



UNIVERSITAS INDONESIA

**FORMULASI MIKROEMULSI TOPIKAL MENGGUNAKAN FASE *MINYAK VIRGIN*
COCONUT OIL (VCO) DAN ISOPROPIL LAURAT DENGAN NATRIUM
DIKLOFENAK SEBAGAI MODEL OBAT**

SKRIPSI

NURHASANAH WIDIASTUTI

0806364864

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI EKSTENSI

DEPOK

DESEMBER 2010



UNIVERSITAS INDONESIA

**FORMULASI MIKROEMULSI TOPIKAL MENGGUNAKAN FASE *MINYAK VIRGIN*
COCONUT OIL (VCO) DAN ISOPROPIL LAURAT DENGAN NATRIUM
DIKLOFENAK SEBAGAI MODEL OBAT**

NURHASANAH WIDIASTUTI

0806364864

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI EKSTENSI

DEPOK

DESEMBER 2010

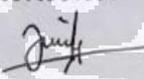
HALAMAN PENGESAHAN

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua Sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Nurhasanah Widiastuti

NPM : 0806364864

Tanda Tangan : 

Tanggal : 30-12-2010

HALAMAN PENGESAHAN

Sripsi ini diajukan oleh :
Nama : Nurhasanah Widiastuti
NPM : 0806364864
Program Studi : Sarjana Farmasi Ekstensi
Judul Skripsi : Formulasi Mikroemulsi Topikal Menggunakan Fase Minyak *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan Isopropil Laurat dengan Natrium Diklofenak Sebagai Model Obat

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi, Ekstensi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Pharm. Dr. Joshita Djajadisastra ()
Pembimbing II : Dr. Iskandarsyah, M.S., Apt ()
Penguji I : Dra. Azizahwati, M.S., Apt ()
Penguji II : Prof. Dr. Effionora, M.S. ()
Penguji III : Dr. Jahja Atmadja ()

Ditetapkan di : Depok
Tanggal : 30-12-2010

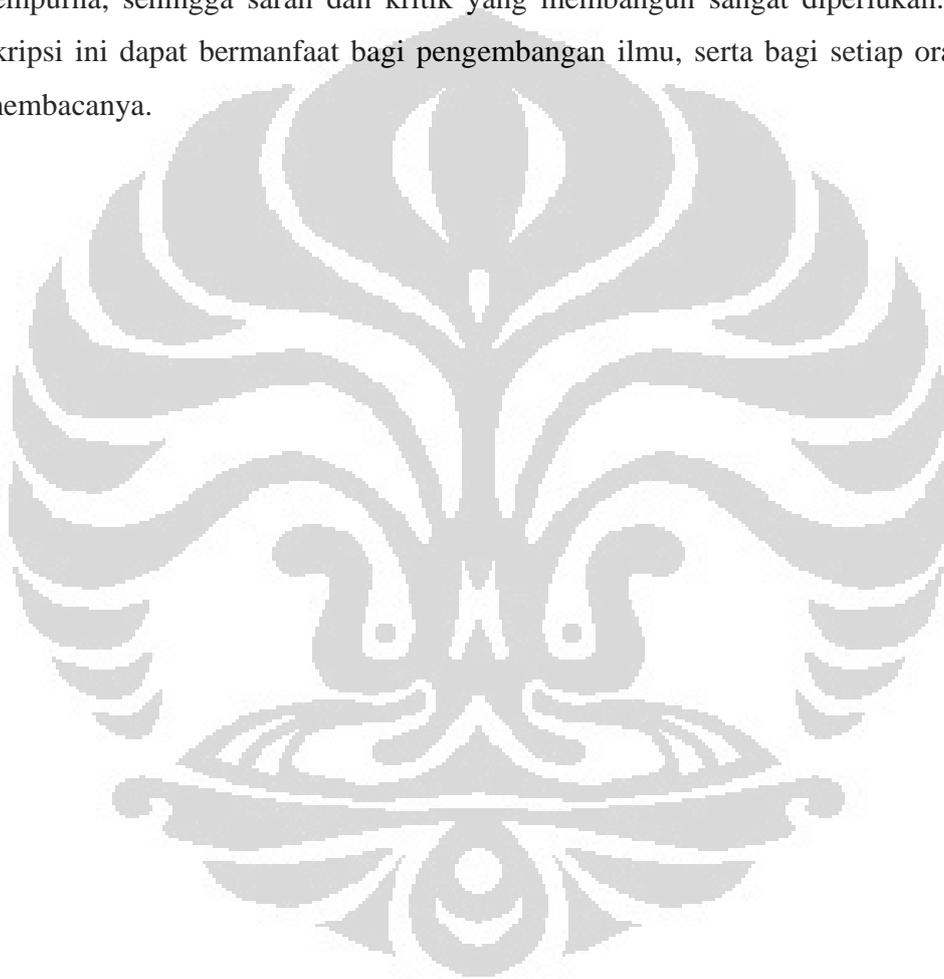
KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT atas berkat, rahmat, dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Sholawat dan salam juga senantiasa tercurah kepada Rasulullah SAW. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Penulis mengucapkan rasa hormat dan terima kasih kepada :

1. Ibu Prof. Dr. Yahdiana Harahap, M.S., sebagai Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI.
2. Bapak Dr. Abdul Munim, M.Si., sebagai Ketua Program Sarjana Ekstensi Departemen Farmasi FMIPA UI.
3. Ibu Pharm. Dr. Joshita Djajadisastra, M.S., PhD., sebagai dosen pembimbing I dan Bapak Dr. Iskandarsyah, M.S., Apt sebagai pembimbing II atas segala bimbingan dan saran yang begitu besar selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
4. Ibu Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc., sebagai Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan dan saran selama penulis menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI
5. Seluruh dosen/staf pengajar Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala bantuan yang diberikan, terutama pada saat penelitian berlangsung.
6. Keluargaku tercinta, mama, papa, adik-adik, om, tante atas segala dukungan, semangat, dan doa yang diberikan.
7. Teman-teman yang telah membantu dalam penelitian ini, serta anak-anak angkatan 2008 atas semangat, dan kebersamaannya.
8. Seluruh pegawai dan laboran Departemen Farmasi atas bantuan selama penulis melakukan penelitian.

9. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah memberikan bantuan selama masa penelitian dan penyusunan skripsi.

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



Penulis

2010

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nurhasanah Widiastuti
NPM : 0806364864
Program Studi : Ekstensi
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis karya : Skripsi

demikian pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

Formulasi Mikroemulsi Topikal Menggunakan Fase Minyak *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan Isopropil Laurat Dengan Natrium Diklofenak Sebagai Model Obat beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan memelihara tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 30 Desember 2010

Yang menyatakan



(Nurhasanah Widiastuti)

ABSTRAK

Nama : Nurhasanah Widiastuti

Program Studi : Ekstensi Farmasi

Judul : Formulasi Mikroemulsi Topikal Menggunakan Fase Minyak *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan Isopropil Laurat Dengan Natrium Diklofenak Sebagai Model Obat

Natrium diklofenak adalah obat antiinflamasi yang agak sukar larut dalam air, dapat mengiritasi lambung, dan mengalami metabolisme lintas pertama, untuk mengatasi hal tersebut, natrium diklofenak dibuat dalam bentuk sediaan mikroemulsi topikal. Penelitian ini bertujuan untuk membuat sediaan mikroemulsi yang jernih dan stabil, serta diharapkan dapat meningkatkan kelarutan zat aktif dan diabsorpsi dengan baik di kulit. Formulasi menggunakan dua jenis fase minyak, yaitu *Virgin Coconut Oil* (formula A) yang dibandingkan dengan isopropil laurat (formula B) dengan natrium diklofenak sebagai model obat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa mikroemulsi yang menggunakan isopropil laurat sebagai fase minyak lebih stabil secara fisik selama penyimpanan 2 bulan pada suhu kamar dibandingkan form

ulasi dengan isopropil laurat. Uji penetrasi natrium diklofenak dengan menggunakan sel difusi *franz* selama 8 jam memberikan hasil penetrasi sebesar $969,6822 \pm 5,3533$ pada formula A dan $929,8052 \pm 1,6524$ pada formula B.

Kata kunci : mikroemulsi, *Virgin Coconut Oil* (VCO), isopropil laurat, natrium diklofenak

Bibliografi : 35 (1978 – 2010)

ABSTRACT

Name : Nurhasanah Widiastuti

Study Program : Extension Pharmacy

Title : Formulation of Topical Microemulsion Using Oil Phase of *Virgin Coconut Oil* (VCO) And Isopropyl Laurat With Diclofenac Sodium As Drug Model

Diclofenac sodium is poorly soluble anti-inflammatory drug, that can irritate the gastrointestinal tract and has first pass effect, to overcome this problem, diclofenac sodium was made in topical microemulsion dosage form. The aim of this study was to make a good microemulsion, increase the solubility of diclofenac sodium, and can be absorbed through the skin. Formulation using two types of oil phase, *Virgin Coconut Oil* (VCO) and isopropyl laurat with diclofenac sodium as a model of drug. The result showed that the microemulsion with isopropyl laurat as oil phase was more physically stable during two months in room temperature than formulation using isopropyl laurat. The penetration test using franz diffusion cell for 8 hour, showed $969,6822 \pm 5,3533$ to formulation A and $929,8052 \pm 1,6524$ to formulation B.

Keyword : microemulsion, *Virgin Coconut Oil* (VCO), isopropyl laurat, diclofenac sodium

Bibliografy : 35 (1978-2010)

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITA.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	vii
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACK.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Tujuan.....	2
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Mikroemulsi.....	3
2.1 Natrium diklofenak.....	4
2.3 Surfaktan.....	5
2.4 Kosurfaktan.....	6
2.5 Kulit.....	7
2.6 Absorpsi percutan.....	9
2.7 Bahan penyusun mikroemulsi.....	11
BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN	

3.1 Alat.....	14
3.2 Bahan.....	14
3.3 Cara kerja.....	14
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Hasil.....	20
4.2 Pembahasan.....	24
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan.....	32
5.2 Saran.....	32
DAFTAR REFERENSI.....	33



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Struktur natrium diklofenak.....	4
Gambar 2.2	Struktur kulit.....	9
Gambar 2.3	Rute penetrasi obat.....	10
Gambar 4.1	Hasil pengamatan organoleptis sediaan mikroemulsi pada penyimpanan suhu kamar setiap 2 minggu selama 8 minggu.....	37
Gambar 4.2	Hasil pengamatan organoleptis sediaan mikroemulsi pada penyimpanan suhu hangat setiap 2 minggu selama 8 minggu.....	38
Gambar 4.3	Hasil pengamatan organoleptis sediaan mikroemulsi pada penyimpanan suhu dingin setiap 2 minggu selama 8 minggu.....	39
Gambar 4.4	Foto hasil pengamatan organoleptis sebelum dan sesudah uji sentrifugasi.....	40
Gambar 4.5	Foto hasil pengamatan organoleptis sebelum dan sesudah <i>Cycling Test</i>	40
Gambar 4.6	Grafik hubungan waktu penyimpanan terhadap pH setiap minggu selama penyimpanan 8 minggu.....	41
Gambar 4.7	Laju alir mikroemulsi formula A minggu ke-0.....	42
Gambar 4.8	Laju alir mikroemulsi formula A minggu ke-8.....	42
Gambar 4.9	Laju alir mikroemulsi formula A minggu ke-0.....	43
Gambar 4.10	Laju alir mikroemulsi formula A minggu ke-8.....	43
Gambar 4.11	Kurva serapan natrium diklofenak dalam buffer fosfat pH 7,4 pada λ 276,0 nm.....	44
Gambar 4,12	Hasil uji penetrasi formula A dan formula B dalam dapar fosfat pH 7,4 selama 8 jam.....	44

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Komposisi formulasi sediaan mikroemulsi.....	4
Tabel 4.1	Hasil sediaan mikroemulsi pada minggu ke-0.....	45
Tabel 4.2	Hasil pengamatan organoleptis sediaan mikroemulsi pada suhu kamar setiap 2 minggu selama penyimpanan 8 minggu.....	45
Tabel 4.3	Hasil pengamatan organoleptis sediaan mikroemulsi pada suhu hangat setiap 2 minggu selama penyimpanan 8 minggu.....	46
Tabel 4.4	Hasil pengamatan organoleptis sediaan mikroemulsi pada suhu dingin setiap 2 minggu selama penyimpanan 8 minggu.....	47
Tabel 4.5	Hasil pengukuran pH sediaan mikroemulsi pada suhu kamar ($29^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$) suhu hangat ($40^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$), dan suhu dingin ($4^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu.....	48
Tabel 4.6	Hasil pengukuran tegangan permukaan sediaan mikroemulsi pada suhu kamar ($29^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$) setiap 2 minggu selama 8 minggu.....	48
Tabel 4.7	Hasil pengukuran viskositas mikroemulsi VCO pada minggu ke-0..	49
Tabel 4.8	Hasil pengukuran viskositas mikroemulsi VCO pada minggu ke-8..	49
Tabel 4.9	Hasil pengukuran viskositas mikroemulsi isopropil laurat pada minggu ke-0.....	50
Tabel 4.10	Hasil pengukuran viskositas mikroemulsi isopropil laurat pada minggu ke-8.....	50
Tabel 4.11	Data serapan natrium diklofenak dalam buffer fosfat pH 7,4 pada λ 276,0 nm.....	51
Tabel 4.12	Data absorpsi uji penetrasi natrium diklofenak dalam larutan buffer fosfat pH 7,4.....	52
Tabel 4.13	Hasil uji penetrasi natrium diklofenak dalam larutan dapar fosfat pH 7,4.....	52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Cara perhitungan bobot jenis.....	53
Lampiran 2. Perhitungan tegangan permukaan <i>Virgin Coconut Oil</i> (VCO) dan tegangan antarmuka vco-air.....	54
Lampiran 3. Perhitungan tegangan permukaan isopropil laurat dan tegangan antarmuka isopropil laurat-air.....	56
Lampiran 4. Perhitungan jumlah penetrasi obat pada menit ke-120.....	58
Lampiran 5. Jumlah fluks natrium diklofenak.....	59
Lampiran 6. Data ukuran partikel mikroemulsi <i>Virgin Coconut Oil</i> (VCO)...	60
Lampiran 7. Data ukuran partikel mikroemulsi isopropil laurat.....	61
Lampiran 8. Sertifikat analisis natrium diklofenak.....	62
Lampiran 9. Sertifikat analisis isopropil laurat.....	63
Lampiran 10. Hasil analisa vco.....	64
Lampiran 11. Sertifikat analisis Tween 80.....	65

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sebagian besar obat merupakan senyawa lipofil dan mempunyai kelarutan yang kurang baik dalam air. Kelarutan suatu zat memegang peranan penting dalam formulasi suatu sediaan farmasi. Salah satu cara yang dilakukan oleh industri farmasi untuk meningkatkan kelarutan suatu obat adalah dengan membuat sediaan mikroemulsi (Bajpai, M., P.K. Sharma, & A. Mittal, 2009).

Mikroemulsi merupakan dispersi koloid yang terdiri dari fase air, fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan. Kelebihan mikroemulsi dibandingkan dengan emulsi biasa, antara lain stabil secara termodinamika, transparan, meningkatkan bioavailabilitas, serta memiliki kemampuan berpenetrasi yang baik. Pada penggunaan secara topikal, mikroemulsi lebih mudah menembus kulit karena mempunyai ukuran partikel yang kecil dan memiliki fase air dan minyak, sehingga dapat mempengaruhi permeabilitas obat ke dalam kulit (Chandra, A & P.K Sharma, 2008).

Formulasi mempunyai peranan yang penting dalam keberhasilan pembuatan mikroemulsi. Dalam penelitian ini, fase minyak yang digunakan adalah *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan sebagai pembanding digunakan isopropil laurat.

Virgin Coconut Oil merupakan minyak kelapa murni yang terbuat dari daging kelapa segar yang diolah dalam suhu rendah atau tanpa melalui pemanasan, sehingga kandungan yang penting dalam minyak tetap dapat dipertahankan. Minyak tersebut mempunyai kandungan asam laurat sebagai asam lemak jenuh dengan kadar yang sangat tinggi (50,5%). Asam lemak ini mudah diserap oleh tubuh karena ukuran molekulnya tidak terlalu besar seperti asam lemak rantai panjang (Prabawati, 2005). Kandungan asam lemak (terutama asam laurat dan oleat) dalam VCO berpotensi untuk dikembangkan sebagai bahan pembawa sediaan obat, diantaranya sebagai peningkat penetrasi dan *moisturizer* (Lucida, H., Salman, & M.S. Hervian, 2008).

Senyawa ester asam lemak merupakan bahan kimia yang banyak digunakan pada produk kosmetika dan pangan. Pada produk kosmetika, senyawa ester asam lemak berperan sebagai *emollient* dan *emulsifier* dalam produk lotions, krim, dan kosmetika sejenisnya. Salah satu senyawa ester asam lemak adalah isopropil laurat. Isopropil laurat adalah reaksi esterifikasi antara asam laurat dengan isopropyl alkohol (Hilyati, Wuryaningsih, & Y. Irawan, 2003).

Mikroemulsi dikembangkan untuk senyawa yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air, serta untuk meningkatkan absorpsi dari obat. Dalam pembuatan formula mikroemulsi ini, model yang digunakan adalah natrium diklofenak.

Natrium diklofenak merupakan golongan obat AINS (Analgetik Inflamasi Non Steroid). Obat ini terikat 99% pada protein plasma dan mengalami *first past effect* sebesar 40-50 %, serta menyebabkan gangguan gastrointestinal (Wilmana, P.F, 1995). Natrium diklofenak dalam penelitian ini diberikan melalui rute topikal dengan cara dibuat mikroemulsi untuk mengurangi efek samping dan *first past effect*.

Evaluasi keberhasilan mikroemulsi dilakukan dengan mengukur tegangan antarmuka, mengukur ukuran partikel mikroemulsi, menghitung bobot jenis, mengukur pH, uji kestabilan fisik, mengukur viskositas, laju alir, dan uji sentrifugasi. Sedangkan parameter keberhasilan pembawa diuji dengan mengukur jumlah obat yang terpenetrasi melalui kulit.

1.2 TUJUAN PENELITIAN

- 1.2.1 Membuat dan mengevaluasi sediaan mikroemulsi topikal yang jernih dan stabil menggunakan fase minyak VCO dan isopropil laurat dengan natrium diklofenak sebagai model obat.
- 1.2.2 Mengukur jumlah obat yang dapat berpenetrasi dari sediaan mikroemulsi topikal yang menggunakan fase minyak *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan dibandingkan dengan mikroemulsi yang menggunakan fase minyak isopropil laurat.

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Mikroemulsi

Pada tahun 1943, Hoar dan Schulman mengidentifikasi dispersi minyak dalam air (m/a) transparan sebagai tipe baru dispersi koloid, dan diberi nama *oleopathic hydrimicelle*. Pada tahun 1955, sistem tersebut dikenal sebagai *swollen miceller solution* atau *transparent emulsion*. Pada tahun 1959, Schulman memperkenalkan mikroemulsi sebagai larutan transparan yang dihasilkan dari titrasi emulsi dengan alkohol, seperti pentanol atau heksanol. Pada tahun 1968, istilah mikroemulsi telah banyak dikenal (Gilberg, G., 1984).

