

Meets I.P. Chemical Specifications, Meets I.P. Chemical Specifications, Meets F.C.C. Requirements, Meets N.F. Requirements.
GMP Manufactured Product, Food GMP Manufactured Product

Test	Specification	Result
NF - Identification A	Passes Test	PT
NF - Identification B (Acid Values)	194 - 212	205
NF - Identification C	Passes Test	PT
NF - Residue on Ignition	-- 0.1 %	< 0.1
NF - Heavy Metals (as Pb)	-- 10 ppm	< 10
NF - Acidity	Passes Test	PT
NF - Color of Solution	Passes Test	PT
NF - Iodine Value	-- 4.0	< 4.0
NF - Freezing Point	53 - 59 °C	56
NF - Assay (Oleic Acid)	-- 90.0 %	96.1
FCC - Conspiring Temperature (solidification point)	54.5 - 69.0 °C	56.0
FCC - Iodine Value	-- 4	< 1
FCC - Acid Value (Oleic Acid)	196 - 211	208
FCC - Lead (Pb)	-- 2 mg/kg	< 2
FCC - Saponification Value	197 - 212	210
FCC - Unsaponifiable Matter	-- 1.5 %	0.1
FCC - Residue on Ignition	-- 0.1 %	< 0.1
FCC - Water (H ₂ O)	-- 0.2 %	< 0.1
IP-BP - Appearance	Passes Test	PT
IP-BP - Acidity	Passes Test	PT
IP-BP - Identification A	Passes Test	PT

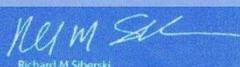
For questions on this Certificate of Analysis please contact Technical Services at 855.282.6867 or +1.610.573.2600
Avantor™ Performance Materials Inc.
3477 Corporate Parkway, Suite #200, Center Valley, PA 18034, U.S.A. Phone: 610.573.2600, Fax: 610.573.2610

Bulk - Food Chemical
Bulk - Pharmaceutical Chemical
CAUTION: For Manufacturing, processing or packaging
No Class 1, 2, 3 or other volatiles are used or produced as the
manufacturing or purification of the product.
Storage Conditions: Preserve in well-closed containers.
Country of Origin: US
Packaging Size: Pails 5kg Ch & DC
Manufacturer:

Material No. 2213-05
Batch No. 0000042900

Test	Specification	Result
IP-BP - Identification B	Passes Test	PT
IP-BP - Identification C	Passes Test	PT
IP-BP - Nickel (Ni)	-- 1 ppm	1
IP-BP - Freezing Point	53 - 59 °C	56
IP-BP - Iodine Value	-- 4.0	< 4.0
IP-BP - Oleic Acids	-- 90.0 %	96.1

Philipsburg, NJ 9009-2008, 14001-2004
Paris, KY 9901-2006
Mexico City, Mexico 9001-2008
Dordrecht, The Netherlands 9901-2008, 14001-2004, 11485-2003
Glasgow, Poland 9001-2008, 11922-2005
Selangor, Malaysia 6001-2008
Dehradun, India, 9001-2008, 14001-2004, 11485-2003
Mumbai, India, 9001-2008, 17935-2005
Pune, India 9001-2008



Richard M. Silberski
Global Director of Quality Assurance

For questions on this Certificate of Analysis please contact Technical Services at 855.282.6867 or +1.610.573.2600
Avantor™ Performance Materials Inc.
3477 Corporate Parkway, Suite #200, Center Valley, PA 18034, U.S.A. Phone: 610.573.2600, Fax: 610.573.2610

C. Carbopol 940

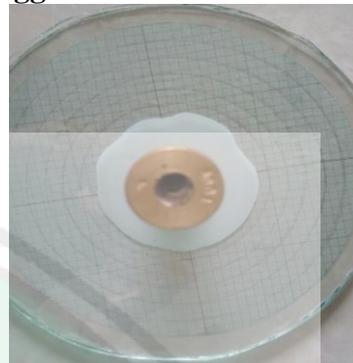
SUMITOMO SEIKA CHEMICALS CO., LTD.

Certificate Of Analysis

Product Name	AQUPEC HV-505HC		
Lot Number	83560428		
Shipping Date	May 23, 2016		
Quantity	1020.000 KG		
Analysis Date	April 27, 2016		

Item	Unit	Results	Specification
Appearance	-	White Powder	White Powder
pH of 0.5% Solution	-	3.1	2.7 - 3.3
Viscosity of Neutralized Solution at 25°C			
0.2% Solution	mPa·s	23,500	20000 - 30000
0.5% Solution	mPa·s	52,000	40000 - 60000
Loss on Drying	%	0.8	Not more than 2.0
Clarity	%	97	Not less than 96

Validity: 2 years after the Analysis Date (Except for Loss on Drying)

Lampiran 9 : Dokumentasi Alat dan Pengujian**A. Pengujian pH menggunakan alat pH meter****B. Pengujian daya sebar menggunakan ekstensiometer****C. Pengujian viskositas menggunakan viskotester Brookfield****D. Spektrofotometer UV-Vis Shimadzu****E. Alat pelepasan menggunakan alat uji disolusi Erweka**

Lampiran 10 : Perhitungan Pengambilan Bahan

1. Natrium Diklofenak

$$1\% = \frac{1}{100} \times 100 \text{ gram} = 1 \text{ gram}$$

2. Carbopol 940

$$0,8\% = \frac{0,8}{100} \times 100 \text{ gram} = 0,8 \text{ gram}$$

$$1,3\% = \frac{1,3}{100} \times 100 \text{ gram} = 1,3 \text{ gram}$$

3. TEA

$$0,4\% = \frac{0,4}{100} \times 100 \text{ gram} \times 1,13 \text{ gram/cm}^3 = 0,452 \text{ ml}$$

$$0,65\% = \frac{0,65}{100} \times 100 \text{ gram} \times 1,13 \text{ gram/cm}^3 = 0,7345 \text{ ml}$$

4. Asam Oleat

$$5\% = \frac{5}{100} \times 100 \text{ gram} \times 0,895 \text{ gram/cm}^3 = 4,475 \text{ ml}$$

$$20\% = \frac{20}{100} \times 100 \text{ gram} \times 0,895 \text{ gram/cm}^3 = 17,9 \text{ ml}$$

5. Tween 80

$$2\% = \frac{2}{100} \times 100 \text{ gram} \times 1,06 \text{ gram/cm}^3 = 2,12 \text{ ml}$$

6. Metil Paraben

$$0,18\% = \frac{1,3}{100} \times 100 \text{ gram} = 0,18 \text{ gram}$$

7. Propil Paraben

$$0,02\% = \frac{1,3}{100} \times 100 \text{ gram} = 0,02 \text{ gram}$$