Mikroemulsi merupakan sistem dispersi yang terdiri dari minyak, air, surfaktan, dan kosurfaktan. Adanya surfaktan dan kosurfaktan dalam sistem menurunkan tegangan permukaan, sehingga mikroemulsi stabil secara termodinamika. Mikroemulsi mempunyai ukuran partikel sangat kecil, yaitu sekitar 5 nm – 140 nm, sehingga membuat mikroemulsi terlihat transparan (Chandra, A. & P.K. Sharma, 2008).

Menurut Winsor, mikroemulsi dibagi menjadi 3 tipe, yaitu : minyak dalam air (m/a) jika jumlah volume minyak lebih kecil daripada volume air, air dalam minyak (a/m) jika jumlah volume air lebih kecil daripada volume minyak, *bicontinuous* adalah transisi dari mikroemulsi tipe m/a atau a/m yang terbentuk dengan mengubah volume minyak dan air. Tipe mikroemulsi bergantung pada konsentrasi dan sifat kimia surfaktan, minyak, dan bahan terlarut di dalamnya (Bakan, J.A., 1995).

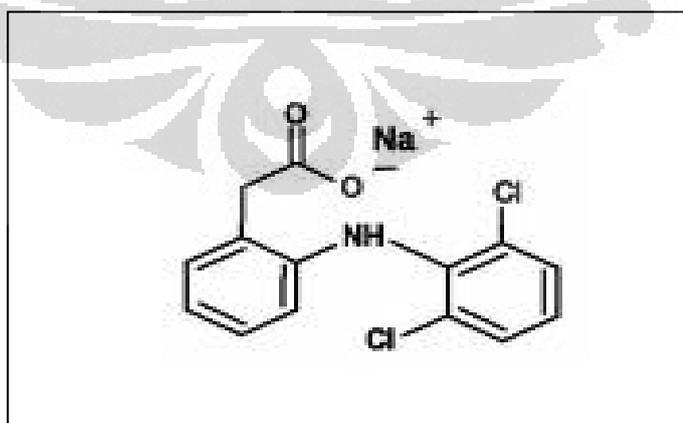
Mikroemulsi memiliki beberapa keuntungan dibandingkan bentuk sediaan lainnya, yaitu stabil secara termodinamika, transparan, meningkatkan kelarutan senyawa lipofilik, meningkatkan bioavailabilitas obat, memiliki kemampuan berpenetrasi yang baik, serta dalam proses pembuatannya membutuhkan energi yang kecil. Mikroemulsi dapat menghantarkan obat dalam berbagai rute, seperti topikal, oral, dan intravena. Pada penggunaan secara topikal, mikroemulsi lebih mudah menembus kulit karena mempunyai ukuran partikel yang kecil dan

memiliki fase air dan minyak, sehingga dapat mempengaruhi permeabilitas obat ke dalam kulit (Chandra, A. & P.K. Sharma, 2008).

Pembentukan mikroemulsi membutuhkan surfaktan dalam jumlah yang besar jika dibandingkan dengan emulsi biasa. Surfaktan dapat mensolubilisasi sejumlah besar minyak dan air yang berada dalam sistem dan menurunkan tegangan antarmuka antara dua fase. Jumlah dan sifat surfaktan yang dibutuhkan tergantung pada dua fase cairan yang digunakan untuk membentuk mikroemulsi. Toksisitas yang dapat terjadi karena penggunaan surfaktan dalam jumlah besar dapat dikurangi dengan menggunakan surfaktan alami atau menggunakan surfaktan non ionik, seperti tween dan span (Ansel, H.C., L.V. Allen, & N.G. Proovich, 1999).

2.2 Natrium diklofenak

Natrium diklofenak mempunyai rumus molekul $C_{14}H_{10}Cl_2NO_2Na$ dan bobot molekul 318,1. Natrium diklofenak memiliki nama structural Natrium [2-(2,6-dikloroanilin)fenil] asetat dan nama dagang Voltaren[®], Voltarol[®], Diclon[®], Diclofex[®], Difene[®], Cataflam[®], Rhumalgam[®], Solare[®], dan Abitren[®]. Pemerian dari natrium diklofenak adalah kristal putih, tidak berbau, dan sedikit higroskopis dengan titik lebur 283°-285°C. Natrium diklofenak larut dalam alkohol, agak sukar larut dalam air, praktis tidak larut dalam eter, larut dalam metil alkohol (Lund, W., 1994). Berikut adalah rumus bangun natrium diklofenak.



Gambar 2.1. Struktur natrium diklofenak
(Soewandhi, S.N., A. Rulyaqien, & R. Indardini, 2007)

Natrium diklofenak merupakan Analgetik Inflamasi Non Steroid (AINS). Mekanisme kerjanya dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX), sehingga sintesis prostaglandin dihambat. Umumnya bersifat anti-inflamasi, analgesik, dan antipiretik. Efek antipiretiknya baru terlihat pada dosis yang lebih besar daripada efek analgesiknya, dan relatif lebih toksik daripada antipiretik klasik, maka hanya digunakan untuk terapi penyakit inflamasi sendi, seperti arthritis rheumatoid, osteoarthritis, spondilitis ankilosa, dan penyakit pirai. Absorpsi natrium diklofenak melalui saluran cerna berlangsung cepat. Obat ini terikat 99% pada protein plasma dan mengalami efek lintas pertama sebesar 40-50%. Walaupun waktu paruh singkat yakni 1-3 jam, natrium diklofenak diakumulasi di cairan sinova, sehingga efek terapi di sendi jauh lebih panjang dari waktu paruh obat tersebut. Efek samping yang lazim adalah mual, gastritis, eritema kulit, dan sakit kepala sama seperti obat AINS, sehingga pemakaian obat ini harus berhati-hati pada penderita tukak lambung (Wilmana, P.F., 1995).

Metabolisme natrium diklofenak pada pemberian topikal mirip dengan oral. Sejumlah kecil natrium diklofenak dan metabolitnya muncul dalam plasma. Pemberian topikal natrium diklofenak dibandingkan pemberian oral melalui nanoemulsi krim menunjukkan konsentrasi obat 4-6 kali lebih rendah dalam plasma, 60-80 kali lebih tinggi pada jaringan otot, dan sekitar 9 kali lebih tinggi pada sendi (Rubino, A.L. 2006).

2.3 Surfaktan

Surfaktan terdiri atas gugus polar dan non polar. Adsorpsi molekul surfaktan di permukaan cairan akan menurunkan tegangan permukaan dan adsorpsi diantara cairan akan menurunkan tegangan antar muka. Tegangan permukaan adalah gaya per satuan panjang yang harus diberikan sejajar pada permukaan yang harus diberikan sejajar pada permukaan untuk mengimbangi tarikan ke dalam. Tegangan antar muka adalah gaya per satuan panjang yang terdapat pada antar muka dua fase cair yang tidak bercampur. Tegangan antar muka selalu lebih kecil daripada tegangan permukaan karena gaya adhesif antara dua fase cair membentuk suatu fase cair atau suatu fase gas berada bersama-sama.

Jadi, bila dua cairan bercampur dengan sempurna, tidak ada tegangan antar muka yang terjadi (Martin, A., J.Swarbrick, & A. Cammarata, 1983).

Surfaktan dapat digolongkan menjadi 4 jenis, yaitu (Wilkinson, J.B. & Moore, R.J., 1982).

1. Anionik

Bagian hidrofilik dari surfaktan ini bermuatan negatif, contohnya adalah Na-lauril sulfat, alkil benzene sulfonat, bis-2-ethyl heksilsulfosuksinat (AOT).

2. Kationik

Bagian hidrofilik dari surfaktan bermuatan positif. Contohnya adalah benzalkonium klorida dan garam alkil ammonium kuartener [(contohnya heksadesil trimetil-ammonium bromida (CATB) dan didodesilammoniumbromida (DDAB)].

3. Amfolitik

Bagian hidrofilik dari surfaktan dapat bersifat anionik atau kationik, tergantung pada pH. Pada pH tinggi bersifat anionik, pada pH sedang anionik dan kationik, dan pada pH rendah bersifat kationik. Contohnya adalah N-dodesil-N, N-dimetil betain, sulfobetain, lesitin.

4. Non ionik

Bagian hidrofilik dari surfaktan tidak bermuatan. Surfaktan ini kompatibel dengan surfaktan lain dan mempunyai range pH yang luas. Contohnya adalah cetomacrogol, brij, span, tween. Cetomacrogol dan brij adalah senyawa polioksietilen mono ester. Span adalah sorbitan ester, sedangkan tween adalah sorbitan ester yang dihubungkan dengan rantai polioksietilen, sehingga disebut polisorbitat.

Surfaktan dengan nilai HLB rendah (5-6) akan membentuk tipe air dalam minyak (a/m), sedangkan surfaktan dengan nilai HLB tinggi (8-18) akan membentuk tipe minyak dalam air (m/a) (Rosen, M.J. 1978)

2.4 Kosurfaktan

Sebagian besar surfaktan tidak cukup untuk menurunkan tegangan antar muka minyak-air untuk membentuk mikroemulsi. Kosurfaktan ditambahkan untuk membantu menurunkan tegangan antar muka fase minyak-air. Penambahan

kosurfaktan berperan dalam pembentukan droplet mikroemulsi, sehingga meningkatkan solubilisasi gugus non polar.

Kosurfaktan yang paling sesuai umumnya alkohol rantai pendek dan sedang (C3-C8) yang dapat berdifusi cepat diantara fase minyak dan air. Rantai alkohol sedang seperti pentanol dan heksanol merupakan kosurfaktan yang efektif, tetapi memiliki potensi iritasi yang tinggi. Sehingga beberapa peneliti telah meneliti kemungkinan menggunakan surfaktan non ionik (polioksilen alkohol eter) sebagai surfaktan untuk mengatasi hal tersebut (Bakan, J.A., 1995).

2.5 Kulit

Kulit merupakan organ terbesar dan terberat dari tubuh yang menutupi seluruh permukaan tubuh dengan berat sekitar 15% berat tubuh dan tebal sekitar 1-2 mm (Wasiatmadja, S.M., 1997).

Fungsi kulit antara lain (Bloom, F., 1994) :

1. Melindungi jaringan dan organ di dalam tubuh terhadap trauma mekanik, radiasi, dan sebagai barrier dari mikroorganisme pathogen.
2. Mencegah dehidrasi dengan cara melindungi tubuh dari kehilangan cairan elektrolit.
3. Melindungi tubuh dari pengaruh suhu.
4. Membantu pembuangan zat sisa melalui keringat.
5. Reseptor terhadap sentuhan, rasa nyeri, panas, dingin.
6. Sintesis vitamin D dengan bantuan sinar ultraviolet.

Kulit dibagi menjadi 3 lapisan, yaitu : epidermis, dermis, dan hipodermis (Wasiatmadja, S.M., 1997)

1. Epidermis

Epidermis merupakan lapisan kulit terluar yang mengandung reseptor-reseptor sensorik untuk sentuhan, suhu, dan nyeri yang terdiri dari lima lapisan, yaitu :

a. Stratum korneum

Membran lapisan stratum korneum terdiri dari sel keratinosit yang terjerat dalam matrik lipida. Kadar air lapisan stratum korneum hanya sekitar 20%. Sifat

barrier stratum korneum tergantung dari komposisi lapisan yang terdiri dari 5% lipid polar, 80% lipid netral, dan 18% spingolipid.

b. Stratum lusidum

Setiap selnya tidak dapat dikenali dengan jelas dalam bentuk yang utuh. Lapisan ini merupakan lapisan tebal yang umumnya berbentuk pipih dan inti selnya tidak jelas atau tidak ada.

c. Stratum granulosum

Stratum granulosum mengandung granula basofil yang disebut *keratohyalin*.

d. Stratum spinosum

Lapisan ini terdiri dari sel berbentuk poligonal. Diantara sel tersebut terdapat jembatan antar sel desmosom yang dapat pecah, sehingga melanosit dan leukosit akan bermigrasi.

e. Stratum basal

Terdapat dua jenis sel, yaitu sel-sel berbentuk kolumnar dan sel pembentuk melanin (melanosit) yang mengandung bahan pembentuk melanin.

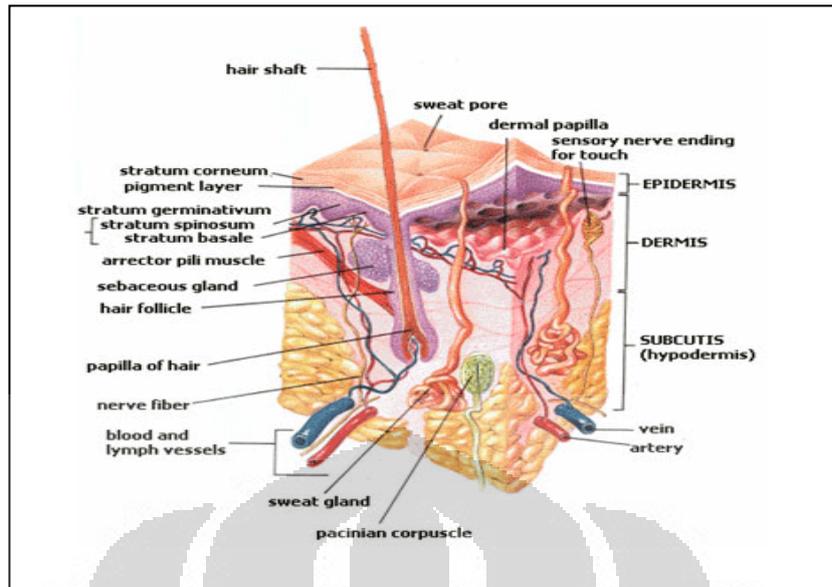
2. Dermis

Terletak tepat di bawah epidermis. Lapisan dermis terbagi atas :

- a. Lapisan papilari, yaitu bagian yang menonjol ke dalam epidermis yang berisi ujung serabut saraf dan pembuluh darah.
- b. Lapisan reticular, bagian bawah dermis yang berhubungan dengan subkutis, terdiri atas serabut penunjang kolagen, elastin, dan retikulin.

3. Hipodermis

Lapisan ini terdapat di bawah dermis yang terdiri atas jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak di dalamnya, yang merupakan sel bulat, besar, dengan inti yang terdesak ke pinggir karena sitoplasma lemak yang bertambah.



Gambar 2.2 Struktur kulit
(Hilfi, L. 2009)

2.6 Absorpsi perkutan

Absorpsi perkutan adalah absorpsi obat ke dalam stratum korneum dan berlanjut obat menembus lapisan di bawahnya, serta akhirnya obat masuk ke dalam sirkulasi darah. Lapisan yang mengontrol penetrasi obat disebut stratum korneum dengan ketebalan 15-20 μm , yang merupakan *barrier* efektif untuk penetrasi.

Penetrasi melalui stratum korneum terjadi melalui dua mekanisme, yaitu :

1. Absorpsi transepidermal

Merupakan jalur utama penetrasi obat karena permukaan epidermis lebih luas daripada permukaan kelenjar keringat. Proses penetrasi melalui stratum korneum memiliki dua jalur, yaitu :

a. Jalur transeuler (intraseuler)

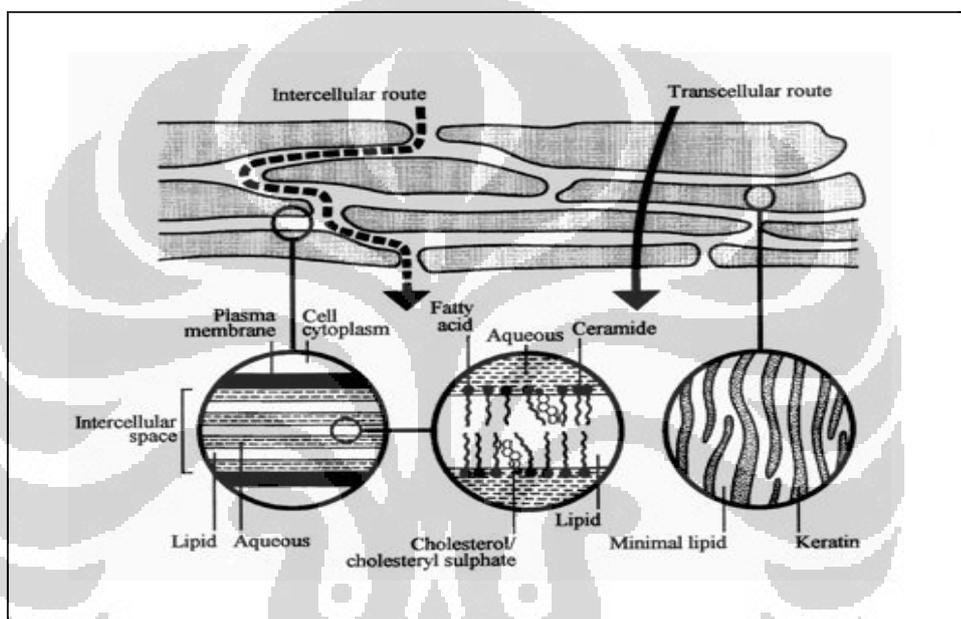
Obat akan melewati kulit secara langsung melalui membran fosfolipid dan keratinosit yang merupakan kandungan utama stratum korneum. Obat yang bersifat hidrofilik lebih cenderung berpenetrasi melalui jalur ini karena obat hidrofilik akan membentuk ikatan hydrogen dengan bagian protein dalam lapisan filament protein.

b. Jalur interseluler

Obat menembus lapisan kulit melalui ruang antar sel dari kulit, sehingga jalurnya menjadi berliku dan lebih panjang. Obat yang bersifat lipofilik akan lebih cenderung berpenetrasi melalui cara ini karena akan larut dalam lemak yang terdapat di antara filamen.

2. Absorpsi transapendageal

Jalur penetrasi obat melalui folikel rambut dan kelenjar keringat karena ada pori-pori diantaranya, sehingga obat dapat berpenetrasi.



Gambar 2.3 Rute penetrasi obat
(Hendriati, L., 2008)

Pemberian obat secara transdermal memiliki beberapa keuntungan, antara lain menghindari obat dalam saluran cerna, sehingga mencegah terjadinya interaksi dengan obat lain, makanan, minuman, dan pH saluran cerna. Selain itu, meningkatkan penerimaan pasien; menghindari lintas metabolik pertama; untuk obat yang memiliki dosis terapi yang sempit; untuk obat yang memiliki waktu paruh yang pendek; dan pengobatan dapat dihentikan dengan cepat.

Kekurangan pemberian secara transdermal, yaitu : tidak dapat digunakan untuk obat dengan dosis yang besar, dapat mengiritasi kulit, sediaan mungkin tidak melekat dengan baik pada semua jenis kulit, dan tidak ekonomis untuk beberapa pasien (Ronade, V. & M. A. Hollinger, 2004).

2.7 Bahan penyusun mikroemulsi

2.7.1 Virgin Coconut Oil (VCO)

Virgin Coconut Oil merupakan minyak kelapa murni yang terbuat dari daging kelapa segar yang diolah dalam suhu rendah atau tanpa melalui pemanasan, sehingga kandungan yang penting dalam minyak tetap dapat dipertahankan.

VCO mengandung asam lemak jenuh, antara lain asam kaproat (0,2%), asam kaprilat (6,1%), asam kaprat (8,6%), asam laurat (50,50%), asam miristat (16,18%), asam palmitat (7,5%), asam stearat (1,50%), asam arakidonat (0,02%). Sedangkan asam lemak tidak jenuhnya antara lain asam palmitoleat (0,20%), asam oleat (6,50%), asam linoleat (2,70%).

VCO mengandung asam laurat yang sangat tinggi, yaitu suatu lemak jenuh berantai sedang yang biasa disebut dengan *medium chain fatty acid* (MCFA). Dalam tubuh asam laurat akan diubah menjadi monolaurin atau senyawa monogliserida yang mempunyai sifat antivirus, antibakteri, dan antiprotozoa (Prabawati, S., 2005).

VCO biasa digunakan untuk kesehatan dan kosmetik. Kandungan asam lemak (terutama asam laurat dan oleat) dalam VCO berpotensi untuk dikembangkan sebagai bahan pembawa sediaan obat, diantaranya sebagai peningkat penetrasi dan *moisturizer* (Lucida, H., Salman, & M.S. Hervian, 2008).

2.7.2 Isopropil laurat

Isopropil laurat merupakan senyawa ester asam lemak berupa reaksi esterifikasi antara asam laurat dengan isopropil alkohol. Senyawa ester asam lemak merupakan bahan kimia yang banyak digunakan pada produk kosmetika dan pangan. Pada produk kosmetika, senyawa ester asam lemak berperan sebagai *emollient* dan *emulsifier* dalam produk lotions, krim, dan kosmetika sejenisnya (Hilyati, Wuryaningsih, & Y. Irawan, 2003).

2.7.3 Tween 80

Tween 80 adalah surfaktan golongan ionik yang mempunyai rumus molekul $C_{64}H_{124}O_{26}$ dengan berat molekul 1310. Tween 80 memiliki pemerian cairan berwarna kuning, mempunyai bau yang khas, memberikan rasa hangat pada

kulit, dan rasanya pahit. Tween 80 dapat bercampur dengan air, alkohol, kloroform, eter, etil, etil asetat, dan metal alkohol. HLB Tween 80 adalah 15. Stabil terhadap elektrolit dan asam lemah. Sebaiknya disimpan di dalam wadah yang tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dan di tempat yang sejuk dan kering.

Tween 80 adalah golongan surfaktan non ionik hidrofilik yang digunakan secara luas sebagai *emulsifying agent* dalam pembuatan emulsi minyak dalam air. Tidak bersifat toksik dan tidak menimbulkan iritasi (Wade, A. & P.J. Weller, 1994).

2.7.4 Etanol

Pemerian etanol adalah jernih, tidak berwarna, mudah menguap, berbau karakteristik, dan rasa terbakar dengan rumus molekul C_2H_6OH dan berat molekul 46,07. Etanol dapat bercampur dengan kloroform, gliserin, eter, dan air. Etanol memiliki fungsi sebagai pengawet, desinfektan, peningkat penetrasi, dan pelarut (Wade, A. & P.J. Weller, 1994).

2.7.5 Propilen glikol

Cairan jernih, tidak berwarna, kental, tidak berbau, rasa sedikit manis dan pedas seperti gliserin. Propilen glikol mempunyai rumus molekul $C_3H_8O_2$ dengan berat molekul 76,09. Propilen glikol dapat bercampur dengan aseton, kloroform, etanol, gliserin, dan air; larut dalam 6 bagian eter, tidak bercampur dengan minyak mineral, tetapi larut dalam beberapa minyak esensial.

Propilen glikol berfungsi sebagai pengawet antimikroba, desinfektan, humektan, *plasticizer*, pelarut, *stabilizer*, dan kosolvent yang dapat bercampur air (Wade, A. & P.J. Weller, 1994).

2.7.6 Nipagin

Nipagin atau metil paraben adalah antimikroba yang memiliki rumus molekul $C_9H_{10}O_3$ dan berat molekul 166,18. Pemerianya adalah serbuk kristal, tidak berbau, dan berwarna putih. Nipagin sangat larut dalam etanol, eter, propilen glikol, dan air panas.

Paraben efektif pada pH 4 sampai 8 dan memiliki aktivitas spectrum antimikroba yang luas. Aktivitas antimikroba meningkat dengan adanya 2-5% propilen glikol (Wade, A. & P.J. Weller, 1994).

2.7.7 Nipasol

Nipasol atau propil paraben adalah antimikroba yang memiliki rumus molekul $C_{10}H_{12}O_3$ dan berat molekul 180,2. Nipasol adalah serbuk kristal warna putih, tidak berbau, dan tidak berasa. Nipasol larut dalam aseton, etanol, methanol, propilen glikol, dan air panas (Wade, A. & P.J. Weller, 1994).

2.7.8 Butil Hidroksi Toluen (BHT)

BHT memiliki rumus molekul $C_{15}H_{24}O$ dengan berat molekul 220,35. Pemerian kristal atau serbuk berwarna putih sampai kuning pucat dengan bau yang khas. BHT praktis tidak larut dalam air, gliserin, propilen glikol, larutan alkyl hidroksida, larut dalam aseton, benzen, etanol, eter, methanol, toluen, *fixed oil*, dan paraffin cair. BHT digunakan dalam kosmetik, makanan, dan sediaan farmasi untuk mencegah oksidasi dari lemak dan minyak, serta bersifat non iritan (Wade, A. & P.J. Weller, 1994).

2.7.9 Asam sitrat

Asam sitrat atau asam-2-hidroksipropan-1,2,3-trikarbosiklik memiliki rumus molekul $C_6H_8O_7$ dan berat molekul 176,14. Pemerian kristal tidak berwarna atau kristal putih, tidak berbau, dan rasa asam. Asam sitrat larut dalam air dengan perbandingan 1:1 dan larut dalam etanol (95%) dengan perbandingan 1:1,5. Asam sitrat berfungsi sebagai pengasam, *buffering agent*, dan *chelating agent* (Wade, A. & P.J. Weller, 1994).

BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN

3.2 Alat

Timbangan analitik AFA-210 LC (Adam, Amerika Serikat), timbangan gram (O'Haus), homogenizer (Multimix, Malaysia), pH meter tipe 510 (Eutech, Singapura), viskometer Brookfield (Brookfield, Amerika Serikat), piknometer, Particle Size Analyzer (Beckman Coulter), sentrifugator Kubota-5100 (Kubota, Jepang), tensiometer Du Nuoy model 21 (Cole Parmer), Sel Difusi Franz (Bengkel Gelas ITB, Indonesia), spektrofotometer UV-VIS V-630 (Jasco, Jepang), dan alat-alat gelas.

3.3 Bahan

Natrium diklofenak (Yung Zip Chemical, Taiwan), VCO (Vermindo Internasional, Indonesia), isopropil laurat (LIPI, Indonesia), tween 80 (Indonesia), propilenglikol), etanol 96% (Brataco Chemical), nipagin (Indonesia), nipasol (Indonesia), aquadest (Indonesia), asam sitrat (Merck, Jerman) , tikus (IPB, Bogor).

3.4 Cara Kerja

3.4.1 Percobaan Pendahuluan

Percobaan pendahuluan dilakukan untuk menentukan kondisi percobaan terbaik dan komposisi bahan yang sesuai untuk menghasilkan sediaan mikroemulsi yang jernih dan stabil, maka percobaan pendahuluan yang dilakukan adalah :

- a. Kecepatan pengadukan (1000, 2000, 3200, 5000, 7000, 10000 rpm)
- b. Lama pengadukan (2 menit, 3 menit, 4 menit, 5 menit)
- c. Suhu (29°C, 40°C, dan 50°C)
- d. Komposisi bahan mikroemulsi meliputi konsentrasi VCO 3% dan isopropil laurat 3% sebagai fase minyak, variasi konsentrasi tween 80 sebagai surfaktan (20, 30, 35, 40 %), 3% etanol 96% sebagai kosurfaktan, 5% propilenglikol sebagai kosolven, 0,3% nipagin dan 0,06% nipasol sebagai pengawet, 0,1% BHT

sebagai antioksidan, 0,3% asam sitrat sebagai *buffering agent*, dan 1% natrium diklofenak sebagai model obat.

3.4.2 Percobaan utama

Tabel 3.1 Komposisi formula sediaan mikroemulsi

Komposisi Mikroemulsi	Formula A (%)	Formula B (%)
Virgin Coconut Oil	3	-
Isopropil laurat	-	3
Natrium diklofenak	1	1
Tween 80	40	40
Etanol 96%	3	3
Propilenglikol	5	5
Nipagin	0,3	0,3
Nipasol	0,06	0,06
BHT	0,1	0,1
Asam sitrat	0,3	0,3
Aquadest	47,24	47,24

Asam sitrat dilarutkan ke dalam aquadest, lalu tambahkan dengan tween 80%, aduk sampai terbentuk larutan yang jernih. BHT dan natrium diklofenak didispersikan ke dalam VCO atau isopropil laurat. Kemudian fase minyak masukkan ke dalam fase air. Nipagin dan nipasol ditambahkan ke dalam campuran etanol 96% dan propilenglikol. Lautan ini dimasukkan ke dalam campuran fase air dan fase minyak. Aduk dengan *homogenizer* pada kecepatan, waktu, dan suhu yang sesuai dengan percobaan pendahuluan yang dilakukan. Campuran ini didiamkan selama 24 jam sampai terbentuk mikroemulsi yang jernih.

3.4.3 Evaluasi mikroemulsi

3.4.3.1 Uji organoleptis

Pemeriksaan sediaan mikroemulsi yang dilakukan meliputi warna, bau, serta kejernihan. Pemeriksaan dilakukan setiap 2 minggu sekali selama 8 minggu.

3.4.3.2 Penentuan tegangan permukaan mikroemulsi (Carstensen, J.T., 1990)

Mikroemulsi dimasukkan ke dalam wadah gelas sampai mencapai ketinggian 0,5 cm dari batas atas gelas. Wadah gelas diletakkan di atas meja, kemudian digerakkan ke atas hingga cincin platinum iridium berada pada kedalaman 0,5 cm dari permukaan mikroemulsi. Knob Torsion diputar pada sisi kanan atas hingga angka nol pada Knob Torsion sejajar dengan angka nol pada Knob Zero yang terdapat di depan Knob Torsion. Motor diletakkan pada posisi netral, lalu diubah ke posisi down, cincin akan bergerak ke bawah dan Knob Zero mulai berputar. Knob Zero akan berhenti pada suatu angka yang akan menunjukkan tegangan antarmuka mikroemulsi. Percobaan ini dilakukan sebanyak tiga kali. Angka yang dihasilkan (P) dikalikan dengan factor koreksi (F) untuk menghasilkan tegangan antarmuka yang absolut.

$$S = P \times F$$

3.4.3.3 Pengukuran bobot jenis mikroemulsi (Departemen Kesehatan RI, 1995)

Bobot jenis diukur dengan menggunakan piknometer. Pada suhu ruangan, piknometer yang bersih dan kering ditimbang (A g). Kemudian diisi dengan air dan ditimbang (A1 g). Air dikeluarkan dari piknometer dan piknometer dibersihkan. Sediaan mikroemulsi lalu diisikan ke dalam piknometer dan ditimbang (A2 g). Bobot jenis sediaan diukur dengan perhitungan sebagai berikut :

$$\text{Bobot jenis} = \frac{A2-A}{A1-A} \times 1 \text{ g/ml}$$

3.4.3.4 Pengukuran pH (Departemen Kesehatan RI, 1995)

pH diukur dengan menggunakan pH meter. Alat pH meter terlebih dahulu dikalibrasi dengan larutan dapar standar pH 4 dan pH 7. Pengukuran dilakukan pada suhu ruang selama 8 minggu setiap 2 minggu sekali.

3.4.3.5 Uji sentrifugasi (Rieger, M.M., 1994)

Sediaan mikroemulsi dimasukkan ke dalam tabung sentrifugasi, kemudian dilakukan sentrifugasi pada kecepatan 3800 rpm selama 5 jam.

3.4.3.6 Uji stabilitas fisik mikroemulsi (Carstensen, J.T., 1990)

a. Pada suhu kamar ($29^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$)

Stabilitas sediaan mikroemulsi secara fisik meliputi bau, warna, dan kejernihan, sedangkan perubahan kimia yang diamati adalah pH. Sediaan mikroemulsi dievaluasi pada suhu kamar selama 8 minggu dengan pengamatan setiap 2 minggu sekali.

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

Stabilitas sediaan mikroemulsi secara fisik meliputi bau, warna, dan kejernihan, sedangkan perubahan kimia yang diamati adalah pH. Sediaan mikroemulsi dievaluasi pada suhu $\pm 4^{\circ}\text{C}$ dalam kulkas selama 8 minggu dengan pengamatan setiap 2 minggu sekali.

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

Stabilitas sediaan mikroemulsi secara fisik meliputi bau, warna, dan kejernihan, sedangkan perubahan kimia yang diamati adalah pH. Sediaan mikroemulsi dievaluasi pada suhu $\pm 40^{\circ}\text{C}$ dalam oven selama 8 minggu dengan pengamatan setiap 2 minggu sekali.

d. *Cycling Test*

Sediaan mikroemulsi disimpan pada suhu dingin $\pm 4^{\circ}\text{C}$ selama 24 jam, lalu dikeluarkan dan ditempatkan pada suhu $\pm 40^{\circ}\text{C}$ selama 24 jam (1 siklus). Percobaan ini diulang sebanyak 6 siklus. Kejernihan dan kekeruhan mikroemulsi selama percobaan dibandingkan dengan sediaan sebelumnya.

3.4.3.7 Uji viskositas (Martin, A., J. Swarbrick, & A. Cammarata, 1983)

Mikroemulsi dimasukkan ke dalam beaker glass sampai mencapai volume 200 ml, lalu spindle dimasukkan ke dalam mikroemulsi sampai batas yang ditentukan. Pengukuran dilakukan dengan *Viscometer Brookfield* dengan kecepatan 2, 4, 10, dan 20 rpm. Data yang diperoleh diplotkan terhadap tekanan geser (dyne/cm^2) dan kecepatan geser (rpm).

3.4.3.8 Penentuan ukuran partikel mikroemulsi

Mikroemulsi mempunyai ukuran partikel sangat kecil, yaitu sekitar 5 nm – 140 nm, sehingga membuat mikroemulsi terlihat transparan (Chandra, A. & P.K. Sharma, 2008). Penentuan ukuran partikel dari sediaan mikroemulsi dilakukan dengan menggunakan alat *Particle Size Analyzer*. Alat ini mampu mengukur hingga ukuran 0,6 nm – 7 mikron. Data yang didapatkan berupa distribusi ukuran partikel.

3.4.3.9 Uji penetrasi in vitro

a. Pembuatan kalium dihidrogen fosfat 0,2 M (Departemen Kesehatan RI, 1995)

Kalium dihidrogen fosfat sebanyak 27,218 gram dilarutkan dalam aquadest bebas CO₂ hingga 1000 ml.

b. Pembuatan natrium hidroksida 0,2 N (Departemen Kesehatan RI, 1995)

Natrium hidroksida sebanyak 8,001 gram dilarutkan dalam aquadest bebas CO₂ hingga 1000 ml.

c. Pembuatan dapar fosfat 7,4 (Departemen Kesehatan RI, 1995)

Kalium dihidrogen fosfat 0,2 M sebanyak 50,0 ml dicampur dengan 39,1 ml natrium hidroksida 0,2 N dan diencerkan dengan air bebas CO₂ hingga 200,0 ml.

d. Pembuatan kurva serapan natrium diklofenak

Natrium diklofenak ditimbang sebanyak 105,0 mg dan dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur ad 100,0 ml, kemudian disonifikasi sampai larut. Didapat larutan dengan konsentrasi 1050 ppm. Kemudian larutan tersebut dipipet 10,0 ml dan dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur ad 100,0 ml. Didapat larutan dengan konsentrasi 105 ppm. Setelah itu, larutan tersebut dipipet 5 ml dan dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur ad 50,0 ml. Didapat larutan dengan konsentrasi 10,5 ppm. Selanjutnya dari larutan tersebut dibuat spektrum serapannya dari λ 200-400 nm dan ditentukan λ maksimumnya.

e. Pembuatan kurva kalibrasi natrium diklofenak

Larutan natrium diklofenak dengan konsentrasi 105 ppm masing-masing dipipet 1,0 ml, 3,0 ml, 5,0 ml, 7,0 ml, dan 10,0 ml, kemudian dilarutkan dengan dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur yang berbeda, sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 1,05 ppm, 3,15 ppm, 5,25 ppm, 7,35 ppm, 10,5 ppm, 12,6 ppm, dan 14,7 ppm. Serapannya diukur dengan spektrofotometer UV pada λ maksimum, kemudian dihitung persamaan regresi linearnya.

f. Uji penetrasi

1. Membran penetrasi

Kulit tikus betina (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley, berat \pm 150 g, 2-3 bulan .

2. Cara kerja

Bulu tikus dicukur dengan hati-hati. Kulit tikus disayat pada bagian dorsal. Kemudian kulit dihidrasi selama 30 menit dengan dapar fosfat pH 7,4 pada suhu kamar. Kulit ditempatkan diantara kompartemen donor dan reseptor. Dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 15 ml dimasukkan ke dalam kompartemen reseptor. Sampel \pm 1,0 gram ditempatkan pada kompartemen donor. Suhu dijaga pada $37 \pm 0,5$ °C menggunakan thermostat dan dilakukan pengadukan menggunakan pengaduk magnetik dengan kecepatan 300 rpm. Pada jam ke- 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 sebanyak 0,5 ml larutan pada kompartemen reseptor diambil. Setiap kali sample diambil, larutan dalam kompartemen reseptor ditambah dapar fosfat pH 7,4 untuk mengganti yang terambil. Kemudian sample diencerkan dengan 4,5 ml dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur 5,0 ml, lalu diukur dengan spektrofotometer UV pada λ maksimum untuk mengetahui kadarnya dengan memperhitungkan faktor koreksi. Percobaan dilakukan triplo.

Jumlah kumulatif natrium diklofenak yang berpenetrasi pada kulit diplot sebagai fungsi dan waktu. Kecepatan penetrasi natrium diklofenak pada steady state (Fluks, J , $\mu\text{gcm}^2\text{h}^{-1}$) dihitung dengan rumus :

$$J = \frac{Q}{A \times t}$$

Dimana :

J = kecepatan penetrasi natrium diklofenak ($\mu\text{gcm}^2\text{h}^{-1}$)

Q = jumlah natrium diklofenak yang berpenetrasi (μg)

A = luas membran (cm^2)

t = waktu (jam)

BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil

4.1.1 Karakterisasi *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan Isopropil Laurat

4.1.1.1. Organoleptis *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan isopropil laurat

Pemeriksaan organoleptis *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan Isopropil Laurat meliputi warna dan bau. *Virgin Coconut Oil* (VCO) yang digunakan tidak berwarna dan mempunyai bau khas kelapa, sedangkan isopropil laurat yang digunakan tidak berwarna dan bau khas.

4.1.1.2. Pengukuran bobot jenis *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan isopropil laurat

Bobot jenis *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan isopropil laurat diukur dengan piknometer. Bobot piknometer adalah 14,1171 gram. Bobot piknometer yang berisi air (A1) adalah 25,1998 gram. Bobot piknometer yang berisi *Virgin Coconut Oil* (VCO) (A2) adalah 24,1526 gram. Bobot piknometer yang berisi isopropil laurat (A2) adalah 23,9431 gram. Dari perhitungan, bobot jenis *Virgin Coconut Oil* (VCO) adalah 0,9056 g/ml dan bobot jenis isopropil laurat adalah 0,8866 g/ml. Cara perhitungan bobot jenis dapat dilihat pada lampiran 1.

4.1.1.3 Pengukuran tegangan permukaan *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan isopropil laurat

Tegangan permukaan diukur dengan alat Tensiometer *Du Nuoy*. Angka yang dihasilkan dari pengukuran (P) tegangan permukaan *Virgin Coconut Oil* (VCO) adalah 37,7 dyne/cm. Angka ini dikalikan dengan faktor koreksi 1,0130. Tegangan permukaan *Virgin Coconut Oil* (VCO) (S) adalah 38,19 dyne/cm. Pada isopropil laurat, angka yang dihasilkan dari pengukuran (P) tegangan permukaan adalah 34,2 dyne/cm. Angka ini dikalikan dengan faktor koreksi 0,9712. Tegangan permukaan isopropil Laurat (S) adalah 33,2 dyne/cm. Cara perhitungan tegangan permukaan dan faktor koreksi dapat dilihat pada Lampiran 2.

4.1.1.4 Pengukuran tegangan antarmuka *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan isopropil laurat

Angka yang dihasilkan dari pengukuran (P) tegangan antarmuka *Virgin Coconut Oil* (VCO)-air adalah 17,3 dyne/cm. Faktor koreksi yang digunakan adalah 1,0130. Tegangan antarmuka *Virgin Coconut Oil* (VCO)-air adalah 17,52

dyne/cm. Pada ispropil laurat, angka yang dihasilkan dari pengukuran (P) tegangan antarmuka adalah 13,9 dyne/cm. Angka ini dikalikan faktor koreksi 0,7721. Tegangan antarmuka isopropil laurat (S) adalah 13,50 dyne/cm. Cara perhitungan tegangan antarmuka dapat dilihat pada Lampiran 3.

4.1.2 Pembuatan mikroemulsi

4.1.2.1 Percobaan pendahuluan

Pembuatan mikroemulsi dilakukan dengan cara pengadukan untuk meningkatkan kehomogenan dari bahan yang ada, sehingga didapat sediaan mikroemulsi yang homogen dan mempunyai ukuran partikel yang kecil. Kecepatan pengadukan divariasikan mulai dari 1000 rpm- 10000 rpm. Pada kecepatan pengadukan rendah, yaitu 1000 rpm selama 3 menit pada suhu kamar ($28^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$), mikroemulsi tidak terbentuk karena bahan-bahan yang ada belum homogen. Pada kecepatan 2000 rpm, mikroemulsi belum terbentuk dan berwarna keruh. Pada kecepatan 3200 rpm, terbentuk mikroemulsi yang mengandung busa, tetapi waktu yang dibutuhkan untuk menjadikan mikroemulsi yang jernih lebih sedikit dibandingkan pengadukan selama 5000, 7000, dan 10000 rpm.

Lama pengadukan juga mempengaruhi pembentukan mikroemulsi. Pengadukan divariasikan mulai dari 2 – 5 menit. Pengadukan selama 2 menit dan 3 menit mikroemulsi belum terbentuk dan bahan-bahan yang ada masih belum homogen. Lama pengadukan dinaikkan menjadi 4 menit, mikroemulsi terbentuk, berwarna kuning keruh karena banyak udara yang terperangkap, tetapi waktu yang dibutuhkan untuk membuat sediaan menjadi jernih lebih sedikit dibandingkan pengadukan selama 5 menit.

Kemudian suhu dinaikkan menjadi 40°C dan 50°C dengan kecepatan 3200 rpm selama 4 menit. Terbentuk mikroemulsi yang jernih, tetapi setelah beberapa hari kemudian memisah.

Pada penggunaan tween 20% dan 30%, mikroemulsi tidak terbentuk, dihasilkan emulsi yang memisah. Pada penggunaan tween sebanyak 40% terbentuk mikroemulsi yang jernih. Pada saat konsentrasi diturunkan sebesar 35 % terbentuk mikroemulsi yang keruh yang setelah beberapa hari membentuk 2 fase yang memisah.

Kondisi terbaik untuk membuat mikroemulsi adalah pada kecepatan pengadukan 3200 rpm, waktu pengadukan 4 menit, dan suhu kamar. Komposisi yang digunakan untuk membuat 100 ml mikroemulsi (b/v) adalah VCO 3% dan isopropil laurat 3% sebagai fase minyak, variasi konsentrasi tween 80 sebagai surfaktan 40 %, 3% etanol 96% sebagai kosurfaktan, 5% propilenglikol sebagai kosolven, 0,3% nipagin dan 0,06% nipasol sebagai pengawet, 0,1% BHT sebagai antioksidan, 0,3% asam sitrat sebagai *buffering agent*, dan 1% natrium diklofenak sebagai model obat.

4.1.2.2 Percobaan utama

Percobaan utama bertujuan untuk mendapatkan formula terbaik yang dapat menghasilkan mikroemulsi yang jernih dan stabil. Pada percobaan ini terdapat 2 formula, yaitu formula A yang menggunakan VCO dan formula B yang menggunakan isopropil laurat sebagai fase minyak. Baik formula A maupun formula B menghasilkan mikroemulsi yang jernih dan berwarna kuning muda. Gambar formula A dan B pada minggu ke-0 dapat dilihat pada Gambar 4.1

4.1.2.3 Evaluasi mikroemulsi

a. Pengukuran tegangan permukaan mikroemulsi

Tegangan permukaan formula A yang menggunakan VCO sebagai fase minyak pada minggu ke-0, 2, 4, dan 6 adalah 41,58 dyne/cm, 41,61 dyne/cm, 41,40 dyne/cm, dan 41,46 dyne/cm.

Tegangan permukaan formula B yang menggunakan isopropil laurat sebagai fase minyak pada minggu ke-0, 2, 4, dan 6 adalah 38,49 dyne/cm, 39,42 dyne/cm, 38,22 dyne/cm, dan 38,14 dyne/cm. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 4.6

b. Pengukuran bobot jenis mikroemulsi

Bobot jenis mikroemulsi diukur dengan piknometer. Pada formula A, bobot piknometer kosong adalah 14, 0901 gram Bobot piknometer yang berisi air adalah 24, 9875 gram. Bobot piknometer yang berisi formula A adalah 25, 5564 gram. Dari perhitungan diperoleh bobot jenis mikroemulsi formula A sebesar 1, 0522 g/ml.

Pada formula B, bobot piknometer kosong adalah 14, 0921 gram Bobot piknometer yang berisi air adalah 24, 9888 gram. Bobot piknometer yang berisi

formula B adalah 25, 5486 gram. Dari perhitungan diperoleh bobot jenis mikroemulsi formula B sebesar 1, 0513 g/ml.

c. Pengukuran pH

pH mikroemulsi diukur setiap 2 minggu sekali selama 8 minggu. Pengukuran pH dilakukan pada mikroemulsi yang disimpan pada suhu $28^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$, $4^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$, dan $40^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$. Pada pengukuran pH terjadi perubahan pH yang tidak terlalu besar.

d. Uji sentrifugasi

Mikroemulsi disentrifugasi pada kecepatan 3800 rpm selama 5 jam. Setelah uji sentrifugasi, kedua formula mikroemulsi tetap stabil, jernih, dan tidak terjadi pemisahan 2 fase. Gambar mikroemulsi formula A dan formula A dapat dilihat pada Gambar 4.4

f. Uji kestabilan fisik mikroemulsi

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

Pada minggu ke-0 formula A tampak jernih, berwarna kuning muda, dan berbau khas. Setelah minggu ke-8, mikroemulsi tetap jernih, berwarna kuning, dan bau sediaan tidak berubah.

Formula B yang disimpan pada suhu kamar selama 8 minggu tidak mengalami perubahan, tampak jernih, berwarna kuning, dan berbau khas. Hasil pengamatan dapat dilihat pada Gambar 4.1

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

Pada minggu ke-0 sampai minggu ke-8, mikroemulsi formula A tetap jernih, berwarna kuning, dan bau tidak berubah. Pada sediaan B penyimpanan minggu ke-0 sampai minggu ke-8 juga tidak terdapat perubahan. Sediaan mikroemulsi yang disimpan pada suhu tinggi tetap jernih dan warna maupun baunya tidak berubah. Hasil pengamatan dapat dilihat pada Gambar 4.2

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

Pada formula A minggu ke-0 dan minggu ke-2 mikroemulsi tampak jernih, berwarna kuning muda, dan berbau khas. Setelah minggu ke-4, mikroemulsi menjadi kental, sedikit berkabut, berwarna kuning, dan bau sediaan tidak berubah. Jika ditempatkan kembali pada suhu kamar, mikroemulsi formula A akan menjadi jernih kembali.

Formula B yang disimpan pada suhu kamar selama 6 minggu mengalami perubahan menjadi kental, tampak jernih, berwarna kuning, dan bau tidak berubah. Jika sediaan B ditempatkan kembali pada suhu kamar, maka sediaan mencair kembali. Hasil pengamatan dapat dilihat pada Gambar 4.3

4. Cycling Test

Setelah melewati 6 siklus, kedua mikroemulsi tetap jernih, berwarna kuning muda, dan berbau khas. Gambar mikroemulsi formula A dan formula B sebelum dan sesudah cycling test dapat dilihat pada Gambar 4.5

g. Pengukuran ukuran globul mikroemulsi

Mikroemulsi diukur dengan menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA). Alat ini memiliki range pengukuran 0,6 nm - 7 mikron. Data yang didapatkan berupa distribusi ukuran.

Mikroemulsi yang diukur adalah sediaan pada minggu ke-4 yang disimpan pada suhu kamar. Formula A berukuran 8,0 nm, sedangkan formula B berukuran 6,4 nm.

h. Uji viskositas

Pengukuran viskositas mikroemulsi menggunakan *Viscometer Brookfield* pada suhu kamar ($28^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$). Formula A menunjukkan viskositas sebesar 4000 cps, sedangkan formula B 1200 cps. Setelah penyimpanan selama 8 minggu viskositas sediaan menurun. Formula A mempunyai viskositas 3000 cps dan formula B 1000 cps.

i. Uji penetrasii in vitro

1. Pembuatan kurva serapan natrium diklofenak

Spektrum serapan natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH 7,4 didapat λ maksimum 276,0 nm. Kurva dapat dilihat pada Gambar 4.11

2. Pembuatan kurva kalibrasi natrium diklofenak

Pada pembuatan kurva kalibrasi digunakan dapar fosfat pH 7,4.

Persamaan garis yang dihasilkan :

$$y = 2,7967 \cdot 10^{-3} + 0,0285$$

$$r = 0,9994$$

3. Uji penetrasi

Jumlah natrium diklofenak dalam formula A yang berpenetrasi sampai jam ke-8 adalah $969,6822 \pm 51,9105$, sedangkan formula B adalah $929,8052 \pm 15,3648$.

4.2 Pembahasan

4.2.1 Karakterisasi *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan isopropil laurat

Pengukuran tegangan permukaan dan antarmuka menggunakan alat Tensiometer *Du Nouy*. Prinsip kerja alat ini berdasarkan pada kenyataan bahwa gaya yang dibutuhkan untuk melepaskan cincin yang tercelup pada permukaan atau antarmuka zat cair sebanding dengan tegangan permukaan atau antarmuka (Martin, A., J. Swarbrick, & A. Cammarata, 1983)

Koefisien sebar (S) *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan isopropil laurat di atas air sama-sama positif. Ini berarti *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan isopropil laurat akan menyebar di atas permukaan air.

4.2.2 Pembuatan mikroemulsi

4.2.2.1 Percobaan pendahuluan

Percobaan pendahuluan bertujuan untuk untuk mengetahui kondisi percobaan dan komposisi bahan terbaik untuk menghasilkan sediaan mikroemulsi yang jernih dan stabil. Dalam percobaan ini, kondisi percobaan yang perlu diperhatikan adalah kecepatan pengadukan, lama pengadukan, dan suhu.

Mikroemulsi yang akan dibentuk adalah tipe minyak dalam air. Minyak adalah fase dalam dan air adalah fase luar. Dalam proses pembuatannya, bahan-bahan yang bersifat hidrofob dilarutkan dalam fase minyak, sedangkan bahan-bahan yang bersifat hidrofilik dilarutkan dalam fase air. Kemudian fase minyak didispersikan ke dalam fase air menjadi campuran yang jernih pada kondisi tertentu (Ansel, H.C., L.V. Allen, & N.G Popovich, 1999).

Mikroemulsi dibuat dengan pengadukan. Pengadukan digunakan untuk meningkatkan kecepatan homogenisasi bahan-bahan yang ada, sehingga dihasilkan produk akhir yang homogen. Selain itu, pengadukan juga bertujuan untuk memperkecil ukuran partikel, sehingga didapatkan hasil yang seragam. Proses pengadukan tidak boleh terlalu cepat atau terlalu lambat. Jika pengadukan

terlalu cepat, tetesan di dalam mikroemulsi akan semakin mudah berbenturan, sehingga ukuran partikel yang dihasilkan lebih besar dan mikroemulsi menjadi keruh. Pengadukan yang terlalu cepat juga akan menghasilkan lebih banyak busa karena banyak udara yang terperangkap di dalamnya. Sedangkan pengadukan yang terlalu lambat mengakibatkan bahan-bahan yang ada sulit homogen (Rieger, M.M, 1994).

Lamanya pengadukan juga mempengaruhi hasil akhir mikroemulsi. Jika pengadukan terlalu singkat, mikroemulsi belum terbentuk karena bahan-bahan yang belum homogen. Jika pengadukan terlalu lama, maka terbentuk emulsi biasa. Hal ini disebabkan tetesan bertumbukan lebih lama, sehingga partikel bergabung dan ukuran partikel bertambah besar. Selain itu, pengadukan yang terlalu lama membuat semakin banyak udara yang terperangkap di dalam campuran dan membentuk busa (Rieger, M.M, 1994).

Kondisi yang juga perlu diperhatikan dalam pembuatan mikroemulsi adalah temperatur terutama jika menggunakan surfaktan non ionik. Pada suhu rendah, surfaktan non ionik bersifat hidrofilik. Sedangkan pada suhu tinggi, surfaktan non ionik bersifat lipofilik, sehingga kelarutannya dalam air berkurang (Bakan, J.A., 1995).

Selain kondisi, komposisi bahan juga mempengaruhi hasil akhir mikroemulsi. Pada umumnya mikroemulsi terdiri dari fase minyak, air, surfaktan, dan kosurfaktan. Pada percobaan ini digunakan *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan isopropil laurat sebagai fase minyak. Volume minyak yang digunakan adalah 3%. Semakin sedikit jumlah minyak yang digunakan, mikroemulsi akan semakin mudah terbentuk karena fase minyak yang akan disolubilisasi oleh misel semakin sedikit.

Mikroemulsi membutuhkan surfaktan dengan jumlah yang lebih banyak dibandingkan dengan emulsi biasa untuk membentuk lapisan tunggal pada permukaan fase minyak dan air, serta mempengaruhi proses solubilisasi (Rieger, M.M., 1994). Pada percobaan ini, penggunaan tween divariasikan antara 20, 30, 35, dan 40%. Pada penggunaan tween sebesar 20 dan 30% menghasilkan mikroemulsi yang memisah menjadi 2 lapisan. Pada penggunaan 35 % terbentuk mikroemulsi, tetapi setelah beberapa hari memisah menjadi 2 fase. Pemisahan

terjadi karena konsentrasi surfaktan yang digunakan tidak cukup untuk menghalangi bergabungnya tetesan-tetesan minyak. Pada penggunaan tween 80 sebesar 40% dihasilkan mikroemulsi yang jernih dan stabil karena konsentrasi surfaktan yang digunakan cukup untuk membentuk lapisan pelindung yang menghalangi penggabungan tetesan-tetesan fase dalam (Rieger, M.M., 1994).

Kosurfaktan digunakan untuk membantu surfaktan dalam menurunkan tegangan antarmuka antara fase minyak dan air. Kosurfaktan yang digunakan adalah etanol 96% sebesar 3%. Penggunaan alkohol yang terlalu besar akan menyebabkan air berikatan dengan alkohol dibandingkan dengan bagian polar dari surfaktan, sehingga dapat merusak kestabilan mikroemulsi. Selain itu, alkohol dapat menyebabkan iritasi. Dalam percobaan ini juga menggunakan propilenglikol sebesar 5% sebagai kosolven untuk membantu kelarutan natrium diklofenak.

Pada formulasi ini juga digunakan penambahan pengawet. Hal ini disebabkan mikroemulsi terdiri dari fase air dan minyak yang merupakan media pertumbuhan bakteri. Metil paraben (nipagin) dan propil paraben (nipasol) digunakan untuk mencegah pertumbuhan mikroorganisme tersebut. Efektivitas antimikroba paraben akan berkurang dengan adanya tween 80 karena terbentuknya misel. Masalah pada efektifitas dapat diatasi dengan mengkombinasikan 2 atau lebih paraben pada formulasi (Wade, A., & P.J Weller, 1994). Selain pengawet, pada formulasi ini juga ditambahkan BHT sebagai antioksidan untuk mencegah reaksi oksidasi.

Kulit mempunyai rentang pH 4,5 – 6,5. Jika pH terlalu asam atau basa, maka akan merusak mantel asam kulit sebagai pelindung pertama kulit. Oleh karena itu, pH sediaan mikroemulsi harus berada pada rentang tersebut. Pada formulasi ini ditambahkan asam sitrat sebesar 0,3%. Hal ini dikarenakan sediaan mikroemulsi mengandung natrium diklofenak yang menyebabkan pH menjadi 7.

4.2.2.2 Percobaan utama

Pada formulasi A dan B dihasilkan mikroemulsi yang berwarna kuning dan jernih dengan konsentrasi tween 80 sebesar 40%. Mikroemulsi terbentuk karena konsentrasi surfaktan telah mencapai atau melebihi konsentrasi misel kritis.

4.2.2.3 Evaluasi mikroemulsi

a. Pengukuran tegangan permukaan *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan isopropil laurat dan tegangan antarmuka *Virgin Coconut Oil* (VCO)-air dan isopropil laurat

Pengukuran tegangan antarmuka dilakukan dengan menggunakan alat Tensiometer *Du Nouy*. Pengukuran tegangan antarmuka mikroemulsi bertujuan untuk mengetahui tegangan antarmuka akhir sistem dispersi minyak mikroemulsi dan air (Patel, M.R., Tanpa Tahun). Tegangan antarmuka mikroemulsi diamati selama 8 minggu dengan pengukuran setiap 2 minggu sekali. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 4.6

Fluktuasi nilai tegangan antarmuka sediaan mikroemulsi selama 8 minggu tidak terlalu besar. Hal ini membuktikan bahwa surfaktan yang digunakan mampu menurunkan tegangan antarmuka dan minyak terdispersi dalam air, sehingga membantu pembentukan mikroemulsi.

b. Pengukuran pH

Pengukuran pH dilakukan untuk mengetahui perubahan yang mungkin terjadi bila mikroemulsi disimpan pada suhu 29° C, 4°C, dan 40°C selama 8 minggu. Pengukuran pH dilakukan setiap 2 minggu sekali selama 8 minggu.

Hasil pengukuran pH menunjukkan bahwa terjadi fluktuasi penurunan pH yang tidak terlalu besar. Hal ini terjadi karena di dalam sediaan mikroemulsi mengandung asam sitrat yang berfungsi sebagai *buffering agent*, sehingga menjaga pH tetap stabil. Penurunan pH sediaan dikarenakan pengaruh CO₂ dimana CO₂ bereaksi dengan fase air dari mikroemulsi akan membentuk asam.

c. Uji sentrifugasi

Uji sentrifugasi bertujuan untuk mengetahui kestabilan sediaan mikroemulsi dengan cara mengamati pemisahan fase setelah disentrifugasi. Uji ini diperlukan untuk mengetahui efek guncangan pada saat transport produk terhadap tampilan fisik produk. Becher menyatakan bahwa sentrifugasi pada 3750 rpm dalam suatu radius 10 cm selama 5 jam setara dengan efek gravitasi kira-kira selama 1 tahun (Rieger, M.M, 1994).

Sediaan mikroemulsi disentrifugasi pada kecepatan 3800 rpm selama 5 jam pada suhu kamar. Setelah 5 jam, mikroemulsi tetap jernih dan tidak terjadi

pemisahan. Hal ini membuktikan bahwa lapisan surfaktan cukup kuat untuk melindungi tetesan-tetesan minyak dan sediaan ini cukup stabil jika disimpan dalam waktu 1 tahun.

d. Uji kestabilan fisik mikroemulsi

1. Pada suhu kamar ($29^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$)

Penyimpanan mikroemulsi pada suhu kamar selama 8 minggu yang diamati setiap 2 minggu sekali tidak menunjukkan perubahan yang berarti. Mikroemulsi tetap jernih, berwarna kuning, dan bau tidak mengalami perubahan. Hal ini menunjukkan tidak adanya reaksi kimia yang berarti yang dapat mengakibatkan sediaan menjadi tidak stabil.

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

Penyimpanan sediaan A dan B pada suhu tinggi selama 8 minggu tidak mengalami perubahan. Sediaan tetap jernih, tidak mengalami perubahan bau, dan warna kuning.

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

Formula A setelah 4 minggu penyimpanan tampak kental dan membeku, sedangkan formula B tampak kental dan membeku setelah 6 minggu. Cloud point sangat dipengaruhi oleh jenis asam lemak yang terdapat di dalamnya. Semakin banyak kandungan asam lemak jenuhnya, maka *cloud point* minyak akan semakin tinggi, sehingga akan menunjukkan bentuk yang lebih kental atau padat. Bila sediaan dipindahkan ke suhu kamar, maka sediaan akan mencair kembali.

4. Cycling test

Cycling test digunakan untuk melihat kestabilan pada sediaan selama 6 siklus. *Cycling test* mendekati kondisi penyimpanan realistik. Reaksi yang terjadi bersifat reversible atau sebaliknya. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa setelah melewati 6 siklus, sediaan tetap jernih dan tidak menunjukkan terjadinya pemisahan fase. Hal ini menunjukkan bahwa perubahan sifat yang terjadi jika sediaan disimpan pada suhu tinggi atau rendah bersifat reversible (Chandra, A., & P.K. Sharma, 2008)

e. Pengukuran ukuran globul mikroemulsi

Mikroemulsi diukur dengan menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA). Alat ini memiliki range pengukuran 0,6 nm - 7 mikron. Data yang

didapatkan berupa distribusi ukuran. Mikroemulsi dilarutkan dengan menggunakan aquadest. Sediaan yang diukur adalah sediaan pada minggu ke-4 yang disimpan pada suhu kamar. Formula A berukuran 8,0 nm, sedangkan formula B berukuran 6,4 nm. Mikroemulsi adalah dispersi yang mempunyai ukuran globul sangat kecil, yaitu sekitar 5 nm – 200 nm, sehingga membuat mikroemulsi terlihat transparan. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan yang dibuat adalah mikroemulsi.

f. Uji viskositas

Viskositas adalah ukuran tahanan cairan untuk mengalir. Makin besar tahanan zat cair untuk mengalir, makin besar pula viskositasnya. Bila dilihat dari kurva laju alir yang dihasilkan, sediaan menunjukkan sifat alir tiksotropik pseudoplastis. Pada aliran pseudoplastis, adanya peningkatan *shearing stress* mengakibatkan viskositas berkurang secara kontinyu. Rheogram lengkung untuk bahan-bahan yang sifat alirannya pseudoplastis disebabkan adanya *shearing* terhadap bahan berantai panjang, seperti tween 80.

Hasil pengukuran viskositas mikroemulsi formula A dan formula B selama 8 minggu dengan menggunakan viskometer Brookfield menunjukkan bahwa sediaan mikroemulsi mengalami penurunan. Penurunan viskositas disebabkan adanya alkohol sebagai kosurfaktan dalam formula. Alkohol akan berpartisipasi pada permukaan droplet, sehingga menyebabkan ketidakseimbangan fase dari mikroemulsi (Miller, C.A. & S. Qutububin, 1987)

g. Uji penetrasi

Uji penetrasi secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan alat difusi franz. Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui jumlah natrium diklofenak yang mampu berpenetrasi melalui barrier kulit. Membran yang digunakan adalah kulit bagian abdomen tikus betina galur *Sprague-Dawley*. Uji penetrasi dilakukan selama 8 jam karena umumnya sediaan topikal digunakan selama 8 jam.

Cairan yang terdapat dalam kompartemen penerima adalah dapar fosfat pH 7,4 yang menggambarkan sistem aliran darah di bawah kulit. Air dialirkan dari termostat masuk ke dalam *water jacket* sel difusi untuk menjaga suhu tetap 37 °C. Suhu dijaga $\pm 37^{\circ}\text{C}$ yang merupakan suhu tubuh manusia. Pengadukan menggunakan stirrer pada kompartemen penerima berfungsi untuk mempercepat

proses pelarutan zat yang berpenetrasi dan menghomogenkan obat yang berpenetrasi dalam cairan kompartemen.

Hasil uji penetrasi menunjukkan bahwa jumlah natrium diklofenak yang berpenetrasi pada formula A yang mengandung *Virgin Coconut Oil* (VCO) lebih besar dari formula B yang mengandung isopropil laurat. Hal ini disebabkan *Virgin Coconut Oil* (VCO) merupakan trigliserida yang mengandung asam-asam lemak. Asam lemak dapat masuk ke bagian hidrofobik dari stratum korneum, sehingga obat dapat menembus barrier kulit. Sedangkan isopropil laurat merupakan gliserida yang hanya mengandung asam lemak, yaitu asam laurat, sehingga kurang efektif sebagai peningkat penetrasi.



BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Mikroemulsi *Virgin Coconut Oil* (formula A) dan isopropil laurat (formula B) dapat dibuat dengan kecepatan pengadukan 3200 rpm selama 4 menit dan pada suhu kamar, yaitu 29° C. Mikroemulsi yang menggunakan isopropil laurat sebagai fase minyak tampak kental dan membeku setelah penyimpanan 6 minggu pada suhu rendah dan mencair kembali setelah diletakkan pada suhu kamar, sedangkan viskositas mengalami penurunan dari 1200 cps pada minggu ke-0 menjadi 1000 cps pada minggu ke-8. Mikroemulsi yang menggunakan *Virgin Coconut Oil* (VCO) sebagai fase minyak mengental setelah 4 minggu penyimpanan pada suhu rendah dan mencair kembali pada suhu kamar, sedangkan viskositas mengalami penurunan dari 4000 cps pada minggu ke-0 menjadi 3000 cps pada minggu ke-8. Formula A mempunyai ukuran globul 8,0 nm dan formula B sebesar 6,4 nm. Hal ini menunjukkan bahwa formula A dan Formula B adalah mikroemulsi. Pada uji penetrasi selama 8 jam, jumlah obat yang berpenetrasi pada formula A sebesar $969,6822 \pm 51,9105$, sedangkan formula B sebesar $929,8052 \pm 15,3648$.

5.2 Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk meningkatkan kestabilan fisik dan penetrasi mikroemulsi. Selain itu, uji stabilitas fisik sediaan sebaiknya dilakukan lebih dari dua bulan.

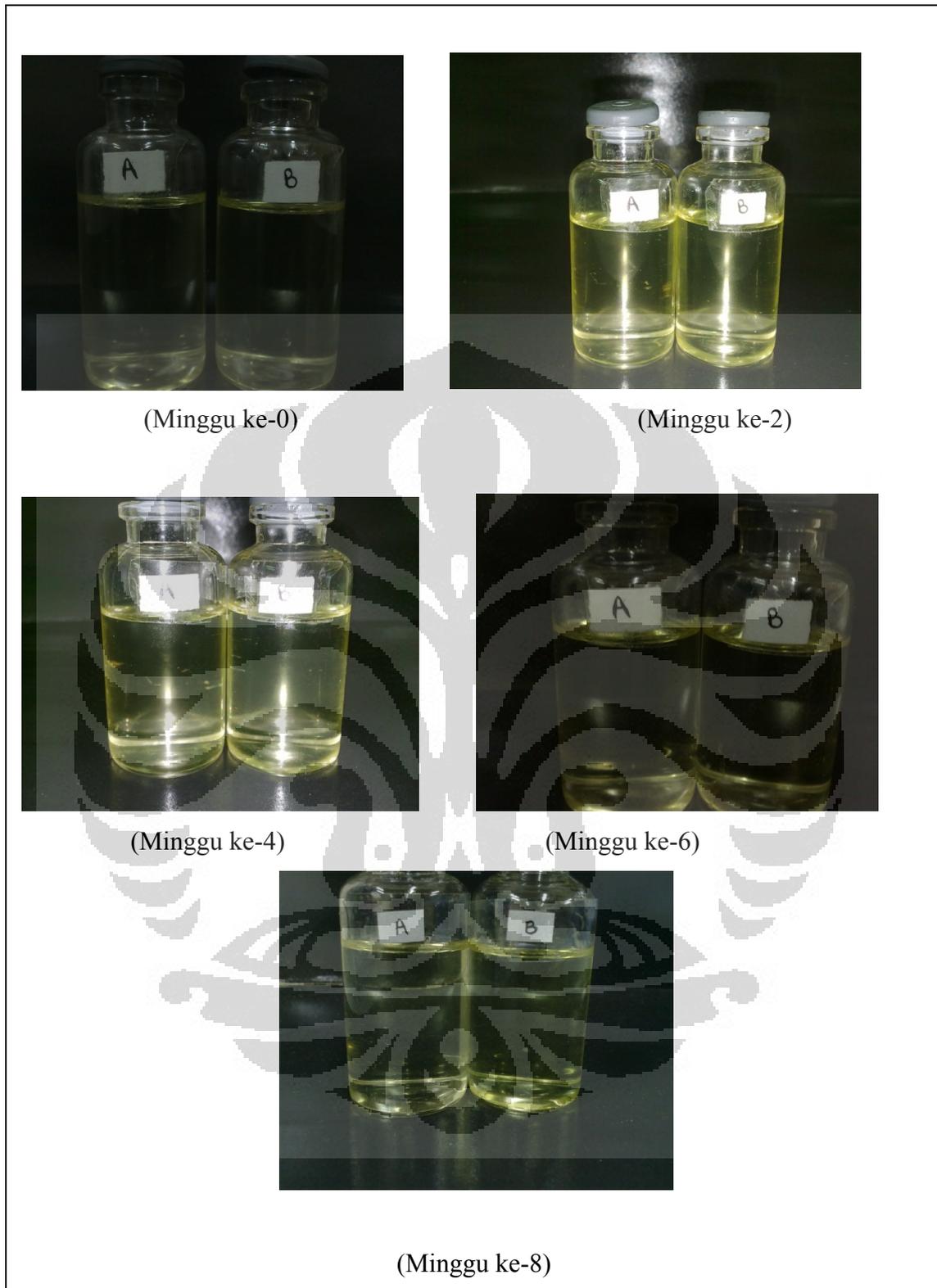
DAFTAR REFERENSI

- Ansel, H.C., L.V. Allen, & N.G. Popovich. (1999). *Pharmaceutical Dosage Form And Drug Delivery System*. Seventh Edition. Lippincott Williams and Wilkins. USA : 371 – 373.
- Bajpai, M, P.K., Sharma, & A. Mittal. (2009). *A Study of Oleic Acid Oily Base For The Topical Delivery of Dexamethason Microemulsion Formulation*. Asian Journal Pharmaceutics. Juli-September : 208-213.
- Bakan, J.A. (1995). *Microemulsion*. Dalam :Swarbrick, J. and J.C. Bolan (ed) *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Volume 9. Marcell Dekker Inc. New York : 380, 382, 395-396.
- Bloom, F. (1994). *Buku Ajar Histologi*. Edisi 12. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Carstensen, J.T. (1990). *Drug Stability Principles and Practices*. Volume 43. United States of America : 264, 354-364.
- Chandra, A. & P. K. Sharma. (2008). *Microemulsian : An Overview*. <http://www.researchgate.net/MicroemulsionAnOverview>, 14 Agustus 2010, pk.15.45.
- Departemen Kesehatan RI. (1979). *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta : 755.
- Departemen Kesehatan RI. (1995). *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta : 1030.
- Dewi, M. (2007). *Formulasi Mikroemulsi Topikal Menggunakan Fase Minyak Isopropil Palmitat dan Minyak Kelapa Sawit dengan Natrium Diklofenak sebagai Mode l Obat*. Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA UI. Depok.

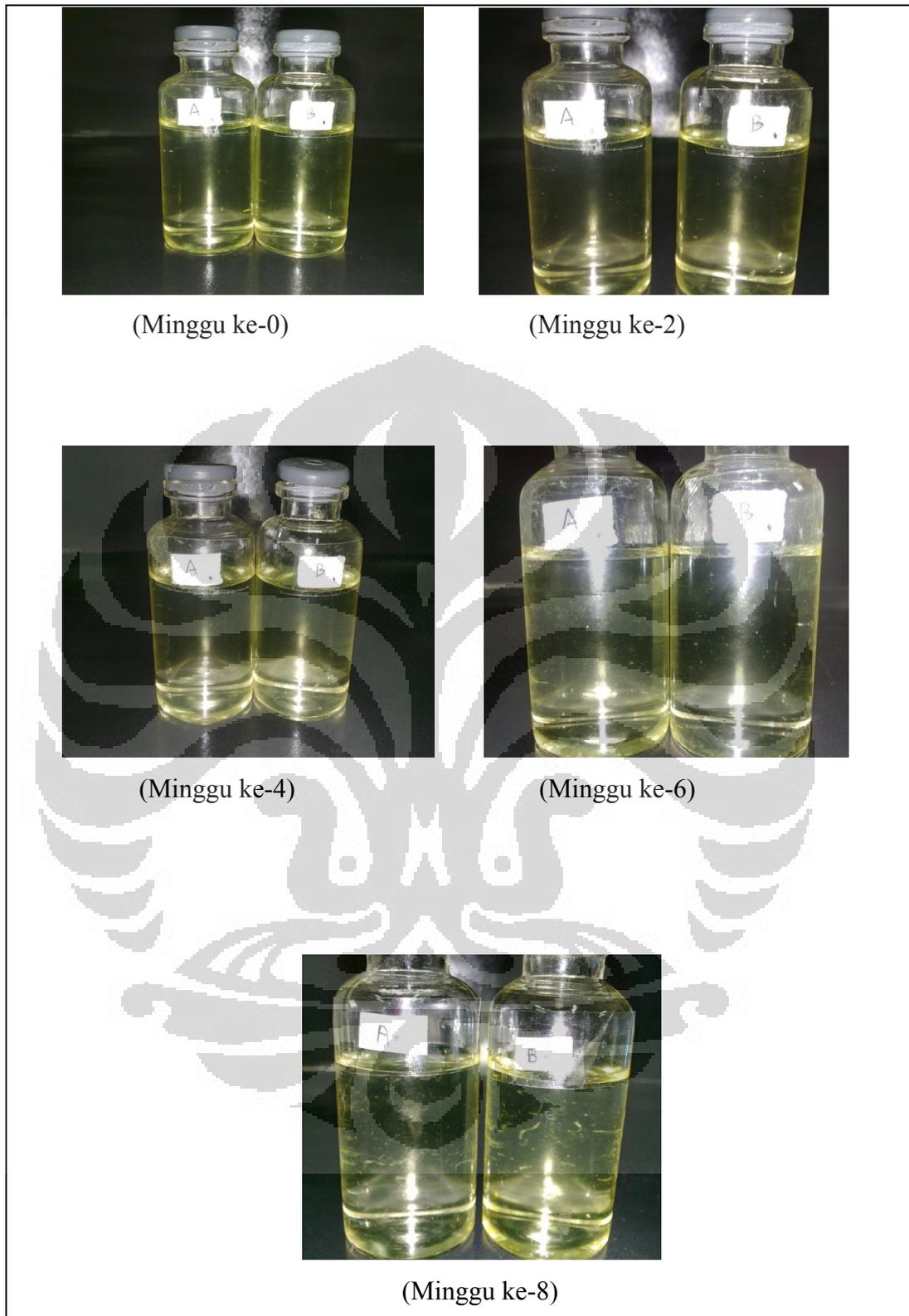
- Dewi, M. 2010. *Formulasi Mikroemulsi Topikal Menggunakan Fase Minyak Isopropil Miristat dan Fase Minyak Zaitun dengan Natrium Diklofenak sebagai Model Obat*. Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA UI. Depok.
- Gilberg, G. 1984. *Practical Uses of Microemulsions*. Dalam : Lissant, K.J (ed) *Emulsion and Emulsion Technology Part III*. Marcell Dekker Inc. New York : 1-3, 5-6.
- Hendriati, L. (2008). *Absorpsi Perkutan*. <http://www.absorpsi-perkutan.com/2008/08/14>, 28 Agustus 2010, pk.23.10.
- Hilfi, L. (2009). *Sistem Ekskresi pada Manusia*. <http://www.sistem.com/.../sistem-ekskresi-pada-manusia-fungsinya>, 27 Agustus 2010, pk. 06.00.
- Hilyati, Wuryaningsih, & Y. Irawan. (2003). *Sintesa Ester Asam Lemak dengan Alkohol Sekunder sebagai Emollient*. Jurnal Pusat Penelitian Kimia-LIPI. 127-135.
- Klein, K . (2005). *Stability Testing So What's Adequate ? .* <http://www.zenitech.com/document/stability%20testing.pdf>, 18 Agustus 2010, pk. 17.35.
- Lachman et al. (1994). *Teori dan Praktek Farmasi Industri* edisi ketiga. Terj. Dari *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, oleh Siti Suyatmi. UI Press. Jakarta.
- Lucida, H., Salman, & M.S. Hervian. (2008). *Uji Daya Penetrasi Virgin Coconut Oil (VCO) dalam Basis Krim*. Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi. Vol.13. 23-30.
- Lund, W. (1994). *The Pharmaceutical Codex Principles and Practice of Pharmaceutics* . Twelfth Edition. The Pharmaceutical Press. London : 835-838.
- Mahanani, R.M.A.P. (2009). *Efek Penambahan Berbagai Peningkat Penetrasi Perkutan Gel Natrium Diklofenak secara In Vitro*. Skripsi Sarjana Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta. Surakarta.

- Maya, L. (2006). *Pembuatan Sediaan Mikroemulsi dari Minyak Buah Merah (Pandanus conoideus)*. Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA UI. Depok.
- Martin, A., J.Swarbrick, & A. Cammarata. (1983). *Farmasi Fisik Jilid II Edisi III*. Terjemahan dari *Physical Pharmacy : Physical Chemical Principles In The Pharmaceutical Sciences*, oleh Joshita. UI Press. Jakarta : 924-1086.
- Miller, C.A. & S. Qutububin. (1987). *Enhanced Oil Recovery with Microemulsion*. Dalam : Eicke, H.F. & G.D. Parfitt (ed). *Interfacial Phenomena in A Polar Media*. New York : 150.
- Park, Eun Seok, Yu Cui, Bum- Jin Yun, In-Ja Ko, & Sang Cheol Chi. (2005). *Transdermal Delivery of Piroxicam Using Microemulsions*. *Archives of Pharmacal Research*. 28. 243-248.
- PermeGear. (2005). *PermeGear Franz Cell PermeGear*. <http://www.permeGear.com/franz.htm>, 20 Agustus 2010, pk.15.00.
- Prabawati, Sulusi. (2005). *Minyak Kelapa Murni: Harapan Nilai Tambah yang Menjanjikan*. Balai Besar Penelitian Pascapanen Pertanian Bogor. <http://www.pustaka-deptan.go.id/publikasi/wr272051.pdf>, 3 Agustus 2010, pk.08.30.
- Ranade, V. & M.A. Hollinger. (2004). *Drug Delivery System*. Second Edition. CRC Press. New York : 207-211.
- Rieger, M.M. (1994). *Emulsi*. Dalam : Lachman. L., H.A. Lieberman, & J.L. Kanig. *Teori dan Praktek Farmasi Industri I*. Terjemahan: Siti Suyatmi. UI Press. Jakarta : 1029-1081.
- Rosen, M.J. (1978). *Surfactan & Interfacial Phenomena*. New York : 5-24, 83-113, 125-139.

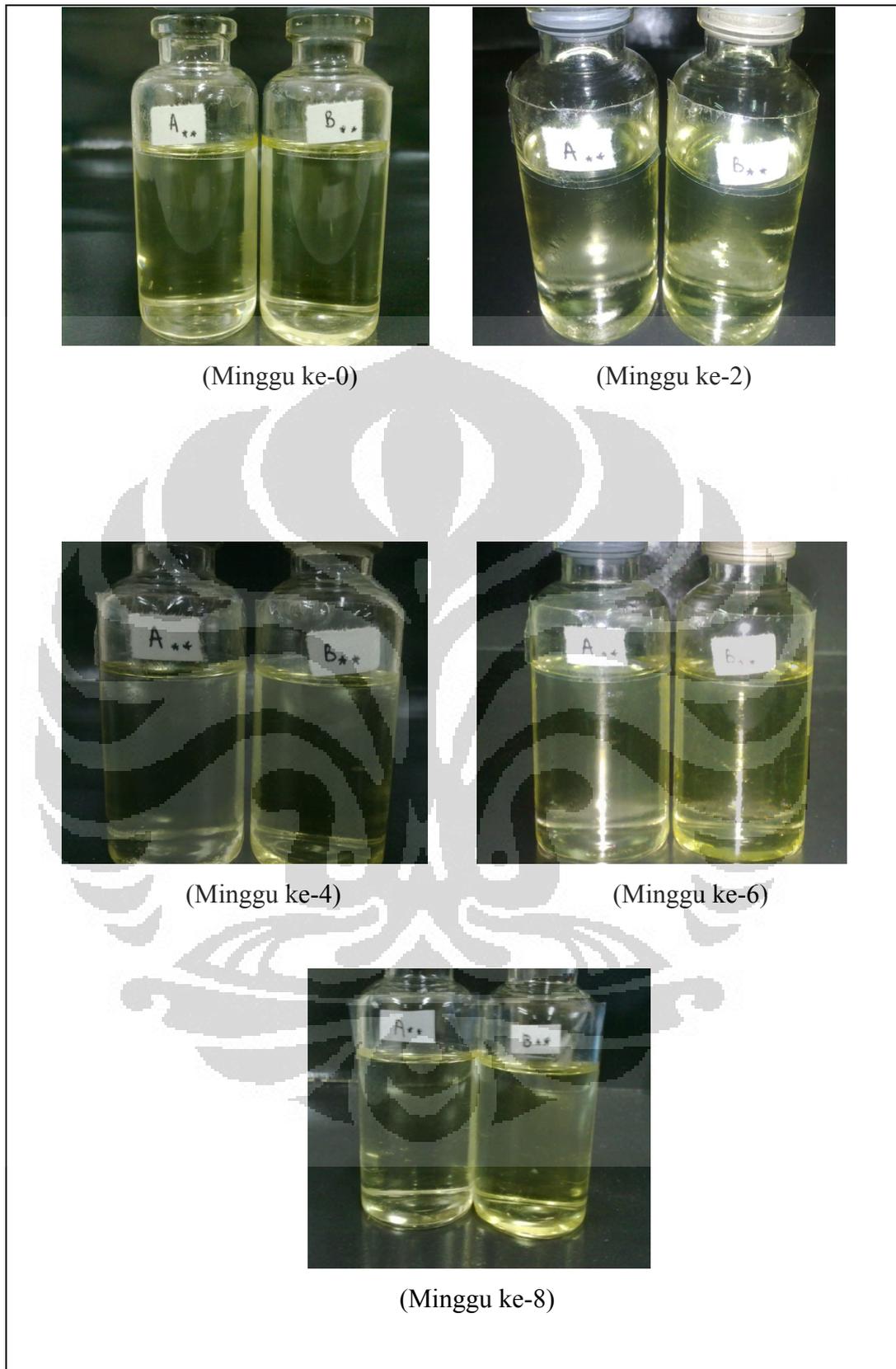
- Rubino, A.L. (2006). *Pharmos Complete Phase I Study of Topical Diclofenac Nanoemulsion Cream*. [http://www.redorbit.com/news/health/730384/pharmos_compltesphase1study_of_topical_diclofenac_nanoemulsion_cream/index.html?source=r health](http://www.redorbit.com/news/health/730384/pharmos_compltesphase1study_of_topical_diclofenac_nanoemulsion_cream/index.html?source=r%20health), 20 Agustus 2010, pk. 05.15.
- Utami, P.M. (2005). *Uji Stabilitas Sediaan Mikroemulsi Menggunakan Hidrolisat Pati (DE 35-40) sebagai Stabilizer*. Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA UI. Depok.
- Wade, A., & P.J Weller. (1994). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth Edition. The Pharmaceutical Press. London.
- Wasiatmadja, S.M. (1997). *Penuntun Ilmu Kosmetik Medik*. UI Press. Jakarta : 291-295.
- Wilkinson, J.B & Moore, R.J. (1982). *Harry's Cosmeticology*. Seventh Edition. Chemical Publishing Company. New York. :632-637.
- Wilmana, P.F. (1995). *Analgesik - Antipiretik Analgesik Anti-Inflamasi Steroid dan Obat Piri*. Dalam: Ganiswarna, S.G. (ed). *Farmakologi dan Terapi, edisi 4*. Jakarta : 207-218.



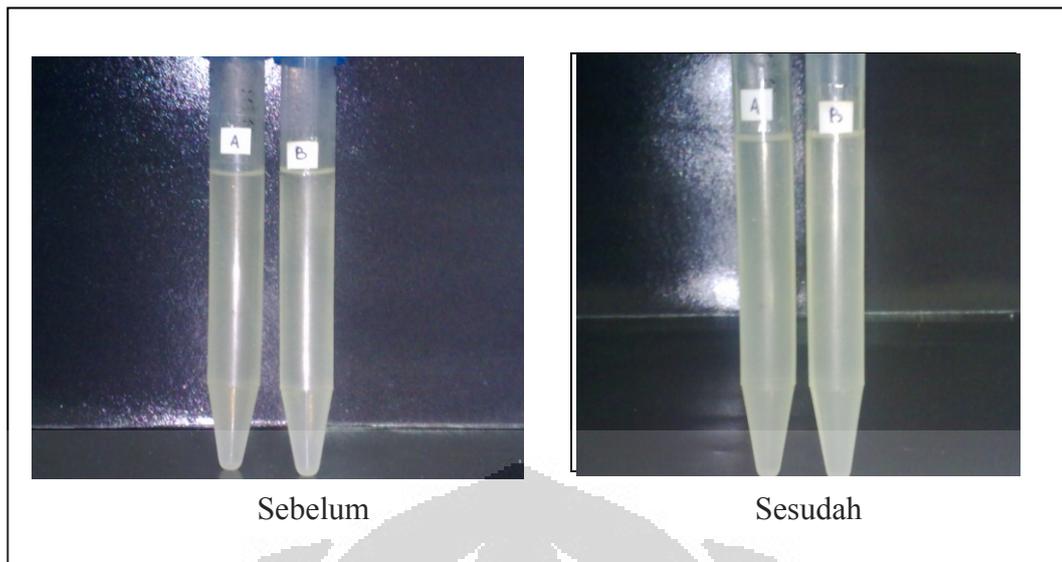
Gambar 4.1 Hasil pengamatan organoleptis sediaan mikroemulsi pada penyimpanan suhu kamar setiap 2 minggu selama 8 minggu



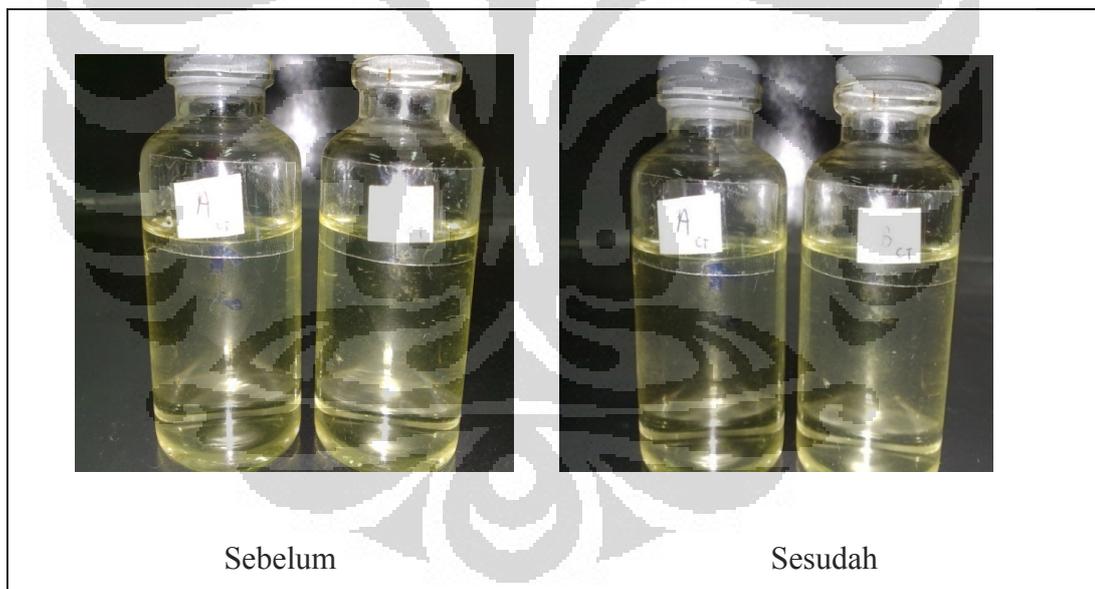
Gambar 4.2 Hasil pengamatan organoleptis sediaan mikroemulsi pada penyimpanan suhu hangat setiap 2 minggu selama 8 minggu



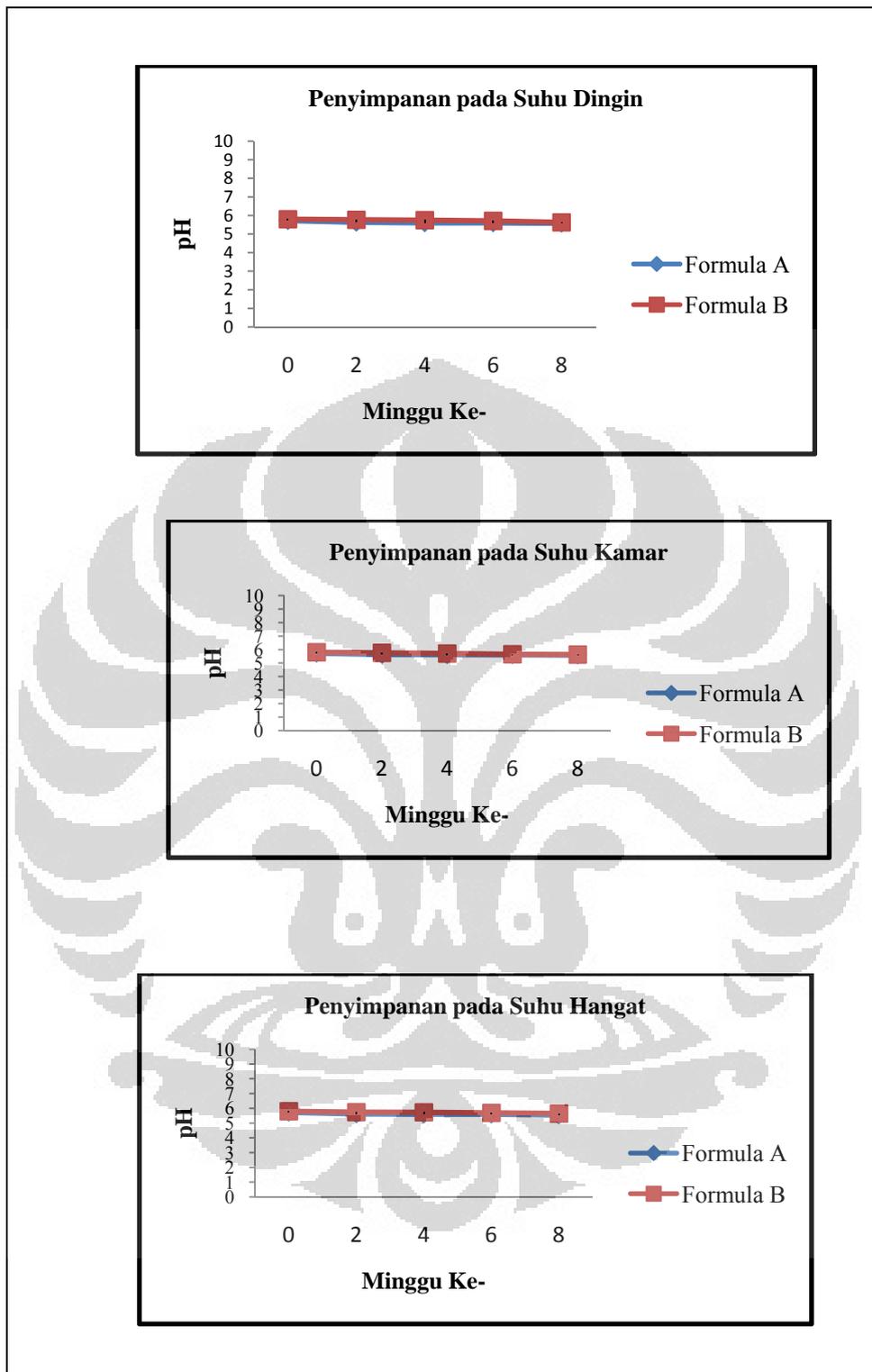
Gambar 4.3 Hasil pengamatan organoleptis sediaan mikroemulsi pada penyimpanan suhu dingin setiap 2 minggu selama 8 minggu



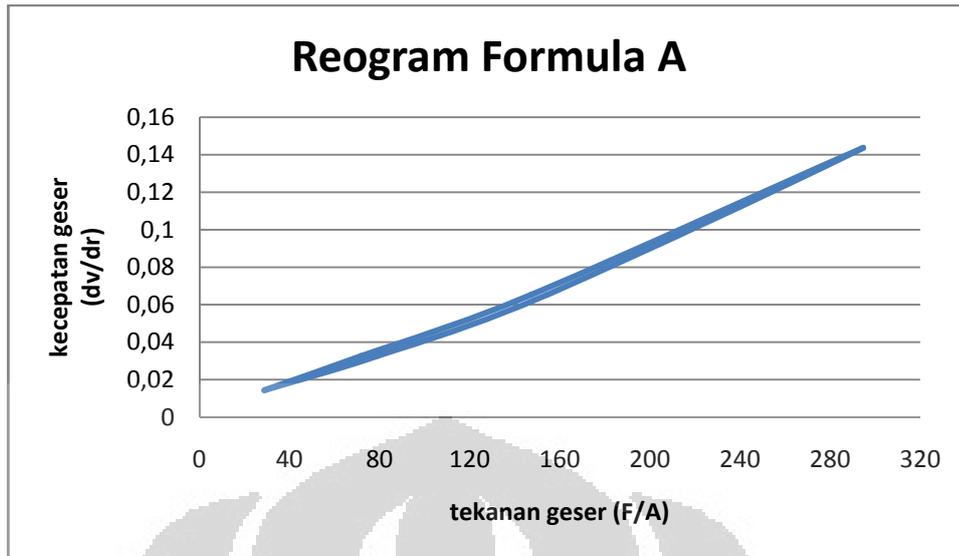
Gambar 4.4 Foto hasil pengamatan organoleptis sebelum dan sesudah uji sentrifugasi



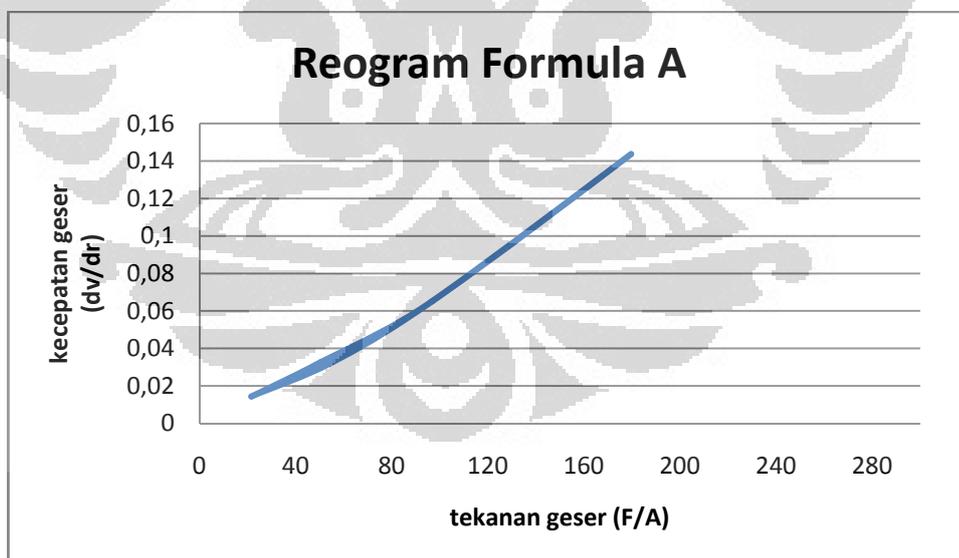
Gambar 4.5 Foto hasil pengamatan organoleptis sebelum dan sesudah *Cycling Test*



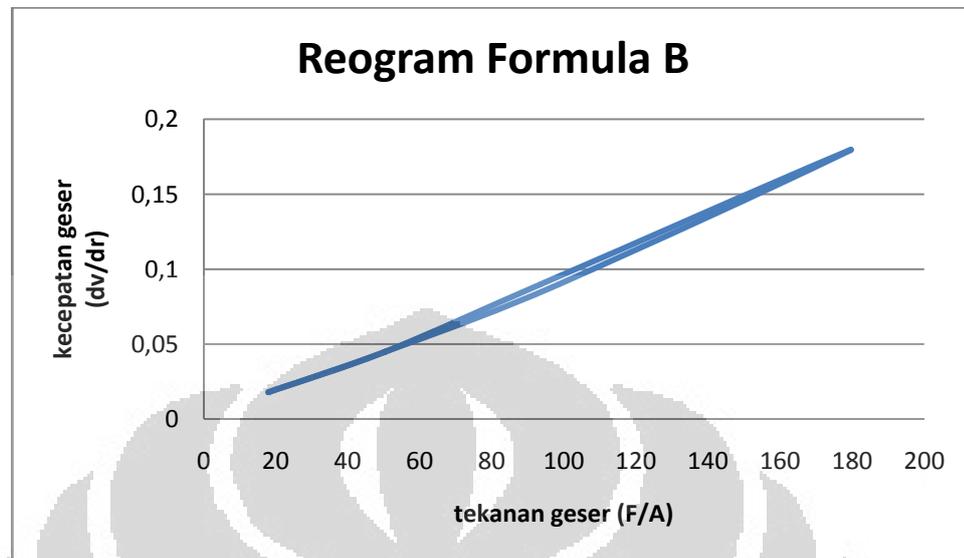
Gambar 4.6 Grafik hubungan waktu penyimpanan terhadap pH setiap minggu selama penyimpanan 8 minggu



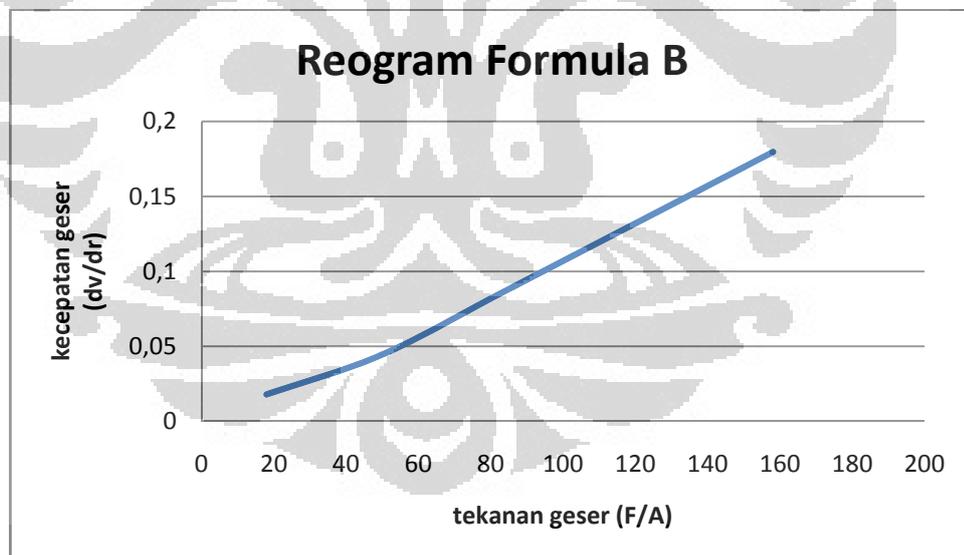
Gambar 4.7 Laju alir mikroemulsi formula A minggu ke-0



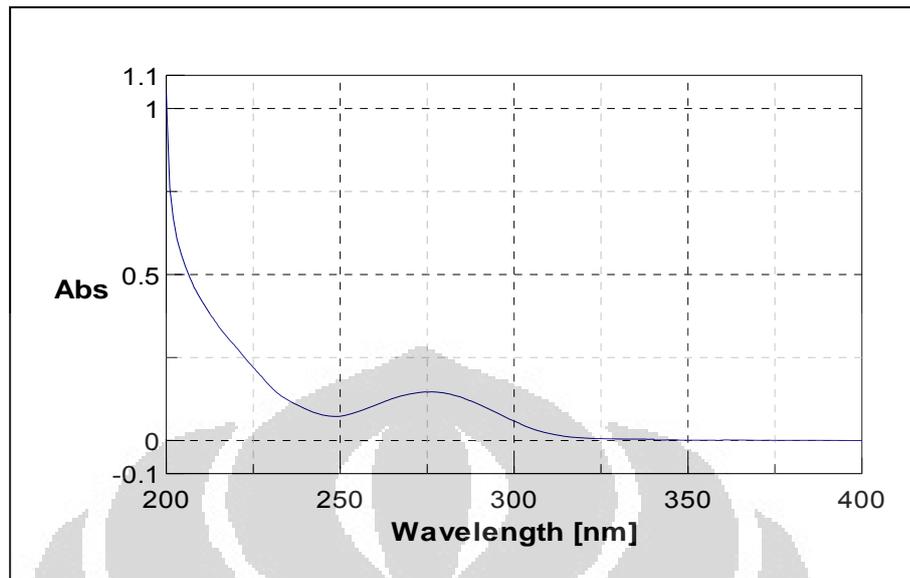
Gambar 4.8 Laju alir mikroemulsi formula A minggu ke-8



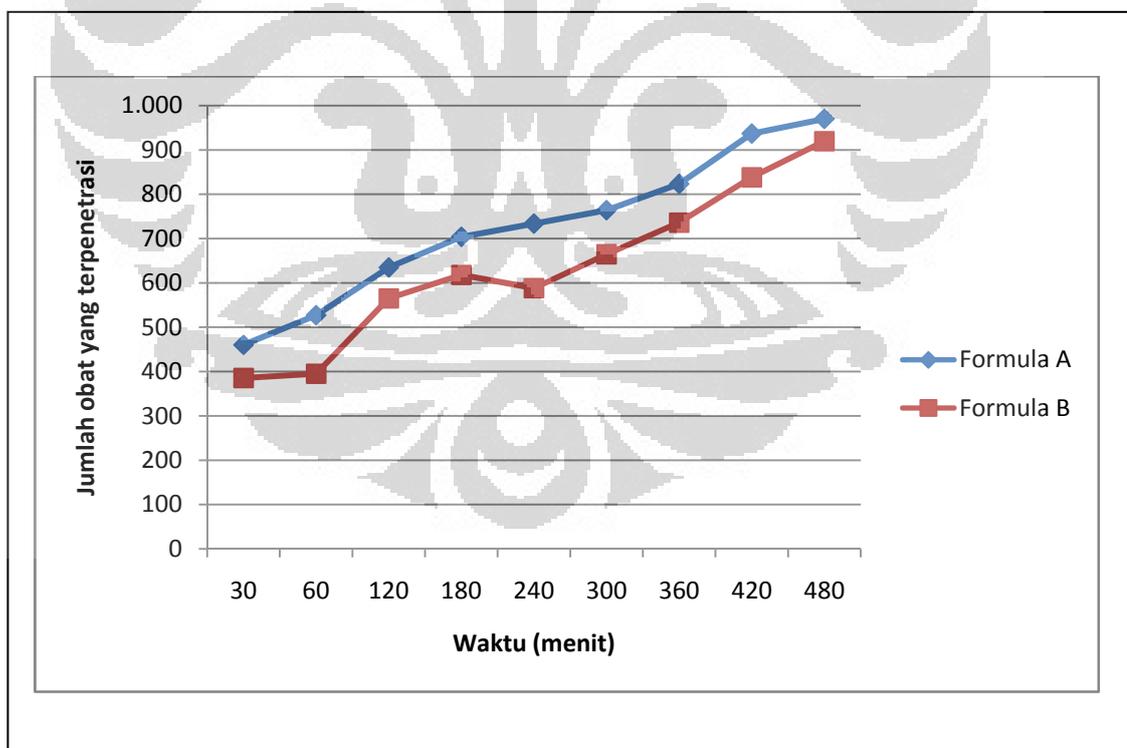
Gambar 4.9 Laju alir mikroemulsi formula B minggu ke-0



Gambar 4.10 Laju alir mikroemulsi formula B minggu ke-8



Gambar 4.11 Kurva serapan natrium diklofenak dalam buffer fosfat pH 7,4 pada λ 276,0 nm



Gambar 4.12. Hasil uji penetrasi formula A dan formula B dalam dapar fosfat pH 7,4 selama 8 jam

Tabel 4.1 Hasil sediaan mikroemulsi pada minggu ke-0

Sediaan	Warna	Bau	Kejernihan	pH	Bobot Jenis
Formula A	kuning	bau khas	jernih	5,72	1,0522 g/ml
Formula B	kuning	bau khas	jernih	5,80	1,0513 g/ml

Tabel 4.2 Hasil pengamatan organoleptis sediaan ,mikroemulsi pada suhu kamar setiap 2 minggu selama penyimpanan 8 minggu

Minggu ke-	Formula A			Formula B		
	Warna	Bau	Kejernihan	Warna	Bau	Kejernihan
0	kuning	bau khas	jernih	kuning	bau khas	jernih
2	kuning	bau khas	jernih	kuning	bau khas	jernih
4	kuning	bau khas	jernih	kuning	bau khas	jernih
6	kuning	bau khas	jernih	kuning	bau khas	jernih
8	kuning	bau khas	jernih	kuning	bau khas	jernih

Tabel 4.3 Hasil pengamatan organoleptis sediaan mikroemulsi pada suhu tinggi setiap 2 minggu selama penyimpanan 8 minggu

Minggu ke-	Formula A			Formula B		
	Warna	Bau	Kejernihan	Warna	Bau	Kejernihan
0	kuning	bau khas	jernih	kuning	bau khas	jernih
2	kuning	bau khas	jernih	kuning	bau khas	jernih
4	kuning	bau khas	jernih	kuning	bau khas	jernih
6	kuning	bau khas	jernih	kuning	bau khas	jernih
8	kuning	bau khas	jernih	kuning	bau khas	jernih

Tabel 4.4 Hasil pengamatan organoleptis sediaan mikroemulsi pada suhu rendah setiap 2 minggu selama penyimpanan 8 minggu

Minggu ke-	Formula A			Formula B		
	Warna	Bau	Kejernihan	Warna	Bau	Kejernihan
0	kuning	bau khas	jernih	kuning	bau khas	jernih
2	kuning	bau khas	jernih	kuning	bau khas	jernih
4	kuning	bau khas	jernih	kuning	bau khas	jernih
6	kuning	bau khas	jernih	kuning	bau khas	jernih
8	kuning	bau khas	jernih	kuning	bau khas	jernih

Tabel 4.5 Hasil pengukuran pH sediaan mikroemulsi pada suhu kamar ($29^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$), suhu hangat ($40^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$), dan suhu dingin ($4^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 8 minggu

pH	Suhu Penyimpanan					
	Suhu Kamar		Suhu Hangat		Suhu Dingin	
	Formula A	Formula B	Formula A	Formula B	Formula A	Formula B
0	5,72	5,80	5,72	5,80	5,72	5,80
2	5,63	5,76	5,61	5,74	5,63	5,77
4	5,62	5,71	5,60	5,73	5,60	5,75
6	5,61	5,65	5,60	5,69	5,60	5,71
8	5,59	5,63	5,54	5,65	5,58	5,63

Tabel 4.6 Hasil pengukuran tegangan permukaan sediaan mikroemulsi pada suhu kamar ($29^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$) setiap 2 minggu selama 8 minggu

Tegangan Antarmuka	Formula A (dyne/cm)	Formula B (dyne/cm)
Minggu ke- 0	41,58	38,49
2	41,61	39,42
4	41,40	38,22
6	41,46	38,14
8	41,46	38,12

Tabel 4.7 Hasil pengukuran viskositas mikroemulsi VCO pada minggu ke-0

Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (f)	Viskositas $N = dr \times f$	Shearing Stress (F/A) $dr \times 7,187$	Rate of Share (dv/dr) $F/A \times 1/n$
2	4,0	500	2000	28,7480	0,0143
5	10,0	200	2000	71,8700	0,0359
10	20,5	100	2050	147,3340	0,0718
20	41,0	50	2050	294,6670	0,1437
20	41,0	50	2050	294,6670	0,1437
10	21,0	100	2100	150,9270	0,0718
5	10,5	200	2100	75,4635	0,0359
2	4,0	500	2000	28,7480	0,0143

Tabel 4.8 Hasil pengukuran viskositas mikroemulsi VCO pada minggu ke-8

Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (f)	Viskositas $N = dr \times f$	Shearing Stress (F/A) $dr \times 7,187$	Rate of Share (dv/dr) $F/A \times 1/n$
2	3,0	500	1500	21,5610	0,0143
5	7,0	200	1400	50,3090	0,0359
10	13,5	100	1350	97,0245	0,0718
20	25,0	50	1250	179,6750	0,1437
20	25,0	50	1250	179,6750	0,1437
10	13,5	100	1350	96,0245	0,0711
5	7,5	200	1500	53,9025	0,0359
2	3,0	500	1500	21,5610	0,0143

Tabel 4.9 Hasil pengukuran viskositas mikroemulsi isopropil laurat pada minggu ke-0

Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (f)	Viskositas N = dr x f	Shearing Stress (F/A) dr x 7,187	Rate of Share (dv/dr) F/A x 1/n
2	3,0	400	1200	21,5610	0,0179
5	7,0	160	1120	50,3090	0,0450
10	13,0	80	1040	93,4310	0,0899
20	25	40	1000	179,6750	0,1796
20	25,5	40	1020	183,2685	0,1796
10	13,5	80	1080	97,0245	0,0899
5	7,0	160	1120	50,3090	0,0450
2	3,0	400	1200	21,5610	0,0179

Tabel 4.10 Hasil pengukuran viskositas mikroemulsi isopropil laurat pada minggu ke-8

Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (f)	Viskositas N = dr x f	Shearing Stress (F/A) dr x 7,187	Rate of Share (dv/dr) F/A x 1/n
2	2,5	400	1000	17,9675	0,0179
5	6,0	160	960	43,1220	0,0450
10	12,0	80	960	86,2440	0,0899
20	22,0	40	880	158,1140	0,1795
20	22,0	40	880	15,1140	0,1795
10	12,0	80	960	86,2440	0,0899
5	6,0	160	960	43,1220	0,0450
2	2,5	400	1000	17,9675	0,0179

Tabel 4.11 Data serapan natrium diklofenak dalam medium dapar fosfat pH 7,4 pada λ 276,0 nm

Konsentrasi (ppm)	Serapan
1,05	0,0316
3,15	0,0896
5,25	0,1464
7,35	0,2051
10,5	0,2775
12,6	0,5471
14,7	0,4062

Perhitungan menggunakan persamaan regresi linier :

$$a = 0,0027$$

$$b = 0,0285$$

$$r = 0,9994$$

Persaan regresi linier :

$$y = 0,0027 + 0,0285 x$$

Tabel 4.12 Data absorpsi uji penetrasi natrium diklofenak dalam larutan buffer fosfat pH 7,4

Menit Ke-	Formula A			Formula B		
	A1	A2	A3	B1	B2	B3
30	0,0937	0,0847	0,1084	0,0824	0,0846	0,0822
60	0,1025	0,1023	0,1349	0,0830	0,0884	0,0841
120	0,1173	0,1364	0,1455	0,1383	0,1339	0,1023
180	0,1322	0,1418	0,1672	0,1386	0,1402	0,1164
240	0,1346	0,1452	0,1790	0,1166	0,1181	0,1418
300	0,1422	0,1621	0,1822	0,1391	0,1399	0,1452
360	0,1409	0,1757	0,2004	0,1557	0,1565	0,1621
420	0,1897	0,1923	0,2127	0,1786	0,1787	0,1757
480	0,1869	0,2165	0,2218	0,1987	0,1993	0,1985

Tabel 4.13 Hasil uji penetrasi natrium diklofenak dalam larutan daparbfosfat pH 7,4

Menit	Formula A ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Formula B ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
	(Rata-rata jumlah obat yang terpenetrasi selama 8 jam \pm %KV)	(Rata-rata jumlah obat yang terpenetrasi selama 8 jam \pm %KV)
30	460,3595 \pm 12,9681	385,6479 \pm 14,0259
60	527,0002 \pm 10,1365	395,1302 \pm 3,2911
120	624,7361 \pm 11,04	585,1558 \pm 9,4017
180	703,8599 \pm 11,2375	618,0454 \pm 8,7378
240	733,8602 \pm 9,1405	588,3954 \pm 8,3333
300	764,1115 \pm 7,0308	664,5667 \pm 2,2259
360	813,4304 \pm 9,2250	746,0637 \pm 2,2788
420	936,9196 \pm 6,4102	838,3223 \pm 1,2546
480	969,6822 \pm 5,3533	929,8052 \pm 1,6524

Lampiran 1. Cara perhitungan bobot jenis

Bobot jenis *Virgin Coconut Oil* (VCO) diukur dengan menggunakan persamaan :

$$\text{Bobot jenis} = \frac{A_2 - A}{A_1 - A} \times 1 \text{ g/ml}$$

A = Bobot piknometer kering (gram)

A1 = Bobot piknometer yang diisi dengan aquadest (gram)

A2 = Bobot piknometer yang diisi dengan isopropil laurat (gram)

Diketahui :

A = 14,2126 gram

A1 = 25,2664 gram

A2 = 24,2236 gram

$$\text{Bobot jenis } \textit{Virgin Coconut Oil} \text{ (VCO)} = \frac{24,2236 - 14,2126}{25,2664 - 14,2126} \times 1 \text{ g/ml}$$

$$\text{Bobot jenis } \textit{Virgin Coconut Oil} \text{ (VCO)} = 0,9056 \text{ g/ml}$$

Lampiran 2. Perhitungan tegangan permukaan *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan tegangan antarmula vco-air

Tegangan permukaan vco dihitung dengan persamaan :

$$S = P \times F$$

S = angka yang absolute (dyne/cm)

P = angka yang ditunjukkan alat (dyne/cm)

F = faktor koreksi

$$F = 0,7250 + \sqrt{\frac{0,01452}{c^2(D-d)}} + 0,04534 - \frac{1,679x r}{R}$$

F = faktor koreksi

R = jari-jari cincin = 1 cm

r = jari-jari kawat cincin = 0,007 inchi = 0,01778 cm

P = angka yang ditunjukkan alat

D = berat jenis fase yang di bawah

d = berat jenis fase yang di atas

c = keliling cincin = $2 \pi r = 2 \times 3,14 \times 1 = 6,28$

$$F = 0,7250 + \sqrt{\frac{0,01452}{6,28^2(1-0,9056)}} + 0,04534 - \frac{1,679x 0,01778}{1}$$

$$F = 1,0130$$

Faktor koreksi untuk vco adalah 1,0130

Perhitungan tegangan permukaan vco

$$P = 37,7 \text{ dyne/cm}$$

$$S = P \times F$$

$$S = 38,1 \times 1,0130$$

$$S = 38,19 \text{ dyne/cm}$$

Tegangan antarmuka vco-air diukur dengan persamaan

$$S = P \times F$$

S = angka yang absolute (dyne/cm)

P = angka yang ditunjukkan alat (dyne/cm)

F = faktor koreksi

$$P = 17,3 \text{ dyne/cm}$$

$$F = 1,0130$$

$$S = P \times F$$

$$S = 17,3 \times 1,0130$$

$$S = 17,52 \text{ dyne/cm}$$

Perhitungan koefisien sebar vco

$$S = \gamma_S - \gamma_L - \gamma_{LS}$$

γ_S = tegangan permukaan cairan yang menyebar (air)

γ_L = tegangan permukaan cairan sebar

γ_{LS} = tegangan antarmuka antara kedua cairan tersebut

$$S = \gamma_S - \gamma_L - \gamma_{LS}$$

$$\gamma_S \text{ (aquadest)} = 70,71 \text{ dyne/cm}$$

$$\gamma_L \text{ (vco)} = 38,19 \text{ dyne/cm}$$

$$\gamma_{LS} \text{ (vco-air)} = 17,52$$

$$S = \gamma_S - \gamma_L - \gamma_{LS}$$

$$S = 70,71 - 38,19 - 17,52$$

$$S = 15,0 \text{ dyne/cm}$$

Lampiran 3. Perhitungan tegangan permukaan isopropil laurat dan tegangan antarmula isopropil laurat-air

Tegangan permukaan isopropil laurat dihitung dengan persamaan :

$$S = P \times F$$

S = angka yang absolute (dyne/cm)

P = angka yang ditunjukkan alat (dyne/cm)

F = faktor koreksi

$$F = 0,7250 + \sqrt{\frac{0,01452}{c^2(D-d)}} + 0,04534 - \frac{1,679 \times r}{R}$$

F = faktor koreksi

R = jari-jari cincin = 1 cm

r = jari-jari kawat cincin = 0,007 inchi = 0,01778 cm

P = angka yang ditunjukkan alat

D = berat jenis fase yang di bawah

d = berat jenis fase yang di atas

c = keliling cincin = $2 \pi r = 2 \times 3,14 \times 1 = 6,28$

$$F = 0,7250 + \sqrt{\frac{0,01452}{6,28^2(1-0,8866)}} + 0,04534 - \frac{1,679 \times 0,01778}{1}$$

$$F = 0,9712$$

Faktor koreksi untuk isopropil laurat adalah 0,9721

Perhitungan tegangan permukaan vco

$$P = 34,2 \text{ dyne/cm}$$

$$S = P \times F$$

$$S = 34,2 \times 0,9712$$

$$S = 33,22 \text{ dyne/cm}$$

Tegangan antarmuka isopropil laurat-air diukur dengan persamaan

$$S = P \times F$$

S = angka yang absolute (dyne/cm)

P = angka yang ditunjukkan alat (dyne/cm)

F = faktor koreksi

$$P = 13,9 \text{ dyne/cm}$$

$$F = 0,9712$$

$$S = P \times F$$

$$S = 13,9 \times 0,9712$$

$$S = 13,50 \text{ dyne/cm}$$

Perhitungan koefisien sebar isopropil laurat

$$S = \gamma_S - \gamma_L - \gamma_{LS}$$

γ_S = tegangan permukaan cairan yang menyebar (air)

γ_L = tegangan permukaan cairan sebar

γ_{LS} = tegangan antarmuka antara kedua cairan tersebut

$$S = \gamma_S - \gamma_L - \gamma_{LS}$$

$$\gamma_S \text{ (aquadest)} = 70,71 \text{ dyne/cm}$$

$$\gamma_L \text{ (isopropil laurat)} = 34,2 \text{ dyne/cm}$$

$$\gamma_{LS} \text{ (isopropil laurat-air)} = 13,05 \text{ dyne/cm}$$

$$S = \gamma_S - \gamma_L - \gamma_{LS}$$

$$S = 70,71 - 34,2 - 13,50$$

$$S = 23,01 \text{ dyne/cm}$$

Lampiran 4. Perhitungan jumlah penetrasi obat pada menit ke-120

$$Y = 0,0027 + 0,0285x$$

$$\text{Absorbansi pada menit ke-120 (y)} = 0,1173$$

$$X = (y - 0,0027) / 0,0285$$

$$= 4,0210 \mu\text{g/ml}$$

$$\text{Faktor pengenceran (FP)} = 10 \text{ (volume sampling 0,5 ml dalam labu ukur 5 ml)}$$

$$\begin{aligned} \text{Jumlah berpenetrasi} &= X \times \text{FP} \\ &= 4,0210 \times 10 \\ &= 40,210 \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

$$\text{Koreksi pada menit sebelumnya} = (\text{volume sampling} / \text{volume sel}) \times \text{jumlah berpenetrasi} + \text{koreksi pada jam sebelumnya}$$

$$\text{Koreksi pada menit ke- 60} = 0$$

$$\begin{aligned} \text{Koreksi pada menit ke-120} &= (0,5/15) \times 40,210 \\ &= 1,3403 \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Jumlah berpenetrasi terkoreksi} &= \text{Jumlah berpenetrasi} + \text{koreksi} \\ &= 40,210 + 1,3403 \\ &= 41,5503 \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

$$\text{Jumlah berpenetrasi} = \frac{\text{terdifusi koreksi} \times (\text{volume sel} : \text{volume sampling})}{\text{luas membran}}$$

$$= \frac{41,5503 \times (15:0,5)}{2,27}$$

$$= 549,1229 \mu\text{g/ cm}^2$$

Lampiran 5. Jumlah fluks natrium diklofenak

Kecepatan penetrasi natrium diklofenak dihitung dengan rumus

$$J = \frac{Q}{AT}$$

Dimana J = kecepatan penetrasi natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

Q = jumlah natrium diklofenak yang terpenetrasi (μg)

A = luas membran (cm^2)

T = waktu (jam)

Diketahui

$$Q/A = 969,6822 \pm 5,3533 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{jam}^{-1}$$

$$Q/A1 = 834,8788 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{jam}^{-1}$$

$$Q/A2 = 1024,4688 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{jam}^{-1}$$

$$Q/A3 = 1049,8635 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{jam}^{-1}$$

$$T = 8 \text{ jam}$$

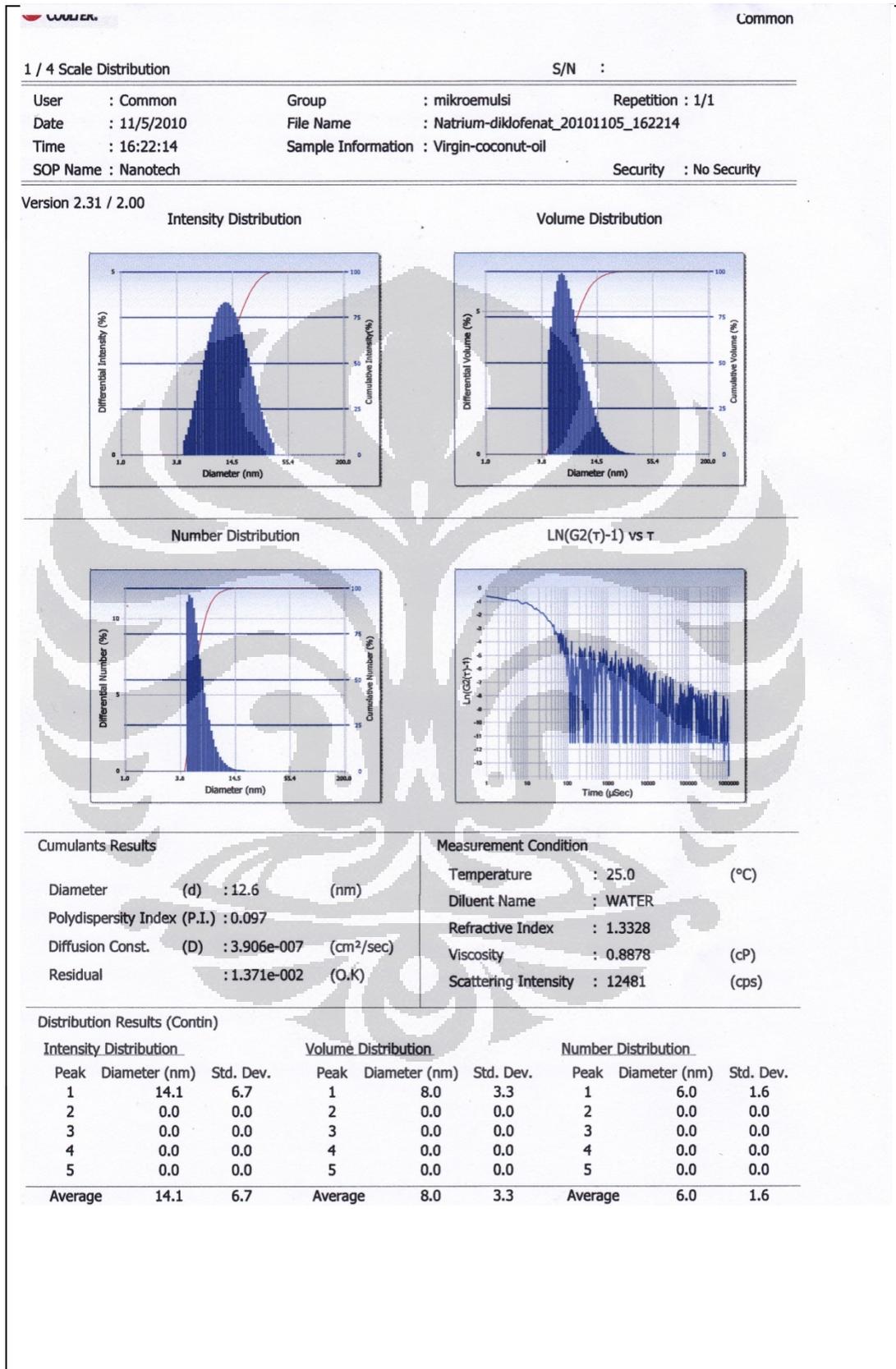
$$J1 = \frac{834,8788}{8} = 104,3394 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{jam}^{-1}$$

$$J2 = \frac{1024,4688}{8} = 128,0586 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{jam}^{-1}$$

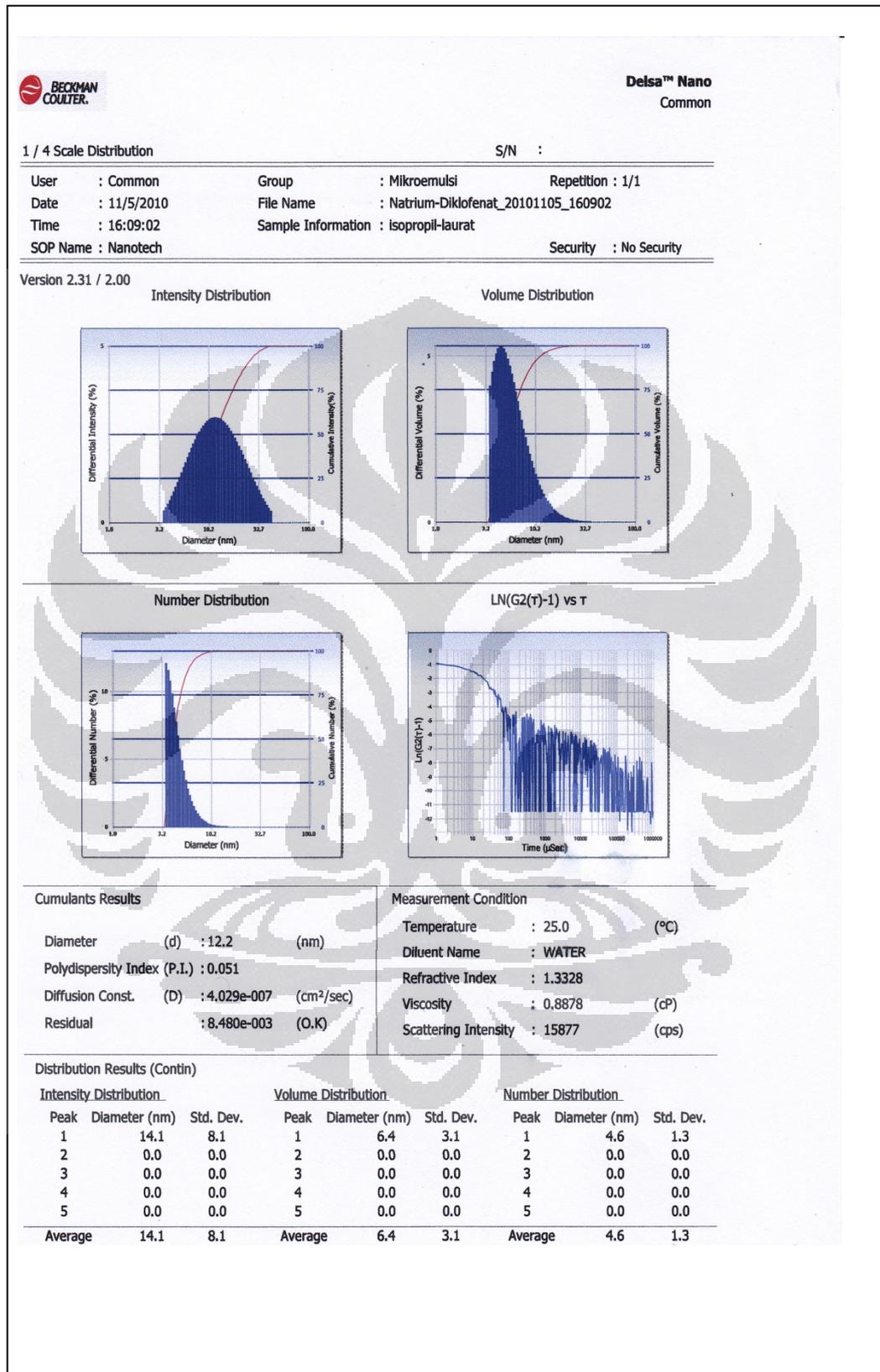
$$J3 = \frac{1049,8635}{8} = 131,2329 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{jam}^{-1}$$

$$J \text{ rata-rata} = 121,2271 \pm 10,0226 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{jam}^{-1}$$

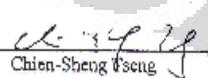
Jadi, jumlah fluks natrium diklofenak dalam formula A adalah $121,2271 \pm 10,0226 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{jam}^{-1}$

Lampiran 6. Data ukuran partikel mikroemulsi *Virgin Coconut Oil* (VCO)

Lampiran 7. Data ukuran partikel mikroemulsi isopropil laurat



Lampiran 8. Sertifikat analisis natrium diklofenak

YUNG ZIP CHEMICAL IND. CO., LTD. 59 Yu Shih Road Yungli Industrial District Taichung, Taiwan, 437 R. O. C. TEL: 886-4-26810780, 26511344 FAX: 886-4-26812911		
CERTIFICATE OF ANALYSIS		
<u>Diclofenac Sodium</u>		
Lot No.: DCSC60151	Mfg. Date: Jul. 09, 2009	
Analysis Following: USP 32	Exp. Date: Jul. 08, 2012	
ITEMS	SPECIFICATIONS	RESULTS
Description	A white to pale yellowish-white crystals or crystalline powder.	A white crystalline powder
Identification:		
IR spectrum	Conformed to working standard	Conformed
HPLC	Conformed to working standard	Conformed
Sodium Test	An intense yellow color to a nonluminous flame	Conformed
Clarity of solution	Not more than 0.050	0.012
Clarity of Solution	Conformed	Conformed
pH	Between 7.0 and 8.5	7.4
Loss on drying	Not more than 0.5 %	0.04 %
Heavy metals	Not more than 10 ppm	< 10 ppm
Chromatographic purity	Not more than 0.2 % Diclofenac related compound A Not more than 0.1 % Individual impurity Not more than 0.5 % Total impurity	None Detected None Detected None Detected
Assay	99.0 % to 101.0 % (dried basis)	100.2 %
Residual solvent (Ethyl acetate)	Not more than 50 ppm	30 ppm
Conclusion : Passed		
 Chien-Sheng Tseng		 Date

Lampiran 9. Sertifikat analisa isopropil laurat



LEMBAGA ILMU PENGETAHUAN INDONESIA
PUSAT PENELITIAN KIMIA
INDONESIAN INSTITUTE OF SCIENCES
RESEARCH CENTRE FOR CHEMISTRY

LIPI

PROSES PEMBUATAN IPL
(Iso Profil Laurat) 1 : 5 (mol)

1. **Prinsip :**
 Esterifikasi asam lemak (as-laurat) dan alcohol (Isopropanol) dengan katalis H_2SO_4 .
 Perbandingan mol 1 : 5 (as. Laurat : Isopropanol).
2. **Bahan :**
 - Isopropanol : BM 60,1 gram/mol → 300,5 gram
 - Asam Laurat : 201,31 gram/mol → 201,31 gram
 - Katalis H_2SO_4 : 1% dari berat total
3. **Alat :**
 - Labu leher 3
 - Thermometer
 - Kondensor
 - Magnetic stirrer
 - Corong pisah
 - Beaker glass
 - Timbangan analitik
 - Spetula
 - Pipet volume
4. **Cara Kerja :**

Asam laurat dipanaskan sampai larut ($1\ 70-80^{\circ}C$)

↓

(Isopropanol + H_2SO_4 pekat) diteteskan perlahan-lahan

↓

Diaduk selama 4 jam

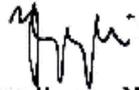
↓

IPL yang terbentuk dievaporasi

↓

IPL

Serpong, 20 Oktober 2010



Dr. Agus Haryono, M.Eng
NIP. 196902211989021001

Bandung : Jl. Clalit - Sangkuriang, Bandung 40135, Telp. (022) 2503061, 2507345, 2507769, Fax. (022) 2507772, 2503240
 Serpong : Kawasan Puspiptek, Serpong 16310, Telp. (021) 7560929, Fax. (021) 7560549

Lampiran 10. Hasil analisa VCO



UNIVERSITAS GADJAH MADA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
LABORATORIUM KIMIA ORGANIK
 Sekip Utara, Yogyakarta 55281, telp. 0274-545188 ext 120, 902122, fax. 0274 545188

No : 999/Ins/XB/2005
 Lampiran : lampiran 1 berdel
 Hal : Hasil analisis sampel *virgin coconut oil*

Kepada Yth : Tiara Rizqi N
 Jl. Kuliwang Km 8,5 No 35
 Yogyakarta

Dengan hormat,
 Berikut kami sampaikan hasil analisis sampel *virgin coconut oil* yang ditrimakan.

1. Metode analisis :

- Alat Analisis kuantitatif menggunakan alat Gas Kromatografi-Spektrometri Massa (GC-MS, Shimadzu QP5000), Kolom : CP-sil 5 CB, 20 m, sedangkan analisis kuantitatif menggunakan alat Gas Kromatografi (GC, HP 5870 Seri II) dengan kolom (CP-sil 5 CB, 50 m, dan detektor FID
- Minyak kelapa merupakan senyawa yang tidak volatil sehingga untuk menganalisis kandungan asam lemak yang ada dilakukan reaksi esterifikasi menggunakan metanol dan HCl sebagai katalis asam. Hasil ester yang diperoleh diinjeksikan pada alat GC-MS. Asam lemak yang ada setara dengan ester yang didapat dari GC-MS.

2. Hasil Analisis:

No	Waktu Retensi (GC (menit))	Asam lemak dalam bentuk ester	Persentase relatif (%) pada sampel
1.	4,17	Asam kaproat	1,21
2.	6,56	Asam kaprilat	2,34
3.	8,50	Asam kaprat	9,03
4.	11,02	Asam laurat	51,77
5.	14,31	Asam mirisat	14,54
6.	20,05	Asam palmitat	5,33
7.	27,61	Asam linoleat	0,53
8.	27,98	Asam oleat	3,87
9.	29,28	Asam stearat	1,38

Atas kerjasamanya disampaikan terima kasih.

Yogyakarta, 23 November 2005
 Laboratorium Kimia Organik FMIPA-UGM


Robby Noor Cahyono, S.Si.
 NIP. 132.310.469

Lampiran 11. Sertifikat analisa Tween 80

HASIL PEMERIKSAAN

PT. BRATACO

Nama Bahan : Tween 80
 Batch : J 0778/09 (980002)
 Ex : Aoki
 Grade : farmasi
 F.O : 08-2010

Jenis pemeriksaan	Persyaratan FI IV	Hasil
Pembarian	Cairan kental, jernih, berwarna kuning muda hingga kekuningan, berbau khas lemak	cairan kuning muda jernih, bau khas lemak
Kelarutan	Larut dalam air, dalam standar 95% dalam etil asetat R, tidak larut dalam minyak mineral	sesuai
Identifikasi	Menurut cara identifikasi pada FI ed IV	sesuai
pH	6 - 8	7,0
Bobot jenis	1,06 g/ml - 1,09 g/ml	1,067
Indeks Bias		1,475
Bilangan asam	Tidak lebih dari 2,2	0,3
Dilangan sabun	45,55	50,44

Kesimpulan : Memenuhi syarat

Pemeriksa : 
 Nur Komarawati
 Analis


 Apoteker
 S.I.K. 3530/3